

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 3398 de 7 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

Señores
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: 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. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de desarrollar nuevos enfoques para la generación de anticuerpos adecuados para tratar, prevenir y diagnosticar trastornos.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea 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 hebra sencilla; en el que el sitio de reacción de producción aislado no comprende un ácido nucleico que codifica una HCVR o una LCVR de una célula diferente a la célula, fabricando de este modo la secuencia de ácido nucleico.

2. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 14 de julio de 2023 mediante radicado N° NC2023/0009431.

3. De la solicitud de patente

3.1. Reivindicaciones

Oficio N° 3398 de 7 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

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 1 no es clara ni está sustentada porque no define las condiciones técnicas en que se llevan a cabo las etapas del método, especialmente la etapa que comprende enlazar covalentemente la HC de hebra sencilla y la LC de hebra sencilla. Puesto que, menciona que el método *"no incluye un paso de reacción en cadena de la polimerasa de extensión solapada (OE-PCR)"*, pero no especifica cómo se enlazan las secuencias de HC y LC. Asimismo, las expresiones *"elemento de cadena pesada"*, *"elemento de cadena ligera"*, *"elemento de HC"*, *"elemento de LC"* no definen una región o estructura conocida de un anticuerpo y no es claro si se refieren a una región marco, una CDR o la región variable completa. Además, la mención *"sitio de reacción de producción aislado"* es ambigua e incluiría múltiples sitios que no han sido explorados en la solicitud. Se sugiere definir las condiciones técnicas del método, caracterizar el elemento de cadena pesada y el elemento de cadena ligera y definir el sitio de reacción mediante una generalización razonable de los sitios probados en la descripción.

La reivindicación 2 no es clara porque no define ninguna característica técnica, etapa o condición del método y menciona que *"la secuencia de ácido nucleico está configurada de manera que, cuando se expresa, el elemento de HC y el elemento de LC forman una molécula de unión al antígeno funcional in vitro o ex vivo"*, lo que le resta claridad al capítulo reivindicatorio. Se sugiere eliminar dicha expresión. Además, la reivindicación no es clara porque menciona los enlazadores *"comprende, o consiste de"*, por lo cual, el alcance de la reivindicación varía dependiendo del enlazador que se seleccione. Se sugiere emplear solamente un enlazador.

Las reivindicaciones 3 y 7 no son claras ni tienen sustento porque las expresiones *"sustrato de captura"* y *"porción que enlaza al cADN"* no definen los elementos a los que hacen referencia y comprenden múltiples posibilidades que no han sido exploradas por el solicitante. Lo mismo ocurre con las expresiones *"condiciones que permiten la amplificación del primero y segundo cADN ds"*, *"una mezcla de reactivos idónea para producir (...)"*, *"condiciones que permiten la lisis de la célula"*, que no establecen de manera precisa las condiciones y reactivos a los que se refieren y hacen alusión al resultado que se pretende alcanzar. Se sugiere definir estos elementos y condiciones, teniendo en cuenta lo sustentado en la descripción.

Las reivindicaciones 3 y 6 a 8 no son claras ni están sustentadas porque las referencias *"sitio de reacción de producción aislado"*, *"sitio de reacción de enlace aislado"* y *"sitio de reacción celular"* son ambiguas e incluirían múltiples sitios que no han sido explorados en la solicitud. Se sugiere definir los sitios de reacción mediante una generalización razonable de lo obtenido y probado en la descripción.

Las reivindicaciones 4 y 6 no son claras ni están sustentadas en la descripción porque señalan que el cebador y el oligonucleótido puente comprenden una modificación que reduce o inhibe la síntesis de ADN, lo que corresponde a un resultado a alcanzar y no define la modificación. Se sugiere definir la modificación de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo.

Oficio N° 3398 de 7 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

Las reivindicaciones 4, 11, 12 y 14 no son claras porque las expresiones “al menos” y “o más” son imprecisas y no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlas por valores precisos o rangos concretos.

Las reivindicaciones 10 a 12 y 14 no son claras porque no se entiende a qué se refieren con la expresión “miembros únicos”. Se sugiere hacer las aclaraciones pertinentes.

La reivindicación 10 no es clara ni está sustentada porque reclama un método para fabricar una genoteca que comprende una pluralidad de miembros únicos y menciona que la pluralidad de miembros se hace por el método de las reivindicaciones 1 a 9. Sin embargo, la reivindicación no incluye características adicionales a las ya referidas en la reivindicación independiente y en su lugar, señala que *“cada uno de la pluralidad de miembros comprende una secuencia de ácidos nucleicos que codifica un elemento de cadena pesada (elemento de HC) de una región variable de cadena pesada (HCVR) y un elemento de cadena ligera (elemento de LC) de una región variable de cadena ligera (LCVR), en donde la HCVR y la LCVR están emparejadas, y en donde cada miembro único de la pluralidad de miembros comprende un elemento de HC y un elemento de LC de una célula única diferente”*, que no corresponde a una característica del método, sino del producto obtenido por este. Adicionalmente, no se presenta sustento para un método para fabricar una genoteca. Se sugiere hacer las aclaraciones pertinentes y definir el método por sus etapas y condiciones técnicas, según lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 12 no es clara y carece de sustento porque reclama una genoteca y la define por su proceso de obtención, pero un producto solo puede definirse de esta manera cuando es nuevo e inventivo y no es posible definirlo mediante sus características técnicas esenciales. Adicionalmente, no hay evidencia de la obtención de una genoteca y tampoco está probado que el método de producción le confiera alguna característica diferencial a la misma. Se sugiere restringir la solicitud a la materia que cuenta con sustento descriptivo.

Las reivindicaciones 12 y 14 no están sustentadas porque la expresión *“comprende un elemento HC y un elemento LC de una célula única diferente”* no se menciona en la descripción. Se sugiere eliminar dicha referencia.

La reivindicación 15 no es clara porque es dependiente de la reivindicación 14 y menciona que el método comprende *“poner en contacto el polipéptido con un antígeno y obtener un ácido nucleico que codifica un polipéptido que se une al antígeno”*, pero la etapa b) ya se refiere a expresar un polipéptido codificado por un ácido nucleico único, de modo que no es coherente obtener otro ácido nucleico. Se sugiere hacer los ajustes correspondientes.

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

3.2. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Lo anterior, porque se reclama un método para fabricar una secuencia de ácidos nucleicos que codifica elementos de región variable de cadena ligera y pesada de un anticuerpo, un método para fabricar una genoteca y para fabricar un polipéptido de unión,

Oficio N° 3398 de 7 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

pero la solicitud no presenta evidencia técnica concreta y explícita para cualquier método de fabricación de secuencias de anticuerpos llevado a cabo bajo cualquier tipo de condiciones, usando cualquier sitio de reacción y cualquier oligonucleótido. Tampoco se describe de forma suficientemente completa una genoteca ni su proceso de obtención. Por lo cual, una persona capacitada en la materia requeriría de experimentación adicional para llevar a la práctica los métodos reclamados y obtener la genoteca reivindicada.

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.

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
D1	WO 2015/166272	“Preparation of libraries of protein variants expressed in eukaryotic cells and use for selecting binding molecules”	5 de noviembre de 2015
D2	WO 2010/022738	“Method for cloning avian-derived antibodies”	4 de marzo de 2010
D3	Roth, T. L., <i>et al.</i> , <i>PLoS One</i>	“A Rapid and Simple Method for DNA Engineering Using Cycled Ligation Assembly”	16 de septiembre de 2014

D1¹ divulga métodos para producir librerías de células eucariotas que codifican un repertorio de moléculas de unión, donde los métodos comprenden una nucleasa específica de sitio para el clivaje dirigido de DNA celular para mejorar la integración sitio-específica de los genes de la molécula de unión, a través de mecanismos de reparación celular endógenos (Abstract).

D2² 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).

D3³ divulga un protocolo de ensamblaje de ADN basado en el ciclado de ligasa que es sencillo, económico, eficiente y potente. El método emplea una ligasa termoestable y conectores de oligonucleótidos de andamiaje cortos (SOC) que son homólogos a los extremos y comienzos de dos secuencias de ADN adyacentes. Estos SOC dirigen un aumento exponencial de la cantidad de producto correctamente ensamblado durante una

¹ <https://patents.google.com/patent/WO2015166272A2/en?q=WO2015166272+>

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

³ Roth, T. L., Milenkovic, L., & Scott, M. P. (2014). A rapid and simple method for DNA engineering using cycled ligation assembly. *PloS one*, 9(9), e107329. Recuperado desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4167330/>

Oficio N° 3398 de 7 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

reacción que cicla entre temperaturas de desnaturalización e hibridación/ligado. Los productos de los primeros ciclos sirven como plantillas para ciclos posteriores, permitiendo el ensamblaje de muchas secuencias en una sola reacción. Para demostrar la utilidad del método, se dirigió el ensamblaje de doce insertos, en una sola reacción, en un plásmido transformable. Todas las uniones fueron precisas, y el ensamblaje se realizó sin cicatrices, en el sentido de que no se añadieron ni faltaron nucleótidos en las uniones. Los ensamblajes por ligadura cíclica, sencillos, eficientes y de bajo costo, facilitarán un uso más amplio de construcciones genéticas complejas en la investigación biomédica (Pág. 1, Abstract).

5. 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.

5.1. Novedad

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 12 (NC2023/0009431 del 14 de julio de 2023) se refiere a: *“Una genoteca que comprende una pluralidad de miembros únicos, caracterizada porque (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y el documento encontrado en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Una genoteca que comprende una pluralidad de miembros únicos, caracterizada porque	Una biblioteca de clones de células eucariotas, donde cada célula contiene ADN que codifica un anticuerpo (Pág. 132, Reivs. 67 a 70, Ejemplo 8)
cada uno de la pluralidad de miembros únicos comprende una secuencia que codifica un elemento de cadena pesada (elemento HC) de una región variable de cadena pesada (HCVR) y un elemento de cadena ligera (elemento LC) de una región de cadena ligera (LCVR), en donde la HCVR y la LCVR están emparejadas, y en donde cada miembro único de la pluralidad comprende un elemento HC y un elemento LC de una célula diferente única; y	El anticuerpo comprende dominios VH y VL en el que se mantiene el emparejamiento original de las secuencias Cada clon se deriva de una célula recombinante individual (Pág. 11, líneas 29 a 32, Pág. 43, líneas 10 a 19, Pág. 132, Reivs. 67 a 70)
en donde la pluralidad de miembros únicos comprende al menos 10 ⁷ , 10 ⁸ o 10 ⁹ miembros únicos, y en donde al menos 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% de los miembros en la genoteca son miembros únicos	Comprende al menos 10 ³ , 10 ⁴ , 10 ⁵ , 10 ⁶ , 10 ⁷ , 10 ⁸ o 10 ⁹ moléculas de unión diferentes, donde las moléculas de unión son anticuerpos Cada clon comprende solo un miembro del repertorio de moléculas de unión (Pág. 27, líneas 10 a 12, 23 y 24, Pág. 132, Reivs. 67 a 70)

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 12 no es nueva.

Adicionalmente, D1 menciona que la biblioteca expresa un repertorio de al menos 10³, 10⁴, 10⁵, 10⁶, 10⁷, 10⁸ o 10⁹ moléculas de unión diferentes, donde las moléculas de unión son anticuerpos (Pág. 132, Reivs. 67 a 70, Ejemplo 8). También señala que cada clon comprende solo un miembro del repertorio de moléculas de unión y se deriva de una célula recombinante individual; además, el anticuerpo comprende dominios VH y VL en



Oficio N° 3398 de 7 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

el que se mantiene el emparejamiento original de las secuencias (Pág. 27, líneas 10 a 12, 23 y 24, Pág. 11, líneas 29 a 32, Pág. 43, líneas 10 a 19). De igual forma, menciona el uso de la biblioteca como una biblioteca de exhibición (Pág. 133, Reiv. 76).

La reivindicación dependiente 13 tampoco cumple con el requisito de novedad.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 14 (NC2023/0009431 del 14 de julio de 2023) se refiere a: “Un método para fabricar un polipéptido de unión, caracterizado porque el método comprende: (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y el documento encontrado en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un método para fabricar un polipéptido de unión, caracterizado porque el método comprende:	Un método para detectar un aglutinante que reconoce una diana que comprende: (Pág. 35, líneas 22 a 28)
a) adquirir una genoteca que comprende una pluralidad de miembros únicos,	Proporcionar una biblioteca que comprende clones de células eucariotas, donde cada célula contiene ADN que codifica un anticuerpo (Pág. 35, líneas 22 a 28, Pág. 132, Reivs. 67 a 70, Ejemplo 8)
en donde cada uno de la pluralidad de miembros únicos comprende una secuencia que codifica un elemento de cadena pesada (elemento HC) de una región variable de cadena pesada (HCVR) y un elemento de cadena ligera (elemento LC) de una región de cadena ligera (LCVR), en donde la HCVR y la LCVR están emparejadas, y en donde cada miembro único de la pluralidad comprende un elemento HC y un elemento LC de una célula diferente única; y	El anticuerpo comprende dominios VH y VL en el que se mantiene el emparejamiento original de las secuencias Cada clon se deriva de una célula recombinante individual (Pág. 11, líneas 29 a 32, Pág. 43, líneas 10 a 19, Pág. 132, Reivs. 67 a 70)
en donde la pluralidad de miembros únicos comprende al menos 10 ⁷ , 10 ⁸ o 10 ⁹ miembros únicos, y en donde al menos 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% de los miembros en la genoteca son miembros únicos; y	Comprende al menos 10 ³ , 10 ⁴ , 10 ⁵ , 10 ⁶ , 10 ⁷ , 10 ⁸ o 10 ⁹ moléculas de unión diferentes, donde las moléculas de unión son anticuerpos Cada clon comprende solo un miembro del repertorio de moléculas de unión (Pág. 27, líneas 10 a 12, 23 y 24, Pág. 132, Reivs. 67 a 70)
b) expresar un polipéptido codificado por un ácido nucleico único de la genoteca	Cultivar las células de la biblioteca para expresar el aglutinante (Pág. 35, líneas 22 a 28)

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 14 no es nueva.

Adicionalmente, D1 menciona un método para detectar un aglutinante que reconoce una diana, donde el método comprende proporcionar una biblioteca, cultivar las células de la biblioteca para expresar el aglutinante, exponer el aglutinante a la diana y detectar si la diana es reconocida por el aglutinante aún (Pág. 35, líneas 22 a 28). El documento menciona que la biblioteca expresa un repertorio de al menos 10³, 10⁴, 10⁵, 10⁶, 10⁷, 10⁸ o 10⁹ moléculas de unión diferentes, donde las moléculas de unión son anticuerpos (Pág. 132, Reivs. 67 a 70, Ejemplo 8). También señala que cada clon comprende solo un miembro del repertorio de moléculas de unión y se deriva de una célula recombinante individual; además, el anticuerpo comprende dominios VH y VL en el que se mantiene el emparejamiento original de las secuencias (Pág. 27, líneas 10 a 12, 23 y 24, Pág. 11, líneas 29 a 32, Pág. 43, líneas 10 a 19).



Oficio N° 3398 de 7 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

D1 también menciona que, una vez detectada la unión del aglutinante a la diana, es posible recuperar el clon que contiene el ADN codificante del aglutinante y, posteriormente, aislar dicho ADN del clon recuperado (Pág. 37, líneas 27 a 30). De igual forma, indica que el aglutinante es un anticuerpo y la diana es un antígeno de interés (Pág. 37, líneas 31 y 32).

La reivindicación dependiente 15 tampoco cumple con el requisito de novedad.

5.2. 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 independiente 1 (NC2023/0009431 del 14 de julio de 2023) se refiere a: *“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 continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2	D3
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 de anticuerpos que comprende (Pág. 51, Reiv. 1)	Un método para ensamblar dos fragmentos de ADN que comprende (Pág. 2, Col. Izq., Párrs. 2 y 3, Fig. 1)
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, donde la HC es de hebra sencilla y la LC es de hebra sencilla; y	Ubicar células individuales en placas de 96 pocillos y sintetizar el cDNA de cadena ligera y de cadena pesada (Pág. 45, líneas 10 a 20, Fig. 1) Unir los pares VH y VL mediante PCR de extensión solapada (Pág. 45, líneas 21 a 29, Fig. 1) En la PCR se realiza un proceso de desnaturalización a 94°C (esto genera la separación de las cadenas de cADN en cadenas sencillas) (Pág. 46, líneas 19 a 21)	Desnaturalizar dos fragmentos de ADN en la presencia de un “conector de oligonucleótido de andamiaje” (SOC) Donde el SOC es complementario a los últimos 20 pares de bases del primer fragmento de ADN y a los primeros 20 pares de bases del segundo fragmento que se va a ligar La unión del SOC a las cadenas complementarias las conecta para el ensamblaje, creando una estructura temporal de dsADN en la que falta un único enlace fosfodiéster entre las dos cadenas complementarias Ligar específicamente las hebras complementarias con una Taq ligasa termoestable para producir una estructura continua de ssADN sin pérdida ni adición de nucleótidos en la unión
b) enlazar covalentemente la HC de hebra sencilla a la LC de hebra sencilla en presencia de un oligonucleótido puente,	Unir los pares VH y VL mediante PCR de extensión solapada (Pág. 45, líneas 21 a 29, Fig. 1)	



Oficio N° 3398 de 7 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

en el que el oligonucleótido puente se hibrida con una secuencia que comprende la unión de la HC de hebra sencilla y la LC de hebra sencilla para formar una región duplicada en el sitio de unión, en donde la HC de hebra sencilla y la LC de hebra sencilla están unidas covalentemente para producir una secuencia de ácido nucleico de hebra sencilla y en el que el enlace covalente que une la HC de hebra sencilla con la LC de hebra sencilla no incluye un paso de reacción en cadena de la polimerasa de extensión solapada (OE-PCR);	No menciona un oligonucleótido Puente 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. 45, líneas 21 a 29, Fig. 1)	Unir las dos cadenas ligadas a sus cadenas complementarias creando nuevamente una sola muesca en una estructura de dsADN (Pág. 2, Col. Izq., Párrs. 2 y 3, Figs. 1A-1E)
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	Ubicar células individuales en placas de 96 pocillos (Pág. 45, líneas 10 a 15)	No menciona

D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un método para producir una librería de pares unidos de secuencias que codifican regiones variables de anticuerpos, 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 de extensión solapada y la PCR anidada incluyen una etapa de desnaturalización a 94°C y 95°C, respectivamente, lo que genera la separación de las cadenas de cADN en cadenas sencillas que codifican las regiones VH y VL (Pág. 46, líneas 15 a 31, Pág. 47, líneas 1 a 5).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el método divulgado en D2, consiste en que el enlace covalente de la hebra de HC y la hebra de LC se hace en presencia de un oligonucleótido puente que se hibrida con una secuencia que comprende la unión de la HC de hebra sencilla y la LC de hebra sencilla, y no incluye un paso de reacción en cadena de la polimerasa de extensión solapada (OE-PCR).

No hay evidencia de que el incluir específicamente un oligonucleótido puente sin incluir un paso de reacción en cadena de la polimerasa de extensión solapada (OE-PCR) 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 alternativo para fabricar una secuencia de ácidos nucleicos?

Sin embargo, el incluir un oligonucleótido puente que es complementario a los últimos 20 pares de bases del primer fragmento de ADN y a los primeros 20 pares de bases del segundo fragmento que se va a ligar en una reacción de ciclado de ligasa (Pág. 2, Col. Izq., Párr. 2, Fig. 1), ya está divulgado en D3 que se refiere a un método de “ensamblaje

Oficio N° 3398 de 7 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

de ligadura cíclica” que comprende desnaturalizar dos fragmentos de ADN en la presencia de un “conector de oligonucleótido de andamiaje” (SOC) (Pág. 2, Col. Izq., Párr. 3, Fig. 1B), lo que permite al oligonucleótido SOC acceder a las cadenas complementarias de las dos secuencias cuando la reacción retorna a una temperatura de hibridación (Pág. 2, Col. Izq., Párr. 3, Fig. 1C). La unión del SOC a las cadenas complementarias las conecta para el ensamblaje, creando una estructura temporal de ADN de doble cadena (dsADN) en la que falta un único enlace fosfodiéster entre las dos cadenas complementarias (Pág. 2, Col. Izq., Párr. 3, Fig. 1C). La Taq ligasa termoestable liga específicamente las hebras complementarias para producir una estructura continua de ADN de cadena sencilla (ssADN) sin pérdida ni adición de nucleótidos en la unión (Pág. 2, Col. Izq., Párr. 3, Fig. 1D). Los SOC sirven únicamente como plantillas iniciales para el ensamblaje de los fragmentos y los productos ensamblados con éxito se convierten en plantillas adicionales a medida que se crean (Pág. 2, Col. Izq., Párr. 3, Fig. 1E). Las dos cadenas ligadas se unen a sus cadenas complementarias creando nuevamente una sola muesca en una estructura de dsADN (Pág. 2, Col. Izq., Párr. 3, Fig. 1E). La cantidad de producto ensamblado correctamente incrementa exponencialmente a medida que la reacción se cicla entre las temperaturas de desnaturalización e hibridación/ligación (Pág. 2, Col. Izq., Párr. 3).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el conector de oligonucleótido de andamiaje y reemplazar la PCR de extensión superpuesta como lo sugiere D3 en el método de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D2 menciona una placa de múltiples pocillos que comprende en la mayoría de los pocillos una célula derivada de un donante aviar que expresa genes de inmunoglobulinas, tampones y reactivos necesarios para llevar a cabo la transcripción inversa de mRNA y para amplificar regiones codificantes de regiones variables de cadena ligera y pesada (Pág. 6, líneas 27 a 31, Pág. 55, Reiv. 38, Ejemplo 3). También señala que todos los cebadores comprenden una región específica del gen y algunos cebadores comprenden adicionalmente una cola en el extremo 5' no codificante que se fusiona con el extremo 3' de la parte del cebador específica del gen (Pág. 25, líneas 21 a 25). Además, señala que las secuencias de nucleótidos se enlazan mediante ligación empleando una ligasa (Pág. 22, líneas 22 a 29).

Por su parte, D3 menciona que el método de reacción de ensamblaje de ligadura cíclica (CLA) divulgado ofrece ventajas frente a otras técnicas de ensamblaje genético. La digestión de restricción, el ensamblaje Golden Gate, el ensamblaje Gibson y métodos adicionales como la PCR de extensión superpuesta, requieren de la adición de secuencias exógenas a los insertos antes del ensamblaje. En contraste, las secuencias que son amplificadas por PCR para la CLA no requieren ninguna adición de nucleótidos. Se elimina la necesidad engorrosa y propensa a errores de introducir sitios de restricción o regiones homólogas en los insertos. En su lugar, el orden específico de los insertos en el ensamblaje se codifica en secuencias de ADN de pequeños oligonucleótidos sintéticos denominados SOC (conectores de oligonucleótidos de andamiaje) (Pág. 4, Col. Der., Párr. 1).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 9 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 carecen de 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 independiente 10 (NC2023/0009431 del 14 de julio de 2023) se refiere a: *“Un método para fabricar una genoteca que*

Oficio N° 3398 de 7 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

comprende una pluralidad de miembros únicos, caracterizado porque el método comprende: (...). A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2	D3
Un método para fabricar una genoteca que comprende una pluralidad de miembros únicos, caracterizado porque el método comprende:	Un método para producir una librería de pares unidos de secuencias que codifican regiones variables de anticuerpos que comprende (Pág. 51, Reiv. 1)	Un método para ensamblar dos fragmentos de ADN que comprende (Pág. 2, Col. Izq., Párrs. 2 y 3, Fig. 1)
fabricar la pluralidad de miembros por un método que comprende:	Producir librerías de secuencias de ácido nucleico enlazadas mediante los métodos de la invención El método comprende: (Pág. 33, líneas 31 a 37, Pág. 51, Reiv. 1)	No menciona
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, donde la HC es de hebra sencilla y la LC es de hebra sencilla; y	Ubicar células individuales en placas de 96 pocillos y sintetizar el cDNA de cadena ligera y de cadena pesada (Pág. 45, líneas 10 a 20, Fig. 1) Unir los pares VH y VL mediante PCR de extensión solapada (Pág. 45, líneas 21 a 29, Fig. 1) En la PCR se realiza un proceso de desnaturalización a 94°C (esto genera la separación de las cadenas de cADN en cadenas sencillas) (Pág. 46, líneas 19 a 21)	Desnaturalizar dos fragmentos de ADN en la presencia de un “conector de oligonucleótido de andamiaje” (SOC) Donde el SOC es complementario a los últimos 20 pares de bases del primer fragmento de ADN y a los primeros 20 pares de bases del segundo fragmento que se va a ligar La unión del SOC a las cadenas complementarias las conecta para el ensamblaje, creando una estructura temporal de dsADN en la que falta un único enlace fosfodiéster entre las dos cadenas complementarias Ligar específicamente las hebras complementarias con una Taq ligasa termoestable para producir una estructura continua de ssADN sin pérdida ni adición de nucleótidos en la unión Unir las dos cadenas ligadas a sus cadenas complementarias creando nuevamente una sola muesca en una estructura de dsADN (Pág. 2, Col. Izq., Párrs. 2 y 3, Figs. 1A-1E)
b) enlazar covalentemente la HC de hebra sencilla a la LC de hebra sencilla en presencia de un oligonucleótido puente, en el que el oligonucleótido puente se hibrida con una secuencia que comprende la unión de la HC de hebra sencilla y la LC de hebra sencilla para formar una región duplicada en el sitio de unión, en donde la HC de hebra sencilla y la LC de hebra sencilla están unidas covalentemente para producir una secuencia de ácido nucleico de hebra sencilla y en el que el enlace covalente que une la HC de hebra sencilla con la LC de hebra sencilla no incluye un paso de reacción en cadena de la polimerasa de extensión solapada (OE-PCR);	Unir los pares VH y VL mediante PCR de extensión solapada (Pág. 45, líneas 21 a 29, Fig. 1) No menciona un oligonucleótido Puente 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. 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	Ubicar células individuales en placas de 96 pocillos (Pág. 45, líneas 10 a 15)	No menciona

Oficio N° 3398 de 7 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

HCVR o una LCVR de una célula diferente a la célula		
en donde cada uno de la pluralidad de miembros comprende una secuencia de ácidos nucleicos que codifica un elemento de cadena pesada (elemento de HC) de una región variable de cadena pesada (HCVR) y un elemento de cadena ligera (elemento de LC) de una región variable de cadena ligera (LCVR), en donde la HCVR y la LCVR están emparejadas,	Las secuencias nucleotídicas enlazadas o los miembros individuales de la librería de pares unidos comprenden una secuencia codificadora de la región variable de la cadena pesada de inmunoglobulina asociada a una secuencia codificadora de la región variable de la cadena ligera (Pág. 54, Reiv. 32)	
y en donde cada miembro único de la pluralidad de miembros comprende un elemento de HC y un elemento de LC de una célula única diferente	Un miembro individual de la librería de pares unidos que comprende una secuencia que codifica una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina se asocia con una secuencia que codifica una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina procedente de la misma célula (Pág. 20, líneas 26 a 30) Cada célula de la población de células solo constituye un par unido de la librería de pares unidos (Pág. 40, líneas 29 a 32)	

D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 10, ya que divulga un método para producir una librería de pares unidos de secuencias que codifican regiones variables de anticuerpos, donde el método comprende producir librerías de secuencias de ácido nucleico enlazadas mediante los métodos de la invención. En particular, 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 de extensión solapada y la PCR anidada incluyen una etapa de desnaturalización a 94°C y 95°C, respectivamente, lo que genera la separación de las cadenas de cADN en cadenas sencillas que codifican las regiones VH y VL (Pág. 46, líneas 15 a 31, Pág. 47, líneas 1 a 5).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 10 y el método divulgado en D2, consiste en que el enlace covalente de la hebra de HC y la hebra de LC se hace en presencia de un oligonucleótido puente que se hibrida con una secuencia que comprende la unión de la HC de hebra sencilla y la LC de hebra sencilla, y no incluye un paso de reacción en cadena de la polimerasa de extensión solapada (OE-PCR).

No hay evidencia de que el incluir específicamente un oligonucleótido puente sin incluir un paso de reacción en cadena de la polimerasa de extensión solapada (OE-PCR) proporcione un método con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D2, puesto que, un método que permite obtener una librería de 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).

Oficio N° 3398 de 7 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

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 alternativo para fabricar una genoteca que comprende una pluralidad de miembros únicos?

Sin embargo, el incluir un oligonucleótido puente que es complementario a los últimos 20 pares de bases del primer fragmento de ADN y a los primeros 20 pares de bases del segundo fragmento que se va a ligar en una reacción de ciclado de ligasa (Pág. 2, Col. Izq., Párr. 2, Fig. 1), ya está divulgado en D3 que se refiere a un método de “ensamblaje de ligadura cíclica” que comprende desnaturalizar dos fragmentos de ADN en la presencia de un “conector de oligonucleótido de andamiaje” (SOC) (Pág. 2, Col. Izq., Párr. 3, Fig. 1B), lo que permite al oligonucleótido SOC acceder a las cadenas complementarias de las dos secuencias cuando la reacción retorna a una temperatura de hibridación (Pág. 2, Col. Izq., Párr. 3, Fig. 1C). La unión del SOC a las cadenas complementarias las conecta para el ensamblaje, creando una estructura temporal de ADN de doble cadena (dsADN) en la que falta un único enlace fosfodiéster entre las dos cadenas complementarias (Pág. 2, Col. Izq., Párr. 3, Fig. 1C). La Taq ligasa termoestable liga específicamente las hebras complementarias para producir una estructura continua de ADN de cadena sencilla (ssADN) sin pérdida ni adición de nucleótidos en la unión (Pág. 2, Col. Izq., Párr. 3, Fig. 1D). Los SOC sirven únicamente como plantillas iniciales para el ensamblaje de los fragmentos y los productos ensamblados con éxito se convierten en plantillas adicionales a medida que se crean (Pág. 2, Col. Izq., Párr. 3, Fig. 1E). Las dos cadenas ligadas se unen a sus cadenas complementarias creando nuevamente una sola muesca en una estructura de dsADN (Pág. 2, Col. Izq., Párr. 3, Fig. 1E). La cantidad de producto ensamblado correctamente incrementa exponencialmente a medida que la reacción se cicla entre las temperaturas de desnaturalización e hibridación/ligación (Pág. 2, Col. Izq., Párr. 3).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el conector de oligonucleótido de andamiaje y reemplazar la PCR de extensión superpuesta como lo sugiere D3 en el método de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 10. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D2 menciona que la librería comprende al menos 5, 10, 20, 50, 100, 1000, 10^4 , 10^5 o 10^6 pares de anticuerpos afines diferentes (Pág. 36, líneas 10 y 11). También menciona que ningún miembro de la librería de pares unidos supera el 50%, más preferiblemente el 25%, o más preferiblemente el 10% del número total de miembros individuales expresados de la población de células huésped (Pág. 40, líneas 29 a 32).

Por su parte, D3 menciona que el método de reacción de ensamblaje de ligadura cíclica (CLA) divulgado ofrece ventajas frente a otras técnicas de ensamblaje genético. La digestión de restricción, el ensamblaje Golden Gate, el ensamblaje Gibson y métodos adicionales como la PCR de extensión superpuesta, requieren de la adición de secuencias exógenas a los insertos antes del ensamblaje. En contraste, las secuencias que son amplificadas por PCR para la CLA no requieren ninguna adición de nucleótidos. Se elimina la necesidad engorrosa y propensa a errores de introducir sitios de restricción o regiones homólogas en los insertos. En su lugar, el orden específico de los insertos en el ensamblaje se codifica en secuencias de ADN de pequeños oligonucleótidos sintéticos denominados SOC (conectores de oligonucleótidos de andamiaje) (Pág. 4, Col. Der., Párr. 1).

La reivindicación dependiente 11 no menciona alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 10, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

Oficio N° 3398 de 7 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

6. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 2015/166272	12 a 15	Novedad
D2	WO 2010/022738	1 a 11	Nivel inventivo
D3	Roth, T. L., <i>et al.</i> , <i>PLoS One</i>	1 a 11	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.



Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 3398 de 7 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.			Examen de patentabilidad							
NC2019/0006663			1°		2°		3°		Revoca	X
Solicitud Internacional No.			Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2017/068204			22/12/2017							
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 15						
Palabras clave utilizadas				VH and VL coding sequence, cognate antibody, paired antibody, cloning, library, drop, dsDNA, single strand cDNA, emulsion PCR, beads, micro-chamber, individual cell, ligation, ligase, LCR, ligase chain reaction, 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)	WO 2015/166272	05/11/2015	12 a 15	Pág. 11, líneas 29 a 32, Pág. 27, líneas 10 a 12, 23 y 24, Pág. 35, líneas 22 a 28, Pág. 37, líneas 27 a 32, Pág. 43, líneas 10 a 19, Pág. 132, Reivs. 67 a 70, Pág. 133, Reiv. 76, Ejemplo 8					X	
ISA (EPO) PatBase STN	WO 2010/022738	01/03/2010	1 a 11	Pág. 6, líneas 27 a 31, Pág. 20, líneas 26 a 30, Pág. 22, líneas 22 a 29, Pág. 25, líneas 21 a 25, Pág. 33, líneas 31 a 37, Pág. 36, líneas 10 y 11, Pág. 40, líneas 29 a 32, Pág. 45, líneas 10 a 29, Pág. Pág. 46, líneas 15 a 31, Pág. 47, líneas 1 a 5, Ejemplo 3, Pág. 51, Reiv. 1, Pág. 54, Reiv. 32, Pág. 55, Reiv. 38, Fig. 1					Y	
ISA (EPO) PatBase STN Orbit	WO 2013/092716	27/06/2013	-	-					A	
EPO PatBase STN	EP 2626433	14/08/2013	-	-					A	
USPTO CNIPA Orbit	WO 2013/188872	19/12/2013	-	-					A	
Recurso	WO 2015/013604	29/01/2015	-	-					A	



Oficio N° 3398 de 7 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

CNIPA PatBase	US 2007/0141048	21/06/2007	-	-	A
CNIPA Orbit	US 2012/0270748	25/10/2012	-	-	A
CNIPA	US 2011/0275063	10/11/2011	-	-	A
Google Patents	US 9422547	23/08/2016	-	-	A
PatBase STN	US 2008/0227660	18/09/2008	-	-	A
NCBI	Roth, T. L., <i>et al.</i>	16/09/2014	1 a 11	Pág. 2, Col. Izq., Párrs. 2 y 3, Figs. 1A-1E, Pág. 4, Col. Der., Párr. 1	Y
	de Kok, S., <i>et al.</i>	21/02/2014	-	-	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. Roth, T. L., Milenkovic, L., & Scott, M. P. (2014). A rapid and simple method for DNA engineering using cycled ligation assembly. <i>PloS one</i>, 9(9), e107329. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107329 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					
(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: (28/01/2025)					

