

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 444

Re: PI.-THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "VECTORES VIRALES QUE COMPRENDEN SECUENCIAS QUE CODIFICAN LA ORNITINA TRANSCARBAMILASA HUMANA (hOTCase) MODIFICADA".-Clase C07K 14/47.-Expediente número NC2016/0001785.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho mediante notificación por fijación en línea de Enero 6 de 2017.
2. Con el fin de dar respuesta al Oficio N° 167 emitido por la Dirección de Nuevas Creaciones, a continuación me permito presentar los siguientes comentarios en relación con los requerimientos y objeciones formulados por ese Despacho:
3. **PETITORIO: TÍTULO DE LA SOLICITUD.**

En primer lugar y en conexión con el título de la solicitud, el Señor Examinador menciona que el título hace referencia al uso del objeto de la solicitud, y no menciona el mismo. En este sentido, sugiere incluir en el mismo las características técnicas que definen la invención.

Tomando en consideración esta objeción, me permito manifestar que es deseo del solicitante modificar el título de la solicitud. De esta forma, el nuevo título se lee como sigue:

"VECTORES VIRALES QUE COMPRENDEN SECUENCIAS QUE CODIFICAN LA ORNITINA TRANSCARBAMILASA HUMANA (hOTCase) MODIFICADA"

Sobre este particular, me permito resaltar que este nuevo título refleja de manera clara el objeto de la invención, junto con sus características técnicas esenciales. Por consiguiente, el nuevo título acata completamente la sugerencia presentada por el Señor Examinador a este respecto.

4. **PAGO DE TASAS.**

El señor Examinador requiere el pago de la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada.

En respuesta a lo anterior, inicialmente me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que reemplaza al actualmente presentado, con el propósito de superar las objeciones de claridad presentadas por ese Despacho.

En conexión con el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado**, me permito resaltar que éste no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud tal como fue originalmente presentada, toda vez que define claramente las composiciones que comprenden un vector viral recombinante relacionado con la secuencia del ácido nucleico que codifica la hOTCasa, las cuales son el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas del capítulo descriptivo. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- **Nueva Reivindicación 1:** tiene como base la reivindicación 1 originalmente presentada, la cual ha sido modificada para especificar que la composición comprende un vector viral recombinante, resolviendo la incongruencia con las reivindicaciones dependientes de la misma. Adicionalmente, se ha mejorado la redacción de la reivindicación, particularmente: i) especificando que la secuencia del ácido nucleico hOTC expresa una hOTCase funcional y ii) eliminando el término impreciso "*aproximadamente*". Dichas modificaciones encuentran pleno sustento, por ejemplo, en las enseñanzas desde la página 2 a la página 9 de la memoria descriptiva.
- **Nuevas Reivindicaciones 2 a 8:** corresponden a las respectivas reivindicaciones 2 a 8 del capítulo reivindicatorio originalmente presentado.
- **Nueva Reivindicación 9:** tiene como base la reivindicación 9 originalmente presentada, en donde se ha especificado que el elemento regulatorio post-transcripcional corresponde particularmente a un elemento regulador post-transcripcional del virus de la hepatitis de la marmota (WPRE, *por sus siglas en inglés*).
- **Nuevas Reivindicaciones 10 a 20:** corresponden a las respectivas reivindicaciones 10 a 20 del capítulo reivindicatorio originalmente presentado.

De acuerdo a lo anterior, me permito señalar que las reivindicaciones **21 a 26** del Capítulo Reivindicatorio originalmente presentado fueron **eliminadas** del documento modificado. Asimismo, me permito aclarar que el orden de enumeración y dependencia de las nuevas reivindicaciones se ha reajustado de conformidad con las modificaciones previamente descritas.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 20 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a las características técnicas esenciales de las composiciones que comprenden un vector viral recombinante relacionado con la secuencia del ácido nucleico que codifica la hOTCasa que son objeto de la presente solicitud, y que cuentan con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

En respuesta a lo anterior y teniendo en cuenta el alcance del capítulo reivindicatorio presentado junto con el presente memorial, atentamente me permito informar que, el respectivo pago por la tasa que causan las **reivindicaciones adicionales 11 a 20, se efectuó a través de la plataforma SIPI el día de hoy.**

5. **CLARIDAD Y CONCISIÓN DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

Frente a las objeciones de claridad y concisión planteadas por ese Despacho, el señor Examinador aduce lo siguiente:

- *"La reivindicación 1 no es clara porque en esta se reclama una composición que comprende unas secuencias de ácido nucléico para ornitina transcarbamilasa humana similares a las SEQ 1, 5 y 9. Sin embargo, las reivindicaciones 2 a 10 dependientes de esta reivindicación 1, reclaman un vector viral no mencionado dentro de la reivindicación 1, generando una falsa dependencia. Por lo tanto, se sugiere corregir la redacción de la reivindicación 1, donde se incluyan las características técnicas esenciales de dicho vector viral, teniendo en cuenta que se encuentre completamente soportado en la descripción (...) Adicionalmente, la reivindicación 1 no es clara, porque (...) la mención de aproximaciones y similitudes se considera impreciso, no limitativo, porque no permite distinguir el objeto de la solicitud con respecto al estado de la técnica. Por lo que se sugiere definir estas secuencias ya sea por una secuencia específica o definiendo las variaciones estructurales específicas con respecto a las secuencias con las que se comparan (SEQ 1, 5 y 9)".*

Frente al anterior señalamiento, y de acuerdo con las modificaciones presentadas en el numeral 4 del presente memorial, la reivindicación 1 ha sido modificada para especificar que comprende un vector viral recombinante, lo cual resuelve el problema de una "falsa dependencia.

Adicionalmente, se ha mejorado la redacción de la reivindicación, para eliminar cualquier término impreciso, como el *aproximadamente*, y se ha definido la secuencia de ácido nucleico de hOTC mediante una función específica también compartida por las secuencias de referencia (SEQ 1, 5 y 9). Dicha función se relaciona a que tales frecuencias expresan una hOTCasa funcional. De esta manera, me permito señalar que las similitudes de las secuencias de referencia (*expresadas en términos de porcentajes de identidad*) **limitan adicionalmente** la secuencia de ácido nucleico de hOTC reivindicada y permiten distinguir el objeto de la solicitud del estado de la técnica.

Por todo lo anterior, se considera que se supera completamente la objeción del señor Examinador frente a la falsa dependencia y se le solicita muy amablemente retire los señalamientos relacionados con la falta de claridad de los porcentajes de identidad entre las secuencias de ácidos nucleicos que hacen parte de la definición de la invención.

- *"Las reivindicaciones 7, 8 y 9 no están enteramente sustentadas porque las expresiones en la descripción "promotor de globulina unida a la tiroxina (TBG), promotor de la proteína específica de linfocitos, una poliA y un elemento regulador post-transcripcional", permiten un sinnúmero de secuencias que se encuentran descritas. Se sugiere definir las de acuerdo su correspondiente secuencia".*

Ante la anterior objeción, muy respetuosamente me permito señalar que, contrario a la afirmación del señor Examinador, las definiciones de los promotores, poliA y Kozak y sus secuencias son fácilmente conocidas por un experto en la técnica y, por lo tanto, están claramente definidas.

A partir de la fecha de presentación de la solicitud, las secuencias promotoras de TBG y LSP1 referidas en la reivindicación 8 habían sido identificadas, ampliamente utilizadas y fácilmente seleccionadas por un experto en la técnica. Como soporte de lo anterior, me permito hacer referencia a pAAV TBG FFLuc (Plásmido # 35658) de fecha 24 de febrero de 2012, depositado por Phillip Zamore en addgene, <https://www.addgene.org/35658/>; y Wang, Lili, et al., "Sustained correction of OTC deficiency in *spf ash* mice using optimized self-complementary AAV2/8 vectors"; Gene Therapy 19.4 (2012): 404-410.

Además, tal y como se describe en la página 11 de la memoria descriptiva, se han descrito secuencias de promotores específicos del hígado referidos en la reivindicación 7, las cuales pueden ser fácilmente seleccionadas por un experto en la técnica (Véase, por ejemplo, la base de datos de promotores de genes específicos del hígado, Cold Spring Harbor, <http://rulai.schl.edu/LSPD>, tal como, por ejemplo, alfa 1 antitripsina (A1AT); albúmina humana (HumAlb), Miyatake et al., J. Virol., 71: 5124-32 (1997); promotor del núcleo del virus de la hepatitis B, Sandig et al., Gene Ther., 3: 1002-9 (1996); promotor(enhancer) mínimo de TTR, promotor de alfa-antitripsina, LSP (845 nt) 25

(*requiere scAAV sin intrón*); o *LSP1*). También, las secuencias promotoras del hígado para uso en las secuencias de ácido nucleico están disponibles de una variedad de fuentes comerciales, incluyendo, sin limitación, Invitrogen, Clontech y Ariad.

Ahora, la secuencia y función de la poliadenilación (poli A) se había estudiado intensamente a partir de la presentación de esta solicitud (Véase *Azzoni, Adriano R., et al. "The impact of polyadenylation signals on plasmid nuclease-resistance and transgene expression"; The journal of gene medicine 9.5 (2007): 392-402*). Aunado a lo anterior, me permito presentar el hecho de que la secuencia de Kozak, así como sus funciones, fueron reveladas por Kozak en 1987 (*Kozak, Marilyn, "An analysis of 5'-noncoding sequences from 699 vertebrate messenger RNAs." Nucleic acids research 8125-8148*) y luego investigado por otros investigadores durante los años noventa y principios de 2000, como De Angioletti, Maria et al. (" $\beta+ 45 G \rightarrow C$: a novel silent β -thalassaemia mutation, the first in the Kozak sequence." *British journal of haematology 124.2 (2004): 224-231*).

Finalmente, me permito resaltar que, de acuerdo con la descripción del numeral 4 del presente memorial, la reivindicación 9 se ha modificado para especificar que el elemento regulador post-transcripcional es el elemento regulador post-transcripcional del virus de la hepatitis de la marmota (WPRE), cuya secuencia es conocida por un experto en la técnica (*Zufferey, Romain, y otros. "Woodchuck hepatitis virus posttranscriptional regulatory element enhances expression of transgenes delivered by retroviral vectors." Journal of virology 73.4 (1999): 2886 – 2892*).

En vista de las anteriores consideraciones, es claro que las expresiones usadas sí son claramente entendidas por una persona versada en la materia, quien puede seleccionar las secuencias adecuadas dentro del alcance de la invención, y por lo tanto no le restan claridad a la presente solicitud. De esta forma, solicito muy amablemente se retire la objeción de ese Despacho a este respecto.

- "*No obstante, este examen se hace a las 10 reivindicaciones canceladas, se observa que el capítulo reivindicatorio incluye materia que no es objeto de patentabilidad de acuerdo a los Art. 14 y 20, tal como métodos de tratamiento y usos*".

Finalmente, sobre esta observación, me permito señalar que, tal y como se expuso en el numeral 4 presente memorial, las referencia a usos o métodos de tratamiento fueron eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio, el cual por lo tanto, sólo incluye materia considerada como una invención y que es además claramente patentable.

En vista de todo lo anterior, me permito resaltar que el nuevo capítulo reivindicatorio es totalmente claro y conciso al reclamar las composiciones que comprenden un vector viral recombinante relacionado con la secuencia del ácido nucleico que codifica la hOTCasa, dado que se define la invención a través de sus características técnicas esenciales. En este sentido, dicho capítulo modificado supera completamente las objeciones de claridad presentadas por el Señor Examinador y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000. Asimismo, me permito señalar que el mencionado capítulo reivindicatorio modificado se ajusta completamente a los requerimientos de los Artículos 14 y 20 de dicha Decisión Andina.

6. Anexo al presente memorial, me permito presentar:

- i) Copia de las páginas **38 a 40** que al nuevo capítulo reivindicatorio, el cual está conformado por **20 reivindicaciones** y que reemplaza al documento presentado originalmente ante ese Despacho; y
- ii) Copia de las citas científicas:
 - a. Phillip Zamore en addgene;
 - b. Wang, Lili, et al., "*Sustained correction of OTC deficiency in spf ash mice using optimized self-complementary AAV2/8 vectors*"; Gene Therapy 19.4 (2012): 404-410;
 - c. Kozak, Marilyn, "*An analysis of 5'-noncoding sequences from 699 vertebrate messenger RNAs*" Nucleic acids research 8125-8148;
 - d. Angioletti, Maria et al., " *β + 45 G $\rightarrow$ C: a novel silent β -thalassaemia mutation, the first in the Kozak sequence*", British journal of haematology 124.2 (2004): 224-231;
 - e. Azzoni, Adriano R., et al., "*The impact of polyadenylation signals on plasmid nuclease-resistance and transgene expression*", The journal of gene medicine 9.5 (2007): 392-402; y
 - f. Zufferey, Romain, et al., "*Woodchuck hepatitis virus posttranscriptional regulatory element enhances expression of transgenes delivered by retroviral vectors*", Journal of virology 73.4 (1999): 2886 – 2892.

7. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.
8. Mi dirección es Calle 72 No. 5-83, Piso 6º, Bogotá D.C., Colombia.

Señor Superintendente,



ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: notificacionesip@lloredacamacho.com
notificacionespatentes@lloredacamacho.com