

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 935 432**

21 Número de solicitud: 202130831

51 Int. Cl.:

G01N 21/25

(2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

06.09.2021

43 Fecha de publicación de la solicitud:

06.03.2023

71 Solicitantes:

**FUNDACION PARA LA INVESTIGACIÓN E
INNOVACIÓN BIOSANITARIA PRINCIPADO DE
ASTURIAS (FINBA) (100.0%)
Avda. Hospital Universitario s/n
33011 Oviedo (Asturias) ES**

72 Inventor/es:

**QUIRÓS GONZÁLEZ, Isabel y
ALCÓN RODRÍGUEZ, Sergio**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

54 Título: **Método in vitro para diagnosticar una infección por SARS-CoV-2**

57 Resumen:

Método in vitro para diagnosticar una infección por SARS-CoV-2

La presente invención describe un método in vitro para diagnosticar la COVID-19 en un sujeto dentro de un periodo de 120 días desde la infección por SARS-CoV-2, que comprende (i) determinar el espectro de absorción de la hemoglobina entre 500 y 1.000 nm en una muestra de sangre aislada del sujeto, y (ii) comparar el espectro de absorción obtenido en la etapa (i) con el espectro de absorción de la hemoglobina entre 500 y 1.000 nm obtenido en una muestra de sangre obtenido de un sujeto control. Así, en la presente invención se presenta el espectro de absorción de la hemoglobina como una nueva herramienta de diagnóstico de aquellas enfermedades producidas por una infección del virus SARS-CoV-2, agente causal de la COVID-19.

ES 2 935 432 A1

DESCRIPCIÓN

Método in vitro para diagnosticar una infección por SARS-CoV-2

5 La presente invención se refiere a un método in vitro para diagnosticar enfermedades inflamatorias provocadas por una infección por SARS-CoV-2, basado en el espectro de absorción de la hemoglobina. Por lo tanto, la presente invención pertenece al campo de la biomedicina, en concreto, al campo del diagnóstico de enfermedades.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La Hemoglobina es una proteína con absorbancia de luz, pudiendo absorber luz dependiendo de su concentración desde los 250 a los 1100 nm aproximadamente. La intensidad de la absorción depende de la concentración de la proteína y de su grado de
15 oxigenación. Presenta tanto en su forma oxigenada como desoxigenada unos máximos y mínimos característicos a lo largo del espectro. Las diferencias entre el patrón de absorción de la forma oxigenada y desoxigenada dependen de su estructura terciaria y cuaternaria. Los hematíes portadores de la hemoglobina viven 120 días y hoy por hoy no se les asume capacidad de biosíntesis de proteínas una vez que llegan a su estado
20 final de diferenciación, de modo que es razonable asumir que la hemoglobina que portan permanece en el hematíe desde el inicio de su “vida útil” hasta el final.

Un virus denominado 2019 novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) causa síntomas que se clasifican como enfermedad por coronavirus (COVID-19). Las
25 afecciones respiratorias están ampliamente descritas entre los casos más graves de COVID-19, y la aparición del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es una de las características distintivas de los casos críticos de COVID-19. El SDRA puede suponer una amenaza directa para la vida, ya que se asocia a niveles bajos de oxigenación de la sangre y puede provocar un fallo orgánico.

30 Las pruebas de diagnóstico para COVID-19 se hacen para saber si un individuo está infectado con SARS-CoV-2, el virus que causa la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19). Actualmente, existen los siguientes tipos de pruebas para diagnosticar la COVID-19:

- 35 - Prueba de la Reacción en Cadena de la Polimerasa o PCR (de sus siglas en inglés *Polymerase Chain Reaction*). Es una prueba molecular que detecta el material

- genético del virus que causa la COVID-19 en una muestra procedente de un sujeto, siendo dicha muestra un exudado nasofarínge o un exudado de turbinado medio o una muestra de saliva. Es el más sensible de los métodos disponibles. Para la detección de 5.2 copias tiene una sensibilidad del 95%, pero sin reactividad cruzada con otros virus y coronavirus, su especificidad es de 100%. Sin embargo, esta prueba requiere personal altamente especializado, lo que limita su uso a laboratorios especializados, y en consecuencia, pueden aparecer falsos positivos/negativos debido a una mala técnica de hisopado, mala calidad de transporte y de la toma de la muestra en estadíos iniciales, y contaminación cruzada en el laboratorio. Además, el tiempo para obtener los resultados es relativamente largo pues requiere de 2 a 5 horas y la prueba relativamente costosa debido al tipo de reactivos empleados como son los cebadores específicos para la detección del virus.
- 15 - Prueba de antígenos. Esta prueba está basada en la detección de antígenos virales, es decir, en la detección de proteínas de SARS-CoV-2. Una forma de detectarlos es usar los llamados Test Rápidos de Detección de Antígenos (RADTs, rapid antigen detection tests). Los más habituales se basan en ensayos de flujo lateral o tiras reactivas. Suelen estar fabricados en materiales adsorbentes (como derivados de celulosa) que contienen ya adsorbidos distintos reactivos que cuando entran en contacto con la proteína del SARS-CoV-2 conducen a un cambio detectable a simple vista. En este caso, la detección se lleva a cabo sobre una muestra nasofaríngea del individuo, se mezcla con solución reactiva y se depositan unas gotas de la mezcla en la tira reactiva. La lectura del resultado, generalmente visual, se puede realizar al cabo de pocos minutos en la zona de captura o detección. Sin embargo, esta técnica presenta varias limitaciones, como son su limitada sensibilidad, lo que da lugar a una elevada tasa de falsos positivos y/o falsos negativos, y su respuesta esencialmente cualitativa (tipo sí/no) que no aporta información sobre la carga viral presente.
- 30 - Pruebas serológicas. Los test serológicos se basan en la detección indirecta del virus, a través de la medida específica de los anticuerpos generados por el propio organismo de la persona infectada. No es necesario que la infección esté activa, es decir, que el virus esté todavía presente en el organismo infectado, por lo que es útil no solo como método de diagnóstico, sino también en estudios epidemiológicos,

pues permite medir los niveles de anticuerpos con el tiempo. Además, se puede diferenciar entre distintos tipos de anticuerpos IgM/IgG que se producen en las distintas etapas de la infección. Esta prueba se realiza sobre una muestra de sangre que se transfiere directamente al test (visual generalmente) y el resultado se obtiene al cabo de pocos minutos en la zona de captura o detección. Es una prueba rápida, realizada a partir de una muestra que implica extracción sencilla mínimamente invasiva (muestra de sangre capilar), bien establecida y que puede ser utilizada directamente en el sitio de toma de muestra, no requiere de instrumentación compleja externa ni de personal especializado para su análisis ni para la lectura de los resultados. Sin embargo, entre sus inconvenientes se encuentran su limitada sensibilidad, dando lugar a una alta tasa de falsos negativos/positivos, sus problemas de reproducibilidad, y su variabilidad inherente a la respuesta inmune de cada individuo.

Por lo tanto, existe en el estado de la técnica la necesidad de proporcionar una prueba diagnóstica de COVID-19 que sea rápida, fiable, y esté basada en muestras no invasivas, a la par que tenga una alta sensibilidad y especificidad.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Los inventores han observado que el espectro de absorción de la hemoglobina en sujetos que padecen una infección por SARS-CoV-2 presenta un patrón específico, y que dicho patrón varía con respecto a un sujeto que no sufre ni ha sufrido de dicha infección. Además, resulta destacable que dicha variación en el espectro de la hemoglobina puede observarse hasta 120 días después de la infección por SARS-CoV-2. Así, en la presente invención se presenta el espectro de absorción de la hemoglobina como una nueva herramienta de diagnóstico de aquellas enfermedades producidas por una infección del virus SAR-CoV-2, agente causal de la COVID-19.

Por lo tanto, en un aspecto, la presente invención se relaciona con un método *in vitro* para diagnosticar la COVID-19 en un sujeto dentro de un periodo de 120 días desde la infección por SARS-CoV-2, de aquí en adelante "método de la invención", que comprende

- (i) determinar el espectro de absorción de la hemoglobina entre 500 y 1.000 nm en una muestra de sangre aislada del sujeto, y
- (ii) comparar el espectro de absorción obtenido en la etapa (i) con el espectro de

absorción de la hemoglobina entre 500 y 1.000 nm obtenido en una muestra de sangre obtenida de un sujeto control,

en donde:

- 5 - si el área bajo la curva del espectro de absorción de la hemoglobina en el sujeto es menor que el área bajo la curva del espectro de absorción de la hemoglobina en el sujeto control, entonces el sujeto sufre de la COVID-19 debido a una infección por SARS-CoV-2, y/o
- 10 - si en el intervalo entre 600 y 700 nm del espectro de absorción de la hemoglobina del sujeto no aparece un máximo relativo en comparación con el espectro de absorción del sujeto control, entonces el sujeto sufre de la COVID-19 debido a una infección por SARS-Cov-2, y/o
- 15 - si en el intervalo entre 930 y 995 nm del espectro de absorción de la hemoglobina en el sujeto aparece un máximo después de los 980 nm en comparación con el espectro de absorción de la hemoglobina en el sujeto control, entonces el sujeto sufre de la COVID-19 debido a una infección por SARS-CoV-2.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término “diagnosticar” o “diagnóstico” hace referencia a la identificación de la naturaleza de una dolencia, enfermedad u otro problema mediante examen de los síntomas, parámetros o biomarcadores en un sujeto.

20 En el contexto de la presente invención, el parámetro usado para el diagnóstico es el espectro de absorción de la hemoglobina entre 500 y 1.000 nm, y la enfermedad es una infección por SARS-CoV-2, también conocida como COVID-19.

El SARS-CoV-2, o coronavirus 2019-nCoV, es un virus de la familia de los coronavirus
25 cuya infección provoca en el sujeto un síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2. Su secuencia de ARN es de aproximadamente treinta mil nucleótidos de longitud. Consta de cuatro genes para las proteínas estructurales características de los coronavirus que se designan con las letras S (homotrímero de glicoproteína cuyo ensanchamiento distal de sus pliegues forma las puntas de la superficie), E (pequeña proteína de la envoltura),
30 M (proteína de la matriz que une la envoltura con el núcleo vírico) y N (fosfoproteína de la nucleocápside), además de los ORFs que codifican proteínas no estructurales incluyendo las enzimas que aparecen durante su ciclo reproductivo intrahospedero.

La primera etapa del método de la invención comprende determinar el espectro de
35 absorción de la hemoglobina entre 500 y 1.000 nm en una muestra de sangre aislada del sujeto.

El espectro de absorción es una representación gráfica que indica cantidad de luz absorbida (ϵ) a diferentes valores de longitud de onda (λ). El espectro de absorción puede medirse por cualquiera de las técnicas e instrumentos conocidos en el estado de técnica. Ejemplo de instrumentos útiles en la medición del espectro de absorción, incluye, sin limitarse a, un espectrofotómetro. En el caso de la presente invención, la molécula cuyo espectro de absorción va a medirse es la hemoglobina.

La hemoglobina es una proteína tetramérica transportadora de oxígeno, de aproximadamente una masa molecular de 64.000 g/mol (64 kDa), formada por cuatro cadenas polipeptídicas (globinas) a cada una de las cuales se une un grupo hemo cuyo átomo de hierro es capaz de unir de forma reversible una molécula de dioxígeno.

Para medir el espectro de absorción de la hemoglobina primero hay que aislarla de una muestra de sangre del sujeto o, alternativamente, el espectro de absorción se puede medir directamente en la muestra de sangre aislada del sujeto. La muestra de sangre se puede extraer por punción venosa, o por punción digital (punción en la yema del dedo). Procedimientos para extraer o aislar una muestra de sangre de un sujeto son ampliamente conocidos por el experto en la materia, así como el instrumental que se necesita. Asimismo, técnicas de aislamiento de proteínas, en concreto, técnicas para aislar la hemoglobina presente en una muestra sangre, son ampliamente conocidas en el estado de la técnica, siendo práctica de rutina para el experto en la materia.

Tal como se utiliza en el presente documento “sujeto” hace referencia a todos los animales clasificados como mamíferos e incluye, pero no se limita a, animales domésticos y de granja, primates humanos, por ejemplo, seres humanos, primates no humanos, vacas, caballos, cerdos, ovejas, cabras, perros, gatos o roedores. Preferiblemente, el sujeto del que se va extraer la muestra sangre para poner en práctica el método de la invención es un mamífero, más preferiblemente un primate o un cánido, todavía más preferiblemente un ser humano de cualquier sexo, edad o raza.

Una vez extraída la muestra de sangre o, alternativamente, extraída la hemoglobina de la muestra sangre, se procede a medir el espectro de absorción de la hemoglobina y compararlo con el espectro de absorción de la hemoglobina entre 500 y 1.000 nm obtenido en una muestra de sangre obtenido de un sujeto control. En la presente invención se entiende por “sujeto control” a aquel individuo o sujeto que no padece, o sufre de, COVID-19.

Como puede verse en la Figura 1A de la presente descripción, de dicha comparación se derivan las siguientes conclusiones:

- 5 - Si el área bajo la curva del espectro de absorción de la hemoglobina en el sujeto es menor que el área bajo la curva del espectro de absorción de la hemoglobina en el sujeto control, entonces el sujeto sufre de la COVID-19 debido a una infección por SARS-CoV-2.
- 10 - Si en el intervalo entre 600 y 700 nm del espectro de absorción de la hemoglobina del sujeto no aparece un máximo relativo en comparación con el espectro de absorción del sujeto control, entonces el sujeto sufre de la COVID-19 debido a una infección por SARS-Cov-2.
- 15 - Si en el intervalo entre 930 y 995 nm del espectro de absorción de la hemoglobina en el sujeto aparece un máximo después de los 980 nm en comparación con el espectro de absorción de la hemoglobina en el sujeto control, entonces el sujeto sufre de la COVID-19 debido a una infección por SARS-CoV-2; o alternatively, si en el intervalo entre 930 y 995 nm del espectro de absorción de la hemoglobina en el sujeto aparece un máximo antes de los 980 nm en comparación con el espectro de absorción de la hemoglobina en el sujeto control, entonces el sujeto no sufre una infección por SARS-CoV-2.
- 20

25 Cualquiera de las tres características mencionadas en párrafos anteriores del espectro de absorción de la hemoglobina en un sujeto que sufre de la COVID-19 (el área bajo la curva, la ausencia de un máximo relativo entre 600 y 700 nm, y un máximo después de los 980 nm en el intervalo entre 930 y 995 nm) puede usarse sola, o en combinación con el resto, para llegar a la conclusión de que el sujeto sufre de la COVID-19 dentro de un periodo de 120 días desde la realización de la prueba diagnóstica.

30

Así, de la aplicación del método de la invención, se puede determinar si un sujeto está infectado por SARS-CoV-2 y diagnosticar si sufre la enfermedad COVID-19.

35 A la vista de lo expuesto anteriormente, en otro aspecto la presente invención también contempla el uso del espectro de absorción de la hemoglobina entre 500 y 1000 nm para el diagnóstico *in vitro* de una infección por SARS-CoV-2 en un sujeto (de aquí en

adelante “uso de la invención”).

En una realización particular del uso de la invención, el sujeto es un mamífero o un cánido, más en particular, el mamífero es un primate, todavía más particular, el primate es un ser humano.

Todos los términos y definiciones explicado para el método de la invención son aplicables al uso de la invención.

10 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1. La Hemoglobina (Hb) en enfermos de COVID. Sobre una muestra de lisado de hematíes de pacientes negativos (CON) y positivos (COVID) para SARS-CoV2. A) Patrón de absorción del espectro de luz entre 500 y 1000 nm. B) Área bajo la curva (AUC) de cada muestra individual ilustrada en el apartado A. C) Concentración de Hb en CON y COVID. D) Media y error de los valores de los espectros de absorción en CON y COVID. Todas las lecturas de absorción son corregidas por la concentración de Hb de cada paciente. B), C) y D) datos expresados como media \pm error.

Test t^{****} = p-valor $<0,0001$.

Figura 2. Espectro de absorción de la hemoglobina con protocolo de gota de sangre. Absorbancia de la luz en el rango entre 500-1000 nanómetros de una dilución de 2 gotas de sangre en agua destilada. Se observa un patrón análogo a aquellos descritos para la hemoglobina (Weber, J., Beard, P. & Bohndiek, S. Contrast agents for molecular photoacoustic imaging. Nat Methods 13, 639–650 (2016)) y a aquellos observados en figura 1 para el grupo control. Todas las lecturas de absorción son corregidas por la concentración de Hb de cada paciente. Datos expresados como media \pm error.

EJEMPLOS

A continuación, se ilustrará la invención mediante un ensayo realizado por los inventores que pone de manifiesto la efectividad del método de la invención.

La hemoglobina es una proteína que presenta una alta concentración en sangre y que posee unas propiedades ópticas que le permiten absorber luz en el rango espectral desde 300 hasta 1100. Además, la hemoglobina es altamente sensible a cambios en el

estado redox y muy reactiva para este tipo de modificaciones químicas que pueden incluso alterar su unión al oxígeno.

MATERIAL Y MÉTODOS

5

Población

Se recabaron muestras de pacientes entre 2018-2019. Los pacientes negativos para COVID-19 fueron recogidos con anterioridad al establecimiento de la pandemia. Las muestras positivas fueron confirmadas por PCR y diagnóstico serológico y corresponden a pacientes graves ingresados en la UCI del Hospital Universitario Central de Asturias. Las características generales de la muestra de pacientes se recogen en la tabla 1.

10

	Control	COVID-19
N (tamaño muestral)	6	4
Hombres (%)/Mujeres (%)	4(66)/2(33)	3(75)/1(25)
Edad (media + EE)	50 + 5,77	56 + 3,69

Tabla 1 – Características generales de la muestra.

15

Recogida de la muestra

Para el análisis sobre 3 mL de sangre. La extracción se realizó mediante punción se sangre venosa media o radial y tubo de vacío con EDTA como coagulante. La muestra se mantuvo a 4 °C hasta ser procesada.

20

Para el análisis sobre gota de sangre. Se realizó una punción digital de la que se extrajeron 2 gotas (20 µL) que se recogieron directamente en un tubo de centrifuga de 1,5 mL (tipo Eppendorf) con 980 µl de agua destilada.

25

Procesado de la muestra

Para el análisis sobre 3 mL de sangre. Se centrifugaron las muestras a 5000 g 10' para depositar los hematíes. Se retiró el plasma con micropipeta y se añadió una cantidad de agua equivalente a la del plasma retirado. Se resuspendió el precipitado de hematíes hasta obtener una suspensión homogénea. La suspensión se sometió a 3 ciclos de congelación descongelación (-80° C 5'- 37° C 10') y posteriormente se centrifugó a 10.000 g a 4° C durante 10' para eliminar los restos de membranas.

30

Concentración de hemoglobina

Para el análisis sobre 3 mL de sangre se realizó una dilución 1/100 en agua destilada, para el análisis sobre gota de sangre se cogió la solución de sangre obtenida en el protocolo de extracción. La concentración de hemoglobina se realiza mediante ensayo colorimétrico (Sigma MAK115) siguiendo instrucciones del fabricante.

Medida del espectro de absorción de las muestras

Un volumen de 100 μ L de una solución 1/100 en agua destilada (análisis 3 mL de sangre) o directamente de la solución de sangre (análisis sobre gota de sangre) se cargaron en placas de 96 pocillos por duplicado. Se realizó una lectura de absorción de luz entre 500 y 1000 nm cada 5 nm en un espectrofotómetro Varian CARY® 50 UV-Vis.

RESULTADOS

Existen diferencias significativas en el espectro de absorción de la Hemoglobina entre enfermos de COVID-19 y personas sin la enfermedad.

Se realizó una extracción para obtener una muestra enriquecida en hemoglobina (Hb) y se analizó el espectro de absorción y la concentración. Se pudo observar un cambio sustancial en la absorbancia de la hemoglobina en el rango entre 500 y 1000 nm, concentrándose los cambios más significativos en la franja entre 600 y 900 (Figuras 1A y 1D).

Dichos cambios no son atribuibles a una diferencia sustancial en la concentración de hemoglobina entre ambos grupos (Figura 1C). Es especialmente reseñable que la diferencia de valores del área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés) no se solapa entre los grupos (Figura 1B).

El patrón de absorción de la hemoglobina es detectable en una muestra de gota de sangre.

Dada la poca cantidad necesaria para el estudio anterior se creó un protocolo que permitiera el uso de una punción de sangre digital y volúmenes de sangre del orden micromolar. Tras diferentes pruebas se realizó un protocolo en el que 2 gotas de sangre son diluidas en 980 μ L de agua destilada. La presión osmótica rompe la muestra, la dilución obtenida es idónea para medidas de absorbancia espectral y de concentración análogas a las obtenidas en las muestras de 3 mL (Figura 2).

CONCLUSIÓN

El método TEARD (Test Endógeno de Actividad Redox) permite, mediante la observación de los cambios en el espectro de absorción de la hemoglobina, discriminar
5 aquellos pacientes que han padecido un cuadro severo de COVID-19.

El protocolo permite la observación del espectro de absorción de la hemoglobina y su concentración mediante una punción digital y 2 gotas de sangre.

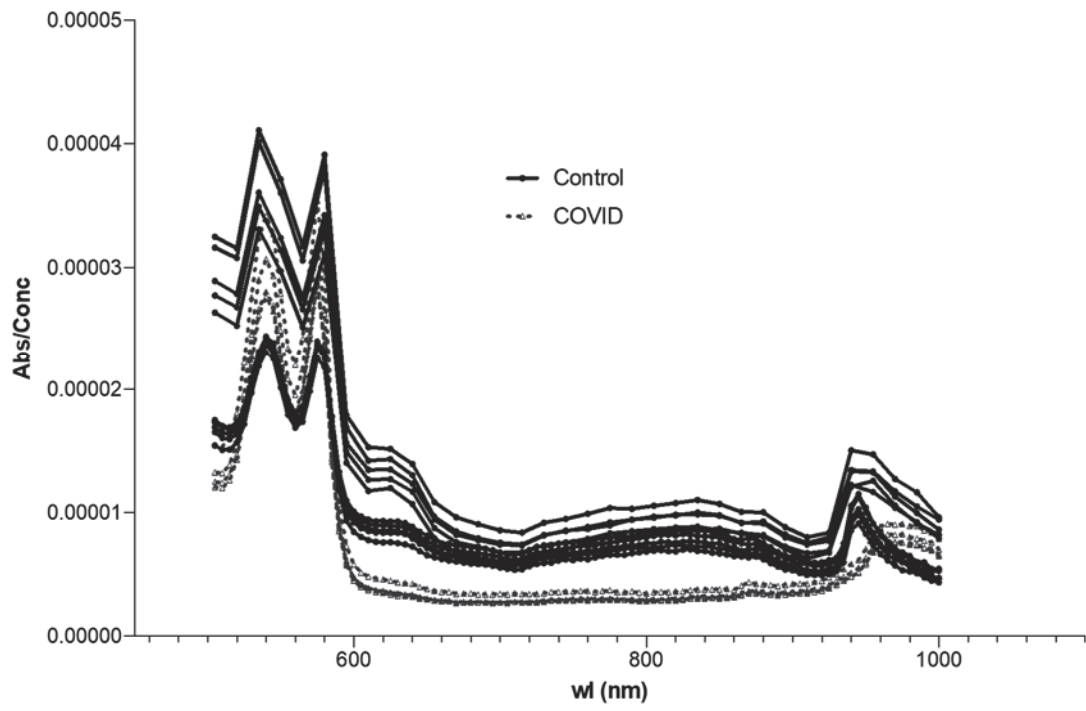
10 Así este método tiene la potencialidad de diagnosticar COVID de una manera rápida (la medida de la absorbancia, concentración y cálculo del AUC se puede realizar en minutos (10-15)), barata (no requiere reactivos adicionales) y mínimamente invasiva (punción digital).

REIVINDICACIONES

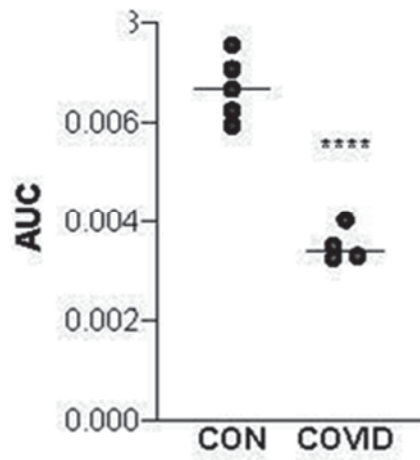
1. Método *in vitro* para diagnosticar la COVID-19 en un sujeto dentro de un periodo de 120 días desde la infección por SARS-CoV-2, que comprende
 - 5 (i) determinar el espectro de absorción de la hemoglobina entre 500 y 1.000 nm en una muestra de sangre aislada del sujeto, y
 - (ii) comparar el espectro de absorción obtenido en la etapa (i) con el espectro de absorción de la hemoglobina entre 500 y 1.000 nm obtenido en una muestra de sangre obtenido de un sujeto control,
 - 10 en donde:
 - si el área bajo la curva del espectro de absorción de la hemoglobina en el sujeto es menor que el área bajo la curva del espectro de absorción de la hemoglobina en el sujeto control, entonces el sujeto sufre de la COVID-19 debido a una infección por SARS-CoV-2, y/o
 - 15 - si en el intervalo entre 600 y 700 nm del espectro de absorción de la hemoglobina del sujeto no aparece un máximo relativo en comparación con el espectro de absorción del sujeto control, entonces el sujeto sufre de la COVID-19 debido a una infección por SARS-Cov-2, y/o
 - 20 - si en el intervalo entre 930 y 995 nm del espectro de absorción de la hemoglobina en el sujeto aparece un máximo después de los 980 nm en comparación con el espectro de absorción de la hemoglobina en el sujeto control, entonces el sujeto sufre de la COVID-19 debido a una infección por SARS-CoV-2.
- 25 2. Método *in vitro* según la reivindicación 1, en donde el sujeto es un mamífero.
3. Método *in vitro* según la reivindicación 2, en donde el mamífero es un primate o un cánido.
4. Método *in vitro* según la reivindicación 3, en donde el primate es un ser humano.
- 30 5. Uso del espectro de absorción de la hemoglobina entre 500 y 1000 nm para el diagnóstico *in vitro* de una infección por SARS-CoV-2 en un sujeto.
6. Uso según una la reivindicación 5, en donde el sujeto es un mamífero o un cánido.
- 35 7. Uso según la reivindicación 6, en donde el mamífero es un primate.

8. Uso según la reivindicación 7, en donde el primate es un ser humano.

A



B



C

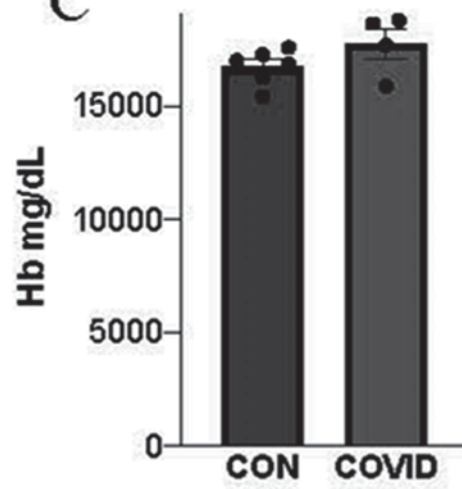


FIG. 1

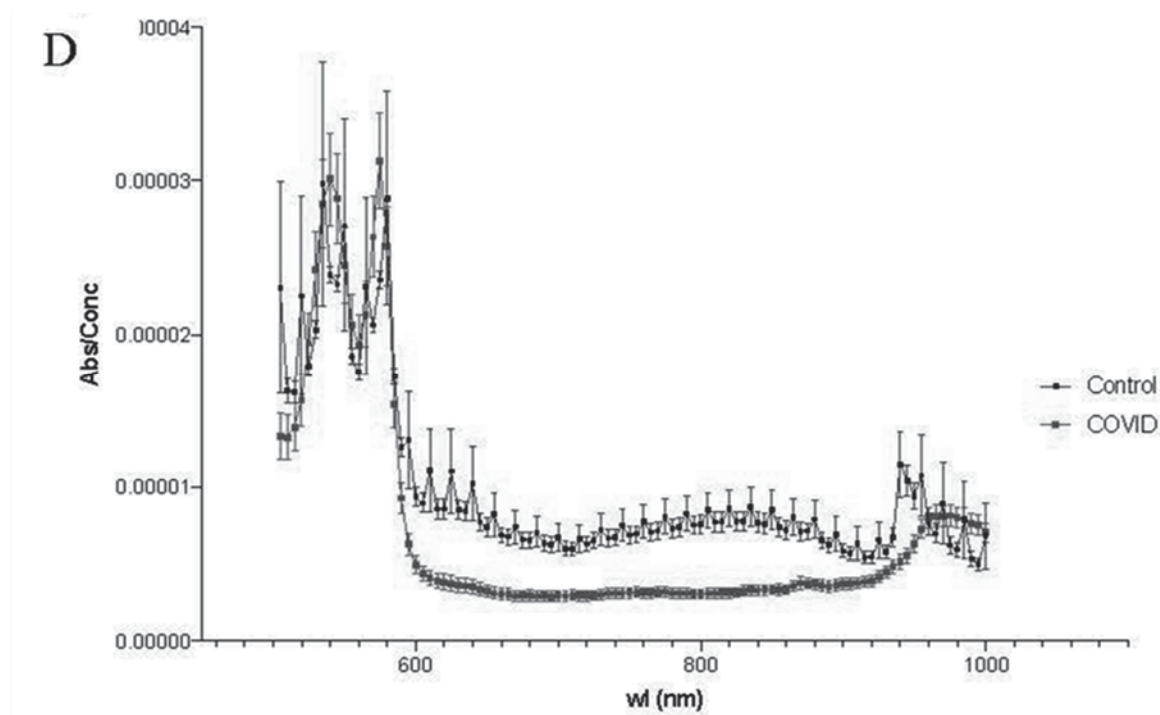


FIG. 1 (continuación)

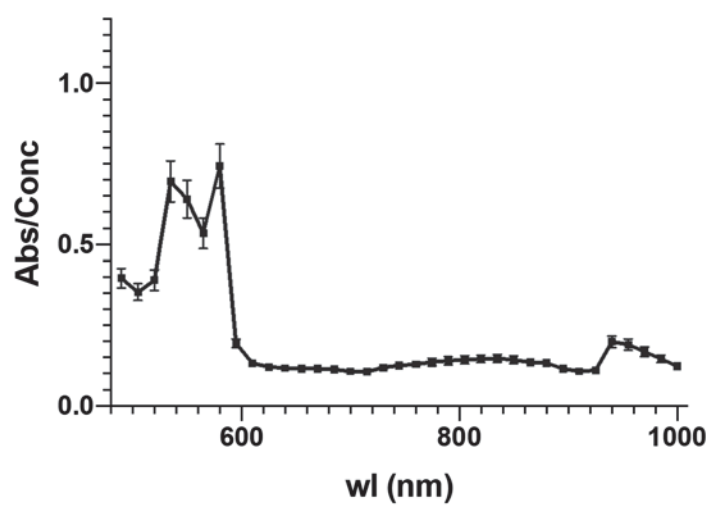


FIG. 2



- ②① N.º solicitud: 202130831
②② Fecha de presentación de la solicitud: 06.09.2021
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. cl.: **G01N21/25** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	Kitane, D. L et al. A simple and fast spectroscopy-based technique for Covid-19 diagnosis. Scientific reports, 18/08/2021, vol. 11, no 1, p. 1-11; figuras 1, 3; tabla 1.	1-8
A	US 2021223244 A1 (KHAYAMIAN MOHAMMAD ALI et al.) 22/07/2021, reivindicaciones, resumen.	1-8

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
26.05.2022

Examinador
J. Manso Tomico

Página
1/2

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

G01N

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, NPL, INTERNET SEARCH