



Señora

Edna Marcela Ramirez Orozco

Directora de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

E.

S.

D.

Referencia: Solicitud de Patente de Invención denominada “**SENSOR Y SISTEMA DE DETECCIÓN**”

Asunto: Respuesta al Requerimiento No. 2650 del 21 de febrero de 2023

Expediente No. **NC2019/0014758**

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. 2650 del 21 de febrero de 2023 bajo los siguientes términos:

1. De la solicitud de patente

1.1. Título

El examinador objeta el título de la solicitud, argumentando que el mismo no refleja adecuadamente la materia comprendida en las reivindicaciones. Con el fin de subsanar la objeción del examinador, y en vista de las modificaciones incluidas en el nuevo capítulo



reivindicatorio adjunto, se modifica el título para recitar: “SENSOR Y SISTEMA DE DETECCIÓN DE ÁCIDOS NUCLEICOS”

1.2. Reivindicaciones

El examinador objeta la claridad del capítulo reivindicatorio, argumentando lo siguiente:

“Esta oficina informa que, el capítulo reivindicatorio no es conciso porque comprende cuatro reivindicaciones independientes en la categoría de producto, algunas de las cuales podrían presentarse como reivindicaciones dependientes porque comprenden características técnicas que se superponen. Se le recuerda al solicitante que, por categoría inventiva de producto, es recomendable presentar solamente una reivindicación independiente y las demás, si son verdaderas modalidades, se sugiere presentarlas como reivindicaciones dependientes.

Las reivindicaciones 1, 6 y 12 no son claras porque mencionan un canal modulable que comprende un polímero de ácido nucleico conectado eléctricamente a los dos electrodos, por lo que no es claro cuál de los dos elementos (el canal modulable o el ácido nucleico) está conectado eléctricamente a los dos electrodos. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.

Las reivindicaciones 2, 5, 13 y 15 no son claras porque comprenden múltiples características opcionales por cada reivindicación, las cuales no limitan el alcance de la invención e impiden determinar con exactitud la materia que se desea proteger. Se sugiere incluir cada característica opcional en una reivindicación dependiente.

Las reivindicaciones 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 13 y 14 no son claras porque incluyen



los términos “aproximadamente” y “al menos”, que son imprecisos y no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlos por términos precisos o rangos concretos.

La reivindicación 5 no es clara porque menciona que el sensor comprende “(...) una polimerasa unida al sustrato, opcionalmente que comprende adicionalmente un sistema fluídico para introducir un reactivo en el polímero de ácido nucleico (...)”, lo que es incoherente porque pareciera dar a entender que la polimerasa comprende un sistema fluídico. Se sugiere realizar las correcciones pertinentes.

La reivindicación 14 no es clara porque la expresión “une un espacio entre medias” no tiene un significado conocido en el campo técnico y no es claro a qué se refiere. Se sugiere realizar las aclaraciones correspondientes. en la cadena conmutadora específica de nucleótido asociada”, que no corresponde a una etapa del método. Se sugiere realizar las modificaciones a que haya lugar.

El capítulo reivindicatorio no es claro porque carece de números de referencia. Se sugiere incluir 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, con el fin de hacer más fácil la comprensión de la materia reivindicada.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.”

En primer lugar, con el fin de subsanar las objeciones del examinador a la claridad del capítulo, el solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se han hecho las siguientes correcciones y modificaciones:



Las reivindicaciones independientes 1, 5 y 12 han sido debidamente modificadas subsanando los defectos de claridad traídos a colación por el examinador. Más específicamente, para subsanarse, se ha añadido lo siguiente: *“incluyendo el canal modulable conductor de electricidad un polímero de ácido nucleico parcialmente bicatenario modificado (16’) que está conectado eléctricamente a los dos electrodos”*.

En las reivindicaciones 2,5, 13 y 15 se han eliminado las características opcionales que no limitaban la invención, siendo ahora totalmente claras y concisas.

En la reivindicación 5 se ha subsanado la posible interpretación de que la polimerasa incluye el sistema elaídico, siendo ahora, la nueva reivindicación 5 clara.

La reivindicación 14, ya no menciona la expresión “une un espacio entre medias”, siendo la nueva reivindicación 14 plenamente clara.

En la reivindicación 15, se ha eliminado la expresión redundante y que no correspondía con una etapa de método, a saber, se ha eliminado: “se basa en la cadena conmutadora específica de nucleótido asociada”-

Se han añadido los números de referencia en paréntesis a todas y cada una de las reivindicaciones.

En cuanto a las reivindicaciones independientes de producto, y el solicitante respetuosamente discrepa. Reformular las reivindicaciones independientes a reivindicaciones de dependientes sería contraproducente para la protección deseada por el solicitante, siendo, además, innecesario ya que se trata de productos interrelacionados que ocupan la excepción necesaria tanto en las directrices de la EPO [Interrelated products F.IV.3.2 [3.2 Number of independent claims \(epo.org\)](https://www.epo.org/claims/epo-org)] como en el Manual Andino de Patentes (página 132).



“Ahora bien, cuando la invención se realiza en un entorno informático distribuido o involucra productos interrelacionados, puede ser necesario hacer referencia a las características específicas de las diferentes entidades y definir cómo interactúan para asegurar la presencia de todas las características esenciales, en lugar de hacer una mera referencia a otra reivindicación como en el modelo de redacción 2. En tales casos, también pueden permitirse otras reivindicaciones independientes de productos interrelacionados y sus métodos correspondientes.”
(Página 132, Manual Andino de Patentes).

El solicitante quiere, además, hacer notar que una Patente con exactamente la misma cantidad de reivindicaciones de producto fue concedida por la Oficina Europea de Patentes (EPO) y por la Oficina Chilena de Patentes, entre otras. Hacer depender las reivindicaciones de los productos interrelacionados repercutiría significativamente en la protección resultante de manera innecesaria, por lo tanto, las reivindicaciones de producto se mantienen en esta réplica.

2. Examen de Patentabilidad

2.1. Novedad

El examinador objeta la novedad del capítulo reivindicatorio a la luz de las enseñanzas de los documentos WO2010/132727 (en adelante D1), WO2014/182630 (en adelante D2) y WO2017/189930 (en adelante D3), al respecto el solicitante hace las siguientes aclaraciones y observaciones:

El documento del estado de la técnica localizado y catalogado como D3 (Publicación WO N° 2017/189930) representa claramente el estado de la técnica más próximo a la solución reivindicada por la reivindicación 1.

Más específicamente, D3 no divulga ni describe un canal eléctricamente conductor modulable.



En contrapartida, D3 menciona que los electrodos pueden incluir "extremos pegados" (párrafo [0203]) a los cuales se puede adherir una etiqueta de tunelización. Se observa en la Figura 2A de D3 que los extremos pegados tienen extremos libres y ninguno de ellos está conectado a ambos electrodos.

Además, en otra realización, D3 describe que una etiqueta de tunelización se une a un conjunto de nucleótidos y se introduce en un entorno fluido junto con una polimerasa u otra enzima, así como una cadena de ADN parcialmente extendida (párrafo [0205]). Cuando un nucleótido complementario se asocia con la cadena de ADN parcialmente extendida, la etiqueta unida atraviesa los dos electrodos, lo que resulta en el flujo de corriente entre ellos (párrafo [0205], Figura 2B y Figura 2C). Sin embargo, en esta realización, la etiqueta de tunelización no está unida a los electrodos, por lo que no es equivalente ni similar al canal eléctricamente conductor modulable propuesto por el Solicitante en las reivindicaciones independientes. Además, el documento D3 no divulga ni sugiere un polímero de ácido nucleico modificado, parcialmente bicatenario, que incluya dos cadenas de polinucleótidos parcialmente unidas entre sí, donde i) los enlazadores unen cada extremo de la primera cadena de polinucleótidos a uno de los dos electrodos, y también unen cada extremo de la segunda cadena de polinucleótidos a uno de los dos electrodos respectivos; o ii) los enlazadores unen cada extremo de la segunda cadena de polinucleótidos a uno de los dos electrodos respectivos.

El resto de los documentos del estado de la técnica localizados y catalogados como D1 [WO 2010/132727] y D2 [WO 2014/182630] tampoco describen la característica diferenciadora arriba mencionada, ni el uso de polimerasa, ni sugiere un detector configurado para detectar una respuesta cuando una cadena de conmutación se asocia con el sensor.

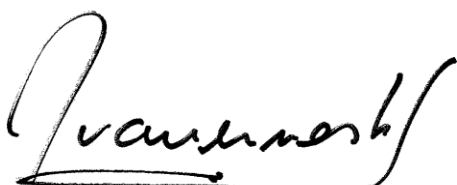
Por lo tanto, la nueva reivindicación 1 presenta novedad y actividad inventiva a la vista del estado de la técnica localizado (D1, D2 y D3). Las reivindicaciones independientes 8, 9, 12, 14 tal y como han sido modificadas son también inventivas por los mismos motivos mutatis mutandis.



3. Conclusiones

En consecuencia, por todas las razones aquí expuestas, el Solicitante respetuosamente considera subsanadas las objeciones con el nuevo conjunto de reivindicaciones y los argumentos ahora presentados. Por lo tanto, le pedimos amablemente al examinador que considere su opinión y 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.

REIVINDICACIONES

1. Un sensor (10), que comprende:
 - dos electrodos (12,14) que tienen un espacio entre ellos; y
 - un canal modulable conductor de electricidad (16) unido a los dos electrodos, incluyendo el canal modulable conductor de electricidad un polímero de ácido nucleico parcialmente bicatenario modificado (16') que está, conectado eléctricamente a los dos electrodos y uniendo el espacio entre los dos electrodos, incluyendo el polímero de ácido nucleico parcialmente bicatenario modificado:
 - dos cadenas polinucleotídicas (18,20) parcialmente unidas entre sí;
 - un hueco (22) en una primera cadena de las cadenas polinucleotídicas en el que faltan nucleótidos; y
 - una pluralidad de bases nucleotídicas (24) de una segunda cadena de las cadenas polinucleotídicas expuestas en el hueco en la primera de las cadenas polinucleotídicas,
- caracterizado porque comprende adicionalmente una polimerasa (38) unida al polímero de ácido nucleico parcialmente bicatenario modificado, y un detector (15) configurado para detectar una respuesta del polímero de ácido nucleico parcialmente bicatenario modificado cuando una cadena conmutadora (28), incluyendo una cadena de nucleótidos que incluye bases complementarias con al menos parte de la pluralidad de bases nucleotídicas (24) expuestas en el hueco (22), se asocia a parte de la pluralidad de bases nucleotídicas en el hueco (22).
2. El sensor (10) como se define en la reivindicación 1, ~~en el~~

~~que caracterizado porque~~ el hueco (22) tiene una longitud que varía de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 50 nm, ~~opcionalmente que comprende adicionalmente una polimerasa unida al polímero de ácido nucleico parcialmente bicatenario modificado.~~

5

3. El sensor (10) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, ~~en el que caracterizado porque~~:

10

i) enlazadores (26) unen respectivamente cada extremo de la primera de las cadenas polinucleotídicas (18) a un electrodo respectivo de los dos electrodos (12,14); o

ii) enlazadores (26) unen respectivamente cada extremo de la segunda de las cadenas polinucleotídicas (20) a un electrodo respectivo de los dos electrodos (12,14); o

iii) tanto i como ii.

15

4. El sensor (10) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, ~~en el que caracterizado porque al menos~~ una de la pluralidad de bases nucleotídicas expuestas en el hueco (22) es una base de guanina o

20

en el que cada una de la pluralidad de bases nucleotídicas expuestas en el hueco (22) es una base de guanina.

25

5. El sensor (10) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, ~~que comprende adicionalmente un detector para detectar una respuesta del polímero de ácido nucleico parcialmente bicatenario modificado, cuando una cadena conmutadora, incluyendo una cadena de nucleótidos~~

~~que incluye bases complementarias con al menos parte de la pluralidad de bases nucleotídicas expuestas en el hueco, se asocia a al menos parte de la pluralidad de bases nucleotídicas en el hueco, opcionalmente caracterizado por~~ **que** comprende adicionalmente:

- 5 un sustrato (13) que soporta los dos electrodos (12,14); y
una polimerasa unida al sustrato (13), ~~opcionalmente dicho sensor (10)~~
~~que comprende~~comprendiendo adicionalmente un sistema fluídico (17)
para introducir un reactivo en el polímero de ácido nucleico parcialmente
bicatenario modificado, ~~opcionalmente~~ en el que el reactivo incluye
10 nucleótidos marcados (30), incluyendo ~~al menos~~ uno de los nucleótidos
marcados (30):
un nucleótido (32);
una molécula de enlace (34) unida a un grupo fosfato del nucleótido (32);
y
15 una cadena conmutadora (28) unida a la molécula de enlace (34),
incluyendo la cadena conmutadora (28) una cadena de nucleótidos que incluye
bases complementarias con ~~al menos~~ parte de la pluralidad de bases
nucleotídicas expuestas en el hueco (22).

- 20 6. El sensor (10) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5,
~~caracterizado por~~ **que** comprende adicionalmente una pluralidad de otros
canales modulables conductores de electricidad (16) unidos a los dos electrodos
(12,14), incluyendo cada uno de los otros canales modulables conductores de
electricidad un polímero de ácido nucleico parcialmente bicatenario modificado
25 respectivo, que está conectado eléctricamente a los dos electrodos (12,14) y

uniendo el espacio entre los dos electrodos (12,14).

7. El sensor (10) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 ~~en el que~~ caracterizado porque, el canal modulable conductor de electricidad

5 (16) presenta:

uUna primera conductancia cuando la pluralidad de bases nucleotídicas se expone en el hueco (22); y

una segunda conductancia que es diferente de la primera conductancia cuando ~~al menos~~ parte de la pluralidad de bases nucleotídicas en el hueco (22)

10 se asocia a bases nucleotídicas complementarias.

8. Un nucleótido marcado (30), que comprende:

un nucleótido (32);

una molécula de enlace (34) unida a un grupo fosfato del nucleótido (32);

15 y

una cadena conmutadora (16) unida a la molécula de enlace, incluyendo la cadena conmutadora una cadena de nucleótidos que incluye bases complementarias con al menos parte de la pluralidad de bases nucleotídicas expuestas en el hueco (22) del sensor (10) de cualquiera de las reivindicaciones

20 1 a 7.

caracterizado porque la cadena conmutadora (28) se selecciona para cambiar la conductividad del polímero de ácido nucleico parcialmente bicatenario modificado que une los dos electrodos (12,14) del sensor (10) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, cuando la cadena conmutadora (28) se asocia a al menos parte de la pluralidad de bases

25

nucleotídicas expuestas en el hueco (22) del ácido nucleico parcialmente bicatenario modificado (16').

9. Un kit, que comprende:

5 un componente electrónico, que incluye:

un soporte; y

dos electrodos (12,14) dispuestos operativamente sobre el soporte y separados por un espacio; y

una solución polimérica, que incluye:

10 un vehículo líquido; y

un polímero de ácido nucleico parcialmente bicatenario modificado (16') en el vehículo líquido, incluyendo el polímero de ácido nucleico parcialmente bicatenario modificado (16'):

15 dos cadenas polinucleotídicas (18,20) parcialmente unidas entre sí y que tienen extremos opuestos;

un enlazador (26) unido a cada uno de los extremos opuestos, cada enlazador para unirse a un electrodo respectivo de los dos electrodos;

un hueco en una primera cadena (18) de las cadenas polinucleotídicas (18,20) en el que faltan nucleótidos; y

20 una pluralidad de bases nucleotídicas de una segunda cadena (20) de las cadenas polinucleotídicas (18,20) expuestas en el hueco en la primera de las cadenas polinucleotídicas;

25 el polímero de ácido nucleico parcialmente bicatenario modificado (16') para formar un canal modulable conductor de electricidad (16) en el espacio entre los dos electrodos (12,14) cuando cada enlazador (26) se une al respectivo

de los dos electrodos (12,14),-

caracterizado porque parte de la pluralidad de bases nucleotídicas se configura para poder asociarse a la cadena conmutadora (28) que tiene algunas bases nucleotídicas complementarias a la pluralidad de bases nucleotídicas expuestas en el hueco; y donde el polímero de ácido nucleico parcialmente bicatenario modificado se configura de tal manera que su conductividad cambia cuando una cadena conmutadora (28) se asocia en el hueco.

10. El kit como se define en la reivindicación 9, caracterizado por que comprende adicionalmente una solución de reactivo que incluye nucleótidos marcados (30), incluyendo al menos uno de los nucleótidos marcados (30):

un nucleótido (32);

una molécula de enlace (34) unida a un grupo fosfato del nucleótido (32);

y

una cadena conmutadora (28) unida a la molécula de enlace (34), incluyendo la cadena conmutadora (28) una cadena de nucleótidos que incluye bases complementarias con al menos parte de la pluralidad de bases nucleotídicas expuestas en el hueco.

11. El kit como se define en la reivindicación 10, en-elcaracterizado porque:
~~que~~ a) las bases en la cadena conmutadora son completamente complementarias con la pluralidad de bases nucleotídicas expuestas en el hueco, o b) la cadena conmutadora incluye adicionalmente al menos un nucleótido que tiene una base desapareada que no es complementaria con una correspondiente de una de la pluralidad de bases nucleotídicas expuestas en el

hueco, o c) la cadena de nucleótidos en la cadena conmutadora tiene al menos un nucleótido menos que la pluralidad de bases nucleotídicas expuestas en el hueco, o d) la cadena de nucleótidos en la que la cadena conmutadora tiene un mayor número de nucleótidos que la pluralidad de bases nucleotídicas expuestas

5 en el hueco, y en el que una porción de la cadena conmutadora forma un tallo-lazo cuando se asocia en el hueco, o e) ~~en el que:~~

— la cadena de nucleótidos en la cadena conmutadora tiene un mayor número de nucleótidos que la pluralidad de bases nucleotídicas expuestas en el hueco;

10 una porción de la cadena conmutadora forma un tallo-lazo cuando se asocia en el hueco; y

otra porción de la cadena conmutadora es completamente complementaria a la pluralidad de bases nucleotídicas expuestas en el hueco o incluye al menos un nucleótido que tiene una base desapareada que no es
15 complementaria con una base correspondiente de la pluralidad de bases nucleotídicas expuestas en el hueco.

12. Un sistema de detección (40,40'), que comprende:

una célula de flujo (41); y

20 un sensor electrónico (10) integrado en la célula de flujo (41), incluyendo el sensor electrónico:

dos electrodos (12,14) que tienen un espacio entre ellos;

un canal modulable conductor de electricidad (16) unido a los dos electrodos (12,14), incluyendo el canal modulable conductor de electricidad (16)

25 un polímero de ácido nucleico parcialmente bicatenario modificado (16') que

está, conectado eléctricamente a los dos electrodos (12,14) y uniendo el espacio entre los dos electrodos (12,14), incluyendo el polímero de ácido nucleico parcialmente bicatenario modificado (16'):

5 dos cadenas polinucleotídicas (18,20) parcialmente unidas entre sí;
un hueco (22) en una primera cadena de las cadenas polinucleotídicas en el que faltan nucleótidos; y

una pluralidad de bases nucleotídicas (24) de una segunda cadena de las cadenas polinucleotídicas expuestas en el hueco (22) en la primera de las cadenas polinucleotídicas, -caracterizado porque adicionalmente comprende:

10 una polimerasa unida al polímero de ácido nucleico parcialmente bicatenario modificado o a un soporte del sensor; y

15 un detector configurado para detectar una respuesta del polímero de ácido nucleico parcialmente bicatenario modificado cuando una cadena conmutadora (28), incluyendo una cadena de nucleótidos que incluye bases complementarias con al menos parte de la pluralidad de bases nucleotídicas (24) expuestas en el hueco, se asocia a al menos parte de la pluralidad de bases nucleotídicas (24) en el hueco.

20 13. El sistema de detección (40,40') como se define en la reivindicación 12, caracterizado porque comprende adicionalmente un sistema de entrega de reactivo (49) para introducir selectivamente un reactivo en una entrada de la célula de flujo (41), ~~opcionalmente~~ en el que el reactivo está en un recipiente de muestra (51) y el reactivo (49) incluye nucleótidos marcados (30), incluyendo al
25 menos uno de los nucleótidos marcados (30):

un nucleótido (32);

una molécula de enlace (34) unida a un grupo fosfato del nucleótido (32);

y

una cadena conmutadora (28) unida a la molécula de enlace (34),

5 incluyendo la cadena conmutadora (28) una cadena de nucleótidos que incluye bases complementarias con al menos parte de la pluralidad de bases nucleotídicas expuestas en el hueco (22), ~~opcionalmente que comprende adicionalmente un detector para detectar una respuesta del sensor electrónico~~
~~opcionalmente que comprende adicionalmente una polimerasa anclada al~~
 10 ~~polímero de ácido nucleico parcialmente bicatenario modificado o un soporte del sensor electrónico.~~

14. Un método, para detectar una molécula en un procedimiento de secuenciación de ácido nucleico, que comprende:

15 introducir una cadena polinucleotídica molde en un sensor electrónico que tiene una polimerasa unida a i) un canal modulable conductor de electricidad (16)
~~y que une un espacio entre medias y~~ se conecta eléctricamente a dos electrodos
uniendo el espacio entre dichos electrodos (12,14), o ii) un sustrato que soporta
 los dos electrodos (12,14), incluyendo el canal modulable conductor de
 20 electricidad (16) un polímero de ácido nucleico parcialmente bicatenario modificado (16'), que incluye:

dos cadenas polinucleotídicas (18,20) parcialmente unidas entre sí;

un hueco en una primera cadena de las cadenas polinucleotídicas

en el que faltan nucleótidos; y

25 una pluralidad de bases nucleotídicas (24) de una segunda cadena

de las cadenas polinucleotídicas expuestas en el hueco en la primera de las cadenas polinucleotídicas;

introducir reactivos que incluyen nucleótidos marcados en el sensor electrónico, por lo que un nucleótido de uno de los nucleótidos marcados se asocia a la polimerasa y una cadena conmutadora (28) específica de nucleótido de uno de los nucleótidos marcados se asocia a al menos parte de la pluralidad de bases nucleotídicas expuestas en el hueco; y

en respuesta a la asociación en el hueco, detectar una respuesta del sensor electrónico.

10

15. El método como se define en la reivindicación 14, que comprende adicionalmente:

asociar la respuesta del sensor electrónico a la cadena conmutadora específica de nucleótido asociada; ~~ey~~

15

~~se basa en la cadena conmutadora específica de nucleótido asociada, identificar el nucleótido de uno de los nucleótidos marcados. opcionalmente que comprende adicionalmente calentar para disociar la cadena conmutadora específica de nucleótido del hueco.~~

REIVINDICACIONES

1. Un sensor (10), que comprende:
 - dos electrodos (12,14) que tienen un espacio entre ellos; y
 - 5 un canal modulable conductor de electricidad (16) unido a los dos electrodos, incluyendo el canal modulable conductor de electricidad un polímero de ácido nucleico parcialmente bicatenario modificado (16') que está conectado eléctricamente a los dos electrodos y uniendo el espacio entre los dos electrodos, incluyendo el polímero de ácido nucleico parcialmente bicatenario modificado:
 - 10 dos cadenas polinucleotídicas (18,20) parcialmente unidas entre sí;
 - un hueco (22) en una primera cadena de las cadenas polinucleotídicas en el que faltan nucleótidos; y
 - una pluralidad de bases nucleotídicas (24) de una segunda cadena de las cadenas polinucleotídicas expuestas en el hueco en la primera de las
 - 15 cadenas polinucleotídicas,
 - caracterizado porque** comprende adicionalmente una polimerasa (38) unida al polímero de ácido nucleico parcialmente bicatenario modificado, y
 - un detector (15) configurado para detectar una respuesta del polímero de ácido nucleico parcialmente bicatenario modificado cuando una cadena
 - 20 conmutadora (28), incluyendo una cadena de nucleótidos que incluye bases complementarias con al menos parte de la pluralidad de bases nucleotídicas (24) expuestas en el hueco (22), se asocia a parte de la pluralidad de bases nucleotídicas en el hueco (22).
- 25 2. El sensor (10) como se define en la reivindicación 1, **caracterizado**

porque el hueco (22) tiene una longitud que varía de 10 nm a 50 nm,

3. El sensor (10) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado porque**:

5 i) enlazadores (26) unen respectivamente cada extremo de la primera de las cadenas polinucleotídicas (18) a un electrodo respectivo de los dos electrodos(12,14); o

ii) enlazadores (26) unen respectivamente cada extremo de la segunda de las cadenas polinucleotídicas (20) a un electrodo respectivo de los dos
10 electrodos (12,14); o

iii) tanto i como ii.

4. El sensor (10) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** una de la pluralidad de bases nucleotídicas
15 expuestas en el hueco (22) es una base de guanina o en el que cada una de la pluralidad de bases nucleotídicas expuestas en el hueco (22) es una base de guanina.

5. El sensor (10) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** comprende adicionalmente:
20

un sustrato (13) que soporta los dos electrodos (12,14); y

una polimerasa unida al sustrato (13), dicho sensor (10) comprendiendo adicionalmente un sistema fluídico (17) para introducir un reactivo en el polímero de ácido nucleico parcialmente bicatenario modificado, en el que
25 el reactivo incluye nucleótidos marcados (30), incluyendo uno de los

nucleótidos marcados (30):

un nucleótido (32);

una molécula de enlace (34) unida a un grupo fosfato del nucleótido (32);

y

5 una cadena conmutadora (28) unida a la molécula de enlace (34),
incluyendo la cadena conmutadora (28) una cadena de nucleótidos que incluye
bases complementarias con parte de la pluralidad de bases nucleotídicas
expuestas en el hueco (22).

10 6. El sensor (10) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5,
caracterizado porque comprende adicionalmente una pluralidad de otros
canales modulables conductores de electricidad (16) unidos a los dos electrodos
(12,14), incluyendo cada uno de los otros canales modulables conductores de
electricidad un polímero de ácido nucleico parcialmente bicatenario modificado
15 respectivo que está conectado eléctricamente a los dos electrodos (12,14) y
uniendo el espacio entre los dos electrodos (12,14).

7. El sensor (10) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6
caracterizado porque el canal modulable conductor de electricidad (16)
20 presenta:

una primera conductancia cuando la pluralidad de bases nucleotídicas se
expone en el hueco (22); y

una segunda conductancia que es diferente de la primera conductancia
cuando parte de la pluralidad de bases nucleotídicas en el hueco (22) se asocia
25 a bases nucleotídicas complementarias.

8. Un nucleótido marcado (30), que comprende:
un nucleótido (32);
una molécula de enlace (34) unida a un grupo fosfato del nucleótido (32);
- 5 y
- una cadena conmutadora (16) unida a la molécula de enlace, incluyendo la cadena conmutadora una cadena de nucleótidos que incluye bases complementarias con al menos parte de la pluralidad de bases nucleotídicas expuestas en el hueco (22) del sensor (10) de cualquiera de las reivindicaciones
- 10 1 a 7,
- caracterizado porque la cadena conmutadora (28) se selecciona para cambiar la conductividad del polímero de ácido nucleico parcialmente bicatenario modificado que une los dos electrodos (12,14) del sensor (10) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, cuando la cadena
- 15 conmutadora (28) se asocia a al menos parte de la pluralidad de bases nucleotídicas expuestas en el hueco (22) del ácido nucleico parcialmente bicatenario modificado (16').
9. Un kit, que comprende:
- 20 un componente electrónico, que incluye:
un soporte; y
dos electrodos (12,14) dispuestos operativamente sobre el soporte y separados por un espacio; y
una solución polimérica, que incluye:
- 25 un vehículo líquido; y

un polímero de ácido nucleico parcialmente bicatenario modificado (16') en el vehículo líquido, incluyendo el polímero de ácido nucleico parcialmente bicatenario modificado (16'):

- 5 dos cadenas polinucleotídicas (18,20) parcialmente unidas entre sí y que tienen extremos opuestos;
- un enlazador (26) unido a cada uno de los extremos opuestos, cada enlazador para unirse a un electrodo respectivo de los dos electrodos;
- un hueco en una primera cadena (18) de las cadenas polinucleotídicas (18,20) en el que faltan nucleótidos; y
- 10 una pluralidad de bases nucleotídicas de una segunda cadena (20) de las cadenas polinucleotídicas (18,20) expuestas en el hueco en la primera de las cadenas polinucleotídicas;
- el polímero de ácido nucleico parcialmente bicatenario modificado (16') para formar un canal modulable conductor de electricidad (16) en el espacio
- 15 entre los dos electrodos (12,14) cuando cada enlazador (26) se une al respectivo de los dos electrodos (12,14),
- caracterizado porque** parte de la pluralidad de bases nucleotídicas se configura para poder asociarse a la cadena conmutadora (28) que tiene algunas bases nucleotídicas complementarias a la pluralidad de bases nucleotídicas expuestas
- 20 en el hueco; y donde el polímero de ácido nucleico parcialmente bicatenario modificado se configura de tal manera que su conductividad cambia cuando una cadena conmutadora (28) se asocia en el hueco.

10. El kit como se define en la reivindicación 9, **caracterizado porque**
- 25 comprende adicionalmente una solución de reactivo que incluye nucleótidos

marcados (30), incluyendo al menos uno de los nucleótidos marcados (30):

un nucleótido (32);

una molécula de enlace (34) unida a un grupo fosfato del nucleótido (32);

y

5 una cadena conmutadora (28) unida a la molécula de enlace (34),
incluyendo la cadena conmutadora (28) una cadena de nucleótidos que incluye
bases complementarias con al menos parte de la pluralidad de bases
nucleotídicas expuestas en el hueco.

10 11. El kit como se define en la reivindicación 10, **caracterizado porque:** a)
las bases en la cadena conmutadora son completamente complementarias con
la pluralidad de bases nucleotídicas expuestas en el hueco, o b) la cadena
conmutadora incluye adicionalmente al menos un nucleótido que tiene una base
desapareada que no es complementaria con una correspondiente de una de la
15 pluralidad de bases nucleotídicas expuestas en el hueco, o c) la cadena de
nucleótidos en la cadena conmutadora tiene al menos un nucleótido menos que
la pluralidad de bases nucleotídicas expuestas en el hueco, o d) la cadena de
nucleótidos en la que la cadena conmutadora tiene un mayor número de
nucleótidos que la pluralidad de bases nucleotídicas expuestas en el hueco, y en
20 el que una porción de la cadena conmutadora forma un tallo-lazo cuando se
asocia en el hueco, o e) la cadena de nucleótidos en la cadena conmutadora
tiene un mayor número de nucleótidos que la pluralidad de bases nucleotídicas
expuestas en el hueco;

una porción de la cadena conmutadora forma un tallo-lazo cuando se
25 asocia en el hueco; y

otra porción de la cadena conmutadora es completamente complementaria a la pluralidad de bases nucleotídicas expuestas en el hueco o incluye al menos un nucleótido que tiene una base desapareada que no es complementaria con una base correspondiente de la pluralidad de bases nucleotídicas expuestas en el hueco.

12. Un sistema de detección (40,40'), que comprende:
 - una célula de flujo (41); y
 - un sensor electrónico (10) integrado en la célula de flujo (41), incluyendo el sensor electrónico:
 - dos electrodos (12,14) que tienen un espacio entre ellos;
 - un canal modulable conductor de electricidad (16) unido a los dos electrodos (12,14), incluyendo el canal modulable conductor de electricidad (16)
 - un polímero de ácido nucleico parcialmente bicatenario modificado (16') que está conectado eléctricamente a los dos electrodos (12,14) y uniendo el espacio entre los dos electrodos (12,14), incluyendo el polímero de ácido nucleico parcialmente bicatenario modificado (16'):
 - dos cadenas polinucleotídicas (18,20) parcialmente unidas entre sí;
 - un hueco (22) en una primera cadena de las cadenas polinucleotídicas en el que faltan nucleótidos; y
 - una pluralidad de bases nucleotídicas (24) de una segunda cadena de las cadenas polinucleotídicas expuestas en el hueco (22) en la primera de las cadenas polinucleotídicas, **caracterizado porque** adicionalmente comprende:
 - una polimerasa unida al polímero de ácido nucleico parcialmente

bicatenario modificado o a un soporte del sensor; y

un detector configurado para detectar una respuesta del polímero de ácido nucleico parcialmente bicatenario modificado cuando una cadena conmutadora (28), incluyendo una cadena de nucleótidos que incluye bases complementarias con al menos parte de la pluralidad de bases nucleotídicas (24) expuestas en el hueco, se asocia a al menos parte de la pluralidad de bases nucleotídicas (24) en el hueco.

13. El sistema de detección (40,40') como se define en la reivindicación 12, **caracterizado porque** comprende adicionalmente un sistema de entrega de reactivo (49) para introducir selectivamente un reactivo en una entrada de la célula de flujo (41), en el que el reactivo está en un recipiente de muestra (51) y el reactivo (49) incluye nucleótidos marcados (30), incluyendo al menos uno de los nucleótidos marcados (30):

15 un nucleótido (32);
una molécula de enlace (34) unida a un grupo fosfato del nucleótido (32);
y

una cadena conmutadora (28) unida a la molécula de enlace (34), incluyendo la cadena conmutadora (28) una cadena de nucleótidos que incluye bases complementarias con al menos parte de la pluralidad de bases nucleotídicas expuestas en el hueco (22),

14. Un método, para detectar una molécula en un procedimiento de secuenciación de ácido nucleico, que comprende:
25 introducir una cadena polinucleotídica molde en un sensor electrónico que

- tiene una polimerasa unida a i) un canal modulable conductor de electricidad (16) y que se conecta eléctricamente a dos electrodos uniendo el espacio entre dichos electrodos (12,14), o ii) un sustrato que soporta los dos electrodos (12,14), incluyendo el canal modulable conductor de electricidad (16) un polímero de
- 5 ácido nucleico parcialmente bicatenario modificado (16'), que incluye:
- dos cadenas polinucleotídicas (18,20) parcialmente unidas entre sí;
 - un hueco en una primera cadena de las cadenas polinucleotídicas en el que faltan nucleótidos; y
 - una pluralidad de bases nucleotídicas (24) de una segunda cadena
- 10 de las cadenas polinucleotídicas expuestas en el hueco en la primera de las cadenas polinucleotídicas;
- introducir reactivos que incluyen nucleótidos marcados en el sensor electrónico, por lo que un nucleótido de uno de los nucleótidos marcados se asocia a la polimerasa y una cadena conmutadora (28) específica de nucleótido
- 15 de uno de los nucleótidos marcados se asocia a al menos parte de la pluralidad de bases nucleotídicas expuestas en el hueco; y
- en respuesta a la asociación en el hueco, detectar una respuesta del sensor electrónico.
- 20 15. El método como se define en la reivindicación 14, que comprende adicionalmente:
- asociar la respuesta del sensor electrónico a la cadena conmutadora específica de nucleótido asociada; e
 - identificar el nucleótido de uno de los nucleótidos marcados.
- 25



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2019/0014758
Recibo: 23-177653
Fecha: 24/05/2023

JUAN CARLOS CUESTA QUINTERO
CC: 79.339.809
Pago PSE No: 828347
CUS: 2096721812

Patente PCT
SENSOR Y SISTEMA DE DETECCIÓN

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	\$ 196,000	\$ 196,000
TOTAL					\$ 196,000