

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. **12902** notificado electrónicamente el 1 de agosto de 2023, 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 cuarenta y ocho (48) reivindicaciones y reemplaza completamente el presentado el 8 de febrero de 2023. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1** Se modificó la redacción de la reivindicación 1 para especificar las secuencias de cada uno de los agentes de iARN formados por una cadena no codificante (antisentido) y una cadena codificante (sentido) definidas de acuerdo con sus SEQ ID NOS.
- 1.2** Se incluyó la definición de las abreviaturas mencionadas en las reivindicaciones 19, y 24 a 26 para referirse a los nucleótidos modificados.
- 1.3** Se restringió el alcance de la reivindicación 23 de modo que ahora se refiere únicamente a 5 agentes de iARN caracterizadas por sus parejas de cadenas sentido/antisentido.
- 1.4** Se eliminó la reivindicación 27.
- 1.5** Se ajustó la numeración y la dependencia de las reivindicaciones.

- 1.6** Se modificaron las reivindicaciones 19 y 24 a 26, para corregir la secuencia SEQ ID NO: 252 de acuerdo con la información de la tabla 4 de la descripción como fue originalmente presentada.
- 1.7** Se modificaron las antiguas reivindicaciones 37 y 46 (nuevas reivindicaciones 36 y 45) para especificar las secuencias de cada una de las tres parejas de cadena no codificante (antisentido) y cadena codificante (sentido) que conforman los agentes de iARN de acuerdo con sus SEQ ID Nos.

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 carecería de sustento porque contempla un número muy amplio de permutaciones que no habrían sido exploradas por el solicitante en la descripción.

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 combinaciones específicas de cadena no codificante (antisentido)/cadena codificante (sentido).

Al respecto, el solicitante desea resaltar que dichas combinaciones de secuencias de están suficientemente divulgadas en la memoria descriptiva.

- 2.2** Por otra parte, el examinador indica que la antigua reivindicación 1 no sería clara porque no define las características estructurales, que, de acuerdo con el examinador, son esenciales para definir el objeto reclamado. En particular, el examinador considera que es necesario señalar todas las modificaciones

realizadas, de acuerdo con los ejemplos de la solicitud. Por lo tanto, el examinador sugiere incluir las características mencionadas en las reivindicaciones 2 a 7 en la reivindicación 1.

Al respecto, me permito resaltar el desacuerdo del solicitante, toda vez que las modificaciones descritas en los ejemplos de la solicitud y ciertas reivindicaciones dependientes no son esenciales para definir la materia reclamada.

Al respecto, respetuosamente me permito llamar la atención sobre las disposiciones del 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 invención¹.

Ahora bien, tal como lo evidencia el análisis llevado a cabo por el examinador en el Oficio de la providencia, las características estructurales (esto es, las secuencias de nucleótidos) mencionadas en la 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.

En este sentido, el solicitante desea resaltar que la reivindicación 1 está dirigida a un agente de iARN que se dirige a un virus de la hepatitis B. La persona normalmente versada en la materia, en vista de la presente divulgación, apreciaría que las secuencias sentido y antisentido definidas en la reivindicación 1 proporcionan un agente de iARN que se dirige a un virus de la hepatitis B. Si bien las modificaciones adicionales descritas en los ejemplos de la solicitud y las reivindicaciones dependientes pueden mejorar aún más la focalización, la estabilidad o la eficacia del agente de iARN, no son características esenciales de la invención reivindicada.

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,

¹ Pág. 75. Guía Para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad emitida por la Superintendencia de Industria y Comercio. 2014.

sino proteger también aquellas variantes que no comprendan modificaciones o que presenten modificaciones distintas a las ejemplificadas.

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

- 2.3** Por otra parte, el examinador indica que la reivindicación 2 no es clara por cuanto no menciona la posición y el tipo específico de modificaciones a incluir.

En este sentido, en primera medida me permito reiterar que, contrario a lo afirmado por el examinador, el alcance de la reivindicación 2 es completamente claro para la persona normalmente versada en la materia, quien comprendería que puede seleccionar las modificaciones que desee, a partir de los conocimientos propios del campo técnico. Por lo tanto, no es necesario enumerar modificaciones específicas en la reivindicación 2. Como se analizó anteriormente, las modificaciones específicas no son características esenciales de la invención reivindicada. En consecuencia, respetuosamente solicito dar por superada esta objeción.

- 2.4** El examinador indica, además, que la antigua reivindicación 3 no sería clara porque emplea la expresión "y/o".

En este sentido, si bien el solicitante no está de acuerdo, ha decidido sustituir la expresión "y/o" por "y", siguiendo la sugerencia del señor examinador.

- 2.5** Además, el examinador indica que las reivindicaciones 17 a 19 se refieren a características técnicas esenciales de la invención que deberían ser incluidas en la reivindicación 1.

Con respecto a esta objeción, me permito reiterar el desacuerdo del solicitante con la opinión del examinador. Las modificaciones específicas de las reivindicaciones 17 a 19 no son características técnicas esenciales de la materia reclamada (esto es, no son necesarias para definir la invención), sino que corresponden a modalidades preferidas de la misma. Lo anterior implica que, si bien dichas modificaciones pueden ser beneficiosas, no son esenciales para la invención. Por lo tanto, respetuosamente solicito que se de por superada la objeción al respecto.

- 2.6** El examinador señala que las reivindicaciones 19 y 24 a 26 no son claras porque la estructura de la SEQ ID NO: 252 no corresponde a la reportada en la descripción, ya que tiene un uracilo de más.

Con respecto a esta objeción, el solicitante desea resaltar que las reivindicaciones 19 y 24 a 26 fueron modificadas incluyendo la secuencia de la Tabla 4 de la descripción con el fin de superar la objeción al respecto.

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

2.7 Por otra parte, el examinador menciona que las reivindicaciones 19 y 24 a 27 no serían claras porque no definen a qué corresponde cada término de las estructuras mencionadas, por ejemplo, las expresiones "Cf" y "Uf".

Frente a lo anterior me permito resaltar que, aun cuando el solicitante no está de acuerdo con la apreciación del examinador, ha decidido modificar las reivindicaciones para incluir la definición específica de los descriptores empleados para cada una de las modificaciones incluidas. De este modo, la objeción ha quedado superada.

2.8 El examinador indica que la reivindicación 23 no estaría sustentada en la descripción porque presenta un gran número de posibilidades para el segundo agente de iARN, dando lugar a múltiples posibilidades que no se encuentran al alcance de la materia explorada por el solicitante.

Al respecto me permito resaltar que, a pesar de que el solicitante no comparte la posición del examinador, la reivindicación 23 fue modificada siguiendo las sugerencias del examinador. En consecuencia, amablemente solicito que se dé por superada la objeción.

2.9 Del mismo modo, el examinador indica que la reivindicación 27 no sería clara porque se refiere a características que no hacen parte de la reivindicación 1.

Si bien el solicitante no comparte la opinión del examinador, y únicamente con el fin de superar esta objeción, la reivindicación 27 ha sido eliminada del pliego reivindicatorio. Por tanto, la objeción ha sido superada.

2.10 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 se refiere a los dúplex del segundo agente de iARN que se ensayaron en la descripción. Por lo tanto, la objeción al respecto ha sido superada.

2.11 Finalmente, el examinador menciona que la reivindicación 46 no estaría sustentada en la descripción porque 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 46 ha sido modificada para referirse únicamente a las combinaciones ensayadas en la descripción, siguiendo las amables sugerencias del examinador. De este modo, la objeción ha sido superada.

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 son las secuencias AUUGAGAGAAGUCCAC -que estaría divulgada en los documentos US20030206887A1, US20130150433A1 y WO2016077321A1- y GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU -que ya estaría divulgada en el documento US20030206887A1-. De este modo, el examinador indica que la presente invención se refiere a 3 grupos inventivos distintos.

En particular, el examinador alega que la secuencia central común de SEQ ID NO: 302 y 319 (GUGGACUUCUCUCUCAAUUUU) se divulga como SEQ ID NO: 1297 en el documento US20030206887 (ver alineamiento 2 del oficio que aquí se responde). Sin embargo, al estudiar la divulgación de dicho documento se puede notar que la SEQ ID NO: 1297 se define en la publicación como una "Secuencia Objetivo". Esto quiere decir que la SEQ ID NO: 1297 **no es parte** del constructo de siARN sintético del VHB, sino

que es la secuencia a la que se **dirige** la construcción de siARN. De hecho, la SEQ ID NO: 1297 no forma parte de ningún constructo que sea objeto de la divulgación de dicho documento. Por lo tanto, la secuencia central común de 302 y 319 es un elemento técnico nuevo e inventivo común a todos los agentes de iARN de la invención.

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:

- (a) una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleobases de acuerdo con las SEQ ID NO: 171, y una cadena codificante que comprende una secuencia de nucleobases de acuerdo con las SEQ ID NO: 302;
- (b) una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleobases de acuerdo con las SEQ ID NO: 179, y una cadena codificante que comprende una secuencia de nucleobases de acuerdo con las SEQ ID NO: 302; o
- (c) una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleobases de acuerdo con las SEQ ID NO: 180, y una cadena codificante que comprende una secuencia de nucleobases de acuerdo con las SEQ ID NO: 319.

Es decir, la presente solicitud se refiere a tres agentes de iARN específicos y estructuralmente relacionados, los cuales han demostrado tener inesperadas ventajas técnicas que se describirán a continuación.

Sobre el efecto técnico de la materia reclamada

Ahora bien, la presente solicitud incluye datos ejemplares que demuestran que un agente de iARN que comprende los dúplex que se muestran a continuación son particularmente útiles para tratar una infección por el virus de la hepatitis B (VHB). El Ejemplo 6 y el Ejemplo 12 proporcionan datos ejemplares que demuestran que las realizaciones de la invención reivindicada, concretamente los agentes de iARN descritos en la tabla siguiente, tienen una ventaja sorprendente cuando se usan para tratar una infección por VHB.

Agente de iARN	SEQ ID NO de la cadena no codificante	SEQ ID NO de la cadena codificante
AD04872	126 (versión modificada de la SEQ ID NO: 171)	252 (versión modificada de la SEQ ID NO: 302)
AD04511	100 (versión modificada de la SEQ ID NO: 171)	229 (versión modificada de la SEQ ID NO: 302)
AD05164	126 (versión modificada de la SEQ ID NO: 171)	273 (versión modificada de la SEQ ID NO: 302)
AD04874	128 (versión modificada de la SEQ ID NO: 180)	253 (versión modificada de la SEQ ID NO: 319)

AD04873	127 (versión modificada de la SEQ ID NO: 179)	252 (versión modificada de la SEQ ID NO: 302)
---------	--	--

En el Ejemplo 6, los ratones modelo pHBV recibieron una única inyección subcutánea que contenía 3,0 mg/kg de AD04872. Se recogió suero de ratones los días 8, 15, 22, 29 y 36 después de la inyección, y se midieron los niveles séricos de HBsAg y el antígeno e de la hepatitis B (HBeAg). Como se muestra en la Tabla 15, los niveles de HBsAg en ratones modelo pHBV que recibieron el agente iARN AD04872 (Grupo G) disminuyeron sustancialmente en comparación con un control de solución salina (Grupo A) a un nivel normalizado de $0,066 \pm 0,030$ después de 8 días. Aún más sorprendente es que esta disminución del nivel de HBsAg se mantuvo después de 36 días después de la inyección hasta un nivel normalizado de $0,009 \pm 0,004$. Este sorprendente beneficio del tratamiento también se observó para los niveles de HBeAg, que disminuyeron a 0,010, normalizados con respecto a un control de solución salina, 36 días después de la inyección (ver Tabla 16). Esta disminución significativa y sostenida en HBsAg y HBeAg cuando se administró AD04872 a ratones modelo pHBV se observó en otros experimentos, como se describe en los Ejemplos 7, 8, 11 y 12.

En el Ejemplo 12, los ratones modelo pHBV recibieron una única inyección subcutánea que contenía 2,0 mg/kg de AD04874. Se midió el suero de los ratones antes de la administración y en los días 8, 15, 22, 29, 36, 43 y 50 después de la inyección, y se midieron los niveles séricos del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg). Como se muestra en la Tabla 32, los niveles de HBsAg en ratones modelo pHBV que recibieron el agente iARN AD04874 (Grupo D) disminuyeron sustancialmente en comparación con un control de solución salina (Grupo A) a un nivel normalizado de $0,123 \pm 0,022$ (Grupo D) después de 8 días. Esta disminución del nivel de HBsAg se mantuvo incluso después de 50 días después de la inyección hasta un nivel normalizado de $0,065 \pm 0,012$ (Grupo D).

Sobre el arte previo citado

Como se analizó anteriormente, ni D1 ni D3 describen agentes de iARN que tengan los dúplex que comprenden las secuencias citadas en las presentes reivindicaciones. Además, como se describió anteriormente, los agentes de iARN reivindicados son capaces de disminuir los niveles de HBsAg en un modelo de ratón con VHB, observándose el efecto hasta 50 días después de una única administración. Estos resultados son sorprendentes y un experto en la técnica no podría haberlos predicho.

Por consiguiente, la composición y el método de las reivindicaciones son inventivos. Solicite que se retiren los rechazos.

Además, no existe ninguna sugerencia para modificar las secuencias descritas en las referencias citadas de la manera requerida para llegar a las secuencias de los agentes de iARN reivindicados. 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, ni mucho menos para esperar lograr los sorprendentes efectos técnicos demostrados por los agentes de la invención.

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 ocho (48) 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:
 - (a) una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleobases de acuerdo con la SEQ ID NO: 171, y una cadena codificante que comprende una secuencia de nucleobases de acuerdo con la SEQ ID NO: 302;
 - (b) una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleobases de acuerdo con la SEQ ID NO: 179, y una cadena codificante que comprende una secuencia de nucleobases de acuerdo con la SEQ ID NO: 302; o
 - (c) una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleobases de acuerdo con la SEQ ID NO: 180, y una cadena codificante que comprende una secuencia de nucleobases de acuerdo con la SEQ ID NO: 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 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)sguggacuuCfUfCfucaauuuucus(invAb) (SEQ ID NO: 252) y una cadena no codificante que tiene la estructura asGfsasAfaAfuUfgAfgAfaGfuCfcasc (SEQ ID NO: 126),

en donde Cf es 2'-fluorocitidina-3'-fosfato; Uf es 2'-fluorouridina-3'-fosfato; s es un enlace fosforotioato; g es 2'-O-metilguanosina-3'-fosfato; u es 2'-O-metiluridina-3'-fosfato; a es 2'-O-metiladenosina-3'-fosfato; c es 2'-O-metilcitidina-3'-fosfato; Gfs es 2'-fluoroguanosina-3'-fosforotioato; Gf es 2'-fluoroguanosina-3'-fosfato; y Af es 2'-fluoroadenosina-3'-fosfato.

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: 102 y SEQ ID NO: 248; 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; y SEQ ID NO: 140 y SEQ ID NO: 262.
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)sguggacuuCfUfCfucaauuuucus(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)scgcuguagGfCfAfuaauugguas(invAb) (SEQ ID NO: 262) y una cadena

no codificante que tiene la estructura usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgcsg (SEQ ID NO: 140)

en donde Cf es 2'-fluorocitidina-3'-fosfato; Uf es 2'-fluorouridina-3'-fosfato; s es un enlace fosforotioato; g es 2'-O-metilguanosina-3'-fosfato; u es 2'-O-metiluridina-3'-fosfato; a es 2'-O-metiladenosina-3'-fosfato; c es 2'-O-metilcitidina-3'-fosfato; Gfs es 2'-fluoroguanosina-3'-fosforotioato; Gf es 2'-fluoroguanosina-3'-fosfato; y Af es 2'-fluoroadenosina-3'-fosfato.

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)sguggacuuCfUfCfucaauuuucus(invAb) (SEQ ID NO: 252) y una cadena no codificante que tiene la estructura asGfsasAfaAfuUfgAfgAfgAfaGfuCfcasc (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),

en donde Cf es 2'-fluorocitidina-3'-fosfato; Uf es 2'-fluorouridina-3'-fosfato; s es un enlace fosforotioato; g es 2'-O-metilguanosina-3'-fosfato; u es 2'-O-metiluridina-3'-fosfato; a es 2'-O-metiladenosina-3'-fosfato; c es 2'-O-metilcitidina-3'-fosfato; Gfs es 2'-fluoroguanosina-3'-fosforotioato; Gf es 2'-fluoroguanosina-3'-fosfato; y Af es 2'-fluoroadenosina-3'-fosfato.

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)sguggacuuCfUfCfucaauuuucus(invAb) (SEQ ID NO: 252) y una cadena no codificante que tiene la estructura asGfsasAfaAfuUfgAfgAfgAfaGfuCfcasc (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 usAfscsCfaAfuuuauGfcCfuAfcAfgcsc (SEQ ID NO: 102),

en donde Cf es 2'-fluorocitidina-3'-fosfato; Uf es 2'-fluorouridina-3'-fosfato; s es un enlace fosforotioato; g es 2'-O-metilguanosina-3'-fosfato; u es 2'-O-metiluridina-3'-fosfato; a es 2'-O-metiladenosina-3'-fosfato; c es 2'-O-

metilcitidina-3'-fosfato; Gfs es 2'-fluoroguanosina-3'-fosforotioato; Gf es 2'-fluoroguanosina-3'-fosfato; y Af es 2'-fluoroadenosina-3'-fosfato.

27. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 22 a 26, 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.
28. La composición de la reivindicación 27, en donde la relación del primer agente de iARN al segundo agente de iARN en peso es de 2:1 o 3:1.
29. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales.
30. La composición de la reivindicación 29, 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.
31. La composición de la reivindicación 29, en donde el agente terapéutico adicional es interferón.
32. La composición de la reivindicación 29, 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.
33. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, que comprende además un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
34. La composición de la reivindicación 29, en donde el agente terapéutico adicional es tenofovir disoproxil.
35. La composición de la reivindicación 29, en donde el agente terapéutico adicional es entecavir.
36. La composición de la reivindicación 22, en donde el segundo agente de iARN comprende:
 - (a) una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleótidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 140, y una cadena codificante que comprende una secuencia de nucleobases de acuerdo con la SEQ ID NO: 262;

- (b) una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleobases acuerdo con la SEQ ID NO: 102 y una cadena codificante que comprende una secuencia de nucleobases de acuerdo con la SEQ ID NO: 248; o
 - (c) una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleobases acuerdo con la SEQ ID NO: 137 y una cadena codificante que comprende una secuencia de nucleobases de acuerdo con la SEQ ID NO: 248.
37. La composición de la reivindicación 36, 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.
38. La composición de la reivindicación 36, en donde el segundo agente de iARN comprende además un ligando dirigido que se conjuga con el primer o el segundo agente de iARN.
39. La composición de la reivindicación 38, 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.
40. La composición de la reivindicación 38, en donde el ligando dirigido está conjugado con el extremo 5' de la cadena codificante del segundo agente de iARN.
41. La composición de la reivindicación 36, en donde la cadena codificante en el segundo agente de iARN comprende además uno o dos nucleósidos abásicos invertidos.
42. La composición de la reivindicación 36, 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.
43. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 36-42, en donde el primer agente de iARN y el segundo agente de iARN están cada uno en forma de sal.

44. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 36-43, en la que el primer agente de iARN y el segundo agente de iARN están cada uno en forma de sal de sodio.
45. 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 el agente de iARN comprende:
- (a) una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO:171 y una cadena codificante que comprende una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO:302;
 - (b) una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO:179 y una cadena codificante que comprende una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO:302; o
 - (c) una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO:180 y una cadena codificante que comprende una secuencia de nucleobases de 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.
46. El método de la reivindicación 45, en donde el grupo reactivo es un nucleósido abásico.
47. El método de la reivindicación 45, 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.
48. El método de la reivindicación 45, 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: 23-224274
Fecha: 31/10/2023

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 888813
CUS: 250126384

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