

**FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES  
2000-F03**

|                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1</b>                                       | <b>SOLICITUD DE:</b><br><input type="checkbox"/> Corrección de Error Material <input checked="" type="checkbox"/> Modificación a una solicitud                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>2</b><br><b>SOLICITANTE</b>                 | <b>Nombre:</b> INGENEUS, CORP sociedad constituida y existente bajo las leyes de Barbados.<br><b>Dirección:</b> Chancery House,<br>High Street,<br>Bridgetown<br>Barbados<br><b>Domicilio:</b> Bridgetown<br>Barbados<br><b>Teléfono:</b> 546 09 70 <b>Fax:</b> 547 31 70<br><b>E-mail:</b> clientes@camyp.com                                           | <b>IDENTIFICACION</b><br><b>C.C.</b> <input type="checkbox"/> <b>NIT</b> <input type="checkbox"/><br><b>C.E.</b> <input type="checkbox"/> <b>Otro</b> <input type="checkbox"/><br><b>Número:</b> _____                               |
| <b>3</b><br><b>REPRESENTANTE<br/>APODERADO</b> | <b>Nombre:</b> Emillo FERRERO<br><b>Dirección:</b> Carrera 4ª No. 72-35<br><b>Teléfono:</b> 347 36 11 <b>Fax:</b> 211 86 50<br><b>E-mail:</b> cavelier@cavelier.com                                                                                                                                                                                      | <b>IDENTIFICACION</b><br><b>C.C.</b> <input checked="" type="checkbox"/> <b>NIT</b> <input type="checkbox"/><br><b>C.E.</b> <input type="checkbox"/> <b>Otro</b> <input type="checkbox"/><br><b>Número:</b> <u>438.019 TP 31.929</u> |
| <b>4</b>                                       | <b>Número de expediente:</b> <u>04.003.755</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>5</b>                                       | <b>Descripción de la corrección o modificación solicitada:</b><br>Presento nuevo pliego reivindicatorio el cual contiene 42 reivindicaciones que buscan resaltar la patentabilidad de la presente invención. Las modificaciones no amplían el alcance de la invención, y se encuentran sustentadas en la divulgación de la solicitud de patente inicial. |                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>6</b>                                       | <b>Comprobante de pago No.</b> <u>06-206</u> <b>Fecha:</b> <u>3 de Enero 2006</u>                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>7</b>                                       | <b>Anexos</b><br><input checked="" type="checkbox"/> Comprobante de pago de la tasa por \$ 95.000<br><input type="checkbox"/> Poderes, si fuere el caso<br><input type="checkbox"/> Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.                                                           |                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>8</b>                                       | <b>NOMBRE:</b> EMILIO FERRERO <b>FIRMA:</b> <br><b>C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929</b>                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                      |

**REIVINDICACIONES MODIFICADAS BAJO EL ARTÍCULO 41 DEL PCT**

1. Un método para crear un múltiplex de ácido nucleico, donde dicho método comprende las etapas de:
  - 1) Crear una mezcla que comprende agua, un dúplex Watson-Crick, un número suficiente de moléculas de bases mixtas de secuencia de única hebra para formar un múltiplex que incluye el dúplex Watson-Crick, y un agente acelerador que aumenta una velocidad o cantidad de formación de múltiplex, dicho múltiplex es un triplex o cuádruplex, en donde dicha molécula o moléculas de única hebra se seleccionan de manera tal, que si es en un múltiplex, van a estar cada una relacionadas a todas las demás hebras del múltiplex por adherencia a las reglas de par base, donde dichas reglas son ya sean reglas de apareamiento de base de Watson-Crick o las reglas de apareamiento de base de unión homóloga; y
  - 2) Incubar dicha mezcla para permitir que se forme el múltiplex, cada hebra de dicho múltiplex está relacionada a todas las demás hebras del múltiplex por adherencia a las reglas de apareamiento de base; con la salvedad que, dentro del múltiplex, el dúplex Watson-Crick adicionado en el paso 1 es heteropolimérico con un contenido G-C entre 10% y 90%.
2. El método de la Reivindicación 1 en donde el dúplex retiene sustancialmente su estructura de doble hélice y la molécula de única hebra reside en un surco de dicha estructura de doble hélice.
3. El método de la Reivindicación 2 en donde la molécula de única hebra se relaciona con una hebra del dúplex por reglas de apareamiento de base de Watson-Crick y a la segunda hebra del dúplex por reglas de apareamiento de base de unión homóloga.
4. El método de la Reivindicación 3 en donde el dúplex retiene sustancialmente su estructura de doble hélice y la molécula de única hebra reside en un surco de dicha estructura de doble hélice.
5. Un método de acuerdo a cualquiera de las anteriores Reivindicaciones, en donde, dentro del múltiplex, el duplex Watson-Crick adicionado en el paso (1) es heteropolimérico con un contenido G-C entre 10% y 90%, y además las

frecuencias combinadas entre dímeros purinas-piriminida y dímeros pirimidina-purina exceden el 25%.

6. Un método de acuerdo a cualquiera de las anteriores Reivindicaciones en donde los pasos (1) y (2) se llevan a cabo con las hebras y/o duplexes de ácido nucleico que no están en una célula.
7. Un método de acuerdo a cualquiera de las anteriores Reivindicaciones en donde el paso (2) se lleva a cabo sin la ayuda de una proteína.
8. Un método de acuerdo a cualquiera de las anteriores Reivindicaciones en donde en el paso (1), el agua se agrega de manera que acumule, con base en el volumen, al menos el 50% del volumen final de la mezcla.
9. Un método de acuerdo a cualquiera de las anteriores Reivindicaciones en donde el paso (2) se lleva a cabo a una temperatura o a temperaturas por encima de la temperatura de congelamiento de la solución acuosa y a no más de 85°C.
10. Un método de acuerdo con la Reivindicación 9, en donde el paso (2) se lleva a cabo a una temperatura o temperaturas entre 5°C y 30°C.
11. Un método de acuerdo a cualquiera de las anteriores Reivindicaciones, en donde en el paso (1), se agrega un catión como agente acelerador.
12. Un método de acuerdo con la Reivindicación 15, donde dicho catión se selecciona del grupo que consiste de  $\text{Na}^+$  suministrado a una concentración de 50mM a 125mM,  $\text{Mn}^{+2}$  suministrado a una concentración de 10 mM a 45mM,  $\text{Mg}^{+2}$  suministrado a una concentración de 10mM a 45mM y  $\text{Ni}^{+2}$  suministrado a una concentración de 20mM.
13. Un método de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10 , en donde en el paso (1) se agrega un intercalador como agente acelerador.
14. Un método de acuerdo con la Reivindicación 13, en donde el intercalador es un intercalador fluorescente.

15. Un método de acuerdo a la Reivindicación 14, en donde el intercalador fluorescente se selecciona del grupo que consiste de YOYO-1, TOTO-1 YOYO-3, TOTO-3, POPO-1, BOBO-1, POPO-3, BOBO-3, LOLO-1, JOJO-1, dímeros de cianina, YO-PRO-1, TO-PRO-1, YO-PRO-3, TO-PRO-3, TO-PRO-5, PO-PRO-1, PO-PRO-3, BO-PRO-3, LO-PRO-1, JO-PRO-1, monómeros de cianina, bromuro de etidio, etidiodihomodímero-1, etidiodihomodímero-2, derivados de etidio, acridina, acridina naranja, derivados de acridina, eterodímero etidio-acridina, monoácido de etidio, yoduro de propidio, colorantes SYTO, verde1 SYBR, colorantes SYBR, Verde Pico, colorantes SYTOX, y 7-aminoactinomicina D.
16. Un método de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, en donde el agente acelerador es un fluoróforo no-intercalante.
17. Un método de acuerdo a la Reivindicación 16, en donde el fluoróforo no-intercalante se selecciona del grupo que consiste de biotina, rodamina, colorantes Alexa, colorantes BODIPY, conjugados de biotina, sondas tiolreactivas, floreceína y derivados que incluyen pero no se limitan a las sondas en jaulas, Verde Oregon, Verde Rodamina, colorantes QSY.
18. Un método de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, en donde en el paso (1) el agente acelerador es un intercalador que se liga al surco menor y/o mayor del dúplex de Watson-Crick.
19. Un método de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, en donde en el paso (1) se adiciona un agente acelerador que es un agente de condensación con relación al dúplex Watson-Crick.
20. Un método de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, en donde en el paso (1) se agrega un agente acelerador que es un agente de descondensación con relación al dúplex Watson-Crick.
21. Un método de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones anteriores, en donde en el paso (1) el agente acelerador a 25°C es un líquido.
22. El método de la Reivindicación 21, en donde en el paso (1) el agente acelerador es un líquido orgánico soluble en agua.

23. Un método de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones anteriores en donde el múltiplex creado es un triplex, en el paso (1) el número suficiente de moléculas de única hebra es 1, y en el paso (2) se forma el triplex.
24. Un método para detectar un triplex, donde dicho método comprende el método de la Reivindicación 23 y además comprende un paso adicional (3) en el cual el triplex es detectado.
25. Un método de acuerdo con la reivindicación 24 en donde dicho método discrimina entre una complementación perfecta por reglas de apareamiento de base, una mala-complementación o eliminación de una base, y una mala-complementación o eliminación de dos bases, entre el duplex y la molécula de única hebra en el triplex.
26. Un método de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 22, en donde el multiplex creado es un cuádruplex, en el paso (1) el duplex Watson-Crick es un primer Watson-Crick duplex, y en el paso (1) el número suficiente de hebras moleculares simples es 2, esas hebras simples se encuentran en otro duplex Watson-Crick, y el paso (2) se forma el cuádruplex a partir del primer y segundo duplex.
27. Un método para detectar un cuádruplex, que involucra los pasos para crear un cuádruplex de acuerdo con la reivindicación 26, y presentando un paso adicional (3) en el cual el cuádruplex es detectado.
28. Un método de acuerdo con la reivindicación 27, en donde dicho método discrimina entre una complementación perfecta por reglas de apareamiento de base, una mala-complementación o eliminación de una base, y una mala-complementación o eliminación de dos bases, entre el primero y segundo duplex de Watson-Crick.
29. Un triplex que comprende una sonda de única hebra unida a un blanco de ácido nucleico de doble hebra, en donde dicha sonda comprende un ácido nucleico heteropolimérico o un análogo de ácido nucleico heteropolimérico, y todas las tripletas de base de dicho triples son miembros seleccionados del grupo que consiste de A-T-A, T-A-T, U-A-T, T-A-U, A-U-A, U-A-U, G-C-G y C-G-C.
30. Un triplex de acuerdo con la Reivindicación 29, en donde el blanco de ácido nucleico de doble hebra retiene sustancialmente su estructura de doble hélice y

el ácido nucleico o análogo heteropolimérico se encuentra en un surco de dicha estructura de doble hélice.

31. Un triplex de acuerdo con la Reivindicación 29 o 30, en donde el ácido nucleico y análogo heteropolimérico cada uno tiene un contenido G-C entre 10 y 90%.
32. Un cuádruplex que comprende: una primera hebra que contiene una primera secuencia de nucleobases; una segunda hebra que contiene una segunda secuencia de nucleobases, en donde dicha segunda hebra esta asociada con dicha primera hebra por enlace Watson-Crick; una tercera hebra que contiene una tercera secuencia de nucleobases; y una cuarta hebra que contiene una cuarta secuencia de nucleobases, en donde dicha cuarta hebra esta asociada con dicha tercera hebra por enlace Watson-Crick.
33. Un cuádruplex de acuerdo con la Reivindicación 32, en donde cada una de dichas cuatro hebras es heteropolimérica con un contenido G-C entre el 10% y el 90%.
34. Un cuádruplex de acuerdo con la Reivindicación 32 o 33, en donde ya sea (1) la segunda y cuarta hebras están alineadas en una dirección paralela 3' a 5' y el ligamiento entre dichas dos hebras se hace de acuerdo a reglas de apareamiento de base homólogas o (2) la primera y tercera hebras están alineadas en una dirección paralela de 5' a 3' y el ligamiento entre dichas dos hebras se hace de acuerdo a las reglas de apareamiento de bases homólogas o (3) la segunda y cuarta hebra están alineadas en una dirección paralela de 3' a 5' y el ligamiento entre dichas segunda y cuarta hebras se hace de acuerdo a reglas de apareamiento de bases homólogas y además la primera y tercera hebras están alineadas en una dirección paralela de 5' a 3' y el ligamiento entre dichas primera y tercera hebras se hace de acuerdo a reglas de apareamiento de bases homólogas.
35. Un cuádruplex de acuerdo con la Reivindicación 32 o 33, en donde ya sea (1) la segunda y cuarta hebras están alineadas en una dirección paralela 3' a 5' y el ligamiento entre dichas dos hebras se hace de acuerdo a reglas de apareamiento de base Watson-Crick o (2) la primera y tercera hebras están alineadas en una dirección paralela de 5' a 3' y el ligamiento entre dichas dos hebras se hace de acuerdo con reglas de apareamiento de base Watson-Crick o (3) la segunda y

cuarta hebras están alineadas en una dirección paralela 3' a 5' y el ligamiento entre dichas segunda y cuarta hebras se hace de acuerdo con reglas de apareamiento de base Watson-Crick y además la primera y tercera hebras están alineadas en una dirección paralela de 5' a 3' y el ligamiento entre dichas primera y tercera hebras se hace de acuerdo a reglas de apareamiento de base Watson-Crick.

36. Un cuádruplex de acuerdo con la Reivindicación 32 o 33 en donde ya sea (1) la primera y cuarta hebras están alineadas en direcciones anti-paralelas 5' a 3' y 3' a 5', respectivamente, y el ligamiento entre las dos hebras se hace de acuerdo a reglas de apareamiento de base Watson-Crick o (2) la segunda y tercera hebras están alineadas en una direcciones anti-paralelas 3' a 5' y 5' a 3', respectivamente, y el ligamiento entre dichas dos hebras se hace de acuerdo a las reglas de apareamiento de base Watson-Crick o (3) la primera y cuarta hebras están alineadas en direcciones anti-paralelas 5' a 3' y 3' a 5', respectivamente, y el ligamiento entre dichas primera y cuarta hebras se hace de acuerdo a reglas de apareamiento de base Watson-Crick y además la segunda y tercera hebra están alineadas en direcciones anti-paralelas de 3' a 5' y 5' a 3', respectivamente y el ligamiento entre dichas segunda y tercera hebras se hace de acuerdo a reglas de apareamiento de base Watson-Crick.
37. Un cuádruplex de acuerdo con la Reivindicación 32 o 33 en donde ya sea (1) la primera y cuarta hebras están alineadas en direcciones anti-paralelas de 5' a 3' y 3' a 5', respectivamente, y el ligamiento entre las dos hebras se hace de acuerdo a reglas de apareamiento de bases homólogas o (2) la segunda y tercera hebras están alineadas en una dirección anti-paralela de 3' a 5' y 5' a 3', respectivamente, y el ligamiento entre dichas dos hebras se hace de acuerdo a las reglas de apareamiento de bases homólogas o (3) la primera y cuarta hebras están alineadas en direcciones anti-paralelas de 5' a 3' y 3' a 5', respectivamente, y el ligamiento entre dichas primera y cuarta hebras se hace de acuerdo a reglas de apareamiento de bases homólogas y además la segunda y tercera hebra están alineadas en direcciones anti-paralelas de 3' a 5' y 5' a 3', respectivamente y el ligamiento entre dichas segunda y tercera hebras se hace de acuerdo a reglas de apareamiento de bases homólogas.
38. El cuádruplex de acuerdo con la Reivindicación 32 o 33, en donde cada base que interactúa de dicha primera hebra interactúa específicamente con

ambas, la base adyacente en dicha tercera hebra y con la base en dicha cuarta hebra, la base a la cual la base de la dicha tercera hebra se liga.

39. El cuádruplex de acuerdo con la Reivindicación 32 o 33, en donde cada base que interactúa de dicha segunda hebra interactúa específicamente con ambas, la base adyacente en dicha cuarta hebra y con la base en dicha tercera hebra, la base a la cual la base de dicha cuarta hebra esta ligada.

40. Un método para detectar un triplex, donde dicho método comprende:

Proporcionar un ácido nucleico o análogo de ácido nucleico blanco de doble hebra que comprende una secuencia blanco, en donde dicha secuencia blanco contiene al menos una base purina y al menos una base piriminina;

Suministrar una sonda que comprenda una secuencia de ácido nucleico o una secuencia de análogo de ácido nucleico;

Suministrar un agente acelerador;

Adicionar dicha sonda, dicha secuencia blanco y dicho agente acelerador a un medio para proporcionar un muestra de prueba que contiene un complejo triplex que comprende dicha sonda ligada a dicha secuencia blanco, en donde todas las tripleteas de base de dicho complejo son miembros seleccionados del grupo que consiste de A-T-A, T-A-T, U-A-T, T-A-U, A-U-A, U-A-U, G-C-G y C-G-C;

Irradiar dicha muestra de prueba con radiación excitante para hacer que la muestra de prueba emita radiación fluorescente;

Detectar una intensidad de dicha radiación fluorescente, en donde dicha intensidad está correlacionada con una afinidad de ligamiento entre dicha sonda y dicha secuencia blanco; y

Determinar de dicha intensidad una extensión de coincidencia entre dicha sonda y dicha secuencia blanco;

En donde dicho método es un ensayo homogéneo llevado a cabo sin proporcionar un agente de extinción de señal en dicha secuencia blanco o en dicha sonda.

41. Un método para detectar un triplex, dicho método comprende:

Suministrar un ácido nucleico blanco o un análogo de ácido nucleico que tiene una secuencia blanco, en donde dicha secuencia blanco contiene al menos una base purina y al menos una base piriminina;

Suministrar una sonda de doble hebra que comprende o una secuencia de ácido nucleico o una secuencia de análogo de ácido nucleico;

Suministrar un agente acelerador de hibridación;



adicionar dicha sonda, dicho blanco y dicho agente acelerador de hibridación a un medio para suministrar una muestra de prueba que contiene un triplex Watson-Crick que comprende dicha sonda ligada a dicha secuencia blanco;

Irradiar dicha muestra de prueba con radiación excitante para hacer que la muestra de prueba emita radiación fluorescente;

Detectar una intensidad de dicha radiación fluorescente, en donde dicha intensidad esta correlacionada con una afinidad de ligamiento entre dicha sonda y dicha secuencia blanco; y

Determinar de dicha intensidad una extensión de complementación entre dicha sonda y dicha secuencia blanco;

En donde dicho método es un ensayo homogéneo que se lleva a cabo sin proporcionar un agente de extinción de señal en dicha secuencia blanco o en dicha sonda.

42. Un método para detectar un cuádruplex, donde dicho método comprende:

Suministrar un ácido nucleico blanco o un análogo de ácido nucleico que tiene una secuencia blanco, en donde dicha secuencia blanco contiene al menos una base purina y al menos una base piriminina;

Suministrar una sonda de doble hebra que comprende una secuencia de ácido nucleico o una secuencia de análogo de ácido nucleico;

Suministrar un agente acelerador de hibridación;

Adicionar dicha sonda, dicho blanco y dicho agente acelerador de hibridación a un medio para suministrar una muestra de prueba que contiene un cuádruplex Watson-Crick que comprende dicha sonda ligada a dicha secuencia blanco;

Irradiar dicha muestra de prueba con radiación excitante para hacer que la muestra de prueba emita radiación fluorescente;

Detectar una intensidad de dicha radiación fluorescente, en donde dicha intensidad esta correlacionada con una afinidad de ligamiento entre dicha sonda y dicha secuencia blanco; y

Determinar de dicha intensidad una extensión de complementación entre dicha sonda y dicha secuencia blanco;

En donde dicho método es un ensayo homogéneo que se lleva a cabo sin proporcionar un agente de extinción de señal en dicha secuencia blanco o en dicha sonda.

423

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 206  
FECHA : ENERO 3 DE 2006

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicación : 04003735 00000005 Folios: 10  
Fecha (RAD): 2006-01-25 16:47:53  
Trámite : 011 PCI-PATENT 379 PAGE NUL1 329 COMPLETAR  
Dependencia: 0020 DIVISION DE MARCAS COMERCIALES

##### CONSIGNACION #####

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|-------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|---------------|
| CANELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 27483194 | 03/01/2006 | 41,063,280.00 |

##### CONCEPTO #####

| CANT. RENTISTICO                             | CONCEPTO                      | TOTAL CONCEPTO |
|----------------------------------------------|-------------------------------|----------------|
| 1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA | 12 MARCAS Y LEYAS COMERCIALES | 95,000.00      |
|                                              | TOTAL :                       | \$ 95,000.00   |

SON: NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

Qdo 14114-841-001-4