

**P-2020/45664**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

**DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2020/0016539**

Solicitud de patente a nombre de **UNIVERSITY OF LEICESTER y  
OMEROS CORPORATION**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de las sociedades UNIVERSITY OF LEICESTER y OMEROS CORPORATION domiciliadas en Inglaterra y Estados Unidos de América, respectivamente, solicitantes de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **1222** notificado electrónicamente el 4 de febrero de 2021, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, y para el cual solicité prórroga de 30 días el 16 de abril de 2021, atentamente me permito presentar la siguiente información:

## **1. Título**

Indica el examinador que el título de la no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones. A fin de superar la objeción, el título de la presente solicitud se modifica así:

"ANTICUERPOS MONOCLONALES AISLADOS QUE SE UNEN ESPECÍFICAMENTE AL  
DOMINIO DE SERINA PROTEASA DE MASP-3"

## **2. Modificación 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 dieciocho (18) reivindicaciones y reemplaza completamente el presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

**2.1.** Las antiguas reivindicaciones 1 y 2 no se incluyen en esta oportunidad.

**2.2.** Se han modificado las reivindicaciones 3, 8, 23-26, 29 y 30.

- Específicamente la nueva reivindicación independiente recita:

*Un anticuerpo aislado, o fragmento de unión al antígeno del mismo, que se une a MASP-3 que comprende:*

*(a) una región variable de cadena pesada que comprende una HC-CDR1 establecida como SEQ ID NO: 213 (SYGXX, donde X en la posición 4 es M o I y donde X en la posición 5 es S o T); una HC-CDR2 establecida como SEQ ID NO: 74; y un HC-CDR3 indicado como SEQ ID NO: 214 (GGXAXDY, donde X en la posición 3 es E o D y donde X en la posición 5 es M o L); y una región variable de cadena ligera que comprende una LC-CDR1 establecida como SEQ ID NO: 215 (KSSQSLLDSXXKTYLX, donde X en la posición 10 es D, E o A; donde X en la posición 11 es G o A; y donde X en la posición 16 es N o S); una LC-CDR2 expuesta como SEQ ID NO: 155; y un LC-CDR3 establecido como SEQ ID NO: 216 (WQGTHFPXT, en el que X en la posición 8 es W o Y; o*

*(b) una región variable de cadena pesada que comprende una HC-CDR1 expuesta como SEQ ID NO: 209 (XXDIN, en la que X en la posición 1 es S o T y en la que X en la posición 2 es N o D); un HC-CDR2 establecido como SEQ ID NO: 210 (WIYPRDXXXKYNXXFXD, donde X en la posición 7 es G o D; X en la posición 8 es S, T o R; X en la posición 9 es I o T; X en la posición 13 es E o D; X en la posición 14 es K o E; y X en la posición 16 es T o K); y una HC-CDR3 expuesta como SEQ ID NO: 211 (XEDXY, donde X en la posición 1 es L o V, y donde X en la posición 4 es T o S); y una región variable de cadena ligera que comprende una LC-CDR1 establecida como SEQ ID NO: 212 (KSSQSLLXXRTRKNYLX, donde X en la posición 8 es N, I, Q o A; donde X en la posición 9 es S o T; y donde X en la posición 17 es A o S); una LC-CDR2 establecida como SEQ ID NO: 144 (WASTRES) y una LC-CDR3 establecida como SEQ ID NO: 146 (KQSYNLYT).*

*en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo inhibe la activación del complemento de la vía alternativa*

- Se han modificado las reclamaciones 23 a 26, 29 y 30 para eliminar las dependencias de las antiguas reivindicaciones 1 y 2.

- La reivindicación 8 se ha modificado para corregir la SEQ ID NO a la que se hace referencia en la reivindicación.

**2.3.** Se han incluido las nuevas reivindicaciones 29-53, las cuales están soportadas en la descripción, así:

| Reiv. | Caracterización                                                                                                                                                                                                | Soporte                               |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| 29    | en el que la variable de cadena pesada región comprende el aminoácido secuencia establecida como SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 251 o SEQ ID NO: 252                                                                | Tabla 3 (página 150); paginas 155-160 |
| 30    | en el que la variable de cadena ligera región comprende el aminoácido secuencia establecida como SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 253 o SEQ ID NO: 279                                                                | Tabla 3 (página 150); paginas 155-160 |
| 31    | en el que región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 251, o SEQ ID NO: 252 y una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 253, o SEQ ID N.º: 279 | Tabla 3 (página 150); paginas 155-160 |
| 32    | en el que la variable de cadena pesada región comprende SEQ ID NO: 28 y la región variable de la cadena ligera comprende SEQ ID NO: 43                                                                         | Tabla 3 (página 150); paginas 155-160 |
| 33    | en el que la variable de cadena pesada región comprende SEQ ID NO: 251 y la región variable de la cadena ligera comprende SEQ ID NO: 253                                                                       | Tabla 3 (página 150); paginas 155-160 |
| 34    | en el que la variable de cadena pesada región comprende SEQ ID NO: 252 y la región variable de la cadena ligera comprende SEQ ID NO: 253                                                                       | Tabla 3 (página 150); paginas 155-160 |
| 35    | en el que la variable de cadena pesada región comprende SEQ ID NO: 251 y la región variable de la cadena ligera comprende SEQ ID NO: 279                                                                       | Tabla 3 (página 150); paginas 155-160 |
| 36    | en el que la variable de cadena pesada región comprende SEQ ID NO: 252 y la región variable de la cadena ligera comprende SEQ ID NO: 279                                                                       | Tabla 3 (página 150); paginas 155-160 |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                             |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 37 | en el que la HC-CDR1 comprende SEQ ID NO: 79, la HC-CDR2 comprende SEQ ID NO: 74, la HC-CDR3 comprende la SEQ ID NO: 82, el LC-CDR1 comprende SEQ ID NO: 159, el LC-CDR2 comprende SEQ ID NO: 155, y LC-CDR3 comprende SEQ ID NO: 160                                                                                                                               | Tabla 2 (página 149 - 150); paginas 155-160 |
| 38 | en el que la variable de cadena pesada región comprende SEQ ID NO: 29 y la región variable de la cadena ligera comprende SEQ ID NO: 44                                                                                                                                                                                                                              | Tabla 2 (página 149 - 150); paginas 155-160 |
| 39 | en el que la HC-CDR1 comprende SEQ ID NO: 56, la HC-CDR2 comprende SEQ ID NO: 58, la HC-CDR3 comprende SEQ ID NO: 60, el LC-CDR1 comprende SEQ ID NO: 142, el LC-CDR2 comprende SEQ ID NO: 144, y LC-CDR3 comprende la SEQ ID NO: 146, en la que la unión del anticuerpo o antígeno fragmento del mismo inhibe la alternativa activación del complemento de la vía. | Tabla 3 (página 150); paginas 155-160       |
| 40 | en el que la variable de cadena pesada región comprende SEQ ID NO: 24 y la región variable de la cadena ligera comprende SEQ ID NO: 40.                                                                                                                                                                                                                             | Tabla 3 (página 150); paginas 155-160       |
| 41 | en el que la variable de cadena pesada región comprende SEQ ID NO: 248 y la región variable de la cadena ligera comprende la SEQ ID NO: 250.                                                                                                                                                                                                                        | Tabla 3 (página 150); paginas 155-160       |
| 42 | en el que la variable de cadena pesada región comprende SEQ ID NO: 249 y la región variable de la cadena ligera comprende la SEQ ID NO: 250                                                                                                                                                                                                                         | Tabla 3 (página 150); paginas 155-160       |
| 43 | en el que la HC-CDR1 comprende SEQ ID NO: 56, la HC-CDR2 comprende SEQ ID NO: 58, la HC-CDR3 comprende SEQ ID NO: 60, el LC-CDR1 comprende SEQ ID NO: 258, el LC-CDR2 comprende SEQ ID NO: 144, y LC-CDR3 comprende la SEQ ID NO: 146, en la que la unión del anticuerpo o antígeno fragmento del mismo inhibe la alternativa activación del complemento de la vía  | Tabla 3 (página 150); paginas 155-160       |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                             |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 44 | en el que la variable de cadena pesada región comprende SEQ ID NO: 248 y la región variable de la cadena ligera comprende SEQ ID NO: 278                                                                                                                                                                                                                            | Tabla 3 (página 150); paginas 155-160       |
| 45 | donde la variable de cadena pesada región comprende SEQ ID NO: 249 y la región variable de la cadena ligera comprende SEQ ID NO: 278                                                                                                                                                                                                                                | Tabla 3 (página 150); paginas 155-160       |
| 46 | en el que la HC-CDR1 comprende SEQ ID NO: 62, la HC-CDR2 comprende SEQ ID NO: 63, la HC-CDR3 comprende SEQ ID NO: 65, el LC-CDR1 comprende SEQ ID NO: 149, el LC-CDR2 comprende SEQ ID NO: 144, y LC-CDR3 comprende la SEQ ID NO: 146, en la que la unión del anticuerpo o antígeno fragmento del mismo inhibe la alternativa activación del complemento de la vía. | Tabla 2 (página 149 - 150); paginas 155-160 |
| 47 | en el que la variable de cadena pesada región comprende SEQ ID NO: 25 y la región variable de la cadena ligera comprende la SEQ ID NO: 41.                                                                                                                                                                                                                          | Tabla 2 (página 149 - 150); paginas 155-160 |
| 48 | en el que la HC-CDR1 comprende SEQ ID NO: 62, la HC-CDR2 comprende SEQ ID NO: 67, la HC-CDR3 comprende SEQ ID NO: 65, el LC-CDR1 comprende SEQ ID NO: 149, el LC-CDR2 comprende SEQ ID NO: 144, y LC-CDR3 comprende la SEQ ID NO: 146, en la que la unión del anticuerpo o antígeno fragmento del mismo inhibe la alternativa activación del complemento de la vía. | Tabla 2 (página 149 - 150); paginas 155-160 |
| 49 | en el que la variable de cadena pesada región comprende SEQ ID NO: 26 y la región variable de la cadena ligera comprende la SEQ ID NO: 42                                                                                                                                                                                                                           | Tabla 2 (página 149 - 150); paginas 155-160 |
| 50 | en el que la HC-CDR1 comprende SEQ ID NO: 62, la HC-CDR2 comprende SEQ ID NO: 69, la HC-CDR3 comprende SEQ ID NO: 65, el LC-CDR1 comprende SEQ ID NO: 149, el LC-CDR2 comprende SEQ ID NO: 144, y LC-CDR3 comprende la SEQ ID NO: 146, en la que la unión del anticuerpo o antígeno fragmento del mismo                                                             | Tabla 2 (página 149 - 150); paginas 155-160 |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                   |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
|    | inhibe la alternativa activación del complemento de la vía.                                                                                                                                                                                                  |                                                   |
| 51 | en el que la variable de cadena pesada región comprende SEQ ID NO: 27 y la región variable de la cadena ligera comprende la SEQ ID NO: 42.                                                                                                                   | Tabla 2 (página 139); paginas 155-160             |
| 52 | en el que el anticuerpo se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo de cadena sencilla, un ScFv, un fragmento Fab, un fragmento Fab ', un fragmento F (ab') 2, un anticuerpo univalente que carece de una región bisagra y un anticuerpo completo. | Tablas 2 y 3 (páginas 138 y 139); páginas 155-160 |
| 53 | además, comprende una región constante de inmunoglobulina.                                                                                                                                                                                                   | Tablas 2 y 3 (páginas 138 y 139); páginas 155-160 |

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 novedad planteadas por el examinador en su concepto técnico.

### 3. Pago de tasas

Considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones se adjunta recibo por concepto de pago de tasa de modificación a las reivindicaciones, según lo establecido en la **Resolución 59669 de 2020**.

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que se adjunta tasa por concepto de 23 reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene un mayor número de reivindicaciones que el anteriormente presentado, y en esencia es el mismo objeto, pero definido con mayor claridad.

### 4. Claridad y concisión de las reivindicaciones

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, siguiendo las

recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico. Específicamente, se desea resaltar lo siguiente:

**4.1.** La reivindicación 1 no es clara porque no define un anticuerpo monoclonal aislado o fragmento de unión al antígeno de este que se une específicamente al dominio de la serina proteasa de MASP-3 humana, en términos de sus características técnicas esenciales estructurales completas, es decir indicando las secuencias de aminoácidos (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracterizan la cadena ligera y la cadena pesada; o referenciando la estructura aminoácida de la región variable de la cadena ligera (VL) y de la región variable de cadena pesada (VH); o mencionando la estructura aminoácida de las 6 CDR's comprendidos en la VL y la VH.

Si bien la reivindicación 1 ha sido cancelada, la nueva reivindicación independiente (antigua reivindicación 3) se dirige a un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo. Se observa que la reivindicación independiente 3 y todas las demás reivindicaciones independientes en el conjunto de declaraciones enmendado propuesto, recite el aminoácido secuencias de seis regiones CDR por SEQ ID NO. En consecuencia, la eliminación de este motivo de rechazo se solicita respetuosamente.

**4.2.** La reivindicación 8 no es clara, dado que, indica que el anticuerpo monoclonal aislado o fragmento de unión al antígeno de este que se une específicamente al dominio de la serina proteasa de MASP-3 humana comprende una LC-CDR3 caracterizada por la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 159 (KSSQSLLDSDGKTYLS), lo cual es inconsistente con lo mencionado en la reivindicación 3(a) y lo divulgado en el capítulo descriptivo (Pág. 248, Tabla 19) que enseña que dicha secuencia corresponde a la LC-CDR1 del anticuerpo 35C1.

La afirmación 8 se ha modificado para corregir este error tipográfico y ahora se refiere correctamente a la SEQ.NÚMERO DE IDENTIFICACIÓN: 157.

## **5. Examen de patentabilidad**

El examinador establece en su concepto técnico la falta de novedad y nivel inventivo de las reivindicaciones de esta solicitud a la luz de las enseñanzas técnicas descritas en la publicación US20130344073 (D1).

### 6.1. Novedad

El examinador ha indicado que la secuencia del epítopo MASP-3 establecida en la reivindicación 1 fue divulgada previamente en la referencia D1 (US 2013/0344073). Por tanto, el examinador concluye que dicha reivindicación 1 no es nueva.

Tal como se ha mencionado previamente, la antigua reivindicación 1 no se incluye en esta oportunidad. Por lo tanto, la secuencia del epítopo MASP-3 no aparece en el conjunto de reclamaciones modificado.

La antigua reivindicación 3 (ahora la nueva reivindicación independiente), menciona un anticuerpo aislado o que se une a un antígeno o fragmento del mismo que comprende las CDR 1-3 de la región variable de la cadena pesada y las CDR 1-3 de la región variable de cadena ligera de los anticuerpos monoclonales anti-MASP-3 denominados 10D12, 35C1, 4D5, 1F3, 4B6 y 1A10.

Se observa que D1 no enseña ni sugiere las reivindicaciones modificadas, razón por la cual es posible afirmar que la presente solicitud es nueva cumpliendo con lo establecido en el Artículo 16 de la Decisión 486.

### 6.2. Nivel inventivo

El examinador ha objetado el nivel inventivo de las antiguas reivindicaciones 1,2 y 23 a 30 a la luz del documento D1.

En este sentido, me permito decir que el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *"se considerará que la 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.

Considerando la anterior definición, es deseo del solicitante manifestar que la invención reclamada en el nuevo capítulo reivindicatorio es tanto inventiva en relación con el estado de la técnica citado, por las siguientes razones:

Tal como se ha indicado a través de este memorial, las reivindicaciones 1 y 2 no se han incluido en esta oportunidad y la reivindicación 3 es la nueva reivindicación independiente.

Se resalta que los anticuerpos 10D12, 35C1, 4D5, 1F3, 4B6 y 1A10 tienen propiedades ventajosas sobre los anticuerpos descritos en D1. Se observa que D1 (US 2013/0344073) es equivalente a WO2013/192240, que se menciona en el siguiente pasaje de la presente solicitud que describe el anticuerpo M3M1 de la técnica anterior. El anticuerpo M3M1 se generó mediante el cribado de un anticuerpo de pollo y se encontró que se une a MASP-3 humano en el rango nanomolar con una CE50 entre 10nM y 100 nM.

Como se describe en la presente solicitud, en el Ejemplo 14 (páginas 223-226 del PCT correspondiente a la solicitud WO 2018/026722), "Los anticuerpos MASP-3 también se generaron previamente, como se describe en el Ejemplo 7 en este documento (también publicado como Ejemplo 15 en WO2013/192240) mediante cribado de una serie de anticuerpos de pollo en una línea celular DT40 modificada, DTLacO, para moléculas de unión a MASP-3. Estos anticuerpos se unen a MASP-3 humano en el rango nanomolar con una CE50 entre 10nM y 100 nM y se hace una escisión parcialmente inhibida de pro-CFD por MASP-3. Este ejemplo describe la generación de anticuerpos inhibidores anti-MASP-3 humana con una afinidad de unión inusualmente fuerte (es decir, afinidad de unión subnanomolar, que varía de  $\leq 500$  pM a 20 pM). Los anticuerpos descritos en este Ejemplo se unen específicamente a MASP-3 humana con alta afinidad (p. ej.,  $\leq 500$  pM), inhiben la maduración del factor D, y no se unen a MASP-1 humano (SEQ ID NO: 8)". Página 223, línea 28 a página 224, línea 8). (énfasis añadido).

Como se describe con más detalle en la presente solicitud en las páginas 239 – 240 "Este ejemplo describe la generación de anticuerpos que inhiben la MASP-3 humana con una afinidad de unión inusualmente fuerte (es decir, una afinidad de unión subnanomolar, que varía de  $\leq 500$  pM a 20 pM) mediante la inmunización de ratones knockout para MASP1/3. Los anticuerpos descritos en este Ejemplo se unen específicamente a la MASP-3 humana con alta afinidad (por ejemplo,  $\leq 500$  pM), inhiben la maduración del Factor D y no se unen a la MASP-1 humana. Como se describe en el presente documento, las secuencias de aminoácidos de MASP-3 humana, de ratón y de

pollo revelaron que el dominio SP de MASP-3 está altamente conservado, especialmente en el sitio activo (consultar las FIGURAS 4 y 5). Es probable que la capacidad de generar anticuerpos inhibidores de MASP-3 con afinidad de unión inusualmente fuerte en ratones KO MASP1 / 3, como se describe en este ejemplo, se deba en parte a evitar la tolerancia inmunológica que puede obstaculizar la generación de anticuerpos catalíticos de sitio específico para MASP-3 altamente potentes en animales de tipo salvaje". (énfasis añadido).

Como se muestra en la Tabla 24 (páginas 264-265), la avidez de unión a MASP-3 humana se determinó que los anticuerpos abarcados por las reivindicaciones, en su forma enmendada, eran: 10D12 (0,089Nuevo México); 35C1 (0,091 nM); 4D5 (0,058 nM); 1F3 (0,236 nM); 4B6 (0,211 nM); y 1A10 (0,241Nuevo México).

De esta forma, teniendo en cuenta que el documento D1 **no menciona, describe o sugiere**, en forma individual o en combinación con otros documento, 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, la presente invención tal y como se encuentra definida en las reivindicaciones 1 a 53, 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 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) La materia de la presente solicitud es objeto de patente de acuerdo con los Artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486.

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 cincuenta y tres (53) reivindicaciones.
- Tasa por concepto de veintitrés (23) reivindicaciones adicionales.
- Comprobante de pago correspondiente a tasa por modificación a las reivindicaciones.

Señora Directora,



**CAROLINA DAZA MONTALVO**

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

[notificaciones@clarkemodet.com.co](mailto:notificaciones@clarkemodet.com.co)



# SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

## COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

**Radicado: NC2020/0016539**

**Recibo: 21-66388**

**Fecha: 16/06/2021**

**CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO**

**CC: 66.783.790**

**Pago PSE No: 548440**

**CUS: 1026182858**

Patente PCT

COMPOSICIONES Y MÉTODOS DE INHIBICIÓN DEL MASP-3 PARA EL TRATAMIENTO DE DIVERSAS ENFERMEDADES Y TRASTORNOS

### Detalle del pago

| Id.   | Rentístico  | Concepto y Servicio                                                                                                        | Cant. | Val. Unit. | Subtotal     |
|-------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|------------|--------------|
| 1     | 50005-01-02 | Pago unitario reivindicacion adicional patente de invencion (A partir de de undí½cima reivindicacion) (DESCUENTO INTERNET) | 23    | \$ 43,500  | \$ 1,000,500 |
| 2     | 50005-01-03 | Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)                                                 | 1     | \$ 171,500 | \$ 171,500   |
| TOTAL |             |                                                                                                                            |       |            | \$ 1,172,000 |