

P-2018/15020

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2018/0003168**

Solicitud de patente a nombre de **IONIS PHARMACEUTICALS INC.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad IONIS PHARMACEUTICALS INC., domiciliada en Carlsbad, California, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **6727**, notificado electrónicamente el 26 de julio de 2019, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, y para el cual solicité oportunamente prórroga de 30 días el 1 de octubre de 2019, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación al Título de la Solicitud

Respecto al requerimiento del examinador solicitando una modificación al título de la presente solicitud, se solicita amablemente que dicho título sea reemplazado por:

"OLIGONUCLEÓTIDOS QUE MODULAN LA EXPRESIÓN DE KRAS"

2. Modificaciones a las Reivindicaciones

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de veintiuna (21) reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

2.1 Se ha modificado la reivindicación 1 para describir que el compuesto comprende un oligonucleótido modificado "que consiste de 16 a 30 nucleósidos unidos", en

lugar de comprender de 16 a 80 nucleósidos unidos. La SEQ ID Nos 1028, 2130, 2136, 2142 y 2154 se han eliminado de la reivindicación 1, y las secuencias restantes se han reordenado.

- 2.2** Se eliminó el término "*al menos*" de las antiguas reivindicaciones 2 y 3 (nuevas reivindicaciones 3 y 4).
- 2.3** Se ha modificado la antigua reivindicación 2 (nueva reivindicación 3) para describir que el oligonucleótido reclamado presenta una complementariedad de un 80% a 100% respecto a la SEQ ID NO: 1 o 2.
- 2.4** Se ha eliminado la característica "*un azúcar modificado*" de la antigua reivindicación 3 (nueva reivindicación 4).
- 2.5** Se adicionaron las nuevas reivindicaciones 2, 10 a 12 y 14 a 20, las cuales están dirigidas a realizaciones específicas de los compuestos reclamados, y así dar claridad a la presente invención.
- 2.6** No se incluyen las antiguas reivindicaciones 2, 10 a 12. Las reivindicaciones restantes, así como sus dependencias, fueron reenumeradas.
- 2.7** En la siguiente tabla se presenta el soporte para las nuevas reivindicaciones:

Reivindicaciones reenumeradas	Antigua Reivindicación	Soporte en la solicitud PCT
1	1	Reivindicaciones originales 6, 8 y 28
2	-	Reivindicación original 7
3	2	Reivindicación original 15
4	3	Reivindicación original 16
5	4	Reivindicación original 17
6	5	Reivindicación original 18
7	6	Reivindicación original 19
8	7	Reivindicación original 20
9	8	Reivindicación original 21
10	-	Reivindicación original 9
11	-	Reivindicación original 11
12	-	Reivindicación original 14
13	9	Reivindicación original 23
14	-	Reivindicación original 24
15	-	Reivindicación original 31
16	-	Página 15, líneas 17-28
17	-	Página 16, líneas 11-24

18	-	Página 17, línea 21 – Página 18, línea 2
19	-	Reivindicación original 32
20	-	Reivindicación original 33
21	14	Reivindicación original 38

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad y patentabilidad planteadas por el examinador en su concepto técnico.

3. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene un menor número de reivindicaciones a las presentadas originalmente, y en esencia es el mismo objeto, pero definido con mayor claridad.

Por otra parte, me permito adjuntar recibo por concepto de pago de tasa de examen de patentabilidad, según lo establecido en la Resolución No. 3719 del 2016.

4. Claridad y concisión de las Reivindicaciones

El solicitante desea manifestar que mediante el nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, ya que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención reclamada, cuentan con pleno soporte en la descripción de la solicitud en estudio, y además siguen las recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico. En particular, frente a cada objeción, me permito señalar lo siguiente:

- 4.1** El examinador ha indicado que *"Las reivindicaciones 2 y 3 no son claras, porque utilizan el término "al menos" precediendo una característica. Este término no es limitativo, porque hace opcional la característica y no limita el alcance de la reivindicación."* En relación a este punto, se informa que dicho término ha sido eliminado del capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, se supera dicha objeción.
- 4.2** Por otro lado, el examinador ha establecido que *"La reivindicación 1 no es clara, porque menciona un rango de tamaño del oligonucleótido entre 16 a 80 nucleósidos, sin embargo, las secuencias solicitadas y la formula general contiene*

16 nucleósidos". En este respecto, el solicitante desea señalar que se ha modificado la reivindicación 1 para especificar que la longitud del oligonucleótido modificado es de 16 a 30 nucleósidos unidos, el cual es considerablemente más corto que la longitud previamente indicada. Adicionalmente, el solicitante desea señalar respetuosamente que no es necesario limitar la reivindicación 1 para que describa la longitud exacta de las secuencias mencionadas en la reivindicación (16 nucleósidos unidos) ya que la nueva reivindicación 1 especifica:

"...un oligonucleótido modificado que consiste de 16 a 30 nucleósidos unidos que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende las secuencias de bases nitrogenadas de cualquiera de las SEQ ID NOs..."

En otras palabras, el oligonucleótido modificado reclamado incluye la totalidad de las secuencias de los 16 nucleósidos unidos mencionadas en la reivindicación 1, pero el oligonucleótido modificado también puede incluir nucleósidos unidos adicionales. Por lo tanto, se presenta una generalización razonable del concepto inventivo en el que se basan las reivindicaciones, y modificarlas para que requieran específicamente que el oligonucleótido consta de 16 nucleósidos unidos limitaría indebidamente el alcance de las reivindicaciones. Por lo tanto, se solicita amablemente el retiro de dicha objeción.

- 4.3** Además, se ha modificado la antigua reivindicación 2 (nueva reivindicación 3) para describir que el oligonucleótido reclamado presenta una complementariedad de un 80% a 100% respecto a la SEQ ID NO: 1 o 2, y así dar mayor claridad a la presente invención.
- 4.4** Como se indicó previamente, se ha eliminado la característica "un azúcar modificado" de la antigua reivindicación 3 (nueva reivindicación 4).
- 4.5** Se adicionaron las nuevas reivindicaciones 2, 10 a 12 y 14 a 20, las cuales están dirigidas a realizaciones específicas de los compuestos reclamados, y así dar claridad a la presente invención.
- 4.6** Finalmente, se eliminaron las antiguas reivindicaciones 2, 10 a 12. Las reivindicaciones restantes, así como sus dependencias, fueron reenumeradas.

En consecuencia, nos permitimos indicar que el presente capítulo reivindicatorio, que incluye veintiuna (21) reivindicaciones, se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

5. Nivel Inventivo

El examinador establece que las reivindicaciones 1, 3 a 9 y 11 a 14 carecen de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas descritas en los documentos US 2002/0165196 (D1) y WO 2008/109516 (D2)

A este respecto, me permito decir que el artículo 18 de la Decisión 486 establece que *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

En primer lugar, el solicitante desea manifestar respetuosamente su desacuerdo, ya que teniendo en cuenta las modificaciones presentadas en el nuevo capítulo reivindicatorio, se superan las objeciones realizadas, por cuanto **dichas características no se encuentran divulgadas en los documentos citados por el examinador.**

En segundo lugar, se desea señalar que, aunque el documento D2 se relaciona con moduladores de K-RAS, creemos que este documento ha sido citado incorrectamente por el examinador. Por ejemplo, en la sección de nivel inventivo del Oficio que se contesta, la primera columna de la Tabla 1 se refiere a la página 123 como base para un aislado de dsRNA, mientras que la descripción de D2 solo consta de 84 páginas (más 12 páginas de dibujos). El examinador también se refiere a una serie de SEQ ID NO que están presentes en D2, que en realidad no parecen estar incluidas en el documento citado. Sin embargo, con el fin de proporcionar una respuesta más amplia a la Acción Oficial que se contesta, el solicitante ha formulado sus propios argumentos de inventiva con el supuesto que el documento WO 2008/109516 es D2.

El examinador alega que la persona experta, partiendo de D1 y buscando producir oligonucleótidos que inhiban potentemente la expresión de K-RAS llegaría a la solución reclamada en vista de las enseñanzas de D2. Sin embargo, el solicitante respetuosamente no está de acuerdo y las nuevas reivindicaciones son inventivas, como se explica a continuación.

Los datos en la solicitud

La nueva reivindicación 1 requiere que el compuesto de la invención comprenda un oligonucleótido modificado que consiste de 16 a 30 nucleósidos unidos y que tenga una secuencia de bases nitrogenadas que comprenda cualquiera de las SEQ ID NOs: 804, 621, 678, 854, 715, 2158, 615, 640, 239, 569, 607, 655, 790 y 272, y comprende una estructura gápmero.

La presente solicitud demuestra que los compuestos que comprenden dichos oligonucleótidos modificados proporcionan una inhibición potente de la expresión de ARNm de K-RAS tanto *in vitro* como *in vivo*. La persona experta no habría tenido ninguna expectativa con respecto a los compuestos reclamados y ciertamente no habría esperado que los compuestos reclamados proporcionarían niveles potentes de inhibición, tanto *in vitro* como *in vivo*.

Datos *in vitro* en la solicitud

La potente actividad *in vitro* de los compuestos reclamados se demuestra, por ejemplo, en la tabla a continuación, que es un resumen de los datos relevantes en el Ejemplo 3 de la solicitud PCT (que es uno de los Ejemplos que prueba los compuestos reclamados *in vitro*). Todos los compuestos que se probaron en el Ejemplo 3 y que caen dentro de este alcance de las reivindicaciones se mostraron inesperadamente en el Ejemplo 3 para proporcionar al menos un 50% de inhibición de la expresión de ARNm de K-RAS *in vitro*. El nivel de inhibición de la expresión de ARNm de K-RAS proporcionado por estos compuestos en el Ejemplo 3 varía de 52% a 72% de inhibición, como se destaca en la tabla a continuación:

Tabla 1: Inhibición antisentido de K-Ras humano en células A431 por parte de gápmers que tienen secuencias descritas en las reivindicaciones (Tomado del Ejemplo 3)

SEQ ID NO	Compuesto ISIS	Porcentaje de inhibición	Número de Tabla
621	651587	63	9
678	696018	67	9
615	651555	68	9
640	695980	64	9
239	651530	69	9
569	695785	63	9
607	695823	52	9
655	695995	60	9
272	651987	72	9

El efecto inhibidor *in vitro* de los oligonucleótidos modificados mencionados en las reivindicaciones también se demuestra en otros ejemplos a lo largo de la solicitud.

Datos *in vivo* en la solicitud

Además, se proporcionan datos en el Ejemplo 13 para mostrar que se suministró una inhibición potente mediada antisentido del ARNm de K-RAS *in vivo* cuando los ratones que portaban tumores A431 se trataron con oligonucleótidos modificados incluidos en la reivindicación 1. En promedio, los oligonucleótidos modificados probados en este Ejemplo y abarcado por las reivindicaciones exhibió 52% de inhibición de la expresión de ARNm de K-RAS en los modelos de xenoinjerto de ratón.

Además, los datos en los Ejemplos 21 y 22 de la solicitud muestran por primera vez que los compuestos reclamados son eficaces en primates. Se proporcionan datos en estos ejemplos para demostrar que los oligonucleótidos modificados de la reivindicación 1 son capaces de reducir los niveles de expresión de K-RAS *in vivo* en primates, hasta en un 88%. Esto se demuestra en la Tabla 84 de la solicitud PCT, que muestra el porcentaje de inhibición de la expresión de ARNm de K-RAS en el hígado de mono cynomolgus en relación con un control:

No. ISIS	% inhibición	SEQ ID NO
651530	73	239
651555	81	615
651587	78	621
651987	84	272
695785	88	569
695823	71	607
695980	45	640
695995	71	655

La presente solicitud también demuestra que los compuestos que caen dentro del alcance de las reivindicaciones son seguros y tolerables en monos. Las pruebas hematológicas de muestras de sangre mostraron que el tratamiento con los oligonucleótidos modificados probados mencionados en la reivindicación 1 no causó ningún cambio significativo en los parámetros hematológicos en los monos, lo que significa que estos oligonucleótidos modificados fueron bien tolerados (página 189, líneas 1-3). Todos menos unos de los oligonucleótidos probados también mostraron una disminución en los niveles de complemento C3 (Tabla 88).

El Ejemplo 21 de la solicitud concluye que *"la inyección subcutánea de ocho oligonucleótidos antisentido que tienen como diana el ARNm de K-Ras durante 6 semanas fue bien tolerada sin toxicidad notable"*. En este estudio, no hubo cambios relacionados con el tratamiento en la mortalidad, el peso corporal, la coagulación y la química de la orina en los monos probados.

Las propiedades inesperadas de los compuestos mencionados en la reivindicación 1 no podían esperarse en vista de la técnica anterior.

Las reivindicaciones son inventivas sobre el arte previo

El examinador es de la opinión que D1 (US 2002/0165196) es la técnica anterior más cercana, ya que describe oligonucleótidos que modulan la expresión de K-RAS y métodos para tratar cánceres asociados con K-RAS usando oligonucleótidos antisentido.

D1 describe cuatro oligonucleótidos que se dirigen a las posiciones 138-147 del ARNm de K-RAS humano. Solo se demostró que dos oligonucleótidos tienen un efecto antitumoral contra los xenoinjertos de células tumorales de ovario en ratones, mejorando la tasa de supervivencia de estos ratones en comparación con un control salino (como se muestra en la Figura 1 de D1).

Las diferencias entre los compuestos reclamados y los de D1 (y D2) son que los oligonucleótidos reclamados se dirigen a diferentes regiones del ARNm de K-RAS y, por lo tanto, tienen diferentes secuencias, tienen diferentes longitudes y también incluyen un motivo diferente de modificaciones químicas. Específicamente, los oligonucleótidos descritos en D1 tienen 10 o 15 nucleósidos de longitud, mientras que los oligonucleótidos de las reivindicaciones tienen de 16 a 30 nucleósidos de longitud. Además, ninguno de los compuestos reclamados tiene una región diana que se solapa con las posiciones 138-147 de ARNm de K-RAS humano. Adicionalmente, los

oligonucleótidos modificados de D1 no tienen las características de gápmero requeridas por la reivindicación 1 de la presente solicitud; D1 no menciona compuestos gápmeros en absoluto.

D1 no enseña ni sugiere oligonucleótidos modificados que consisten de 16 a 30 nucleósidos unidos que tienen cualquiera de las secuencias específicas o el motivo gápmero mencionado en la nueva reivindicación 1. La persona experta, en vista de D1, no habría tenido ningún conocimiento de las regiones del ARNm de K-RAS (que no sea la región específica probada en D1) que sería susceptible de inhibición antisentido, ya que D1 demuestra eficacia para oligonucleótidos dirigidos a una porción específica de 10 nucleobases del ARNm de K-RAS solamente. La persona experta tampoco habría considerado modular el ARNm de K-RAS usando oligonucleótidos modificados de 16 a 30 nucleósidos unidos de longitud, ya que los oligonucleótidos modificados mencionados en D1 tienen 10 o 15 nucleobases de largo; en todo caso, la persona experta produciría otros oligonucleótidos que también tienen 10 o 15 nucleobases de largo. Además, no hay ninguna guía en D1 para usar un motivo gápmero en el oligonucleótido modificado, mucho menos para elegir modificar el resto de azúcar de los nucleósidos en las regiones del ala del gápmero en particular en oposición al enlace entre nucleósidos o las bases nitrogenadas, como se requiere en la nueva reivindicación 1.

La persona experta ciertamente no hubiera esperado que los compuestos que tienen las secuencias específicas mencionadas en la nueva reivindicación 1 proporcionarían una inhibición antisentido efectiva de la expresión de ARNm de K-RAS *in vitro*, mucho menos que los compuestos que tienen estas secuencias exhibirían los niveles de potencia mostrados en los ejemplos de la solicitud.

Ciertamente, D1 no enseña ni sugiere que los oligonucleótidos reclamados proporcionarían una inhibición efectiva de la expresión de ARNm de K-RAS *in vivo* en modelos de xenoinjerto de ratón y en primates, y mucho menos que tales oligonucleótidos serían seguros y tolerables en primates. Cabe señalar que, aparte de la Figura 1, D1 no proporciona más datos experimentales. En el mejor de los casos, D1 muestra que dos oligonucleótidos que se dirigen solo a una región objetivo pequeña (10 nucleobases de largo) del ARNm de K-RAS mejoraron las tasas de supervivencia de ratones que portaban xenoinjertos de células de cáncer de ovario. En vista de los datos proporcionados en D1, la persona experta no tendría ninguna expectativa de que

ninguna otra región específica del ARNm de K-RAS fuera particularmente susceptible a la inhibición antisentido, mucho menos las regiones a las que se dirigen específicamente los compuestos reclamados. Por lo tanto, las reivindicaciones son inventivas en vista de D1.

La enseñanza de D2 no habría acercado a la persona experta a la invención reclamada, ya que este documento no revela ni sugiere ningún oligonucleótido que conste de 16 a 30 nucleósidos unidos y que tienen las secuencias específicas o el motivo gápmero mencionado en la nueva reivindicación 1. Además, no hay datos experimentales en D2 que se relacionen con un oligonucleótido dirigido a ARNm de K-RAS.

En conclusión, la persona experta no habría considerado producir un compuesto que comprenda un oligonucleótido que comprenda una de las secuencias de bases nitrogenadas mencionadas en la reivindicación 1 modificada con una expectativa razonable de que proporcionaría una inhibición efectiva de la expresión de ARNm de K-RAS *in vitro*, y mucho menos que dicho compuesto sería **tanto** efectivo como tolerable en primates *in vivo*. Por tanto, las nuevas reivindicaciones son inventivas.

De acuerdo con lo anterior y teniendo en cuenta que los documentos D1 y D2 **no mencionan, describen o sugieren**, todas las características técnicas reclamadas en el nuevo capítulo reivindicatorio presentado por el solicitante, **las nuevas reivindicaciones presentadas son novedosas, e inventivas sobre el estado del arte**.

En este sentido, y siguiendo el Manual Andino de Patentes, la presente invención tal y como se encuentra definida en las reivindicaciones 1 a 21, tiene diferencias con el estado del arte e implicó un nivel inventivo durante su desarrollo, por lo cual debe ser considerada como novedosa e inventiva según las disposiciones de los artículos 16 y 18 de la Decisión 486.

6. Conclusión

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) La presente solicitud es clara, concisa y está debidamente soportada en la descripción, cumpliendo con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486; y

- ii) Las reivindicaciones actuales son patentables sobre D1 y D2, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486/00.

En consecuencia, solicitamos a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

7. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 21 reivindicaciones.
- Recibo de pago por concepto de pago de Tasa de Examen de patentabilidad.

Señora Directora,


CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que consiste de 16 a 30 nucleósidos unidos que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende las secuencias de bases nitrogenadas de cualquiera de las SEQ ID NOs: 804, 621, 678, 854, 715, 2158, 615, 640, 239, 569, 607, 655, 790, y 272;

donde el oligonucleótido modificado comprende:

un segmento gap constituido por desoxinucleósidos unidos;

un segmento lateral 5' constituido por nucleósidos unidos; y

un segmento lateral 3' constituido por nucleósidos unidos;

donde el segmento gap está situado entre el segmento lateral 5' y el segmento lateral 3' y donde cada nucleósido de cada segmento lateral comprende un azúcar modificado.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto comprende un oligonucleótido modificado que consiste de 16 nucleósidos unidos que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que consiste de las secuencias de bases nitrogenadas de cualquiera de las SEQ ID NOs: 804, 621, 678, 854, 715, 2158, 615, 640, 239, 569, 607, 655, 790, y 272.

3. El compuesto de la reivindicación 1, donde el oligonucleótido presenta una complementariedad de un 80% a 100% respecto a la SEQ ID NO: 1 o 2.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el oligonucleótido modificado comprende una unión entre nucleósidos modificada, o una base nitrogenada modificada.

5. El compuesto de la reivindicación 4, donde la unión entre nucleósidos modificada es una unión entre nucleósidos de tipo fosforotioato.

6. El compuesto de la reivindicación 1, donde el azúcar modificado es un azúcar bicíclico.

7. El compuesto de la reivindicación 6, donde el azúcar bicíclico se selecciona del grupo constituido por: 4'-(CH₂)-O-2' (LNA); 4'-(CH₂)₂-O-2' (ENA) y 4'-CH(CH₃)-O-2' (cEt).

8. El compuesto de la reivindicación 1, donde el azúcar modificado es 2'-O-metoxietilo.

9. El compuesto de la reivindicación 4, donde la base nitrogenada modificada es una 5-metilcitosina.

10. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto comprende un oligonucleótido modificado que consiste de 16 a 30 nucleósidos unidos que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende las secuencias de bases nitrogenadas de cualquiera de las SEQ ID NOs: 621, 678, 854, 715, 615, 640, 790, 239, 569, 607, 655, y 272, donde el oligonucleótido modificado comprende:

un segmento gap constituido por diez desoxinucleósidos unidos;

un segmento lateral 5' constituido por tres nucleósidos unidos; y

un segmento lateral 3' constituido por tres nucleósidos unidos;

donde el segmento gap está situado entre el segmento lateral 5' y el segmento lateral 3', donde cada nucleósido de cada segmento lateral comprende un nucleósido con etilo de movimiento restringido (cEt); donde cada unión entre nucleósidos es una unión de tipo fosforotioato y donde cada citosina es una 5-metilcitosina.

11. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que consiste de 16 a 30 nucleósidos unidos que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende la secuencia de bases nitrogenadas de la SEQ ID NO: 804, donde el oligonucleótido modificado comprende:

un segmento gap constituido por diez desoxinucleósidos unidos;

un segmento lateral 5' constituido por dos nucleósidos unidos; y

un segmento lateral 3' constituido por cuatro nucleósidos unidos;

donde el segmento gap está situado entre el segmento lateral 5' y el segmento lateral 3'; donde el segmento lateral 5' comprende un nucleósido cEt y un nucleósido cEt en la dirección de 5' a 3'; donde el segmento lateral 3' comprende un nucleósido cEt, un nucleósido 2'-O-metoxietilo, un nucleósido cEt y un nucleósido 2'-O-metoxietilo en la dirección de 5' a 3'; donde cada unión entre nucleósidos es una unión de tipo fosforotioato; y donde cada citosina es una 5-metilcitosina.

12. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto comprende un oligonucleótido modificado que consiste de 16 a 30 nucleósidos unidos que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende la secuencia de bases

nitrogenadas de la SEQ ID NO: 2158, donde el oligonucleótido modificado comprende:

un segmento gap constituido por ocho desoxinucleósidos unidos;

un segmento lateral 5' constituido por tres nucleósidos unidos; y

un segmento lateral 3' constituido por cinco nucleósidos unidos;

donde el segmento gap está situado entre el segmento lateral 5' y el segmento lateral 3'; donde el segmento lateral 5' comprende un nucleósido cEt y un nucleósido cEt en la dirección de 5' a 3'; donde el segmento lateral 3' comprende un nucleósido cEt, un desoxinucleósido, un nucleósido cEt, un desoxinucleósido, y un nucleósido cEt en la dirección de 5' a 3'; donde cada unión entre nucleósidos es una unión de tipo fosforotioato; y donde cada citosina es una 5-metilcitosina.

13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, donde el compuesto es monocatenario.

14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, donde el compuesto es bicatenario.

15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, donde el compuesto consiste del oligonucleótido modificado.

16. El compuesto de la reivindicación 10, donde el oligonucleótido modificado consiste de 16 nucleósidos unidos y tiene una secuencia de bases nitrogenadas que consiste de las secuencias de bases nitrogenadas de cualquiera de las SEQ ID NOs: 621, 678, 854, 715, 615, 640, 790, 239, 569, 607, 655, o 272.

17. El compuesto de la reivindicación 11, donde el oligonucleótido modificado consiste de 16 nucleósidos unidos y tiene una secuencia de bases nitrogenadas que consiste de la secuencia de bases nitrogenadas de la SEQ ID NO: 804.

18. El compuesto de la reivindicación 12, donde el oligonucleótido modificado consiste de 16 nucleósidos unidos y tiene una secuencia de bases nitrogenadas que consiste de la secuencia de bases nitrogenadas de la SEQ ID NO: 2158.

19. Un compuesto que consiste de una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 1-15.

20. El compuesto de la reivindicación 19, donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio.

21. Una composición que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-18 y un portador farmacéuticamente aceptable.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2018/0003168
Recibo: 19-103978
Fecha: 05/12/2019

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 351227
CUS: 530842742

Patente PCT
MODULADORES DE LA EXPRESIÓN DE KRAS

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente de Invención (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1,097,600	\$ 1,097,600
TOTAL					\$ 1,097,600