

P-2019/16739

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2019/0002017**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., domiciliada en Pasadena, California, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **15647** notificado electrónicamente el 29 de septiembre de 2022, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, y para el cual oportunamente solicité prórroga el 30 de noviembre de 2022, 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 cuarenta y nueve (49) reivindicaciones y reemplaza completamente el presentado el 25 de agosto de 2022. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1** Se modificó la redacción del encabezado de la reivindicación 1 para indicar que el agente de iARN se dirige al virus de la hepatitis B. Además, se limitó el alcance de la reivindicación de modo que ahora únicamente se refiere a una cadena no codificante (antisentido) que comprende una secuencia seleccionada de las SEQ ID Nos: 171, 179 o 180; y una cadena codificante (sentido) que comprende una secuencia seleccionada de las SEQ ID Nos: 302 o 319.
- 1.2** Se eliminó el término "*sustancialmente*" de la reivindicación 3.
- 1.3** Se restringió el alcance de las reivindicaciones 14 a 18 de acuerdo con la limitación realizada en la reivindicación 1.
- 1.4** Se modificó la reivindicación 37 de modo que ahora corresponde a una reivindicación dependiente.

- 1.5** Se ajustó el lenguaje de las reivindicaciones 38, 39, 41, 42 de acuerdo con el ajuste realizado en la reivindicación 37.
- 1.6** Se restringió el alcance de la reivindicación 46 de modo que ahora únicamente se refiere a una cadena no codificante (antisentido) que comprende una secuencia seleccionada de las SEQ ID Nos: 171, 179 o 180; y una cadena codificante (sentido) que comprende una secuencia seleccionada de las SEQ ID Nos: 302 o 319.
- 1.7** Se eliminaron las reivindicaciones 50 a 60.

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. Claridad, concisión y soporte 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:

- 2.1** El examinador indica que la antigua reivindicación 1 no sería clara porque contempla un número muy amplio de posibilidades que no habrían sido exploradas por el solicitante en la descripción y, además, porque no menciona las características técnicas funcionales del agente de iARN.

Al respecto, me permito reiterar que la reivindicación 1 fue modificada de modo que ahora señala que el agente de iARN se dirige al virus de la hepatitis B.

Ahora bien, aun cuando el solicitante no comparte la opinión del examinador con respecto a la amplitud del alcance de la reivindicación, y únicamente con el fin de permitir que el trámite de la solicitud se dé de manera expedita, la reivindicación 1 ha sido limitada a tres secuencias específicas para la cadena no codificante (antisentido) y dos secuencias específicas para la cadena codificante (sentido).

Al respecto, el solicitante desea resaltar que la reivindicación 1 modificada abarca una generalización razonable de la materia divulgada en la solicitud. Por ejemplo, las SEQ

ID NOS: 171, 179 y 180 están relacionados por una secuencia central común (AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC), mientras que las SEQ ID NOS: 302 y 319 están relacionadas con una secuencia central común (GUGGACUUCUCUCAUUUUUCU). La memoria descriptiva describe un número adecuado de combinaciones de estas secuencias de manera que un experto en la materia comprendería que el alcance completo de la reivindicación está suficientemente divulgado en la memoria descriptiva.

Por último, me permito señalar que, de acuerdo con las disposiciones de la Guía para el examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad, una objeción por soporte en la descripción debe ser presentada únicamente cuando los ejemplos de la solicitud no permiten establecer la generalización encontrada en las reivindicaciones¹. De hecho, no existe ningún lineamiento que indique que las reivindicaciones deben incluir *únicamente* la materia ejemplificada, como lo sugiere el examinador.

Por lo tanto, amablemente solicito que se dé por superada la objeción al respecto.

2.2 El examinador señala que las características mencionadas en las reivindicaciones 2, 38 y 51 deberían ser incluidas en la reivindicación independiente, pues, en su opinión, son características técnicas esenciales de la materia reclamada.

En este sentido, en primera medida me permito indicar que, contrario a lo afirmado por el examinador, la presencia de un nucleótido modificado y un enlace internucleósido modificado no es esencial para definir la invención reclamada.

Al respecto, respetuosamente me permito llamar la atención sobre las disposiciones de la Guía Para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad emitida por la Superintendencia de Industria y Comercio, que señala que las características técnicas esenciales son las que la hacen (o deberían hacerla) diferente del estado de la técnica y, por tanto, constituyen la solución al problema técnico que intenta resolver la invención.²

Ahora bien, tal como lo evidencia el análisis llevado a cabo por el examinador en el Oficio de la providencia, las características estructurales mencionadas en la

¹ Pág. 88. Guía Para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad emitida por la Superintendencia de Industria y Comercio. 2014.

² *Ib.* Pág. 75

reivindicación 1 sí permiten diferenciar la materia reclamada del estado de la técnica, por lo que la inclusión de otras características estructurales no es necesaria ni deseable.

Asimismo, me permito resaltar que realizar modificaciones en nucleótidos y en enlaces inter-nucleósidos es una alternativa plenamente conocida para la persona normalmente versada en la materia. Por tanto, incluir una limitación como la propuesta por el examinador no solo no ayudaría a diferenciar la materia reclamada del estado de la técnica, sino que limitaría de manera injustificada el alcance de la invención reclamada.

En este sentido, es pertinente señalar que el solicitante el solicitante está en pleno derecho de buscar la protección de la totalidad del concepto inventivo desarrollado con el fin de evitar que terceros puedan sacar provecho del mismo mediante modificaciones sencillas, tal como la inclusión o eliminación de modificaciones en una secuencia dada. En este sentido, resulta indispensable no limitar la invención a secuencias modificadas, sino proteger también aquellas variantes que no comprendan modificaciones.

Por otra parte, se hace notar que la reivindicación 51 fue eliminada del pliego modificado. En vista de lo anterior, respetuosamente solicito que se retire la objeción al respecto.

2.3 El examinador indica que las antiguas reivindicaciones 3 y 51 no serían claras porque se emplea la expresión "*sustancialmente todos*" es imprecisa.

En este sentido, me permito señalar que, siguiendo las amables sugerencias del señor examinador, se han realizado las modificaciones correspondientes en la reivindicación 3. Asimismo, se reitera que la reivindicación 51 fue eliminada del pliego. En consecuencia, la objeción ha sido superada.

2.4 El examinador señala que las reivindicaciones 13 y 42 no serían claras porque no indica cuales son los nucleósidos abásicos ni tampoco la posición que ocupan en la cadena codificante.

Con respecto a esta objeción, me permito reiterar el desacuerdo del solicitante con la opinión del examinador.

Las reivindicaciones 13 y 42 se refieren a modalidades preferidas de la invención en las que la cadena codificante comprende uno o dos nucleósidos abásicos invertidos *adicionales*. Es decir, estas reivindicaciones se refieren a características adicionales a

las ya mencionadas en la reivindicación independiente que ya define las características técnicas esenciales de la materia reclamada.

Por lo tanto, para que la persona normalmente versada en la materia pueda comprender el alcance de la reivindicación, no es necesario indicar la posición específica en la cadena y la SEQ ID NO correspondiente para el nucleósido abásico, toda vez que es un componente adicional del agente de iARN ya definido.

Teniendo en cuenta lo anterior, respetuosamente solicito que se reconsidere la objeción al respecto.

2.5 El examinador menciona que la reivindicación 16 no sería clara por cuanto la secuencia SE ID NO: 162 no guardaría ninguna relación con las secuencias mencionadas en la reivindicación 1.

Frente a lo anterior me permito resaltar que la reivindicación 16 ha sido modificada para eliminar la referencia a la SEQ ID NO: 162, siguiendo las amables sugerencias del examinador. De este modo, la objeción ha quedado superada.

2.6 El examinador indica que la reivindicación 23 no sería clara porque presenta errores tipográficos y de redacción.

Al respecto me permito resaltar que la reivindicación 23 fue modificada siguiendo las sugerencias del examinador. En consecuencia, amablemente solicito que se dé por superada la objeción.

2.7 Del mismo modo, el examinador indica que la reivindicación 28 no sería clara porque presenta un error en la dependencia.

Con el fin de superar esta objeción, el solicitante ha decidido modificar la dependencia de la reivindicación 28 para que se refiera a la reivindicación 22, de acuerdo con la sugerencia del examinador. Por tanto, la objeción ha sido superada.

2.8 El examinador señala que la reivindicación 37 no estaría sustentada en la descripción pues contempla múltiples opciones de combinación de cadenas codificantes y no codificantes que no han sido consideradas en el capítulo descriptivo.

Al respecto me permito resaltar que la reivindicación 37 fue modificada de modo que ahora es una reivindicación dependiente. En vista de lo anterior, la reivindicación 37 incluye las limitaciones de la nueva reivindicación 1.

Por otra parte, el solicitante desea señalar que, contrario a lo mencionado por el examinador las composiciones reclamadas en esta reivindicación se caracterizan por comprender un segundo agente de iARN que comprende un grupo seleccionado de secuencias que han sido obtenidas y ensayadas por el solicitante. Por lo tanto, la reivindicación 37 corresponde a una razonable generalización de la materia divulgada en la descripción.

Por último, es importante anotar que, de acuerdo a las disposiciones actuales, los ejemplos incluidos en la descripción tienen un carácter ilustrativo, y en ningún caso deberían entenderse como una limitación del objeto de la invención. En vista de lo anterior, respetuosamente solicito que se retire la objeción al respecto.

2.9 Similarmente, el examinador menciona que la reivindicación 50 no estaría sustentada en la descripción pues la descripción no habría demostrado la obtención de todas las combinaciones de cadenas codificantes y no codificantes reclamadas.

Frente a lo anterior se desea resaltar que, si bien el solicitante no comparte la opinión del examinador, y únicamente con el fin de avanzar en el trámite de la solicitud, la reivindicación 50 ha sido eliminada. De este modo, la objeción ha sido superada.

2.10 Por último, el examinador menciona que las reivindicaciones 1, 37 y 50 no serían concisas porque corresponden a reivindicaciones independientes que se refieren a composiciones que comprenden un agente de iARN y sus alcances se superponen.

En este punto se hace notar que, aun cuando el solicitante no está de acuerdo con la objeción planteada, ha decidido modificar la reivindicación 37 para hacer de ella una reivindicación dependiente y eliminar las reivindicaciones 50 a 60, superando así la objeción al respecto.

Teniendo en cuenta lo mencionado previamente, las objeciones relacionadas con la claridad, la concisión y el soporte en la descripción del capítulo reivindicatorio, han quedado completamente superadas.

3. Unidad de Invención

El examinador manifiesta que la solicitud no cumpliría con el requisito de unidad de invención, pues el concepto común a los agentes de iARN incluidos en la composición reclamada es la secuencia AUUGAGAGAAGUCCAC que estaría divulgada en los documentos US20030206887A1, US20130150433A1 y WO2016077321A1. De este modo, el examinador indica que la presente invención se refiere a 13 grupos inventivos distintos.

Al respecto, el solicitante desea resaltar que el agente de ARNi mencionado en las reivindicaciones independientes 1 y 46 incluye una hebra sentido que comprende una secuencia de nucleobases de acuerdo con SEQ ID NO: 302 o 319. Las SEQ ID NO: 302 y SEQ ID NO: 319 comparten una secuencia central común de GUGGACUUCUCUCUCAAUUUUCU, que no había sido divulgado en ninguna de las referencias citadas por el examinador.

Por lo tanto, los agentes de iARN de la solicitud reivindicada comparten un concepto común inventivo que no había sido revelado previamente en los documentos del arte previo, y, por lo tanto, la solicitud cumple con los requerimientos según el Artículo 25 de la Decisión 486.

De esta manera, respetuosamente solicito que se retire la objeción a este respecto.

4. Nivel inventivo

El examinador establece en su concepto técnico que las antiguas reivindicaciones 1 a 15, 17, 20 a 23 y 28 a 36 no cumplirían con el requisito de nivel inventivo a la luz de la combinación de las enseñanzas de los documentos **D1** (WO2016077321A1) y **D3** (US20030206887A1).

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 simplemente 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. Es decir, para concluir que la materia reclamada no es inventiva, el análisis debe **necesariamente demostrar** que la invención estudiada hubiese sido obvia para una persona versada en la materia en vista del estado de la técnica.

Características de la materia reclamada

Tal como se mencionó previamente, la reivindicación 1 del capítulo reivindicatorio presentado junto a este memorial se refiere a:

Una composición que comprende un agente de iARN que se dirige al virus de la hepatitis B, en donde el agente de iARN comprende:

- una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleobases de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID NOs: 171, 179 o 180; y
- una cadena codificante que comprende una secuencia de nucleobases de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID Nos: 302 o 319.

De esta manera, las reivindicaciones se refieren a un grupo reducido de iARNs que no han sido anticipadas por el estado de la técnica.

El Examinador señala que D1 divulga agentes de iARN de doble cadena dirigidos al genoma del VHB, métodos para usar dichos agentes de iARN que inhiben la expresión de uno o más genes de HBV, y métodos para tratar sujetos que tienen una infección viral por HBV y/o un trastorno asociado con HBV.

De otro lado, el examinador se refiere al documento D3, señalando que divulga una composición que comprende una molécula de ácido ribonucleico de interferencia doble cadena capaz de inhibir la expresión de un gen del virus de la hepatitis B in vitro, en el que dicha molécula de ácido ribonucleico de doble cadena comprende una cadena sentido y una cadena antisentido, siendo la cadena antisentido al menos parcialmente complementaria, donde la composición comprende una combinación de una primera molécula y una segunda molécula de ácido ribonucleico seleccionados del grupo que consiste de SEQ ID Nos: 1 a 1524.

No obstante, estas enseñanzas sobre agentes de iARN que inhiben el VHB no son suficientes para anticipar las características de los agentes de iARN que inhiben el VHB como se definen en las reivindicaciones adjuntas.

Específicamente, ninguno de los documentos citados, D1 o D3, enseña o sugiere un agente de iARN que tenga una cadena no codificante que comprenda una secuencia de nucleobase de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID NO: 171, 179 o 180, y una cadena codificante que comprenda una secuencia de nucleobase según cualquiera de las SEQ ID NO: 302 o 319, como se indica en la nueva reivindicación 1.

En particular, no existe ninguna sugerencia para modificar las secuencias descritas en las referencias citadas de la manera requerida para llegar a las secuencias del agente de ARNi reivindicado. A pesar de que D3 divulgue secuencias alternativas de iARN, no existe nada en D1 o D3 que proporcione alguna motivación para modificar cualquiera de las secuencias reveladas para llegar a las secuencias específicas del agente de iARN actualmente reclamado.

Por tanto, respetuosamente solicito tener en cuenta los argumentos aquí presentados donde se demuestra que la invención de la presente solicitud es novedosa y no 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.

5. 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 invención 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;
- iii) La presente invención se relaciona con un único concepto inventivo, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 25 de la Decisión 486; y
- iv) 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.

6. 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 y estudiado anteriormente por su Despacho.

7. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por cuarenta y nueve (49) 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. Una composición que comprende un agente de iARN que se dirige al virus de la hepatitis B, en donde el agente de iARN comprende una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleobases de acuerdo con las SEQ ID NOS: 171, 179 o 180, y una cadena codificante que comprende una secuencia de nucleobases de acuerdo con las SEQ ID Nos: 302 o 319.
2. La composición de la reivindicación 1, en donde la cadena codificante y/o la cadena no codificante del agente de iARN comprende al menos un nucleótido modificado y/o al menos un enlace inter-nucleósido modificado.
3. La composición de la reivindicación 2, en donde todos los nucleótidos en la cadena codificante del agente de iARN son nucleótidos modificados y/o en donde todos los nucleótidos en la cadena no codificante del agente de iARN son nucleótidos modificados.
4. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el agente de iARN comprende además un ligando dirigido que se conjuga con el agente de iARN.
5. La composición de la reivindicación 4, en donde el ligando dirigido comprende N-acetil-galactosamina (NAG).
6. La composición de la reivindicación 5, en donde el ligando dirigido comprende un trímero N-acetil-galactosamina o un tetrámero de N-acetil-galactosamina.
7. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en donde el ligando dirigido es seleccionado del grupo que consiste en (NAG13), (NAG13)s, (NAG18), (NAG18)s, (NAG24), (NAG24)s, (NAG25), (NAG25)s, (NAG26), (NAG26)s, (NAG27), (NAG27)s, (NAG28), (NAG28)s, (NAG29), (NAG29)s, (NAG30), (NAG30)s, (NAG31), (NAG31)s, (NAG32), (NAG32)s, (NAG33), (NAG33)s, (NAG34), (NAG34)s, (NAG35), (NAG35)s, (NAG36), (NAG36)s, (NAG37), (NAG37)s, (NAG38), (NAG38)s, (NAG39), y (NAG39)s.
8. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 4-7, en donde el ligando dirigido está conjugado con la cadena codificante del agente de iARN.
9. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 4-7, en donde el ligando dirigido está conjugado con la cadena no codificante del agente de iARN.

10. La composición de la reivindicación 8, en donde el ligando dirigido está conjugado con el extremo 5' de la cadena codificante del agente de iARN.
11. La composición de la reivindicación 8, en donde el ligando dirigido está conjugado con el extremo 3' de la cadena codificante del agente de iARN.
12. La composición de la reivindicación 9, en donde el ligando dirigido está conjugado con el extremo 3' de la cadena no codificante del agente de iARN.
13. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde la cadena codificante comprende además uno o dos nucleósidos abásicos invertidos.
14. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 229, 252, 253 y 273.
15. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 100, 126, 127, y 128.
16. La composición de la reivindicación 1, en donde el agente de iARN comprende un par de secuencias codificantes y no codificantes seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID NO: 302 y SEQ ID NO: 171; SEQ ID NO: 319 y SEQ ID NO: 180; y SEQ ID NO: 302 y SEQ ID NO: 179.
17. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el agente de iARN comprende una estructura dúplex seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 253 y SEQ ID NO: 128; SEQ ID NO: 229 y SEQ ID NO: 100; SEQ ID NO: 252 y SEQ ID NO: 126; SEQ ID NO: 273 y SEQ ID NO: 126; y SEQ ID NO: 252 y SEQ ID NO: 127.
18. La composición de la reivindicación 17, en donde el agente de iARN comprende una estructura dúplex de SEQ ID NO: 252 y SEQ ID NO: 126.
19. La composición de la reivindicación 18, en donde el agente iARN comprende una cadena codificante unida en el extremo 5' terminal a NAG37s y que tiene la estructura (NAG37)s(invAb) sguggacuuCfUfCf ucaauuuuucus(invAb) (SEQ ID NO: 252) y una cadena no codificante que tiene la estructura asGfsasAfaAfuUfgAfgAfaGfuCfcasc (SEQ ID NO: 126).

20. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en donde el agente de iARN está en forma de sal.
21. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde el agente iARN está en forma de sal de sodio.
22. Una composición que comprende un primer agente de iARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, y un segundo agente de iARN.
23. La composición de la reivindicación 22, en donde el segundo agente de iARN comprende una cadena no codificante y una cadena codificante que tienen secuencias de nucleótido modificadas, en donde el segundo agente de iARN tiene una estructura dúplex que se selecciona del grupo que consiste en SEQ ID NO: 61 y SEQ ID NO: 196; SEQ ID NO: 62 y SEQ ID NO: 195; SEQ ID NO: 63 y SEQ ID NO: 195; SEQ ID NO: 64 y SEQ ID NO: 195; SEQ ID NO: 66 y SEQ ID NO: 197; SEQ ID NO: 67 y SEQ ID NO: 197; SEQ ID NO: 64 y SEQ ID NO: 198; SEQ ID NO: 68 y SEQ ID NO: 198; SEQ ID NO: 64 y SEQ ID NO: 199; SEQ ID NO: 68 y SEQ ID NO: 203; SEQ ID NO: 69 y SEQ ID NO: 199; SEQ ID NO: 64 y SEQ ID NO: 200; SEQ ID NO: 64 y SEQ ID NO: 201; SEQ ID NO: 64 y SEQ ID NO: 202; SEQ ID NO: 70 y SEQ ID NO: 199; SEQ ID NO: 71 y SEQ ID NO: 203; SEQ ID NO: 70 y SEQ ID NO: 201; SEQ ID NO: 70 y SEQ ID NO: 195; SEQ ID NO: 80 y SEQ ID NO: 213; SEQ ID NO: 64 y SEQ ID NO: 214; SEQ ID NO: 68 y SEQ ID NO: 214; SEQ ID NO: 68 y SEQ ID NO: 215; SEQ ID NO: 68 y SEQ ID NO: 216; SEQ ID NO: 81 y SEQ ID NO: 215; SEQ ID NO: 68 y SEQ ID NO: 217; SEQ ID NO: 82 y SEQ ID NO: 218; SEQ ID NO: 83 y SEQ ID NO: 218; SEQ ID NO: 84 y SEQ ID NO: 218; SEQ ID NO: 85 y SEQ ID NO: 218; SEQ ID NO: 86 y SEQ ID NO: 218; SEQ ID NO: 87 y SEQ ID NO: 218; SEQ ID NO: 68 y SEQ ID NO: 230; SEQ ID NO: 101 y SEQ ID NO: 230; SEQ ID NO: 102 y SEQ ID NO: 230; SEQ ID NO: 103 y SEQ ID NO: 231; SEQ ID NO: 104 y SEQ ID NO: 231; SEQ ID NO: 105 y SEQ ID NO: 232; SEQ ID NO: 106 y SEQ ID NO: 232; SEQ ID NO: 68 y SEQ ID NO: 233; SEQ ID NO: 102 y SEQ ID NO: 232; SEQ ID NO: 71 y SEQ ID NO: 214; SEQ ID NO: 107 y SEQ ID NO: 214; SEQ ID NO: 102 y SEQ ID NO: 248; SEQ ID NO: 106 y SEQ ID NO: 249; SEQ ID NO: 106 y SEQ ID NO: 250; SEQ ID NO: 82 y SEQ ID NO: 248; SEQ ID NO: 131 y SEQ ID NO: 256; SEQ ID NO: 132 y SEQ ID NO: 257; SEQ ID NO: 133 y SEQ ID NO: 258; SEQ ID NO: 134 y SEQ ID NO: 259; SEQ ID NO: 135 y SEQ ID NO: 260; SEQ ID NO: 107 y SEQ ID NO: 216; SEQ ID NO: 136 y SEQ ID NO: 248; SEQ ID NO:

137 y SEQ ID NO: 248; SEQ ID NO: 138 y SEQ ID NO: 248; SEQ ID NO: 139 y SEQ ID NO: 261; SEQ ID NO: 140 y SEQ ID NO: 262; SEQ ID NO: 141 y SEQ ID NO: 263; SEQ ID NO: 68 y SEQ ID NO: 264; SEQ ID NO: 142 y SEQ ID NO: 265; SEQ ID NO: 143 y SEQ ID NO: 248; SEQ ID NO: 144 y SEQ ID NO: 266; SEQ ID NO: 145 y SEQ ID NO: 267; SEQ ID NO: 146 y SEQ ID NO: 268; SEQ ID NO: 147 y SEQ ID NO: 269; SEQ ID NO: 148 y SEQ ID NO: 270; SEQ ID NO: 140 y SEQ ID NO: 271; SEQ ID NO: 148 y SEQ ID NO: 272; y SEQ ID NO: 140 y SEQ ID NO: 274.

24. La composición de la reivindicación 23, en donde:

el primer agente de iARN comprende una cadena codificante unida en el extremo terminal 5' a NAG37s y tiene la estructura (NAG37)s (invAb)sguggacuuCfUfCfucaauuuuucus(invAb) (SEQ ID NO: 252) y una cadena no codificante que tiene la estructura asGfsasAfaAfuUfgAfgAfaGfuCfcasc (SEQ ID N°: 126), y

el segundo agente de iARN comprende una cadena codificante unida en el extremo terminal 5' a NAG37s y tiene la estructura (NAG37)s (invAb)scgcuguagGfCfAfuaaaauugguas(invAb) (SEQ ID NO: 262) y una cadena no codificante que tiene la estructura usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgcscg (SEQ ID NO: 140).

25. La composición de la reivindicación 23, en donde:

el primer agente de iARN comprende una cadena codificante unida en el extremo terminal 5' a NAG37s y tiene la estructura (NAG37)s (invAb)sguggacuuCfUfCfucaauuuuucus(invAb) (SEQ ID NO: 252) y una cadena no codificante que tiene la estructura asGfsasAfaAfuUfgAfgAfaGfuCfcasc (SEQ ID NO: 126), y

el segundo agente de iARN comprende una cadena codificante unida en el extremo terminal 5' a NAG37s y tiene la estructura (NAG37)s (invAb)sggcuguagGfCfAfuaaaauugguas(invAb) (SEQ ID NO: 248) y una cadena no codificante que tiene la estructura usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgscsc (SEQ ID NO: 137).

26. La composición de la reivindicación 23, en donde:

el primer agente de iARN comprende una cadena codificante unida en el extremo terminal 5' a NAG37s y tiene la estructura (NAG37)s (invAb)sguggacuuCfUfCfucaauuuuucus(invAb) (SEQ ID NO: 252) y una cadena no

codificante que tiene la estructura asGfsasAfaAfuUfgAfgAfaGfuCfcasc (SEQ ID N°: 126), y

el segundo agente de IARN comprende una cadena codificante unida en el extremo terminal 5' a NAG37s y tiene la estructura (NAG37)s-(invAb)sggcuguagGfCfAfuaaaauugguas(invAb) (SEQ ID NO: 248) y una cadena no codificante que tiene la estructura usAfscsCfaAfuuuauGfcCfuAfcAfgcsc (SEQ ID NO: 102).

27. La composición de la reivindicación 23, en donde:

el primer agente de IARN comprende una cadena codificante unida en el extremo terminal 5' a NAG25s y tiene la estructura (NAG25)s-(invAb)sgugguggAfCfUfucucucaauausu(invAb) (SEQ ID NO: 235) y una cadena no codificante que tiene la estructura usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacsusu (SEQ ID NO: 111), y

el segundo agente de IARN comprende una cadena codificante unida en el extremo terminal 5' a NAG31s y tiene la estructura (NAG31)s-(invAb)scuguagGfCfAfuaaaauugguas(invAb) (SEQ ID NO: 214) y una cadena no codificante que tiene la estructura cPrpusAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgusu (SEQ ID NO: 107).

28. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 22 a 27, en donde la relación del primer agente de iARN al segundo agente de iARN en peso está en el rango de 1:2 a 5:1.
29. La composición de la reivindicación 28, en donde la relación del primer agente de iARN al segundo agente de iARN en peso es de 2:1 o 3:1.
30. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales.
31. La composición de la reivindicación 30, en donde el uno o más agentes terapéuticos adicionales son seleccionados del grupo que consiste en lamivudina, tenofovir, tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil, y entecavir, o una mezcla de los mismos.
32. La composición de la reivindicación 30, en donde el agente terapéutico adicional es interferón.
33. La composición de la reivindicación 30, en donde el uno o más agentes terapéuticos adicionales es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en

- un fármaco de molécula pequeña, un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo y una vacuna.
34. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, que comprende además un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
35. La composición de la reivindicación 30, en donde el agente terapéutico adicional es tenofovir disoproxil.
36. La composición de la reivindicación 30, en donde el agente terapéutico adicional es entecavir.
37. La composición de la reivindicación 22, en donde el segundo agente de iARN comprende: una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las siguientes: SEQ ID NO:140, SEQ ID NO:102, SEQ ID NO:137, SEQ ID NO:162 y SEQ ID NO:188, y una cadena codificante que comprende una secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las siguientes: SEQ ID NO:248, SEQ ID NO:294, SEQ ID NO:262, SEQ ID NO:271, SEQ ID NO:274, y SEQ ID NO:328.
38. La composición de la reivindicación 37, en donde la cadena codificante y/o la cadena no codificante del segundo agente de iARN comprende al menos un nucleótido modificado y/o al menos un enlace inter-nucleósido modificado.
39. La composición de la reivindicación 37, en donde el segundo agente de iARN comprende además un ligando dirigido que se conjuga con el primer o el segundo agente de iARN.
40. La composición de la reivindicación 39, en donde el ligando dirigido es seleccionado del grupo que consiste en (NAG13), (NAG13)s, (NAG18), (NAG18)s, (NAG24), (NAG24)s, (NAG25), (NAG25)s, (NAG26), (NAG26)s, (NAG27), (NAG27)s, (NAG28), (NAG28)s, (NAG29), (NAG29)s, (NAG30), (NAG30)s, (NAG31), (NAG31)s, (NAG32), (NAG32)s, (NAG33), (NAG33)s, (NAG34), (NAG34)s, (NAG35), (NAG35)s, (NAG36), (NAG36)s, (NAG37), (NAG37)s, (NAG38), (NAG38)s, (NAG39), y (NAG39)s.
41. La composición de la reivindicación 39, en donde el ligando dirigido está conjugado con el extremo 5' de la cadena codificante del segundo agente de iARN.

42. La composición de la reivindicación 37, en donde la cadena codificante en el segundo agente de iARN comprende además uno o dos nucleósidos abásicos invertidos.
43. La composición de la reivindicación 37, en donde la relación del primer agente de iARN al segundo agente de iARN en peso está en el rango de 1:2 a 5:1.
44. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 37-43, en donde el primer agente de iARN y el segundo agente de iARN están cada uno en forma de sal.
45. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 37-44, en la que el primer agente de iARN y el segundo agente de iARN están cada uno en forma de sal de sodio.
46. Un método para preparar un agente de iARN que comprende conjugar un grupo de direccionamiento a un grupo reactivo en el extremo 5'- o 3'- de una cadena codificante o una cadena no codificante, en donde:
la una cadena no codificante comprende una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO:171, SEQ ID NO:179, o SEQ ID NO:180, y la cadena codificante comprende una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO:302 o SEQ ID NO:319;
el grupo reactivo está presente en el extremo 5'- o 3'- de la cadena codificante o la cadena no codificante, y el grupo reactivo es seleccionado del grupo que consiste en amina, alquino, alquilo, nucleósido abásico, ribitol y PEG; y
el grupo de direccionamiento comprende N-acetil-galactosamina.
47. El método de la reivindicación 46, en donde el grupo reactivo es un nucleósido abásico.
48. El método de la reivindicación 46, en donde el grupo de direccionamiento es seleccionado del grupo que consiste en (NAG13), (NAG13)s, (NAG18), (NAG18)s, (NAG24), (NAG24)s, (NAG25), (NAG25)s, (NAG26), (NAG26)s, (NAG27), (NAG27)s, (NAG28), (NAG28)s, (NAG29), (NAG29)s, (NAG30), (NAG30)s, (NAG31), (NAG31)s, (NAG32), (NAG32)s, (NAG33), (NAG33)s, (NAG34), (NAG34)s, (NAG35), (NAG35)s, (NAG36), (NAG36)s, (NAG37), (NAG37)s, (NAG38), (NAG38)s, (NAG39), y (NAG39)s.
49. El método de la reivindicación 46, en donde la cadena codificante comprende además uno o dos nucleósidos abásicos invertidos.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2019/0002017
Recibo: 23-148528
Fecha: 07/02/2023

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 790561
CUS: 1905956784

Patente PCT
AGENTES DE INTERFERENCIA ARN (IARN) PARA INHIBICIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB), COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN Y MÉTODOS PARA LA PREPARACIÓN DE LOS MISMOS

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	\$ 196,000	\$ 196,000
TOTAL					\$ 196,000