

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 COMPREN DEN 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 notificado por fijación en línea el 4 de septiembre de 2018 y a mi solicitud de plazo del 29 de noviembre de 2018.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por la Señora examinadora en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **10627** en relación con la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio, la descripción y el nivel inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

3.1. **Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio.**

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 presentadas como parte del concepto técnico realizado 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 el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- **Nuevas Reivindicaciones 1 y 12:** tienen como base las reivindicaciones 1 y 12 actualmente presentadas, en las cuales se elimina la expresión "es menos del 80%

idéntica a la secuencia de hOTC de tipo salvaje sobre la hOTC madura de SEQ ID NO:1".

- **Nuevas Reivindicaciones 2 a 4, 6 a 11, 13 a 17 y 19:** corresponden a las reivindicaciones 2 a 4, 6 a 11, 13 a 17 y 19 actualmente presentadas.
- **Nueva Reivindicación 5:** tiene como base la reivindicación 5 actualmente presentada, en donde se cambió la redacción para darle mayor claridad y concisión la reivindicación.
- **Nueva Reivindicación 18:** tiene como base la reivindicación 18 actualmente presentadas, en donde el término "*secuencia de tránsito heteróloga*" se ha modificado a "*péptido de tránsito heterólogo*" para darle mayor claridad a la reivindicación. Esta modificación tiene soporte en la descripción, por ejemplo en la página 3.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 19 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a las características técnicas esenciales de los vectores virales que comprenden las secuencias que codifican la ornitina transcarbamilasa humana (hOTC) modificada, que son objeto de la presente solicitud, y que cuentan con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

3.2. Objeciones al Capítulo Reivindicatorio.

Con respecto a las objeciones al capítulo reivindicatorio, la Señora examinadora afirma lo siguiente:

- *"Las reivindicaciones 1 y 12 no son concisas ya que reclaman un vector adenoviral o un virus adenoasociado recombinante (rAVV), el cual se define de manera imprecisa ya que no se incluye su secuencia completa de nucleótidos o la secuencia de cada uno de sus componentes principales, y en su lugar se caracteriza mediante porcentajes de identidad con respecto la secuencia de ácido nucleico recombinante que codifica una enzima Ornitina Transcarbamilasa Humana (hOTCasa) empleando expresiones como: "es menos del 80% idéntica a la secuencia de hOTC de tipo salvaje (...) SEQ ID NO: 1" o "se selecciona de la secuencia (...) SEQ ID NO: 5 o una secuencia de ácido nucleico al menos 96% a 99% idéntica a esta (...) " que se consideran imprecisas ya que no refieren la estructura exacta del ADN característica del virus adenoasociado recombinante (rAVV) e impiden distinguirlo de lo divulgado en el estado de la técnica. Se sugiere al solicitante eliminar las expresiones imprecisas y referir en su lugar las secuencias de bases de las variantes reivindicadas, dichas secuencias deben incluir no solo el gen recombinante hOTC*

sino también sus secuencias de control de la expresión en células de hígado que confieren la actividad al virus adenoasociado recombinante y deben encontrarse anexas en el listado de secuencias adjunto.”

A este respecto, y en primer lugar, me permito aclarar que se ha eliminado la frase “es menos del 80% idéntica a la secuencia de hOTC de tipo salvaje sobre la hOTC madura de SEQ ID NO:1” de las nuevas reivindicaciones 1 y 12. En segundo lugar, me permito esclarecer que la materia reclamada en la reivindicación 1 no es un vector adenoviral, como lo afirma la examinadora, por el contrario es una vector viral recombinante.

Asimismo, me permito indicar que el vector viral recombinante y el virus adenoasociado recombinante (rAVV) reclamado en las reivindicaciones 1 y 12 objetadas están perfectamente definidos para la persona normalmente versada en la materia, quien sabría que los virus empleados para obtener el vector viral son simplemente vehículos para lograr implantar el material genético exógeno en el núcleo de una célula diana, es decir que la parte realmente importante, desarrollada y que da la función deseada, en este caso permitir la expresión de hOTC en una célula hepática, es la secuencia recombinante, la cual se encuentra reclamada en las reivindicaciones en cuestión. Por lo tanto, es claro que no se necesitan definir las secuencias control de expresión, ni ninguna otra parte del virus.

Adicionalmente, me permito señalar que el porcentaje de identidad reclamado en las nuevas reivindicaciones 1 y 12 define sin duda alguna el vector reclamado, ya que dicho 96% a 99% representa una generalización razonable de la materia reclamada y probada por el solicitante, así por ejemplo, como se explica en la memoria descriptiva, mas específicamente en las páginas 5 y 6 junto con las Figuras 5A a 5C, las secuencias SEQ ID NO: 3 y SEQ ID NO: 4 presentan una diferencia de 4% y 0.094%, respectivamente, con respecto a la secuencia reclamada SEQ ID NO: 5 . Todo lo anterior, permite concluir que la presente invención define y prueba específicamente secuencias que cumplen el rango de % de identidad reclamado.

Junto con los anteriores argumentos, me permito llamar la atención sobre el Instructivo Examen de Forma y Fondo de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio, en donde el numeral 5.2.1.2.3 que describe como debe definirse un vector recombinante para que sea claro y conciso recita:

“Un vector recombinante puede ser descrito especificando por lo menos el tipo de vector y la secuencia recombinante que contiene.”

Adicional a los argumentos previamente descritos, me permito manifestar a esa Oficina que otras solicitudes de patentes con % de identidad similares a los de la presente invención han sido concedidas, a modo de ejemplo me permito citar las siguientes:

- La reivindicación 1 de la solicitud N° 14286019, concedida por medio de la resolución N° 37315 del 27 de junio de 2017, dice en cuando a los % de identidad los siguiente: *"un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la SEQ ID NO: 213 y un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es **al menos 95% idéntica** a la SEQ ID NO. 21 (...)"*.
- La reivindicación 1 de la solicitud N° 15202828, concedida por medio de la resolución N° 32397 del 11 de mayo de 2018, dice en cuando a los % de identidad los siguiente: *"(...) de 50 UI/ml a 2500 UI/ml del polipéptido de FVIII, en dónde el polipéptido FVIII comprende una secuencia de aminoácidos que es **al menos 90% idéntica** a los aminoácidos 20 a 1457 de la SEC ID No: 2 o a los aminoácidos 20 a 2351 de la SEC ID No: 6, y en dónde el polipéptido FVIII tiene actividad FVIII (...)"*.

En este sentido, me permito asegurar que el vector reclamado en las reivindicaciones objetadas es totalmente claro, conciso y cuenta con pleno sustento en la descripción. En consecuencia, amablemente solicito que la objeción a este respecto sea dada por superada.

- *"La reivindicación 2 a 5 y 16 a 18 no son concisas ya que pretenden caracterizar el vector adenoviral mediante la secuencia de nucleótidos que codifica la enzima hOTC modificada genéticamente, sin embargo no refieren la estructura completa de dicho vector rAAV que incluye todos los componentes que permiten caracterizar el ADN del vector adenoviral como la mención del genoma adenoviral de referencia o las secuencias reguladoras de la expresión de dicha hOTC. Se recuerda al solicitante que un vector adenoviral debe caracterizarse por sus secuencias completas de nucleótidos que confieren las características funcionales atribuidas al objeto reivindicado, por lo que deben señalarse las secuencias completas del vector adenoviral o deben incluirse adicionalmente las secuencias de los demás elementos de ADN que permiten la expresión del gen hOTC."*

Respecto al anterior señalamiento, me permito reiterar los argumentos previamente dados en donde se explica que la persona versada en la materia sabría que la parte importante y que da la actividad deseada en este caso permitir la expresión de hOTC en una célula hepática, es la secuencia recombinante, la cual se encuentra reclamada en el capítulo reivindicatorio modificado. De la misma forma lo establece el Instructivo Examen de Forma y Fondo de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos

de Utilidad emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio, en donde el numeral 5.2.1.2.3 que describe como debe definirse un vector recombinante para que sea claro y conciso recita:

“Un vector recombinante puede ser descrito especificando por lo menos el tipo de vector y la secuencia recombinante que contiene.”

En este orden de ideas, me permito aseverar que, contrario a las afirmaciones de la examinadora, el vector viral recombinante y el vector rAAV están perfectamente definidos para la persona normalmente versada en la materia, quien claramente sabría que usando solamente la secuencia recombinante se puede lograr el efecto técnico deseado en la presente solicitud.

Por lo tanto, solicito muy amablemente a ese Despacho retirar la objeción al respecto.

En vista de todo lo discutido anteriormente, me permito resaltar que el capítulo reivindicatorio modificado es totalmente claro, conciso y presenta pleno soporte al reclamar las secuencias que codifican la ornitina transcarbamilasa humana (hOTC) modificada, dado que define la invención a través de sus características técnicas esenciales. Asimismo, dicho capítulo modificado supera completamente las objeciones presentadas por la Señora examinadora y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **DESCRIPCIÓN.**

A este respecto, la Señora examinadora declara que:

“La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda ejecutarla (ó reproducirla), ya que se reivindican una generalidad de vectores adenovirales definidos únicamente mediante porcentajes de identidad con respecto a la secuencia del gen recombinante para la enzima hOTCasa, sin embargo el capítulo descriptivo únicamente presenta pruebas técnicas para los vectores adenovirales los genotipos AAV 2, 8 o AAVrh10, que comprenden una secuencia codificante para una enzima hTOCasa SEQ ID O: 3, 4, 5, 9 o 10 (...).”

En relación a esta objeción, me permito resaltar que el capítulo reivindicatorio modificado presenta una generalización razonable de la materia presentada y ejemplificada en la memoria descriptiva. En este sentido, me permito asegurar que la objeción de la examinadora al afirmar que la invención “reivindica una generalidad de vectores (...)” es a todas luces incorrecta, porque como se ha demostrado con los

argumentos dados en la sección anterior, la presente invención reclama la secuencia recombinante SEQ ID NO:5, y secuencias con un % de identidad del 96% al 99% con respecto a la SEQ ID NO:5, y tal como se prueba en la memoria descriptiva, dicho % está plenamente sustentado y sin lugar a dudas es una generalización razonable de la materia presentada y probada.

En vista de lo anterior, me permito resaltar que la descripción de la solicitud en estudio, tal como ha sido presentada, es clara y suficiente, ajustándose completamente a las exigencias del Artículo 28 de la Decisión Andina 486 de 2000.

De acuerdo a lo anterior, de manera atenta me permito solicitar que la objeción a este respecto sea retirada.

5. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, la Señora examinadora considera que la materia reclamada en las reivindicaciones 1 a 13 carecería de altura inventiva con respecto a las enseñanzas de los documentos *Lili Wang, et al.* (**D1**) y *US20130259924* (**D2**).

A este respecto, la examinadora afirma que el documento D1 es el estado del arte más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un vector viral AAV2/8 que comprende el ADNc del gen Ornitina Transcarbamilasa (OTC) murino conducido por el promotor de células de hígado TBG.

De acuerdo con el análisis de la examinadora, la diferencia entre la invención definida en D1 y la reivindicación 1 consiste en que el ácido nucleico de la invención codifica la ornitina transcarbamilasa humana (hOTCasa), es menos del 80% idéntico a la SEQ ID NO: 1 y se selecciona de la SEQ ID NO: 5 o de una secuencia con al menos 96% a 99,9% de identidad.

Del mismo modo, la examinadora afirma que no existe efecto técnico asociado a la diferencia anterior, ya que, en opinión de la examinadora, (i) no se suministra la estructura completa del ADN viral recombinante dado que las secuencias no incluyen las regiones reguladoras, sino que únicamente señalan los genes hOTCasa y en razón a que (ii) no existen pruebas técnicas en el capítulo descriptivo que den cuenta del desarrollo de cualquier estructura de vectores adenovirales que comprenda además variantes del gen hOTCasa con hasta un 96% de identidad con respecto a la secuencia señalada, ni de la consecuente evaluación de su expresión en constructos adenovirales.

Adicionalmente, la examinadora asegura que el documento D2 ya divulga un polinucleótido codificante que comprende un marco abierto de lectura optimizado con las secuencias para la Ornitina Transcarbamilasa SEQ ID NO: 1529 o 2092, en donde la SEQ

ID NO: 2092, tienen una identidad del 84,04% con la respectiva SEQ ID NO: 5 de la solicitud como se evidencia en la Figura 1.

Asimismo, la examinadora indica que el documento D2 también menciona como dichos polinucleótidos codifican polipéptidos que tienen características estructurales y/o químicas que solucionan problemas reportados previamente para la expresión de las proteínas funcionales, ya sea mejorando características necesarias para su formulación o entrega especialmente en terapias basadas en ácidos nucleicos.

En consecuencia, la examinadora declara que la persona del oficio normalmente versada en la materia, según lo sugerido en el documento D2 emplearía polinucleótidos con secuencias optimizadas en codones para la hOTCasa, para optimizar la expresión de la proteína en un vector viral AAV2/8 como el del documento D1, llegando así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. En consecuencia, el examinador concluye que la reivindicación 1 carece de nivel inventivo.

Asimismo, la examinadora afirma que las reivindicaciones 2 a 19 no mencionan características que aporten nivel inventivo a la reivindicación 1, por lo tanto considera que tampoco tienen nivel inventivo.

En respuesta a tales afirmaciones, me permito señalar que las enseñanzas de los documentos señalados no anticipan la presente invención, con todas y cada una de sus características técnicas esenciales, tal y como se reclaman en el capítulo reivindicatorio modificado de la presente solicitud.

En primera instancia, me permito asegurar que la examinadora está interpretando erróneamente la invención reclamada, ya que menciona “*estructura de vectores adenovirales que comprenda además variantes del gen hOTCasa con hasta un 96% de identidad con respecto a las secuencia señalada (...)*”, y “*el vector de la solicitud comprende una SEQ ID NO: 5 o una secuencia que sea idéntica en hasta un 96% en su secuencia*” afirmaciones que indican que la invención incluye secuencias que codifican hOTC las cuales comparte un porcentaje de identidad menor o igual al 96% con respecto a la SEQ ID NO: 5, lo cual es incorrecto, ya que la nueva reivindicación 1 recita: “*(...) la secuencia del ácido nucleico de hOTC que expresa una hOTC funcional comprende la SEQ ID NO: 5 o una secuencia del ácido nucleico 96 a 99.9% idéntica a esta.*” indicando que la secuencia de ácidos nucleicos que presente un% de identidad entre 96% y 99.9% con la SEQ ID NO: 5 hacen parte de la invención, tal como las SEQ ID NO: 3 y 4 de la descripción.

Asimismo, me permito mencionar que la diferencia entre la presente invención con el documento D1 es la secuencia de hOTC que expresa una hOTC funcional que comprende la SEQ ID NO: 5 o una secuencia del ácido nucleico 96 a 99.9% idéntica a

esta, la cual es como se ha mencionado anteriormente, la parte realmente importante, desarrollada y que da la función deseada, en este caso permitir la expresión de hOTC en una célula hepática..

En este sentido, me permito aseverar que la presente invención si tiene un efecto técnico sorpréndete, el cual no es reconocido por la examinadora, tal como se muestra en el ejemplo 1 de la presente invención, en donde se encontró que el vector que lleva ADNc de hOTC modificado genéticamente denominado en la descripción como LW4 (SEQ ID NO: 5), mejora los niveles de proteína de hOTC expresada por 100 veces, dicho vector proporcionó alto nivel de transducción, como se mide mediante ensayos histológicos de OTC, a través de un amplio rango de dosis.

Del mismo modo, otro resultado satisfactorio mostrado en el ejemplo 10 de la descripción menciona el tratamiento de la deficiencia de OTC (OTCD) de inicio tardío, el cual mostró buenos resultados, ya que una semana después del tratamiento con el vector, los ratones de todos los grupos de dosis dados, que contenían el vector, tenían niveles normales de ácido orótico en orina que se mantuvieron durante todo el estudio (16 meses). Las muestras de hígado se recogieron de ratones tratados de 18 meses para análisis de patología y en comparación con los ratones heterocigotos no tratados de la misma edad y compañeros de camada WT, todos los ratones tratados mostraron histología hepática normal similar a WT, en contraste con los animales heterocigotos no tratados que tenían fibrosis durante toda la vida.

Por otro lado, la examinadora asegura que el documento complementario para evaluar el Nivel Inventivo de la presente solicitud es el documento D2, el cual en teoría debería enseñar la diferencia previamente dicha del documento D1 con respecto la nueva reivindicación 1. Pero eso no sucede en este caso, porque, así como lo muestra la examinadora, y como se enseña en el siguiente alineamiento realizado en <https://www.ebi.ac.uk/Tools/msa/clustalo/> con la configuración predeterminada para la alineación del ADN, el documento D2 nunca enseña secuencias de ácidos nucleicos que presenten un % de identidad entre el 96% al 99.9% de identidad con respecto a la secuencia SEQ ID NO: 5 de la presente solicitud.

#				
#	Percent Identity	Matrix	-	created by Clustal2.1
#				
#				
	1: SEQ_ID_NO_5	100.00	84.27	84.04
	2: SEQ_ID_NO_1529_D2	84.27	100.00	97.18
	3: SEQ_ID_NO_2092_D2	84.04	97.18	100.00

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQ_ID_NO_5	atgctgttcaacctg	cgcaatcctgctga	aacgccgcttttcg	gaacgggcacaact	ttt	60
SEQ_ID_NO_1529_D2	atgctgttcaacctg	cgcatcctgctga	aacgccgcttccg	caacggccacaact	ttc	60
SEQ_ID_NO_2092_D2	atgctgttcaacctg	gagaatcctgctga	aacgccgcttcaga	aacggccacaact	ttc	60
	*****	*	*****	**	* *****	
SEQ_ID_NO_5	atggtgaggaacttt	cgctg	cgga	cagccccctccaga	aataaggtccagctga	agggcagg 120
SEQ_ID_NO_1529_D2	atggtg	cgcaacttccgctg	cgccagccccctgc	agaacaaggtgcagctga	agggcgcg	120
SEQ_ID_NO_2092_D2	atggtg	agaaacttcagatg	cgccagccccctgc	agaacaaggtgcagctga	agggcaga	120
	*****	*	*****	*****	*****	*
SEQ_ID_NO_5	gacctgctgacctg	aaaaatttcacag	gggaggaaatcaag	tatatgctgtggctgt	ca	180
SEQ_ID_NO_1529_D2	gacctgctgacctg	agaacttcacgggc	gaggagatcaagt	acatgctgtggctgag	c	180
SEQ_ID_NO_2092_D2	gacctgctgacctg	agaacttcacgggc	gaggagatcaagt	acatgctgtggctgag	c	180
	*****	**	*****	**	*****	*****
SEQ_ID_NO_5	gctgatctgaagtt	ccggatcaagcaga	aggcggaatatctg	cctctgctccaggg	caaa	240
SEQ_ID_NO_1529_D2	gccgacctgaagtt	ccgatcaagcaga	aggcgagtagcctg	ccccctgctgcagg	gcaag	240
SEQ_ID_NO_2092_D2	gccgacctgaagtt	cagaatcaagcaga	aggcgagtagcctg	ccccctgctgcagg	gcaag	240
	**	*	*****	*	*****	** *****
SEQ_ID_NO_5	agcctggggatgat	cttcgaaaagcgc	cagtactcgga	ccagactgtcaacc	gagactgga	300
SEQ_ID_NO_1529_D2	agcctgggcatgat	cttcgagaagcgc	cagcaccgcg	cccgctgagcacc	gagaccggc	300
SEQ_ID_NO_2092_D2	agcctgggcatgat	cttcgagaagaga	agcaccagaacc	agactgagcacc	gagaccggc	300
	*****	*****	***	*	** *	* *** * ** *****
SEQ_ID_NO_5	ttcgctctgctggg	aggacaccctgt	ttttctgaccact	caggacattcacct	gggagtg	360
SEQ_ID_NO_1529_D2	ttcgccctgctggg	cgccaccctgt	ttcctgaccaccc	aggacatccacct	gggcgtg	360
SEQ_ID_NO_2092_D2	ttcgccctgctggg	cgccaccctgt	ttcctgaccaccc	aggacatccacct	gggcgtg	360
	*****	*****	**	*****	**	*****
SEQ_ID_NO_5	aacgagtcctgacc	gacactgctcg	cgctcctgagct	tctatggccgacg	ctgtgctggct	420
SEQ_ID_NO_1529_D2	aacgagagcctgacc	gacaccgcccgc	gtgctgagcag	catggccgacg	ccgtgctggcc	420
SEQ_ID_NO_2092_D2	aacgagagcctgacc	gacaccgcccag	agtgtgagcag	catggccgacg	ccgtgctggcc	420
	*****	*****	**	*	** *****	*****
SEQ_ID_NO_5	cgagtctacaaac	agtcgacctgg	ataccctggcca	agggaagcttct	atcccaattatt	480
SEQ_ID_NO_1529_D2	cgcggtgtacaag	cagagcgacctg	gacaccctggcca	aggaggccagc	atccccatcatc	480
SEQ_ID_NO_2092_D2	agagtgtacaagc	agagcgacctg	gacaccctggcca	aggaggccagc	atccccatcatc	480
	*	*	*****	*****	*****	**
SEQ_ID_NO_5	aacggcctgtcag	acctgtatcac	ccccatccag	attctggccg	attacctgacc	ctccag 540
SEQ_ID_NO_1529_D2	aacggcctgagc	gacctgtacc	ccccatccag	atcctggccg	actacctgacc	ctgcag 540
SEQ_ID_NO_2092_D2	aacggcctgagc	gacctgtacc	ccccatccag	atcctggccg	actacctgacc	ctgcag 540
	*****	*****	*****	*****	*****	***
SEQ_ID_NO_5	gagcactattct	agctctgaaagg	gctgacactgag	ttggattgggg	acggaacaat	atc 600
SEQ_ID_NO_1529_D2	gagcactacagc	agcctgaagg	gcctgaccctg	agctggatcgc	gcacggcaaca	atc 600

SEQ_ID_NO_2092_D2	gagcactacagcagcctgaagggcctgaccctgagctggatcggcgacggcaacaacatc ***** ** ***** ** ***** ***** ***** ** ***** ***** **	600
SEQ_ID_NO_5	ctgcactctattatgatgtcagccgccaagtttggaatgcacctccagggtgcaacccca	660
SEQ_ID_NO_1529_D2	ctgcacagcatcatgatgagcgccgccaagttcgcatgcacctgcaggccgccaccccc	660
SEQ_ID_NO_2092_D2	ctgcacagcatcatgatgagcgccgccaagttcgcatgcacctgcaggccgccaccccc ***** ** ***** ***** ***** ** ***** ***** ** *****	660
SEQ_ID_NO_5	aaaggctacgaacccgatgcctcagtgacaaagctggctgaacagtacgccaagagaa	720
SEQ_ID_NO_1529_D2	aaaggctacgagcccgacgccagcgtgaccaagctggccgagcagtacgccaagagaa	720
SEQ_ID_NO_2092_D2	aaaggctacgagcccgacgccagcgtgaccaagctggccgagcagtacgccaagagaa ** ***** ***** ** ***** ***** ***** ***** *****	720
SEQ_ID_NO_5	ggcactaagctgctgctgaccaacgaccctctggaggccgctcacggaggcaactgctg	780
SEQ_ID_NO_1529_D2	ggcaccaagctgctgctgaccaacgacccccctggaggccgccacggcggcaactgctg	780
SEQ_ID_NO_2092_D2	ggcaccaagctgctgctgaccaacgacccccctggaggccgccacggcggcaactgctg ***** ***** ***** ***** ***** ***** ***** *****	780
SEQ_ID_NO_5	atcacccgatacctggattagtatgggacaggaggaagagaagaagaagcggctccaggcc	840
SEQ_ID_NO_1529_D2	atcacccgacacctggatcagcatgggccaggaggaggagaagaagaagcgcctgcaggcc	840
SEQ_ID_NO_2092_D2	atcacccgacacctggatcagcatgggccaggaggaggagaagaagaagagactgcaggcc ***** ***** ** ***** ***** ***** ***** ***** * ** *****	840
SEQ_ID_NO_5	ttccagggctaccaggtgacaatgaaaaccgctaaggctgcagccagcgattggaccttt	900
SEQ_ID_NO_1529_D2	ttccagggctaccaggtgacctgaagaccgccaaggtggccgcccagcgactggaccttc	900
SEQ_ID_NO_2092_D2	ttccagggctaccaggtgacctgaagaccgccaaggtggccgcccagcgactggaccttc ***** ***** ***** ***** ***** ***** ***** *****	900
SEQ_ID_NO_5	ctgcactgcctgcccagaaagcccgaagaggtggacgacgaggtcttctactctcccaga	960
SEQ_ID_NO_1529_D2	ctgcactgcctgcccagaaagcccgaagaggtggacgacgaggtgttctacagccccgc	960
SEQ_ID_NO_2092_D2	ctgcactgcctgcccagaaagcccgaagaggtggacgacgaggtgttctacagccccaga ***** * ***** ***** ***** ***** ***** *** *	960
SEQ_ID_NO_5	agcctggtgtttcccgaagctgagaataggaagtggacaattatggcagtgatggtcagc	1020
SEQ_ID_NO_1529_D2	agcctggtgtttcccagaggccgagaaccgcaagtggaccatcatggcctgatggtgagc	1020
SEQ_ID_NO_2092_D2	agcctggtgtttcccagaggccgagaacagaaagtggaccatcatggcctgatggtgagc ***** ***** ** ***** * ***** ** ***** ***** *****	1020
SEQ_ID_NO_5	ctgctgactgattattcacctcagctccagaaaccaaagttctgataa	1068
SEQ_ID_NO_1529_D2	ctgctgaccgactacagccccagctgcagaagcccaagttc-----	1062
SEQ_ID_NO_2092_D2	ctgctgaccgactacagccccagctgcagaagcccaagttctag--- ***** ** ** ** ***** ***** ** *****	1065

Alineamiento entre la secuencias de la solicitud SEQ ID NO: 5 y del documento D2 SEQ ID NO: 1529 y 2092

Como es claro del anterior alineamiento, las secuencias reveladas en el documento D2 presenta una diferencia de alrededor del 16% con respecto a la secuencia de SEQ ID NO: 5 reclamada en la presente solicitud, es decir un % de identidad de 84%, esto significa que dicho documento no complementa la deficiencias del documento D1. Aun si el documento D2 menciona *"como dichos polinucleótidos codifican polipéptidos que tienen características estructurales y/o químicas que solucionan problemas reportados previamente para la expresión de las proteínas funcionales"*, no indica que cambios realizar para llegar a exactamente a la materia reclamada en la presente solicitud.

En consecuencia, me permito asegurar que la persona normalmente versada en la materia no llegaría a la materia reclamada en la presente solicitud a partir de los documentos D1 y D2, ya que no tendría motivación alguna para, primero, optimizar la expresión de la proteína en un vector viral AAV2/8 como el del documento D1, y segundo, emplear los polinucleótidos con secuencias optimizadas en codones para la hOTCasa del documento D2.

Ante lo anterior, me permito afirmar que ninguno de los documentos citados por el examinador le quita nivel inventivo a la solicitud.

Adicional a lo anterior, me permito mencionar que el análisis realizado por la examinadora está enmarcado dentro de lo que en el ámbito de las patentes se conoce como *"hindsight"*. Conociendo de antemano la invención, la Señora examinadora claramente está seleccionando partes generales de las enseñanzas contenidas dentro de los documentos D1 y D2, las cuales permiten construir la materia reclamada por el capítulo reivindicatorio de la presente invención, sin tener en cuenta todos los factores (tales como las secuencias recombinantes) determinantes al momento de construir las moléculas reclamadas en la presente invención.

En conclusión, me permito afirmar que es evidente que a partir de los documentos D1 y D2 citados por la examinadora de ninguna forma se puede derivar de forma obvia los vectores recombinantes de la presente solicitud con todas y cada una de sus características técnicas esenciales.

En vista de los argumentos previamente presentados, amablemente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia del capítulo reivindicatorio modificado presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

6. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado, presentado junto con el presente memorial es totalmente claro, conciso y cuenta con pleno soporte en la descripción al reclamar los vectores virales que comprenden las secuencias que codifican la ornitina transcarbamilasa humana (hOTC) modificada, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados, se estableció de manera incontrovertible que los vectores virales que comprenden las secuencias que codifican la ornitina transcarbamilasa humana (hOTC) modificada, las cuales son objeto de la solicitud en estudio, de ninguna manera resultarían evidentes para la persona normalmente versada en la materia a partir de las enseñanzas de los documentos del arte previo citados, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

7. **SOLICITUD DE NUEVO EXAMEN DE PATENTABILIDAD.**

Finalmente, me permito manifestar que es deseo del solicitante requerir a ese Despacho la expedición de un nuevo examen de patentabilidad, lo anterior en caso de que la Señora examinadora no considere suficientes los argumentos y las modificaciones al capítulo reivindicatorio presentados en respuesta al Oficio N° **10627**.

8. Anexo al presente memorial, me permito presentar una copia de:

- Las **páginas 38 a 40** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **19 reivindicaciones**.

9. Adicionalmente, informamos que el respectivo pago por el nuevo Examen de Patentabilidad para la solicitud en referencia se llevó a cabo mediante la plataforma SIPI el día de hoy.

10. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

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

notificacionespatentes@lloredacamacho.com

REIVINDICACIONES

1. Un vector viral recombinante, el cual comprende una secuencia del ácido nucleico que codifica la ornitina transcarbamilasa humana (hOTC) y secuencias de control de la expresión que dirigen la expresión de hOTC en una célula del hígado, en donde la secuencia del ácido nucleico de hOTC que expresa una hOTC funcional comprende la SEQ ID NO: 5 o una secuencia del ácido nucleico 96 a 99.9% idéntica a esta.
2. El vector viral recombinante de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la secuencia del ácido nucleico de hOTC tiene la secuencia de SEQ ID NO: 4.
3. El vector viral recombinante de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la secuencia del ácido nucleico de hOTC tiene la secuencia de SEQ ID NO: 3.
4. El vector viral recombinante de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la secuencia del ácido nucleico de hOTC tiene la secuencia de SEQ ID NO: 5.
5. El vector viral recombinante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la secuencia de ácidos nucleicos de hOTC comprende una secuencia de tránsito heteróloga sustituida por una secuencia de tránsito nativa de SEQ ID NO: 5.
6. El vector viral recombinante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el vector viral se selecciona de un vector del virus adenoasociado (AAV), un vector adenoviral, y un vector lentiviral.
7. El vector viral recombinante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde las secuencias de control de la expresión comprenden un promotor específico del hígado.
8. El vector viral recombinante de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el promotor específico del hígado se selecciona de un promotor de globulina unida a la tiroxina (TBG) o un promotor de la proteína específica de linfocitos 1 (LSP1).

9. El vector viral recombinante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde las secuencias de control de expresión comprenden además uno o más de un intrón, una secuencia de Kozak, una poliA, y un elemento regulador post-transcripcional del virus de la hepatitis de la marmota (WPRE).
10. El vector viral recombinante de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el vector viral es un vector AAV recombinante, que comprende una cápside del AAV que tiene empaquetada en esta una secuencia del ácido nucleico que comprende una secuencia terminal invertida de repetición (ITR) 5', una secuencia ITR 3' y la secuencia de ácido nucleico hOTC.
11. El vector viral recombinante de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la cápside de AAV se selecciona de AAV8, AAV9 y/o AAVrh10.
12. Un virus adenoasociado recombinante (rAAV), que tiene una cápside de AAV y empaquetada en esta un casete de expresión que comprende una secuencia terminal invertida de repetición (ITR) del AAV 5', una secuencia ITR 3', una secuencia de ácido nucleico modificada genéticamente codificante de ornitina transcarbamilasa humana (hOTC) madura, y secuencias de control de la expresión que dirigen la expresión de la hOTC en una célula del hígado, donde dichas secuencias de control de la expresión comprenden un promotor específico del hígado, en donde la secuencia del ácido nucleico del hOTC que expresa un hOTC funcional comprende la SEQ ID NO:5 o una secuencia del ácido nucleico 96 a 99.9% idéntica a esta.
13. El rAAV de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la cápside de AAV se selecciona de AAV8, AAV9 o AAVrh10.
14. El rAAV de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, en la secuencia D y el sitio de resolución terminal en la secuencia ITR 5' se suprimen.
15. El rAAV de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, en donde las ITR en dirección 5' y en dirección 3' son del AAV2.
16. El rAAV de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, en donde la secuencia de ácido nucleico de hOTC tiene la SEQ ID NO: 3.

17. El rAAV de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, en donde la secuencia de ácido nucleico de hOTC tiene la SEQ ID NO: 4.
18. Un vector viral que comprende un gen de hOTC que codifica una ornitina transcarbamilasa quimérica que comprende una ornitina transcarbamilasa humana madura con un péptido de tránsito heteróloga, en donde la secuencia codificante de la ornitina transcarbamilasa humana madura se selecciona de las secuencias del ácido nucleico de SEQ ID NO: 3, 4, o 5.
19. Una composición farmacéutica que comprende un portador y una cantidad eficaz del vector viral recombinante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, el rAAV de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17, y/o el vector viral de acuerdo con la reivindicación 18.