

P-2020/1240

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2020/0002586**Solicitud de patente a nombre de **ARROWHEAD 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 ARROWHEAD PHARMACEUTICALS, INC., solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **3451** notificado electrónicamente el 15 de marzo de 2022, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, 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 a este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de diecinueve (19) reivindicaciones y reemplaza completamente el presentado el 23 de febrero de 2022. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 2.1.** Se modificó la reivindicación 1 especificando las características estructurales del iARN de la invención y se limitó el alcance reclamado. En particular, se sustituyó el enlazador gramatical "*que comprende*" por "*que consiste*" y se incluyeron los identificadores de las secuencias específicas de las cadenas sentido y antisentido, así como el tipo de modificaciones realizadas en los nucleótidos. Esta modificación

encuentra soporte a lo largo de la descripción de la solicitud, específicamente en las páginas 16, 17, 25, y 27.

- 2.2.** Se eliminaron las reivindicaciones 2, 5 a 16, 21, 25, 27, 30, y 33, sin perjuicio de que el solicitante pueda buscar la protección de la materia allí contenida por medio de una solicitud divisional.
- 2.3.** Se ajustó la numeración y la dependencia de las reivindicaciones remanentes en vista de las modificaciones antes descritas.

Estas modificaciones no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud, y 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:

- 3.1** El examinador señala que la antigua reivindicación 5 no sería clara, puesto que, a pesar de ser una reivindicación dependiente, las características estructurales allí mencionadas difieren de las incluidas en la reivindicación 1.

Frente a lo anterior, amablemente me permito señalar que la reivindicación 5 fue eliminada del capítulo reivindicatorio. De esta manera, la objeción a este respecto ha quedado superada.

- 3.2** El examinador menciona que las antiguas reivindicaciones 5 a 7 no serían claras y no contarían con soporte en la descripción porque definen nucleótidos con longitudes distintas a las opciones obtenidas y ensayadas.

Con respecto a esta objeción, me permito resaltar que las antiguas reivindicaciones 5 a 7 no se incluyen en el nuevo capítulo reivindicatorio. De este modo, la objeción ha sido superada.

- 3.3** El examinador menciona que las reivindicaciones 12 y 13 no serían claras porque, a pesar de depender de la reivindicación 1, las secuencias 16, 18 y 21 no guardan relación estructural con dicha reivindicación. Además el examinador indica que las secuencias mencionadas corresponden en realidad a secuencias de la cadena sentido, y no a secuencias de la cadena antisentido como se menciona en las reivindicaciones 12 y 13.

Al respecto, por favor tenga en cuenta que las reivindicaciones objetadas no hacen parte del capítulo reivindicatorio presentado junto a este memorial. Por lo tanto, amablemente solicito que se de por superada la objeción al respecto.

- 3.4** El examinador menciona que la reivindicación 13 presenta errores tipográficos.

En relación con lo anterior, amablemente me permito reiterar que la reivindicación 13 no se incluye en el nuevo capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, amablemente solicito que la objeción al respecto sea retirada.

- 3.5** El examinador indica que existe un error de redacción en la antigua reivindicación 15, puesto que carece de un conector adecuado y se refiere a modificaciones que no se encuentran en las secuencias específicas mencionadas dicha reivindicación.

Frente a lo anterior, por favor tenga en cuenta que la reivindicación 15 fue eliminada del capítulo reivindicatorio modificado. De esta forma, amablemente solicito que se de por superada la objeción al respecto.

- 3.6** El examinador informa que existe un error de dependencia en la reivindicación 18, puesto que hace referencia a la reivindicación 39.

En este sentido, por favor tenga en cuenta que la dependencia de la reivindicación 18, haciéndola dependiente de la nueva reivindicación 4.

- 3.7** De otro lado, el examinador asegura que las antiguas reivindicaciones 20 y 21 serían redundantes, puesto que reclaman la materia previamente definida en la antigua reivindicación 19.

Frente a lo anterior, me permito señalar que la reivindicación 21 fue eliminada del capítulo reivindicatorio, mientras que la dependencia de las nuevas reivindicaciones 6 y 7 (basadas en las antiguas reivindicaciones 19 y 20) fue modificada con el fin de diferenciar su alcance. En vista de lo anterior, respetuosamente solicito que la objeción al respecto sea reconsiderada.

- 3.8** Por último, el examinador indica que las reivindicaciones 25, 27, 30 y 33 no serían claras porque incluyen el término "*opcionalmente*".

Al respecto, por favor tenga en cuenta que las reivindicaciones objetadas no hacen parte del nuevo capítulo reivindicatorio, de modo que la objeción al respecto ha quedado superada.

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. Descripción

El examinador indica que la descripción no divulga la materia reclamada de manera suficiente para que una persona normalmente versada en la materia pueda ejecutarla o reproducirla, por lo que no cumpliría con las disposiciones del Art. 28 de la Decisión Andina 486.

Frente a lo anterior, me permito resaltar que el capítulo reivindicatorio ha sido drásticamente restringido. En particular, se hace notar que el nuevo capítulo reivindicatorio establece las secuencias específicas de las cadenas sentido (SEQ ID NO. 15, 17, 19 y 20) y antisentido (SEQ ID NO. 2, 4 y 6), incluidas en el agente de iARN de la invención, incluyendo las modificaciones realizadas sobre los nucleótidos.

De esta manera, los ejemplos de la descripción ahora se relacionan directamente con la materia definida en el capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, la descripción sí proporciona toda la información necesaria para llevar a cabo la invención y cumple con los requisitos legales establecidos en la Decisión Andina 486, por lo que respetuosamente solicito que se de por superada la objeción al respecto.

5. Nivel inventivo

El examinador establece en su concepto técnico que las reivindicaciones 5, 6, 7, 9 a 13 y 19 a 23 actualmente presentadas no cumplirían con el requisito de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas documento **D1** (WO2014205451).

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 actividad 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.

Ahora bien, dichas condiciones no se cumplen para el caso en cuestión, pues, tal como se mostrará más adelante, las enseñanzas del estado de la técnica representadas en el documento D1, no divulgan ni sugieren la invención con todas sus características técnicas, y, por lo tanto, la materia reclamada es inventiva a la luz del arte previo.

El análisis realizado por el examinador

Ahora bien, en este caso particular, el examinador, *"D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 5, ya que, divulga un compuesto de doble cadena que comprende: (Pág. 162, Reiv. 111) una región complementaria a una porción de igual longitud de un transcrito de la Apolipoproteína C-III (Pág. 149, Reiv. 11), una cadena antisentido que comprende al menos 12 nucleobases contiguas de la SEQ ID NO: 3 y una cadena sentido (Pág. 162, Reiv. 111). La cadena anti-sentido SEQ ID NO: 3 del documento D1 comprende, entre sus nucleótidos 2 a 19 con un 100% de identidad, 18 nucleótidos contiguos de las SEQ ID NO. 3 o 5 de la solicitud"*.

Asimismo, el examinador indica que *"La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 5 y el compuesto de doble cadena divulgado en el documento D1, consiste en que, el iARN de la solicitud presenta un nucleótido de uracilo en la posición 1 y dos nucleótidos seleccionados de: Uracilo, Guanina o Citosina en las posiciones 20 y 21 y, además, comprende entre 1 a 9 nucleótidos adicionales ya sea en su extremo 5', 3' o en ambos extremos para dar lugar a una molécula con un tamaño de entre 22 a 30 nucleótidos"*

De otro lado, el examinador menciona que *"No se evidencia un efecto técnico asociado a una molécula de iARN que comprenda las SEQ ID NO: 3 o 5 y que tenga una longitud de entre 22 a 30 nucleótidos porque, la solicitud no presenta pruebas técnicas para todas las posibles estructuras de entre 22 a 30 nucleótidos que comprendan las SEQ ID NO 3 o 5 y, por lo tanto, no pueden asociarse las pruebas técnicas de la solicitud que se relacionan a los compuestos de doble cadena con una cadena anti sentido SEQ ID*

NO: 3, 5 o, con secuencias de doble cadena que las comprenden denominados: AD05251 (SEQ ID NO: 2 y 501), AD05876 (SEQ ID NO: 4 y 572), AD05769 (SEQ ID NO: 6 y 557) y AD05169 (SEQ ID NO: 2 y 482)".

Y también advierte que "Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el compuesto de doble cadena conocido en el documento D1 para proporcionar un compuesto alternativo?"

Posteriormente, el examinador indica que "(...) el documento D1 ya refiere realizaciones de compuestos de doble cadena que tienen una cadena anti sentido que comprende secuencias de 25 nucleobases contiguas que pueden presentar modificaciones del tipo nucleótidos 2'-O-metil, nucleótidos 2'-fluro, enlaces fosforotioato, ligandos GalNac y que comprenden los oligonucleótidos antisentido de cadena sencilla mencionados en la solicitud (Pág. 116, líneas 1 a 3 y Pág. 117, líneas 1 a 3). Además, se menciona que estos oligonucleótidos anti sentido de cadena sencilla pueden comprender una región que hibrida que consiste de entre 12 a 30 nucleósidos (Pág. 103, líneas 13 a 15)"

Finalmente, el examinador concluye que "la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a obtener compuestos de doble cadena que comprendan una cadena anti sentido de hasta 30 nucleobases de acuerdo a lo sugerido en el documento D1, y que se derivan de las secuencias allí incluidas, para así llegar al objeto de la reivindicación 5. Por lo cual se considera obvia"

En vista de lo anterior, me permito señalar mi desacuerdo con el examinador, toda vez que la materia definida en el nuevo capítulo reivindicatorio no podría derivarse de manera obvia a partir de la divulgación del documento D1.

Características de la invención

La invención, según se define en el capítulo reivindicatorio modificado, se refiere a un agente de iARN para inhibir la expresión de un gen APOC3, el cual comprende:

- (a) una cadena antisentido que consiste en la secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en (5' → 3'):
 - usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO:2);
 - usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (SEQ ID NO:4); y
 - usCfsascugagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO:6)

- (b) una cadena sentido que consiste en una secuencia de seleccionada del grupo que consiste en:

gagggacaGfUfAfuucucagua (SEQ ID NO:15);
acgggacaGfUfAfuucucagua (SEQ ID NO:17);
gagggacaGfuAfuUfcucagua (SEQ ID NO:19); y
gagggacaGfUfAfuucucaguga (SEQ ID NO:20);

en donde a, c, g y u representan 2'-O-metil adenosina, 2'-O-metil citidina, 2'-O-metil guanosina y 2'-O-metiluridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoroadenosina, 2'-fluorocitidina, 2'-fluoroguanosina y 2'-fluorouridina, respectivamente; s representa un enlace fosforotioato, y

en donde la cadena sentido está unida a un grupo diana que comprende *N*-acetil-galactosamina.

Es importante señalar que las secuencias mencionadas en la nueva reivindicación 1, son aquellas incluidas en las antiguas reivindicaciones 14 y 15, cuya actividad inventiva no fue cuestionada en el Oficio No. 3452.

Sobre el efecto técnico de la invención

Ahora bien, tal como se demuestra en la solicitud, los iARN caracterizados por las secuencias reclamadas también muestran un efecto técnico.

De esta manera, en el Ejemplo 7 de la presente solicitud se demostró que AD05251 (SEQ ID NO: 2 y 501) alcanzó un nadir de reducción de APOC3 del 88 % en el día 15 con una dosis de 1,0 mg/kg (ver Tabla 14).

Asimismo se demostró que AD05876 (SEQ ID NO: 4 y 572) alcanzó un nadir de reducción de APOC3 del 80 % el día 15 con una dosis de 1,0 mg/kg (ver Tabla 22). Se demostró también que AD05769 (SEQ ID NO: 6 y 557) tiene un nadir de eliminación de APOC3 del día 15 del 77 % en el día 8 con una dosis de 0,25 mg/kg, y reducciones en los triglicéridos y el colesterol total, así como un aumento en el colesterol HDL (Ejemplo 10).

Se demostró, además, que AD05169 (SEQ ID NO: 2 y 482) tiene un nadir de reducción de APOC3 del 39 % el día 15 a una dosis de 0,5 mg/kg, con reducciones de triglicéridos y colesterol total, y aumento del colesterol HDL (Ejemplo 8).

La materia reclamada es inventiva a la luz del documento D1

Visto lo anterior, me gustaría señalar que ni las características estructurales (secuencias), ni el sorprendente efecto técnico asociado a las mismas, habían sido descritas en el documento citado por el examinador.

Este hecho parece ser reconocido en el Oficio No. 3451, en donde no se presentan objeciones con respecto a la actividad inventiva de las reivindicaciones 14 y 15, las cuales mencionaban las secuencias que ahora se definen en la reivindicación 1.

Por tanto, respetuosamente solicito tener en cuenta los argumentos aquí presentados donde se demuestra que la invención de la presente solicitud es novedosa y 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 puede concluirse que:

- i) El nuevo pliego reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486/00;
- ii) La materia de la presente solicitud es clara y cuenta con el debido sustento en el capítulo descriptivo, a la vez que se encuentra divulgada de manera suficientemente completa, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 30 y 28 de la Decisión 486; y
- iii) La invención de la presente solicitud no resulta obvia ni se derivada de manera evidente del estado de la técnica, 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 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 diecinueve (19) reivindicaciones.
- 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

1. Un agente de iARN para inhibir la expresión de un gen APOC3, que comprende:

(a) una cadena antisentido que consiste en la secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en (5' → 3'):

usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO:2);

usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (SEQ ID NO:4); y

usCfsascugagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO:6);

(b) una cadena sentido que consiste en una secuencia de seleccionada del grupo que consiste en:

gagggacaGfUfAfuucucagua (SEQ ID NO:15);

acgggacaGfUfAfuucucagua (SEQ ID NO:17);

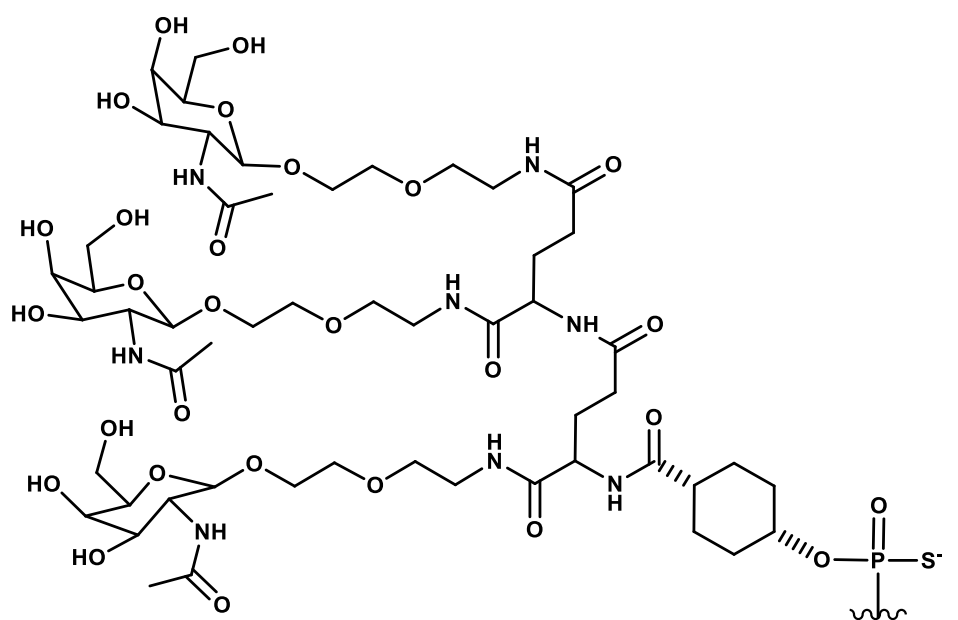
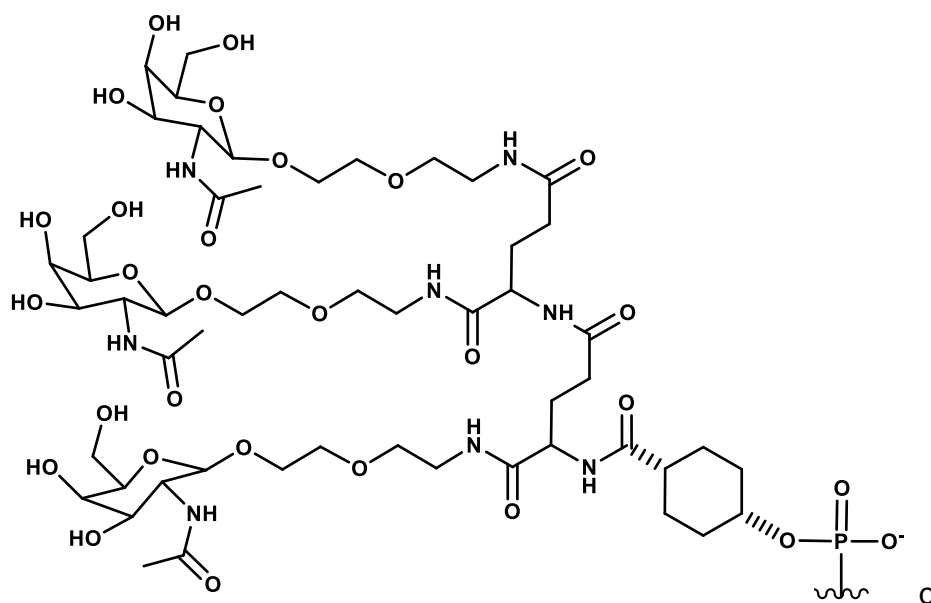
gagggacaGfuAfuUfcucagua (SEQ ID NO:19); y

gagggacaGfUfAfuucucaguga (SEQ ID NO:20);

en donde a, c, g y u representan 2'-O-metil adenosina, 2'-O-metil citidina, 2'-O-metil guanosina y 2'-O-metiluridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoroadenosina, 2'-fluorocitidina, 2'-fluoroguanosina y 2'-fluorouridina, respectivamente; s representa un enlace fosforotioato, y

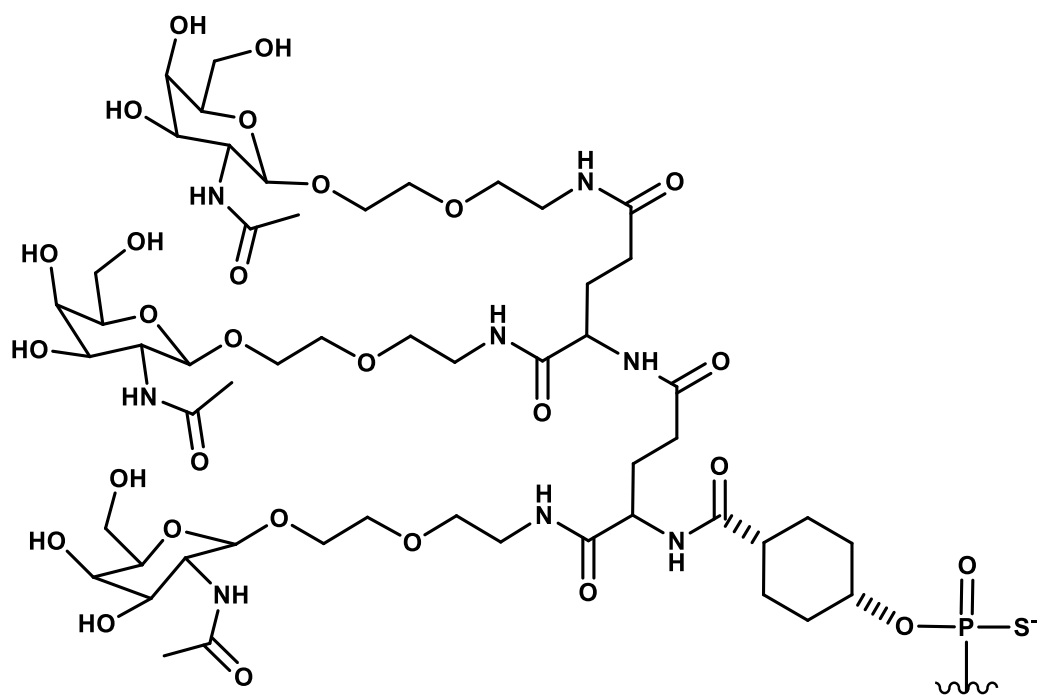
en donde la cadena sentido está unida a un grupo diana que comprende *N*-acetil-galactosamina.

2. El agente de iARN de la reivindicación 1, donde el grupo diana comprende la estructura de

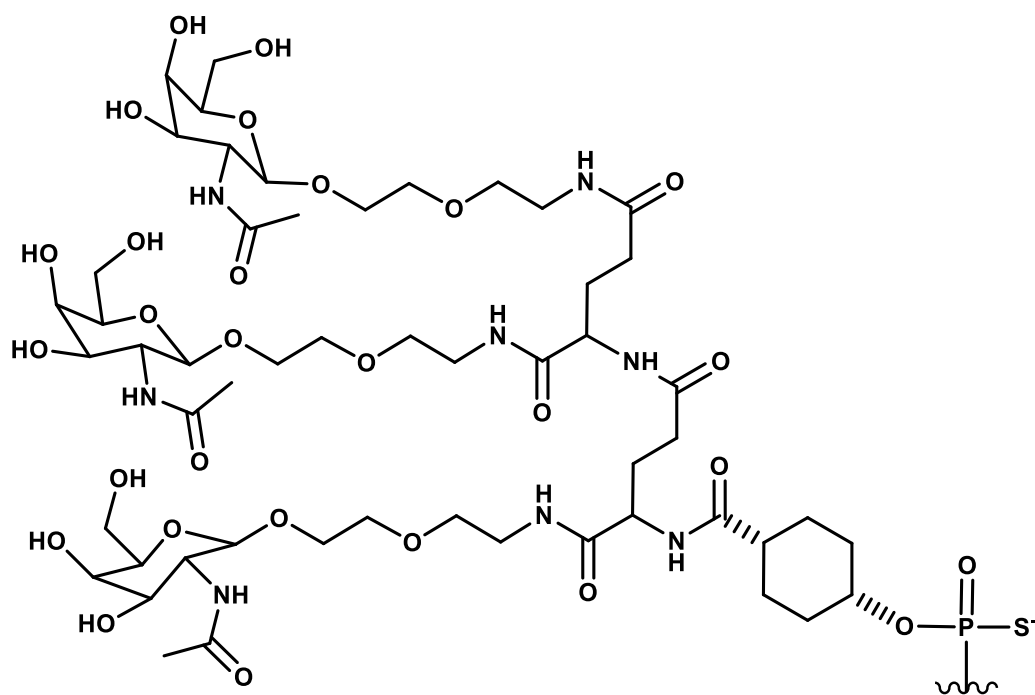


3. El agente de iARN de la reivindicación 1, en donde el grupo diana está conjugado con el extremo terminal 5' de la cadena sentido.
4. El agente de iARN de la reivindicación 1, donde el agente de iARN tiene una estructura de dúplex que se selecciona del grupo que consiste en: AD05251 (SEQ ID NO: 2 y 501); AD05876 (SEQ ID NO: 4 y 572); AD05769 (SEQ ID NO: 6 y 557); y AD05169 (SEQ ID NO: 2 y 482).
5. El agente de iARN de la reivindicación 4, donde el agente de iARN tiene una estructura de dúplex AD05251 (SEQ ID NO: 2 y 501).

6. Una composición que comprende el agente de iARN de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde la composición comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable.
7. Una composición que comprende el agente de iARN de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la composición comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable.
8. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 6-7, donde la composición además comprende un segundo agente de iARN para inhibir la expresión de un gen de APOC3.
9. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 6-7, donde la composición comprende además uno o más productos terapéuticos adicionales.
10. El agente de iARN de la reivindicación 1, donde la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos (5' → 3') usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO:2); en donde a, c, g y u representan 2'-O-metil adenosina, 2'-O-metil citidina, 2'-O-metil guanosina y 2'-O-metiluridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoro adenosina, 2'-fluoro citidina, 2'-fluoro guanosina y 2'-fluoro uridina, respectivamente; y s representa un enlace fosforotioato.
11. El agente de iARN de la reivindicación 10, donde la cadena sentido comprende la secuencia de nucleótidos (5' → 3') (NAG37)s(invAb)sgagggacaGfUfAfuucucaguias (invAb) (SEQ ID NO:501),
donde a, c, g, i y u son 2'-O-metil adenosina, 2'-O-metil citidina, 2'-O-metil guanosina, 2'-O-metil inosina y 2'-O- metil uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf son 2'-fluoro adenosina, 2'-fluoro citidina, 2'-fluoro guanosina y 2'-fluoro uridina, respectivamente; s es un enlace fosforotioato; (invAb) es un residuo de desoxirribosa abásico invertido y (NAG37)s tiene la siguiente estructura química:

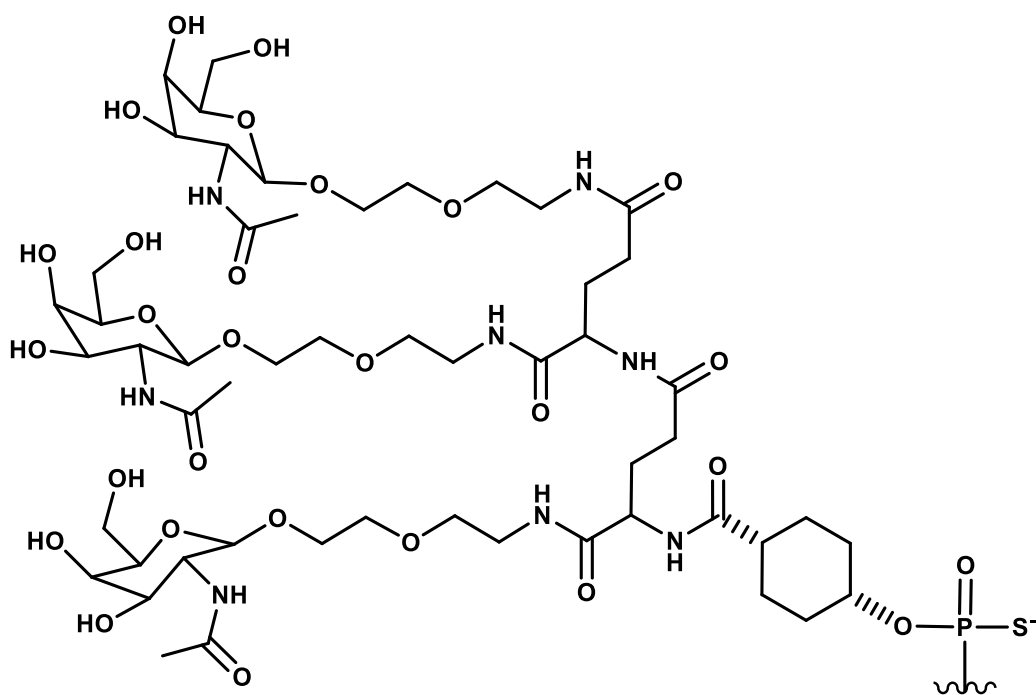


12. El agente de iARN de la reivindicación 10, donde la cadena sentido comprende la secuencia de nucleótidos (5' $\rightarrow$ 3') (NAG37)s(invAb)sgagggacaGfUfAfuucucagugas(invAb) (SEQ ID NO:482),
 donde a, c, g, i y u son 2'-O-metil adenosina, 2'-O-metil citidina, 2'-O-metil guanosina, 2'-O-metil inosina y 2'-O- metil uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf son 2'-fluoro adenosina, 2'-fluoro citidina, 2'-fluoro guanosina y 2'-fluoro uridina, respectivamente; s es un enlace fosforotioato; (invAb) es un residuo de desoxirribosa abásico invertido y (NAG37)s tiene la siguiente estructura química:

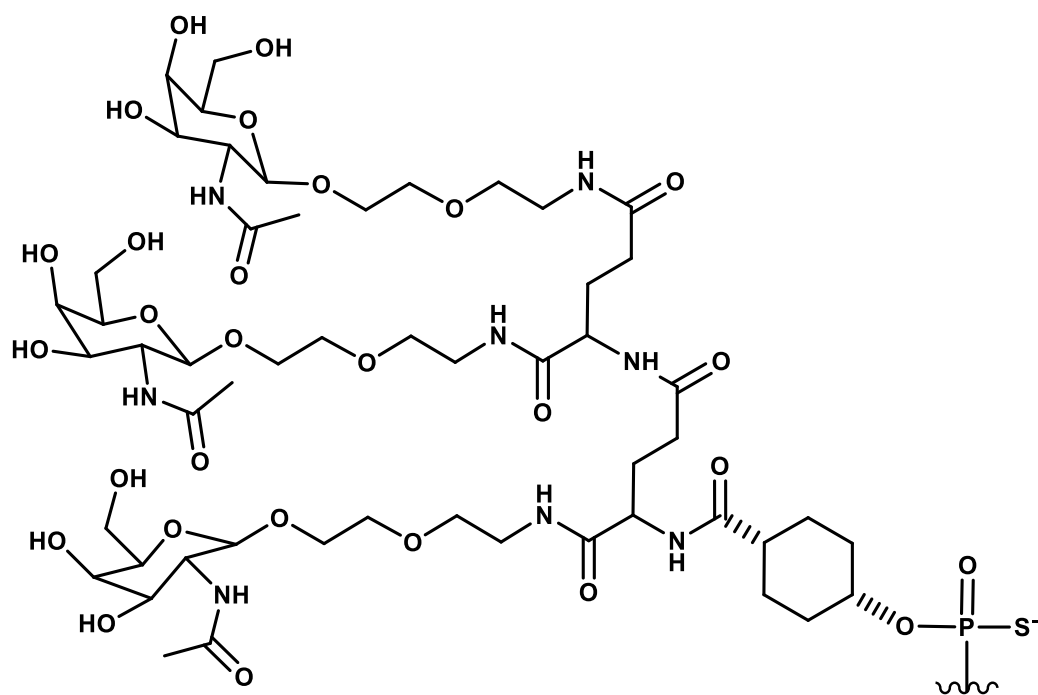


13. El agente de iARN de la reivindicación 1, donde la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos (5' → 3') usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (SEQ ID NO:4); donde a, c, g y u representan 2'-O-metil adenosina, 2'-O-metil citidina, 2'-O-metil guanosina y 2'-O-metiluridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoroadenosina, 2'-fluorocitidina, 2'-fluoroguanosina y 2'-fluorouridina, respectivamente; y s representa un enlace fosforotioato.

14. El agente de iARN de la reivindicación 13, en donde la cadena sentido comprende la secuencia de nucleótidos (5' → 3') (NAG37)s(invAb)sacgggacaGfUfAfuucucaguia (invAb) (SEQ ID NO:572), donde a, c, g, i y u son 2'-O-metil adenosina, 2'-O-metil citidina, 2'-O-metil guanosina, 2'-O-metil inosina y 2'-O-metil uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf son 2'-fluoro adenosina, 2'-fluoro citidina, 2'-fluoro guanosina y 2'-fluoro uridina, respectivamente; s es un enlace fosforotioato; (invAb) es un residuo de desoxirribosa abásico invertido y (NAG37)s tiene la siguiente estructura química:



15. El agente de iARN de la reivindicación 1, donde la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos (5' → 3') usCfsascugagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO:6); donde a, c, g y u representan 2'-O-metil adenosina, 2'-O-metil citidina, 2'-O-metil guanosina y 2'-O-metil uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoro adenosina, 2'-fluoro citidina, 2'-fluoro guanosina y 2'-fluoro uridina, respectivamente; y s representa un enlace fosforotioato.
16. El agente de iARN de la reivindicación 15, donde la cadena sentido comprende la secuencia de nucleótidos (5' → 3') (NAG37)s(invAb)sgagggacaGfuAfuUfcucaguia (invAb) (SEQ ID NO:557), donde a, c, g, i y u son 2'-O-metil adenosina, 2'-O-metil citidina, 2'-O-metil guanosina, 2'-O-metil inosina y 2'-O-metil uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf son 2'-fluoro adenosina, 2'-fluoro citidina, 2'-fluoro guanosina y 2'-fluoro uridina, respectivamente; s es un enlace fosforotioato; (invAb) es un residuo de desoxirribosa abásico invertido y (NAG37)s tiene la siguiente estructura química:



17. El agente de iARN de la reivindicación 4, en donde el agente de iARN tiene la estructura dúplex de AD05169 (SEQ ID NO: 2 y 482).
18. El agente de iARN de la reivindicación 4, en donde el agente de iARN tiene la estructura dúplex de AD05876 (SEQ ID NO: 4 y 572).
19. El agente de iARN de la reivindicación 4, en donde el agente de iARN tiene la estructura dúplex de AD05769 (SEQ ID NO: 6 y 557).



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2020/0002586

Recibo: 22-51627

Fecha: 10/06/2022

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO

CC: 66.783.790

Pago PSE No: 685186

CUS: 1499720929

Patente PCT

AGENTES DE IARN Y COMPOSICIONES PARA INHIBIR LA EXPRESIÓN DE LA APOLIPOPROTEÍNA C-III (APOC3)

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	\$ 176,000	\$ 176,000
TOTAL					\$ 176,000