

P-2018/16222

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2018/0012082**Solicitud de patente a nombre de **RESEARCH INSTITUTE AT NATIONWIDE CHILDREN'S HOSPITAL.**

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 RESEARCH INSTITUTE AT NATIONWIDE CHILDREN'S HOSPITAL, domiciliada en Ohio, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **13680** notificado electrónicamente el 30 de agosto de 2021, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, y para el cual solicité prórroga de 30 días el 22 de noviembre de 2021, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. 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 catorce (14) reivindicaciones y reemplaza completamente el presentado el 11 de junio de 2021. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 2.1.** La frase "y el polinucleótido" encontrada en la reivindicación 1 y que correspondía a un error de redacción, fue eliminada de la reivindicación 1.
- 2.2.** Se eliminaron las reivindicaciones 3 y 11.

2.3. Se renumeraron las reivindicaciones 4 a 10 y 12 a 16, de modo que ahora corresponden a las reivindicaciones 2 a 14.

2.4. Se modificó la redacción de la nueva reivindicación 5 (antigua reivindicación 6) para mejorar su claridad.

Al respecto, me permito señalar que dichas modificaciones no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud, pues se realizan con el fin de definir la materia reclamada de forma clara y superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. 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 la solicitud, según lo establecido en la **Resolución 59669 de 2020**.

Ahora, en relación con el número de reivindicaciones, atentamente me permito resaltar que junto a la presente respuesta no se realiza el pago de la tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene un número de cláusulas menor que el presentado anteriormente.

3. Claridad y concisión de las reivindicaciones

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones presentadas por el examinador en su concepto técnico, de modo tal que las nuevas reivindicaciones reclaman de manera clara y concisa la invención descrita. Con respecto a las objeciones específicas del examinador, me permito manifestar lo siguiente:

4.1. El examinador indica que la redacción de la reivindicación 1 no es clara y sugiere realizar las aclaraciones correspondientes.

Con respecto a dicha objeción, me permito señalar que la reivindicación 1 fue modificada para eliminar la expresión “y el polinucleótido”, la cual se había incluido por error.

- 4.2.** El examinador indica que la antigua reivindicación 3 no es concisa pues posee el mismo alcance de la reivindicación 1, por lo que sugiere eliminarla.

En este sentido, me permito señalar que la reivindicación 3 ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio.

- 4.3.** El examinador señala que la antigua reivindicación 11 no está soportada por la descripción, pues considera que los ejemplos presentados no se refieren a variantes de la SEQ ID NO:3 que correspondan con un 96% de identidad.

Al respecto, por favor tenga en cuenta que, aun cuando el solicitante no comparte la posición del examinador, pues la antigua reivindicación 11 corresponde a una razonable generalización de la materia divulgada, ha decidido no incluir dicha reivindicación en el pliego presentado junto a este memorial con el fin de facilitar el trámite de la solicitud.

En vista de lo anterior, las objeciones relacionadas con la claridad, la concisión y el soporte en la descripción del capítulo reivindicatorio, han quedado completamente superadas.

4. Nivel inventivo

El examinador establece en su concepto técnico que la antigua reivindicación 1 no cumpliría con el requisito de nivel inventivo a la luz de la combinación de las enseñanzas de los documentos D1: Pozsgai E. *et al.*, Neurology. 82, 10. y D2: US5672694.

Con respecto, a lo anterior, me permito resaltar las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, que establecen 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. Por el contrario, 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.

El examinador señala que D1 es el documento más cercano a la reivindicación 1 ya que describe un vector AAV recombinante que comprende una secuencia de polinucleótido que codifica β -sarcoglicano para tratamiento de la Distrofia muscular de cinturas tipo 2E (LGMD2E) y en donde la secuencia de polinucleótido que codifica β -sarcoglicano se encuentra unido a promotor tMCK.

El examinador admite que D1 no enseña la secuencia SEQ ID NO: 1 del vector AAV de la presente solicitud. No obstante, se niega a considerar esta diferencia en su análisis debido al error de redacción de la reivindicación 1. Por lo tanto, señala que incluir una secuencia polinucleotídica que codifique la proteína β -sarcoglicano para tratar la distrofia muscular de cintura tipo 2E (LGMD2E) habría sido divulgado previamente por D2 y concluye que la materia sería obvia.

En vista de lo anterior, me permito señalar que la diferencia entre la presente invención y D1 no pueden ser subsanadas de ninguna manera por el documento D2.

Al respecto, es importante tener en cuenta que, tal como lo mencioné en la respuesta al concepto técnico 890 notificado electrónicamente el 02 de febrero de 2021, D2 enseña una secuencia de nucleótidos que codifica la proteína β -sarcoglicano que es 75% idéntica a la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 1 que se reclama en la reivindicación 1. Tal como puede observarse a continuación:

clarkemodet.com

```

Sbjct  487  ACTTCTATTACAAGTGACATCGGCATGCAGTTTTTTGACCCGAGGACTCAAAATATCTTA  546

Query  538  TTCAGTACCGACTATGAGACACACGAATTTTCATCTGCCTTCCGGGGTGAAGTCTCTGAAC  597
          ||||| || ||||| || || || ||||| |||| || ||||| || |||||
Sbjct  547  TTCAGCACAGACTATGAAACTCATGAGTTTCAATTTGCCAAGTGGAGTGAAAAGTTTGAAT  606

Query  598  GTCCAGAAAGCCAGC-ACTGAGAGAATCACCAGTAACGCTACATCAGACCTGAATATCAA  656
          || || |||| || || |||| || || |||| || |||| || || |||| ||
Sbjct  607  GTTCA-AAAGGCATCTACTGAAAGGATTACCAGCAATGCTACCAGTGATTTAAATATAAA  665

Query  657  GGTGGATGGACGAGCTATTGTCCGGGGAATGAGGGCGTGTTCATCATGGGCAAGACAAT  716
          || |||| || ||||| || ||||| || || |||| ||||| || ||
Sbjct  666  AGTTGATGGGCGTGCTATTGTGCGTGGAATGAAGGTGTATTATTATGGGCAAAACCAT  725

Query  717  TGAATTTACATGGGAGGCAACATGGAGCTGAAAGCAGAAAACAGCATCATTCTGAATGG  776
          ||||| ||||| || || ||||| || || || ||||| |||| || |||||
Sbjct  726  TGAATTTACATGGGTGGTAATATGGAGTTAAAGGCGGAAAACAGTATCATCTAAATGG  785

Query  777  GAGCGTGATGGTCTCCACTACCAGACTGCCAGCTCCTCTAGTGGAGACCAGCTGGGGTC  836
          ||||| || || || || |||| |||| ||||| ||||| ||||
Sbjct  786  ATCTGTGATGGTCAGCACCCCGCCTACCCAGTTCTCCAGTGGAGACCAGTTGGGTAG  845

Query  837  CGGAGATTGGGTGAGGTATAAGCTGTGCATGTGTGCCGATGGCACCCCTGTTTAAAGTGCA  896
          || || |||| || || |||| ||||| |||| || || || || || ||||
Sbjct  846  TGGTGACTGGGTACGCTACAAGCTCTGCATGTGTGCTGATGGGACGCTCTTCAAGGTGCA  905

Query  897  GGTCAACCAGCCAGAATATGGGATGTGAGATTAGCGATAACCCTTGTGGGAATACTCATT  956
          || ||||| |||| || || || || |||| |||| || ||||| ||||
Sbjct  906  AGTAACCAGCCAGAATATGGGCTGCCAAATCTCAGACAACCCTGTGGAACACTCATT  965

Query  957  A  957
          |
Sbjct  966  A  966

```

De esta manera, se evidencia que ninguna de las referencias citadas enseña ni sugiere la secuencia característica del vector AAV de la reivindicación 1.

La materia reclamada ha demostrado tener un efecto técnico inesperado

Los estudios clínicos en los que se ha administrado el AAV recombinante (rAAV) a sujetos humanos han demostrado una mejora de la función muscular en pacientes con distrofia muscular de cinturas 2E en una prueba cronometrada de 100 m. No hay razón para que un experto en la materia espere una mejora de la función muscular en sujetos

humanos basándose en las enseñanzas de D1 y D2. Estos estudios están publicados en la Publicación Intencional No. WO 2020/176614.

Para demostrar lo anterior, se administró un rAAV que comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 1 una sola vez mediante una infusión sistémica a través de una vena periférica a una cohorte de sujetos de 4 a 15 años de edad que tenían una mutación confirmada del β -sarcoglicano (SGCB) en ambos alelos, fueron negativos para los anticuerpos AAVrh74 y $> 40\%$ de prueba normal de 100 metros de marcha. Cada uno de los sujetos recibió una dosis de 5×10^{13} vg/kg. Sesenta días después de la dosis, se realizaron biopsias musculares con aguja en los músculos tibial anterior y bíceps con la anestesia adecuada bajo el asesoramiento del anestesiólogo (o anestesista). Las biopsias pueden realizarse bajo la guía de un ultrasonido. Cada sujeto recibió 1 mg/kg de prednisona 1 día antes de la transferencia del gen, y se le aplicó la dosis durante 30 días.

Todos los sujetos a los que se administró el rAAV estaban bien en el momento de la prueba. Todos los sujetos siguieron evolucionando bien hasta 9 meses después de la inyección. Hubo un acontecimiento adverso grave en este estudio, en el que un sujeto mostró una elevación de las enzimas hepáticas y la bilirrubina tras la interrupción de los esteroides. Este acontecimiento se resolvió con un aumento de los esteroides. Dos de los sujetos presentaron una elevación de las enzimas hepáticas que se resolvió con un aumento de los esteroides y estos niveles volvieron a la línea base.

Se utilizaron biopsias musculares con aguja del tibial anterior y del bíceps para cuantificar la expresión del transgén comparando la línea base con el día 60. El criterio de valoración primario fue una expresión $\geq 20\%$ de la proteína SGCB. Si la expresión de SGCB es $\geq 50\%$ por encima de la línea base en todos los sujetos tratados, no se aumentará la dosis. Si la expresión de SGCB es $< 50\%$ en todos los sujetos tratados, la dosis se escalará a 2×10^{14} vg/kg para la Cohorte 2 y los sujetos con placebo. Las biopsias de 2 años después del tratamiento se harán en el mismo músculo(s) que las biopsias de referencia, cuando sea posible. Todas las muestras de biopsia fueron cegadas y codificadas por el director del laboratorio con un código generado por ordenador. La cuantificación de la expresión se realizó mediante estudios de inmunofluorescencia directa y Western Blot de las biopsias musculares. Se utilizará el software automatizado Bioquant® para cuantificar el número de fibras musculares que expresan SGCB. Los datos demográficos de referencia se exponen en la Tabla 1.

Tabla 1

Sujeto	Edad (Años)	Niveles de CK en la Línea base (U/L)
1	13	10,727
2	4	12,826
3	13	10,985

La Figura 1 adjunta a este memorial proporciona imágenes representativas que demuestran una robusta expresión de SGCB en los músculos de los tres sujetos 8 semanas después de la administración del vector. La Tabla 2, a continuación, proporciona la intensidad media y el porcentaje de fibras SGCB-positivas en cada sujeto. La intensidad media de la tinción inmunohistoquímica para toda la cohorte fue del 47% y el porcentaje medio de fibras SGCB-positivas fue del 51%. La Figura 2 adjunta a este memorial muestra un Western Blot que demuestra la detección de la expresión de β -sarcoglicanos en los tres sujetos 90 días después de la administración del vector. Los datos de Western Blot demuestran que la transferencia del gen proporciona β -sarcoglicano en toda su longitud. La cuantificación por Western Blot se proporciona en la Tabla 3, que demuestra que la expresión media de la proteína β -sarcoglicano es de aproximadamente un 36,1% de aumento en comparación con lo normal.

Tabla 2 - Inmunohistoquímica

Sujeto	Intensidad Media	Porcentaje de Fibras SCGB-Positivas
1	47%	63%
2	57%	49%
3	38%	42%
PROMEDIO	47%	51%

Tabla 3 – Western Blot

Sujeto	Expresión Media de Beta-Sarcoglicano (N=3) vs. Normal
1	34.7%
2	39.2%
3	34.5%
PROMEDIO	36.1%

La presencia de secuencias de ADN específicas del artículo de prueba se examinó mediante un ensayo de PCR cuantitativa (qPCR) en tiempo real en las biopsias musculares recogidas. Una señal positiva es cualquier cosa igual o mayor que 100 copias de ADN monocatenario/ μ g de ADN genómico detectado. En las biopsias musculares se detectó una media de $8,4E+04$ copias de vector/ μ g de ADN, y 0,6 copias por núcleo.

La presencia del complejo sarcoglicano en cada sujeto también fue investigada. Como se determinó por Western Blot, la expresión media de micro-distrofina fue 36% de lo normal ($n=3$). Además, la expresión de alfa-sarcoglicano fue cuantificada por inmunohistoquímica. La Figura 3 adjunta a este memorial demuestra que la expresión de beta-sarcoglicano en los sujetos reguló el complejo de sarcoglicano como se indica por la expresión de alfa-sarcoglicano.

Se analizaron los niveles de creatina quinasa (CK) en la sangre de los sujetos. Como se muestra en la Tabla 4, hubo una reducción media de aproximadamente el 82% en los niveles de CK en los sujetos.

Tabla 4

Sujeto	Edad	Niveles de CK (U/L) en					
		Línea Base	Día 30	Día 60	Día 90	Día 180	Día 270
1	13	10,727	619	2257	1135	1553	2300
2	4	12,826	4795	910	2159	5070	2665
3	13	10,985	687	2061	2392	10,055	1295

El tratamiento con scAAVrh74.MHCK7.hSGCB proporcionó a los pacientes una mejora demostrable en la prueba de los 100 metros cronometrados en sólo un periodo de 3 meses tras la transferencia del gen (Figura 4 adjunta a este memorial). Las pruebas de marcha cronometrada, como la prueba de 100 metros cronometrados, se utilizan para medir la función en sujetos con una distrofia muscular. La prueba de este estudio midió el rendimiento inicial de los pacientes en comparación con su rendimiento después del tratamiento. La Figura 5 adjunta a este memorial muestra el cambio porcentual medio con respecto a la línea base en tres sujetos durante los tres primeros meses después de la transferencia genética. Los datos muestran que hubo un incremento medio superior al 15% respecto a la línea base después de 3 meses, lo que demuestra la mejora de la función motora tras la transferencia del gen β -sarcoglicano.

El tratamiento con scAAVrh74.MHCK7.hSGCB proporcionó a los pacientes una mejora demostrable y nueve meses después de la administración sistémica de scAAVrh.74.MHCK7.hSGCB. Tres pacientes participaron en el estudio funcional. Por ejemplo, en una prueba cronometrada de 100 m, en la línea base (antes de la administración) uno de los pacientes tenía una extensión y flexión de la cadera limitadas al correr los 100 m. Sin embargo, a los 9 meses después de la administración, el mismo paciente mostró una mejora en la extensión y flexión de la cadera y una mayor velocidad al correr.

Además, en la prueba de control del tronco, otro paciente mostró una mejora en la prueba de tiempo de subida 9 meses después de la administración. En la línea base o antes de la administración, los sujetos mostraron un pobre control del tronco, pero esto también mejoró 9 meses después de la administración. Además, en la prueba de sentarse, se pidió a los pacientes que se incorporaran desde la posición de sentado. El paciente restante, por ejemplo, mostró un tiempo de levantamiento más corto 9 meses después de la administración en comparación con el anterior. Estos datos se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5

Sujeto	Evaluación	NSAD (Δ)	Tiempo de levantarse (seg)	4 Escaleras arriba (seg)	100 m (seg)	10 m (seg)
1	Línea Base	40	5.0	2.4	49.3	5
	Día 270	41	4.1	2.3	43.2	4.5
2	Línea Base	41	3.5	2.8	49.9	5.2
	Día 270	47	3.0	1.9	48.6	4.3
3	Línea Base	48	1.5	1.6	59.3	3.4
	Día 270	54	1.2	1.3	48.4	3.2

Un estudio de historia natural emparejado por edad comparó el cambio desde la línea base en la NSAD, aquí denotada como "Evaluación de la Estrella del Norte para Distrofias Musculares de Cinturas", para sujetos no tratados (denotados como sujetos de historia natural; ver Tabla 6) y sujetos administrados con scAAVrh74.MHCK7.hSGCB. Como se muestra en las Figuras 6A-C adjuntas a este memorial, los sujetos de la historia natural tuvieron una disminución constante en el cambio de NSAD durante 200 días, mientras que los sujetos tratados mostraron una mejora constante en el cambio de NSAD durante 270 días (Figuras 6A y 6C), mientras que el sujeto tratado mostró una mejora constante en el cambio de NSAD durante 270 días (Figura 6B).

Tabla 6

Sujeto	Edad (años)
1	5
2	12
3	10
4	9
5	9

De esta forma, teniendo en cuenta que los documentos D1 y D2 **no mencionan, describen o sugieren**, en forma individual o en combinación, todas las características técnicas reclamadas como se describen en la presente invención, ni mucho menos su sorprendente efecto técnico, **dichas reivindicaciones 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 14, 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.

Por tanto, respetuosamente solicito tener en cuenta los argumentos aquí presentados donde se demuestra que la invención de la presente solicitud no habría sido obvia. tampoco se habría derivado de manera obvia del estado de la técnica, por lo que cumple con los requisitos de los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486 de 2000.

4. Conclusión

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados pueden darse por superadas las objeciones presentadas en el concepto técnico emitido por ese Despacho, y concluirse que las reivindicaciones presentadas junto a este memorial son patentables sobre D1 y D2, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 16, 18 y 30 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 de 2000.

Asimismo, respetuosamente solicito 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.

5. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por catorce (14) reivindicaciones.
- Figuras 1 a 6
- Recibo de pago por concepto de modificaciones voluntarias.

Señora Directora,


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

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un vector AAV recombinante, caracterizado porque comprende una secuencia de polinucleótido que codifica β -sarcoglicano, en donde la secuencia de polinucleótido que codifica β -sarcoglicano comprende una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 1 y en donde la secuencia de polinucleótido que codifica β -sarcoglicano se liga operablemente a un elemento de control de músculo específico.

2. El vector AAV recombinante de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el β -sarcoglicano comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2.

3. El vector AAV recombinante de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, caracterizado porque el vector es del serotipo AAV1, AAV2, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11, AAV12, AAV13 o AAV rh.74.

4. El vector AAV recombinante de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque la secuencia de polinucleótido se liga operablemente a un elemento de control de músculo específico.

5. El vector AAV recombinante de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque el elemento de control de músculo específico es elemento del gen actina esquelético humano, elemento del gen actina cardiaco, elemento factor de fijación del potenciador específico de miocitos (MEF), promotor creatina cinasa muscular (MCK), promotor MCK truncado (tMCK), promotor cadena pesada de miosina (MHC), promotor MHCK7, promotor C5-12, elemento

potenciador de creatina cinasa murina, elemento del gen c de troponina de contracción rápida esquelético, elemento del gen c de troponina cardiaco de contracción lenta, el elemento del gen i de troponina de contracción lenta, elemento de unión al factor nuclear inducible por hipoxia, elemento inducible por esteroide o elemento de respuesta al glucocorticoide (gre).

6. El vector AAV recombinante de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque el elemento de control de músculo específico es el promotor MCK truncado (tMCK).

7. El vector de AAV recombinante de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque el promotor MCK truncado (tMCK) comprende la secuencia de nucleótidos expuesta en la SEQ ID NO: 6.

8. El vector AAV recombinante de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque el elemento de control de músculo específico es el promotor MHCK7.

9. El vector de AAV recombinante de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque el promotor MHCK7 comprende la secuencia de nucleótidos expuesta en la SEQ ID NO: 4.

10. El vector AAV recombinante de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque comprende la secuencia de nucleótidos establecida en SEQ ID NO: 3.

11. El vector AAV recombinante de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque comprende la secuencia de nucleótidos establecida en SEQ ID NO: 5.

12. Una composición, caracterizada porque comprende el vector AAV recombinante de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11.

13. La composición de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada además porque comprende un segundo vector AAV recombinante que comprende la secuencia de nucleótidos miR-29.

14. La composición de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque el segundo rAAV comprende la secuencia de nucleótidos establecida en SEQ ID NO: 9 o la secuencia de nucleótidos establecida en SEQ ID NO: 8.

Figura 1A

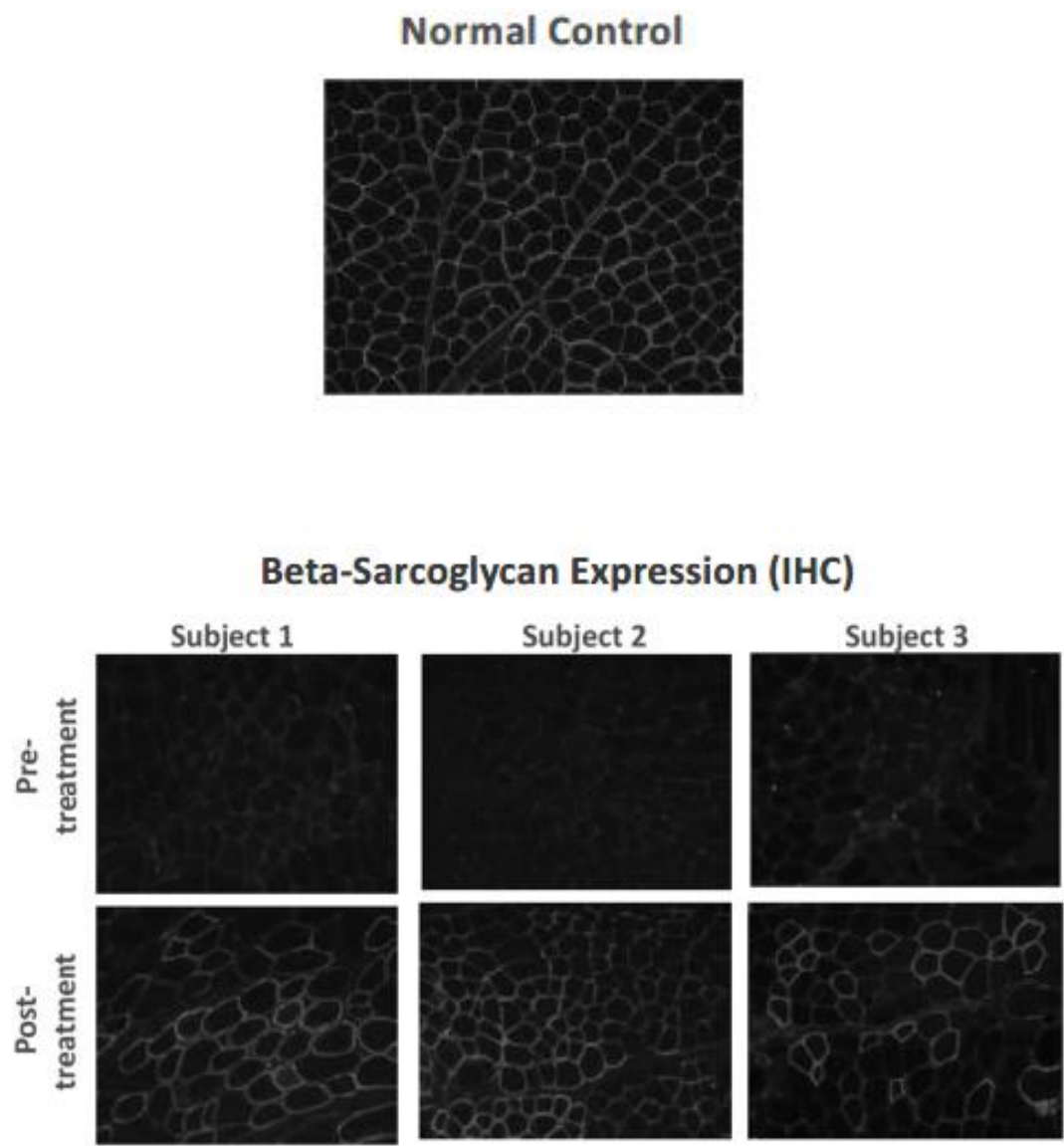
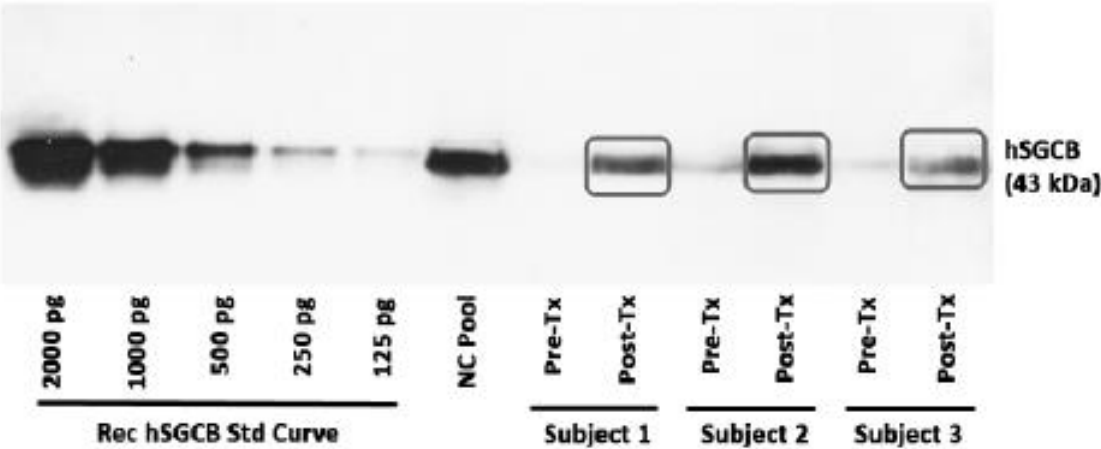


Figura 2



Normal Control

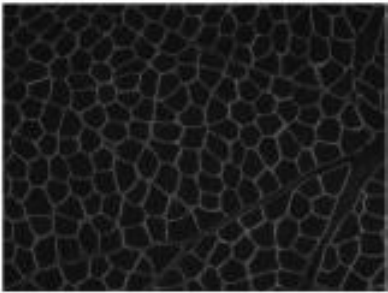


Figura 3

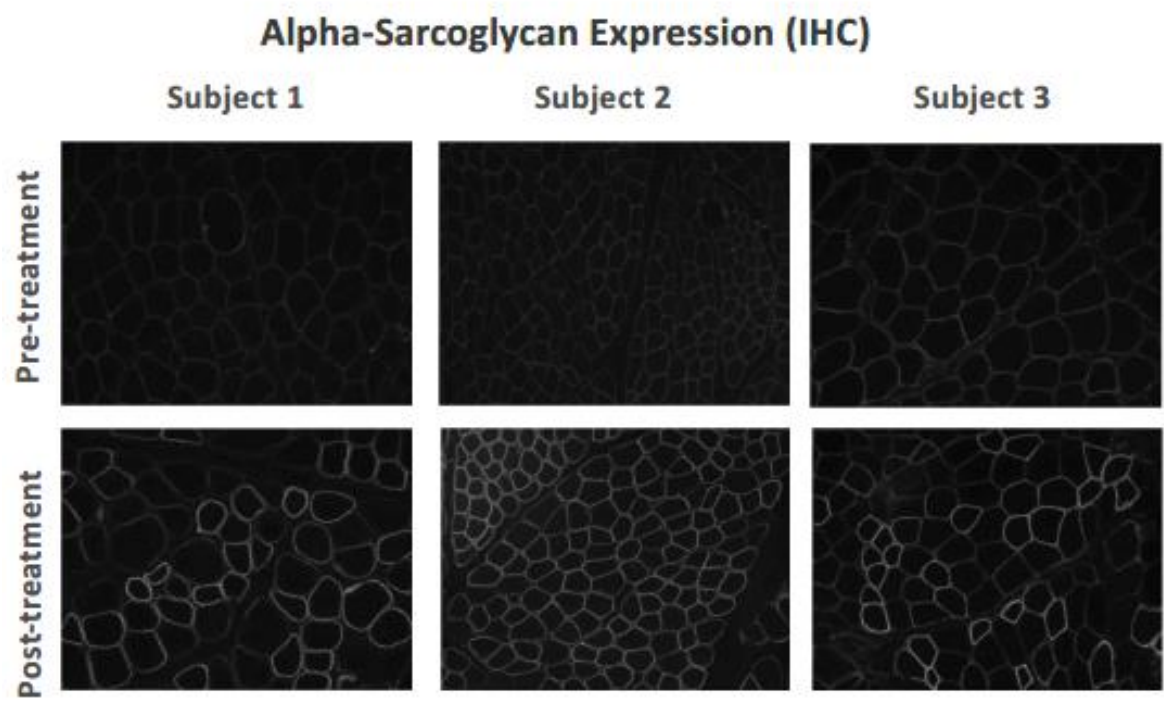
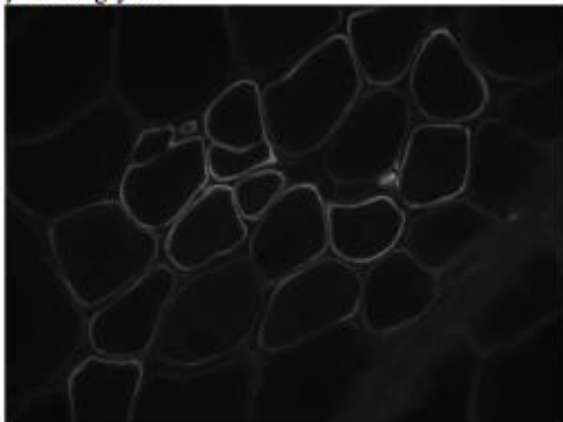
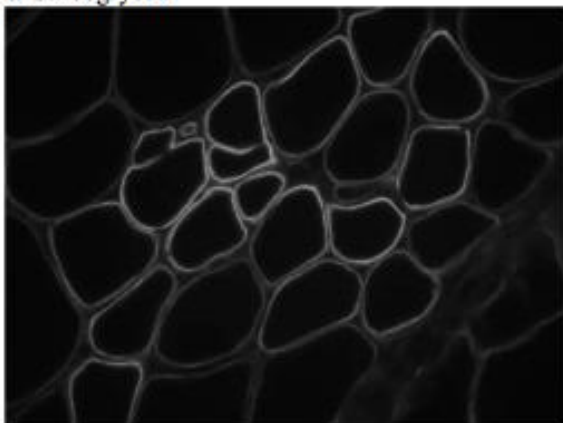


Figura 4

 β -Sarcoglycan α -Sarcoglycan

Colocalization (Merge)

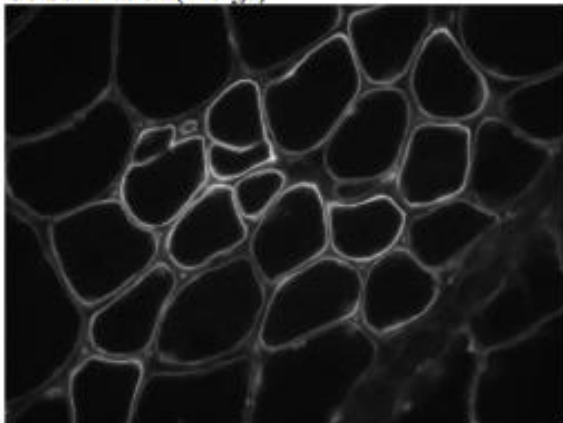


Figura 5

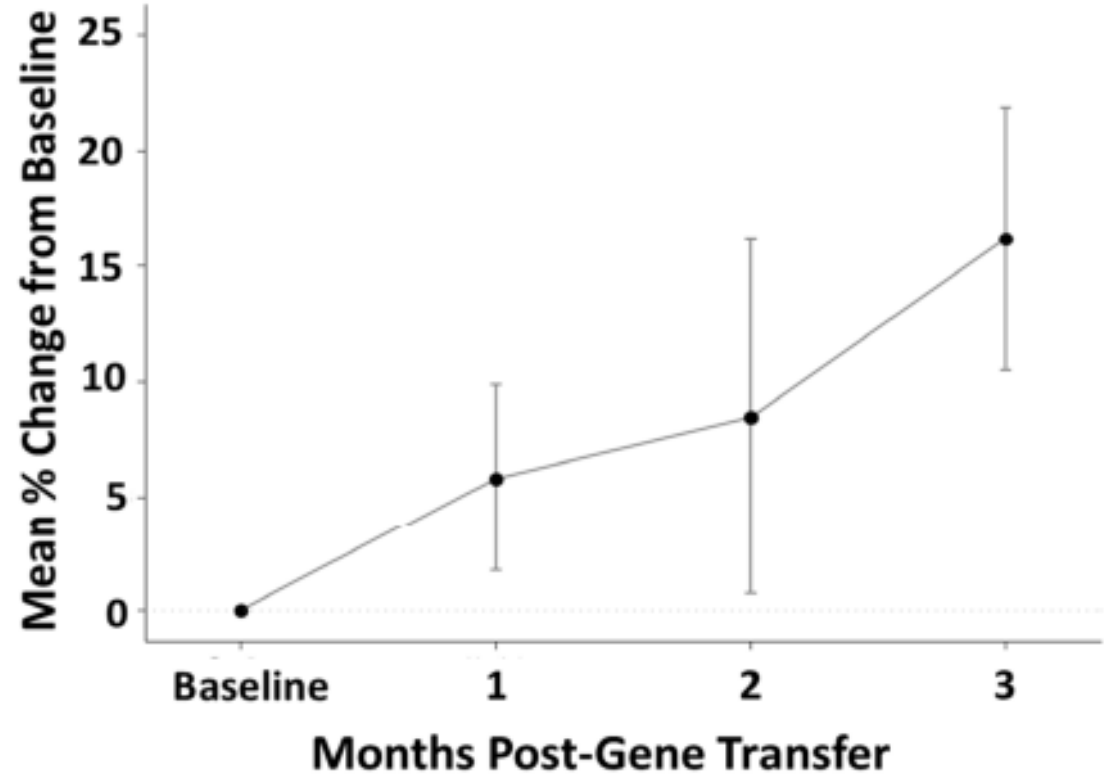


Figura 6A

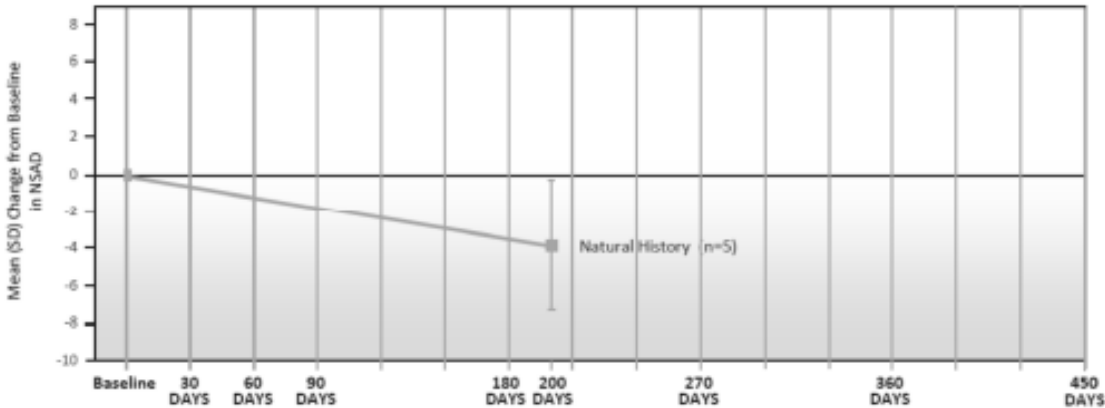


Figura 6B

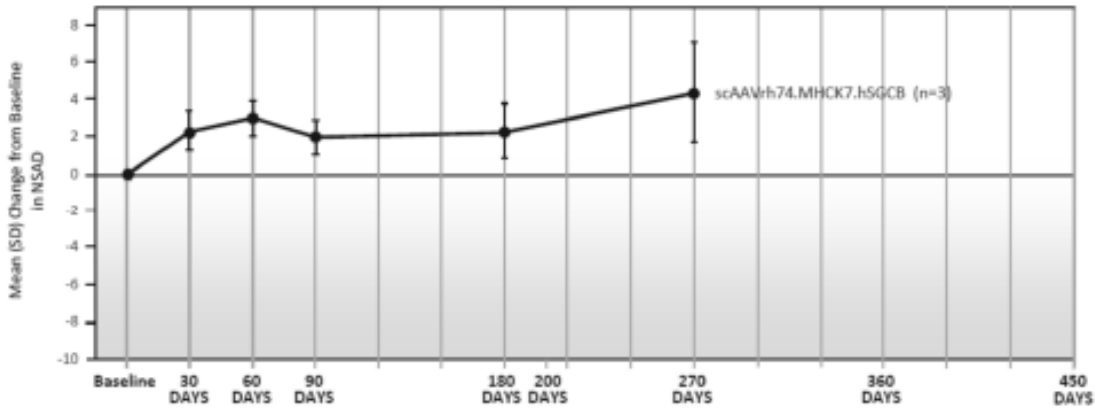
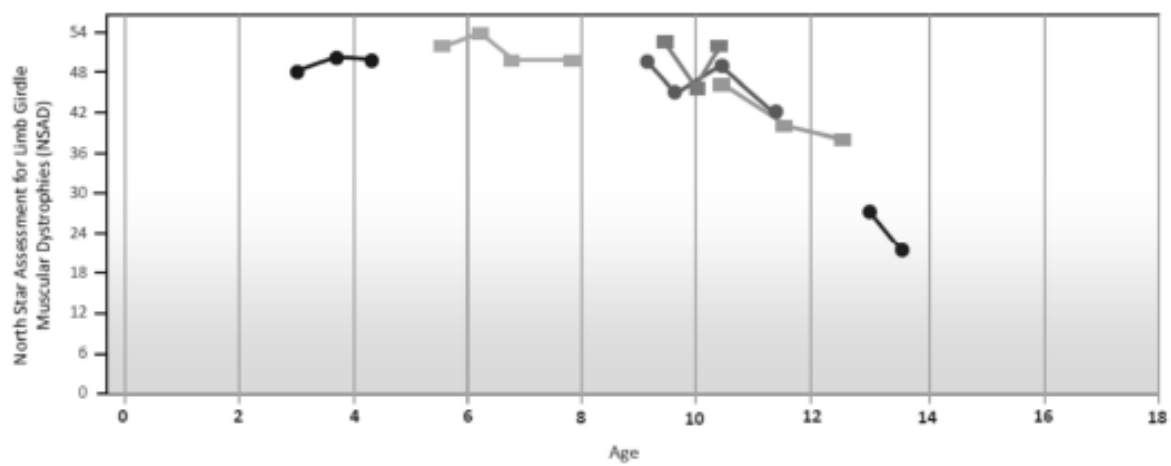


Figura 6C





SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2018/0012082

Recibo: 21-119601

Fecha: 25/11/2021

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO

CC: 66.783.790

Pago PSE No: 608816

CUS: 1217906215

Patente PCT

VECTORES DEL VIRUS ADENOASOCIADO DE ?-SARCOGLICANO Y MICROARN29 PARA EL TRATAMIENTO DE LA DISTROFIA MUSCULAR

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 169,680	\$ 169,680
TOTAL					\$ 169,680