

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 14142 de 23 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0008770

Señores
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “ANTICUERPOS MONOCLONALES ESPECÍFICOS PARA LA PROTEÍNA QUIMÉRICA L DEL VIRUS DE LA PARAINFLUENZA HUMANA (PIV), SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS; MÉTODO Y KIT DE DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN PRODUCIDA POR PIV”.

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/CL2019/050157.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 27 de diciembre de 2019.

PRIORIDAD: CL 3869-2018 28 de diciembre de 2018.

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. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de un método alternativo de detección eficaz, rápido y de bajo costo, para la detección del virus de parainfluenza (PIV).

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio proporciona anticuerpos monoclonales o fragmentos de los mismos, que reconocen la proteína quimera L del virus parainfluenza humano (PIV) secretados por hibridomas, denominados 2E11B5 y 4D8C6, donde dichos anticuerpos monoclonales o fragmentos de estos comprenden una región variable de cadena ligera donde su CDR1 (CDRLC1) se define según la SEQ ID NO: 1, su CDR2 (CDRLC2) se define por la SEQ ID NO: 2 y su CDR3 (CDRLC3) corresponde a la SEQ ID NO: 3, y una región variable de la cadena pesada donde su CDR1 (CDRHC1) se define según la SEQ ID NO: 4, su CDR2(CDRHC2) corresponde a la SEQ ID NO: 5 y su CDR3 (CDRHC3) corresponde a la SEQ ID NO: 6, o una región variable de cadena ligera donde su CDR1 (CDRLC1) se define según la SEQ ID NO: 7, su CDR2 (CDRLC2) se define por la SEQ ID NO: 8 y su CDR3 (CDRLC3) corresponde a la SEQ ID NO: 9, y una región variable de la cadena pesada donde su CDR1 (CDRHC1) se define según la SEQ ID NO: 10, su CDR2 (CDRHC2) corresponde a la SEQ ID NO:11 y su CDR3 (CDRHC3) corresponde a la SEQ ID NO: 12. Adicionalmente, también proporciona métodos y kits de detección del PIV en una muestra biológica.

2. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 1 de julio de 2021, bajo el radicado N° NC2021/0008770.

3. Reivindicaciones relativas a un uso

De conformidad con lo señalado en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina solo son patentables las invenciones de producto o de procedimiento.

En consecuencia, el objeto de la reivindicación 1 no se considera patentable, en razón a que, si bien en el preámbulo de la reivindicación se hace referencia a un anticuerpo monoclonal o una porción de unión a antígeno del mismo que se une a la proteína L del

Oficio N° 14142 de 23 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0008770

virus parainfluenza humano (PIV), esta incluye las expresiones “para su uso en la detección de la presencia y/o localización de la proteína” y “Donde, el anticuerpo puede ser usado como anticuerpo de detección o anticuerpo de captura”, las cuales de manera explícita hacen referencia al uso del anticuerpo reclamado.

Adicionalmente, la reivindicación 10 no se considera patentable, teniendo en cuenta que, reclama el uso de un anticuerpo monoclonal o una porción de unión a antígeno del mismo que se une a la proteína quimérica L de PIV de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque sirve como anticuerpo de captura y/o detección.

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: “ANTICUERPOS MONOCLONALES QUE SE UNEN ESPECÍFICAMENTE A LA PROTEÍNA QUIMÉRICA L DEL VIRUS DE LA PARAINFLUENZA HUMANA (PIV), MÉTODOS Y KITS DE DETECCIÓN DE PIV EN MUESTRAS BIOLÓGICAS”.

4.2. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

“Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)”

Esta oficina informa que,

La reivindicación 2 no es clara porque, reclama un método de detección del virus PIV en una muestra biológica, donde el anticuerpo monoclonal que se une a la proteína quimérica L de PIV no se encuentra definido a partir de sus características técnicas esenciales estructurales, es decir, mediante su secuencia de aminoácidos establecidas para las regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de las regiones variables de cadena pesada y ligera. Se sugiere al solicitante, incluir dicha característica técnica en la reivindicación, teniendo en cuenta que, la reivindicación 1 a la cual hace referencia no se considera patentable.

La reivindicación 4 no es clara porque, presenta errores de redacción, dado que, menciona: “de acuerdo a la reivindicación 2 de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 2 o 3” lo cual no permite el entendimiento de la dependencia de la materia reclamada. Se sugiere realizar las correcciones pertinentes.

La reivindicación 7 no es clara porque, se refiere a un kit de detección del virus PIV, donde el anticuerpo monoclonal o una porción de unión a antígeno del mismo que se une a la proteína quimérica L de PIV no se encuentra definido a partir de sus características técnicas esenciales estructurales, es decir, mediante su secuencia de aminoácidos

Oficio N° 14142 de 23 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0008770

establecidas para las regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de las regiones variables de cadena pesada y ligera. Se sugiere incluir dicha característica técnica del anticuerpo en la reivindicación, teniendo en cuenta que, la reivindicación 1 a la cual hace referencia no se considera patentable.

La reivindicación 9 no es clara porque, incluye la expresión “*para detectar PIV*”, la cual es una referencia implícita al uso del kit; adicionalmente, es redundante dado que, en el preámbulo ya se establece que el kit es para detección de PIV. Se sugiere eliminar esta expresión del final de la reivindicación.

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

4.3. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, se evidencia que este no es claro porque, en la pág. 13, líneas 19 a 22 se menciona que “*Las secuencias nucleotídicas de las cadenas pesada y liviana de los anticuerpos secretados por el hibridoma 2E11B5 corresponden a las identificadas como SEQ ID NO. 1; SEQ ID NO.2 respectivamente*”, y en la página 14, líneas 14 a 17 se menciona que “*Las secuencias nucleotídicas de las cadenas pesada y liviana de los anticuerpos secretados por el hibridoma 4D8C6 corresponden a las identificadas como SEQ ID NO. 3; SEQ ID NO.4 respectivamente*”. Sin embargo, de acuerdo con el Listado de secuencias, las secuencias señaladas corresponden a secuencias de aminoácidos y no de ácidos nucleicos; además, las SEQ ID NO: 1 a 4 corresponden a regiones determinantes de complementariedad (CDRs). Por lo tanto, se sugiere al solicitante realizar las aclaraciones y correcciones pertinentes, sin incluir secuencias que no habían sido divulgadas inicialmente.

Se debe tener en cuenta que, de acuerdo con el artículo 34 de la citada Decisión, dicha modificación no podrá ampliar la divulgación inicial; por lo que, en caso de agregar nuevos elementos en la solicitud, la descripción modificada no será aceptada.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 28 de diciembre de 2018, 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
D1	EP2419734	“Direct fluorescence immunoassay for viral antigens”	28 de septiembre de 2016
D2	Nishio, M., et al., Virology.	“Mapping of domains on the human parainfluenza type 2 virus P and NP proteins that are involved in the interaction with the L protein”	1 de agosto de 2000

D1¹ divulga el procesamiento de muestras biológicas para la detección directa de virus en la muestra líquida del sistema respiratorio. El método de detección emplea anticuerpos que se unen directamente a un antígeno viral, lo que permite tanto la identificación como la detección. En algunos casos, los anticuerpos son anticuerpos monoclonales marcados.

¹<https://patents.google.com/patent/EP2419734B1/en?q=EP2419734++>

Oficio N° 14142 de 23 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0008770

El método puede integrarse con un dispositivo que comprenda un algoritmo capaz de diferenciar entre una pluralidad de señales fluorescentes (Pág. 2, Párr. [0001]).

D2² divulga anticuerpos monoclonales (MAbs) dirigidos contra la proteína grande (L) del virus humano de parainfluenza tipo 2 (hPIV-2), estos fueron preparados para examinar las interacciones de la proteína L con otras proteínas virales. Los ensayos de co-inmunoprecipitación revelan que la proteína L interactúa directamente con las proteínas fosfo-(P) y nucleocápside (NP) tanto *in vivo* como *in vitro* (Resumen).

6. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

6.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación 2 (NC2021/0008770 del 1 de julio de 2021) se refiere a: *“Método para detectar al virus PIV en una muestra biológica CARACTERIZADO porque el método comprende poner en contacto la muestra biológica con el anticuerpo monoclonal o una porción de unión a antígeno del mismo que se une a la proteína quimérica L de PIV de acuerdo a la reivindicación 1 y detectar la unión del anticuerpo con el antígeno, detectando así el virus PIV en la muestra”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Método de detección del virus PIV en una muestra biológica caracterizado porque comprende,	Un método para la detección de al menos dos virus respiratorios (VSR, influenza, adenovirus, parainfluenza y metapneumovirus) que comprende (Pág. 51, Reivs. 1 y 3)	Detección de la distribución de la proteína L en células infectadas con hPIV-2, a partir de anticuerpos monoclonales específicos para la proteína L de PIV (Pág. 241, Col. Der.,

²Nishio, M., *et al.* (2000). Mapping of domains on the human parainfluenza type 2 virus P and NP proteins that are involved in the interaction with the L protein. *Virology*. Vol. 273, No. 2, Págs. 241 – 247. Recuperado desde: <http://dx.doi.org/10.1006/viro.2000.0429>
Página 4 de 9

Oficio N° 14142 de 23 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0008770

poner en contacto la muestra biológica con un anticuerpo monoclonal o una porción de unión a antígeno del mismo que se une a la proteína quimérica L de PIV, que comprende: una región variable de cadena ligera donde su CDR1 (CDRLC1) se define según la SEQ ID NO: 1, su CDR2 (CDRLC2) se define por la SEQ ID NO: 2 y su CDR3 (CDRLC3) corresponde a la SEQ ID NO: 3, y una región variable de la cadena pesada donde su CDR1 (CDRHC1) se define según la SEQ ID NO: 4, su CDR2(CDRHC2) corresponde a la SEQ ID NO: 5 y su CDR3 (CDRHC3) corresponde a la SEQ ID NO: 6, o una región variable de cadena ligera donde su CDR1 (CDRLC1) se define según la SEQ ID NO: 7, su CDR2 (CDRLC2) se define por la SEQ ID NO: 8 y su CDR3 (CDRLC3) corresponde a la SEQ ID NO: 9, y una región variable de la cadena pesada donde su CDR1 (CDRHC1) se define según la SEQ ID NO: 10, su CDR2 (CDRHC2) corresponde a la SEQ ID NO:11 y su CDR3 (CDRHC3) corresponde a la SEQ ID NO: 12;	Incubar una muestra biológica con al menos dos anticuerpos monoclonales que comprenden un primer y un segundo anticuerpo monoclonal, donde dicho primer anticuerpo monoclonal reacciona con un primer antígeno viral de un primer tipo de virus respiratorio y no reacciona con un segundo antígeno viral, y donde dicho segundo anticuerpo monoclonal reacciona con dicho segundo antígeno viral de un segundo tipo de virus respiratorio y no reacciona con dicho primer antígeno viral, donde ambos anticuerpos están marcados con una etiqueta fluorescente (Pág. 51, Reiv. 1)	Párr. [3]; Pág. 242, Col Izq., Párr. [1]).
y detectar la unión del anticuerpo con el antígeno, detectando así el virus PIV en la muestra.	identificar el primer y segundo virus respiratorio basándose en la detección de dicha etiqueta fluorescente (Pág. 51, Reiv. 1).	

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 2, ya que divulga un método para la detección de al menos dos tipos de virus respiratorios, que comprende proporcionar una muestra biológica líquida que contiene, o se sospecha que contiene, al menos dos antígenos virales respiratorios de al menos dos tipos diferentes de virus; y al menos dos anticuerpos monoclonales que comprenden un primer y un segundo anticuerpo monoclonal, donde dicho primer anticuerpo monoclonal reacciona con un primer antígeno viral de un primer tipo de virus respiratorio y no reacciona con un segundo antígeno viral y está marcado con una primera etiqueta fluorescente, y donde dicho segundo anticuerpo monoclonal reacciona con dicho segundo antígeno viral de un segundo tipo de virus respiratorio y no reacciona con dicho primer antígeno viral y está marcado con una segunda etiqueta fluorescente. Posteriormente, se incuban al menos una porción de dicha muestra biológica líquida con dicho primer y segundo anticuerpos monoclonales en una suspensión bajo condiciones tales que dichos anticuerpos monoclonales se unan a los primeros y segundos antígenos virales respiratorios; donde la incubación con el primer y segundo anticuerpo monoclonal y la suspensión es simultánea. Finalmente, se identifica el primer y segundo virus respiratorio basándose en la detección de la primera y segunda etiqueta fluorescente; (Pág. 51, Reiv. 1). Adicionalmente, D1 menciona que el antígeno viral comprende cualquier antígeno respiratorio de virus respiratorio sincitial (VRS), el virus de la influenza,



Oficio N° 14142 de 23 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0008770

un virus adenovirus, un antígeno viral parainfluenza y un antígeno viral del metapneumovirus (Pág. 51, Reiv. 3).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 2 y el método divulgado en D1, consiste en que el método de la solicitud emplea un anticuerpo monoclonal que se une a la proteína quimérica L de PIV, donde dicho anticuerpo comprende secuencias de aminoácidos específicas para sus regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de las regiones variables de cadena pesada y ligera.

No hay evidencia de que el incluir específicamente el anticuerpo monoclonal de unión a la proteína quimérica L de PIV proporcione un método con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que, la detección de un antígeno viral de parainfluenza serotipos 1, 2 y 3 en una muestra biológica a partir de clones de anticuerpos monoclonales dirigidos a estos (Pág. 3, Párr. [0014]; Pág. 15, Párr. [0096]; Pág. 21, tabla 9), ya había sido previsto en dicho documento.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método conocido en D1 con el fin de obtener un método alternativo?

Sin embargo, métodos para la obtención de anticuerpos monoclonales dirigidos a la proteína L de PIV (Pág. 241, Col. Der., Párr. [2]), ya habían sido divulgados en el documento D2, donde menciona que estos anticuerpos fueron obtenidos a partir de un polipéptido correspondiente a los primeros 374 aminoácidos de la proteína L y fue expresado en células *Escherichia coli* BL21 (DE3), purificado y empleado como inmunógeno. Los hibridomas se seleccionaron por su capacidad para secretar anticuerpos mediante ELISA utilizando placas recubiertas con la proteína expresada bacterianamente. Se obtuvieron once clones de hibridomas que secretaban anticuerpos que reaccionaban específicamente con el polipéptido N-terminal. Las especificidades de los MAbs específicos para la proteína L se confirmaron mediante Western blotting. Los MAbs reaccionaron exclusivamente con el polipéptido L del hPIV-2 (Pág. 241, Col. Der., Párr. [2]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir los MAbs dirigidos a la proteína L de PIV de D2 en el método de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 2. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona que la detección directa de virus se ha logrado utilizando inmunofluorescencia o ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) (Pág. 13, Párr. [0084]).

Asimismo, D1 también divulga que los MAbs de la invención se proporcionan en un kit, en donde los MAbs dirigidos a los diferentes antígenos, incluido el virus de parainfluenza, se marcan directamente con R-ficoeritrina o isotiocianato de fluoresceína, dando como resultado la detección cualitativa y cuantitativa de estos virus (Pág. 23, Párr. [0132]).

De igual manera, D2 menciona que los MAbs obtenidos se emplearon para evaluar la distribución de la proteína L en células infectadas con hPIV-2 (Pág. 241, Col. Der., Párr. [3]; Pág. 242, Col Izq., Párr. [1]).

Las reivindicaciones dependientes 3 a 9 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 2, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

7. Conclusión

Oficio N° 14142 de 23 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0008770

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	EP2419734	2 a 9	Nivel inventivo
D2	Nishio, M., et al., Virology.	2 a 9	Nivel inventivo

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.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 14142 de 23 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0008770

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0008770		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/CL2019/050157		27 de diciembre de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
28 de diciembre de 2018				X					
Solicitante									
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	1 y 10	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				2 a 9					
Palabras clave utilizadas				Monoclonal antibody, L protein of the human parainfluenza virus (PIV); method and kit for detecting, biological sample, ELISA, immunofluorescence, flow cytometry, immunohistochemistry, immunochromatography, cell sorter, immunoprecipitation, Western blot, SEQ ID NO: 1 - 12.					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP: C07K 16/08, C07K 16/10, G01N 33/50, G01N 33/53					
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⁾	
EPO	US2007248962	25/10/2007	-	-				A	
	EP2419734	28/09/2016	2 a 9	Pág. 51, Reivs. 1 y 3; Pág. 3, Párr. [0014]; Pág. 15, Párr. [0096]; Pág. 21, tabla 9; Pág. 13, Párr. [0084]; Pág. 23, Párr. [0132].				Y	
	Landry, M. L. & Ferguson, D.	01/02/2000	-	-				A	
	Mahony, J. B.	01/10/2008	-	-				A	
ISA	AU2003256823	16/02/2004	-	-				A	
	US2010278813	04/11/2010	-	-				A	
	US2011076268	31/03/2011	-	-				A	
	US2013177573	11/07/2013	-	-				A	
	WO2013112720	01/08/2013	-	-				A	
	WO2017021815	09/02/2017	-	-				A	
	Nishio, M., et al.	15/01/2011	-	-				A	
	Nishio, M., et al.	01/08/2000	2 a 9	Pág. 241, Col. Der., Párr. [2]; Pág. 241, Col. Der., Párr. [3]; Pág. 242, Col Izq., Párr. [1].				Y	
	Stark, S. E., & Caton, A. J.	01/09/1991	-	-				A	
	Waner, J. L., et al.	01/10/1985	-	-				A	
	Hierholzer, J. C., et al.	01/06/1989	-	-				A	
	Matsunaga, S., et al.	13/05/2014	-	-				A	



Oficio N° 14142 de 23 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0008770

	Branche, A. R., & Falsey, A. R.	2016	-	-	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)	Landry, M. L. & Ferguson, D. (2000). SimulFluor Respiratory Screen for Rapid Detection of Multiple Respiratory Viruses in Clinical Specimens by Immunofluorescence Staining. <i>Journal of Clinical Microbiology</i> . Vol. 38, No. 2, Págs. 708 – 711. Recuperado desde: http://jcm.asm.org/content/38/2/708.full.pdf				
	Mahony, J. B. (2008). Detection of Respiratory Viruses by Molecular Methods. <i>Clinical Microbiology Reviews</i> . Vol. 21, No. 4, Págs. 716 – 747. Recuperado desde: http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00037-07				
	Nishio, M., <i>et al.</i> (2011). Human parainfluenza virus type 2 L protein regions required for interaction with other viral proteins and mRNA capping. <i>Journal of Virology</i> . Vol. 85, No. 2, Págs. 725 - 732. Recuperado desde: http://dx.doi.org/10.1128/JVI.01226-10				
	Nishio, M., <i>et al.</i> (2000). Mapping of domains on the human parainfluenza type 2 virus P and NP proteins that are involved in the interaction with the L protein. <i>Virology</i> . Vol. 273, No. 2, Págs. 241 – 247. Recuperado desde: http://dx.doi.org/10.1006/viro.2000.0429				
	Stark, S. E., & Caton, A. J. (1991). Antibodies that are specific for a single amino acid interchange in a protein epitope use structurally distinct variable regions. <i>JEM - The Journal of Experimental Medicine</i> . Vol. 174, No. 3, Págs. 613 - 624. Recuperado desde: http://dx.doi.org/10.1084/jem.174.3.613				
	Waner, J. L., <i>et al.</i> (1985). Production of monoclonal antibodies against parainfluenza 3 virus and their use in diagnosis by immunofluorescence. <i>Journal of Clinical Microbiology</i> . Vol. 22, No. 4, Págs. 535 - 538. Recuperado desde: http://dx.doi.org/10.1128/JCM.22.4.535-538.1985				
	Hierholzer, J. C., <i>et al.</i> (1989). Comparison of monoclonal antibody time-resolved fluoroimmunoassay with monoclonal antibody capture-biotinylated detector enzyme immunoassay for respiratory syncytial virus and parainfluenza virus antigen detection. <i>Journal of Clinical Microbiology</i> . Vol. 27, No. 6, Págs. 1243 - 1249 Recuperado desde: http://dx.doi.org/10.1128/JCM.27.6.1243-1249.1989				
	Matsunaga, S., <i>et al.</i> (2014). Wheat germ cell -free system-based production of hemagglutinin-neuraminidase glycoprotein of human parainfluenza virus type 3 for generation and characterization of monoclonal antibody. <i>Frontiers in Microbiology</i> . Vol. 5, Págs 208 Recuperado desde: http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2014.00208				
	Branche, A. R., & Falsey, A. R. (2016). Parainfluenza virus infection. <i>Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine</i> . Vol. 37, No. 4, Págs. 538 - 554. Recuperado desde: http://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1584798				
	(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: (04/08/2023)					

