

```
#
#
# Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1
#
#
```

1: Coding_Region_of_Reverse-transcribed_SEQ_ID_NO_1659_D2	100.00	77.21	77.09	77.00	76.90
2: SEQ_ID_NO_1529_D2	77.21	100.00	99.81	97.18	96.99
3: SEQ_ID_NO_9	77.09	99.81	100.00	96.81	97.18
4: SEQ_ID_NO_2092_D2	77.00	97.18	96.81	100.00	99.62
5: SEQ_ID_NO_8	76.90	96.99	97.18	99.62	100.00

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
Coding_Region_of_Reverse-transcribed_SEQ_ID_NO_1659_D2    ATGCTCTTTAACCTCCGCATCCTGTTGAATAACGCTGCGTTCCGAAATGGGCATAACTTC    60
SEQ_ID_NO_1529_D2                                           atgctgttcaacctgcgcatcctgctgaacaacgccgccttccgcaacggccacaacttc    60
SEQ_ID_NO_9                                                  atgctgttcaacctgcgcatcctgctgaacaacgccgccttccgcaacggccacaacttc    60
SEQ_ID_NO_2092_D2                                           atgctgttcaacctgagaatcctgctgaacaacgccgccttcagaaacggccacaacttc    60
SEQ_ID_NO_8                                                  atgctgttcaacctgagaatcctgctgaacaacgccgccttcagaaacggccacaacttc    60
***** ** ***** * ***** ***** ** *** * ** * ** *****

Coding_Region_of_Reverse-transcribed_SEQ_ID_NO_1659_D2    ATGGTACGCAACTTCAGATGCGGCCAGCCACTCCAGAACAAGGTGCAGCTTAAAGGTCGG    120
SEQ_ID_NO_1529_D2                                           atggtgcgcaacttccgctgcgccagcccctgcagaacaaggtgcagctgaagggccgc    120
SEQ_ID_NO_9                                                  atggtgcgcaacttccgctgcgccagcccctgcagaacaaggtgcagctgaagggccgc    120
SEQ_ID_NO_2092_D2                                           atggtgagaaacttcagatgcgccagcccctgcagaacaaggtgcagctgaagggcaga    120
SEQ_ID_NO_8                                                  atggtgagaaacttcagatgcgccagcccctgcagaacaaggtgcagctgaagggcaga    120
***** * ***** * ***** ** ***** ** ***** ** *****

Coding_Region_of_Reverse-transcribed_SEQ_ID_NO_1659_D2    GACCTCCTTACTCTGAAGAACTTACC GGAGAAGAGATCAAGTACATGCTGTGGCTTTCA    180
SEQ_ID_NO_1529_D2                                           gacctgctgacctgaagaacttcaccggcgaggagatcaagtacatgctgtggctgagc    180
SEQ_ID_NO_9                                                  gacctgctgacctgaagaacttcaccggcgaggagatcaagtacatgctgtggctgagc    180
SEQ_ID_NO_2092_D2                                           gacctgctgacctgaagaacttcaccggcgaggagatcaagtacatgctgtggctgagc    180
SEQ_ID_NO_8                                                  gacctgctgacctgaagaacttcaccggcgaggagatcaagtacatgctgtggctgagc    180
***** ** * ***** ***** ** ***** *****

Coding_Region_of_Reverse-transcribed_SEQ_ID_NO_1659_D2    GCGGATTGAAGTTTCGATTAAACAGAGGGGAGAGTATCTTCCCCTCTTGCAAGGGAAG    240
SEQ_ID_NO_1529_D2                                           gccgacctgaagtccgcatcaagcagaagggcgagtagctgcccctgctgcagggcaag    240
SEQ_ID_NO_9                                                  gccgacctgaagtccgcatcaagcagaagggcgagtagctgcccctgctgcagggcaag    240
SEQ_ID_NO_2092_D2                                           gccgacctgaagttcagaatcaagcagaagggcgagtagctgcccctgctgcagggcaag    240
SEQ_ID_NO_8                                                  gccgacctgaagttcagaatcaagcagaagggcgagtagctgcccctgctgcagggcaag    240
** ** ***** * ** * ***** ***** ** ***** *****

Coding_Region_of_Reverse-transcribed_SEQ_ID_NO_1659_D2    TCGCTCGGGATGATCTTCGAGAAGCGCTCGACAAGGACCCGGCTCAGCACCGAAACCGGA    300
```

SEQ_ID_NO_1529_D2	agcctgggcatgatcttcgagaagcgagcaccgcacccgcctgagcaccgagaccggc	300
SEQ_ID_NO_9	agcctgggcatgatcttcgagaagcgagcaccgcacccgcctgagcaccgagaccggc	300
SEQ_ID_NO_2092_D2	agcctgggcatgatcttcgagaagcgagcaccgcacccgcctgagcaccgagaccggc	300
SEQ_ID_NO_8	agcctgggcatgatcttcgagaagcgagcaccgcacccgcctgagcaccgagaccggc	300

Coding_Region_of_Reverse-transcribed_SEQ_ID_NO_1659_D2	TTTGGCTGTGGGAGGGACACCGTGTCTTCTACGACGCAAGACATTCACTTGGGAGTG	360
SEQ_ID_NO_1529_D2	ttcgccctgctggggggccaccctgcttcctgaccacccaggacatccacctgggctg	360
SEQ_ID_NO_9	ctggccctgctggggggccaccctgcttcctgaccacccaggacatccacctgggctg	360
SEQ_ID_NO_2092_D2	ttcgccctgctggggggccaccctgcttcctgaccacccaggacatccacctgggctg	360
SEQ_ID_NO_8	ctggccctgctggggggccaccctgcttcctgaccacccaggacatccacctgggctg	360

Coding_Region_of_Reverse-transcribed_SEQ_ID_NO_1659_D2	AATGAGTCGTTGACAGACACTGCCAGAGTCCTTTCATCGATGGCCGATGCGGTGCTTGCG	420
SEQ_ID_NO_1529_D2	aacgagagcctgaccgacaccgcccgcgtgctgagcagcatggccgacgcccgtgctggcc	420
SEQ_ID_NO_9	aacgagagcctgaccgacaccgcccgcgtgctgagcagcatggccgacgcccgtgctggcc	420
SEQ_ID_NO_2092_D2	aacgagagcctgaccgacaccgcccgcgtgctgagcagcatggccgacgcccgtgctggcc	420
SEQ_ID_NO_8	aacgagagcctgaccgacaccgcccgcgtgctgagcagcatggccgacgcccgtgctggcc	420

Coding_Region_of_Reverse-transcribed_SEQ_ID_NO_1659_D2	AGGGTCTACAAACAGTCGGATCTTGACACACTGGCCAAGGAAGCCTCGATCCCGATCATT	480
SEQ_ID_NO_1529_D2	cgctgtacaagcagagcgacctggacaccctggccaaggaggccagcatccccatcatc	480
SEQ_ID_NO_9	cgctgtacaagcagagcgacctggacaccctggccaaggaggccagcatccccatcatc	480
SEQ_ID_NO_2092_D2	agagtgtacaagcagagcgacctggacaccctggccaaggaggccagcatccccatcatc	480
SEQ_ID_NO_8	agagtgtacaagcagagcgacctggacaccctggccaaggaggccagcatccccatcatc	480

Coding_Region_of_Reverse-transcribed_SEQ_ID_NO_1659_D2	AACGGGCTCTCGGATTTGTACCACCCAATCCAGATCTTGGCGGATTATCTTACATTGCAA	540
SEQ_ID_NO_1529_D2	aacggcctgagcgacctgtaccacccatccagatcctggccgactacctgacctgcag	540
SEQ_ID_NO_9	aacggcctgagcgacctgtaccacccatccagatcctggccgactacctgacctgcag	540
SEQ_ID_NO_2092_D2	aacggcctgagcgacctgtaccacccatccagatcctggccgactacctgacctgcag	540
SEQ_ID_NO_8	aacggcctgagcgacctgtaccacccatccagatcctggccgactacctgacctgcag	540

Coding_Region_of_Reverse-transcribed_SEQ_ID_NO_1659_D2	GAGCATTATTCCTCCCTCAAGGGGCTGACTCTCAGCTGGATTGGTGACGGAAATAACATC	600
SEQ_ID_NO_1529_D2	gagcactacagcagcctgaagggcctgaccctgagctggatcggcgacggcaacaacatc	600
SEQ_ID_NO_9	gagcactacagcagcctgaagggcctgaccctgagctggatcggcgacggcaacaacatc	600
SEQ_ID_NO_2092_D2	gagcactacagcagcctgaagggcctgaccctgagctggatcggcgacggcaacaacatc	600
SEQ_ID_NO_8	gagcactacagcagcctgaagggcctgaccctgagctggatcggcgacggcaacaacatc	600

Coding_Region_of_Reverse-transcribed_SEQ_ID_NO_1659_D2	CTCCATTCAATCATGATGAGCGCAGCGAAATTCGGAATGCACCTCCAAGCGGCCACGCCC	660
SEQ_ID_NO_1529_D2	ctgcacagcatcatgatgagcgccgccaagttcggcatgcacctgcaggccgcccaccccc	660
SEQ_ID_NO_9	ctgcacagcatcatgatgagcgccgccaagttcggcatgcacctgcaggccgcccaccccc	660
SEQ_ID_NO_2092_D2	ctgcacagcatcatgatgagcgccgccaagttcggcatgcacctgcaggccgcccaccccc	660
SEQ_ID_NO_8	ctgcacagcatcatgatgagcgccgccaagttcggcatgcacctgcaggccgcccaccccc	660

Coding_Region_of_Reverse-transcribed_SEQ_ID_NO_1659_D2	AAAGGTTATGAACCTGATGCGAGCGTAACATAACTCGCGGAGCAGTATGCAAAGGAAAT	720
SEQ_ID_NO_1529_D2	aagggctacgagcccgcagccagcgtgaccaagctggccgagcagtagccaaggagaaac	720
SEQ_ID_NO_9	aagggctacgagcccgcagccagcgtgaccaagctggccgagcagtagccaaggagaaac	720

SEQ_ID_NO_2092_D2	aagggtctacgagcccgacgccagctgaccaagctggccgagcagtagccaaggagaaac	720
SEQ_ID_NO_8	aagggtctacgagcccgacgccagctgaccaagctggccgagcagtagccaaggagaaac	720
	*** ** ** ** **	
Coding_Region_of_Reverse-transcribed_SEQ_ID_NO_1659_D2	GGCACGAAACTCTTGCTCACAAATGACCCCTTGGAGGCAGCACACGGTGGTAAATGTCTG	780
SEQ_ID_NO_1529_D2	ggcaccaagctgctgctgaccaacgaccccttgaggccgcccacggcggaacagtgtctg	780
SEQ_ID_NO_9	ggcaccaagctgctgctgaccaacgaccccttgaggccgcccacggcggaacagtgtctg	780
SEQ_ID_NO_2092_D2	ggcaccaagctgctgctgaccaacgaccccttgaggccgcccacggcggaacagtgtctg	780
SEQ_ID_NO_8	ggcaccaagctgctgctgaccaacgaccccttgaggccgcccacggcggaacagtgtctg	780
	***** ** ** **	
Coding_Region_of_Reverse-transcribed_SEQ_ID_NO_1659_D2	ATTACAGACACATGGATCTCCATGGGGCAGGAGGAGGAGAAAAAGAAAAGACTTCAGGCA	840
SEQ_ID_NO_1529_D2	atcacccgacacctggatcagcatgggccaggaggaggagaagaagaagcgctgcaggcc	840
SEQ_ID_NO_9	atcacccgacacctggatcagcatgggccaggaggaggagaagaagaagcgctgcaggcc	840
SEQ_ID_NO_2092_D2	atcacccgacacctggatcagcatgggccaggaggaggagaagaagaagagactgcaggcc	840
SEQ_ID_NO_8	atcacccgacacctggatcagcatgggccaggaggaggagaagaagaagagactgcaggcc	840
	** ** ***** **	
Coding_Region_of_Reverse-transcribed_SEQ_ID_NO_1659_D2	TTTCAGGGATACCAAGTAAACGATGAAAACGGCGAAGGTCGCCCTCAGACTGGACTTTC	900
SEQ_ID_NO_1529_D2	ttccagggctaccaggtgaccatgaagaccgccaaggtggccgcccagcagctggaccttc	900
SEQ_ID_NO_9	ttccagggctaccaggtgaccatgaagaccgccaaggtggccgcccagcagctggaccttc	900
SEQ_ID_NO_2092_D2	ttccagggctaccaggtgaccatgaagaccgccaaggtggccgcccagcagctggaccttc	900
SEQ_ID_NO_8	ttccagggctaccaggtgaccatgaagaccgccaaggtggccgcccagcagctggaccttc	900
	** ***** **	
Coding_Region_of_Reverse-transcribed_SEQ_ID_NO_1659_D2	CTCCATTGCCTGCCGAGGAAGCCGGAAGAAGTCGATGATGAGGTGTTTTACAGCCCCCGA	960
SEQ_ID_NO_1529_D2	ctgcactgcctgccccgcaagcccgaggaggtggacgacgaggtgttctacagccccgc	960
SEQ_ID_NO_9	ctgcactgcctgccccgcaagcccgaggaggtggacgacgaggtgttctacagccccgc	960
SEQ_ID_NO_2092_D2	ctgcactgcctgcccagaaagcccgaggaggtggacgacgaggtgttctacagcccaga	960
SEQ_ID_NO_8	ctgcactgcctgcccagaaagcccgaggaggtggacgacgaggtgttctacagcccaga	960
	** ** ***** *	
Coding_Region_of_Reverse-transcribed_SEQ_ID_NO_1659_D2	TCCCTGGTGTTCCCTGAAGCCGAAATCGGAAGTGGACAATTATGGCAGTGATGGTGTCC	1020
SEQ_ID_NO_1529_D2	agcctggtgttccccgaggccgagaaccgcaagtggaccatcatggccgtgatggtgagc	1020
SEQ_ID_NO_9	agcctggtgttccccgaggccgagaaccgcaagtggaccatcatggccgtgatggtgagc	1020
SEQ_ID_NO_2092_D2	agcctggtgttccccgaggccgagaacagaaagtggaccatcatggccgtgatggtgagc	1020
SEQ_ID_NO_8	agcctggtgttccccgaggccgagaacagaaagtggaccatcatggccgtgatggtgagc	1020
	***** ** ** *	
Coding_Region_of_Reverse-transcribed_SEQ_ID_NO_1659_D2	CTTCTTACGGACTACTCGCCCCAGCTGCAAAAACCGAAATTCTAA	1065
SEQ_ID_NO_1529_D2	ctgctgaccgactacagccccagctgcagaagcccaagtctc---	1062
SEQ_ID_NO_9	ctgctgaccgactacagccccagctgcagaagcccaagtctcga	1065
SEQ_ID_NO_2092_D2	ctgctgaccgactacagccccagctgcagaagcccaagtctcga	1065
SEQ_ID_NO_8	ctgctgaccgactacagccccagctgcagaagcccaagtctcga	1065
	** ** ** ***** **	

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 es menos del 80% idéntica a la secuencia de hOTC de tipo salvaje sobre la secuencia madura o hOTC de longitud completa de SEQ ID NO:1; en donde dicha secuencia del ácido nucleico de hOTC 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 hOTC es una ornitina transcarbamilasa (OTC) quimérica que 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, es menos del 80% idéntica a la secuencia de hOTC de tipo salvaje sobre la hOTC madura de SEQ ID NO:1, y 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 una secuencia 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.

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 notificado por fijación en línea el 12 de abril de 2018 y a mi solicitud de plazo del 6 de julio del 2018.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por la Señora Examinadora en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **4214** en relación con la claridad del capítulo reivindicatorio y el nivel inventivo de la invención, me permito dirigir su atención a los siguientes 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.**

En primer lugar, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que remplace 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 del capítulo descriptivo.

Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- Se modificó la redacción de la **reivindicación 1** actualmente presentada a fin de reclamar un vector viral recombinante. Adicionalmente se eliminó la expresión “*se selecciona de la secuencia del ácido nucleico que*” con el fin de dar mayor claridad a la materia reclamada.
- Se eliminaron toda referencia a las SEQ ID NO: 8 y 9 en las **reivindicaciones 1, 4, 5, 12 y 19** actualmente presentadas.
- Se eliminaron las expresiones “*al menos*” y “*aproximadamente* en las **reivindicaciones 1, 10, 12, 15 y 19** actualmente presentadas” con el fin de dar mayor claridad a la materia reclamada.
- Se especificó el sentido de las ITRs reclamados en las **reivindicaciones 10, 12 y 14** actualmente presentadas.
- Se reemplazó el término “*hOTC sintética*” por “*hOTC*” en las **reivindicaciones 1 y 12** actualmente presentadas, con el objetivo de dar mayor claridad a la materia reclamada.
- Se reemplazó la referencia a “*hOTCasa*” por “*secuencia de ácido nucleico hOTC*” en las **reivindicaciones 10 y 18** actualmente presentadas, a fin de dar mayor claridad y consistencia a las expresiones empleadas para definir la materia reclamada.
- Se eliminó la **reivindicación 14** del capítulo reivindicatorio actualmente presentado.
- Se cambió el orden de enumeración y dependencia de las **reivindicaciones 15 a 20** del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, de tal forma que en el capítulo reivindicatorio modificado corresponden a las **reivindicaciones 14 a 19**.

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 del objeto de la presente solicitud, y cuentan con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

3.2. **Claridad del capítulo reivindicatorio.**

Con respecto a la claridad y la concisión del capítulo reivindicatorio, la Examinadora afirma lo siguiente:

- *“Las reivindicaciones 1 y 12 no son claras ya que se encabezan como: ‘una composición que comprende un vector adenoviral (...)’ o ‘un virus adenoasociado recombinante (rAVV) (...)’, que se caracterizan por su secuencia de ácido nucleico recombinante que codifica una enzima Ornitina Transcarbamilasa Humana (hOTCasa), sin embargo se pretende caracterizar dicha composición o dicho rAVV mediante las expresiones: ‘es menos del 80% idéntica a la secuencia de hOTC de tipo salvaje (...) SEQ ID NO: 1’, ‘se selecciona de la secuencia (...) SEQ ID NO: 5 o una secuencia de ácido nucleico al menos 96% a 99% idéntica a esta (...)’ o ‘seleccionada de SEQ ID NO: 9, o una secuencia del ácido nucleico al menos 96 a 99% idéntica a esta’ que son imprecisas ya que no refieren la estructura exacta del ADN característica del virus adenoasociado recombinante (rAVV), sino que emplean términos relativos como lo son los porcentajes de identidad o la expresión ‘al menos’ para referirse a dicha característica técnica esencial; dichas expresiones evitan definir de manera precisa el objeto reivindicado e impiden distinguirlo de lo divulgado en el estado de la técnica.”*

Con respecto a esta objeción, amablemente me permito señalar en primer lugar que la expresión “al menos” fue eliminada de las reivindicaciones objetadas con el fin de dar mayor claridad a la materia reclamada. Asimismo, la referencia a una composición que comprende el vector adenoviral también fue eliminada de la reivindicación 1.

Ahora, con respecto a las referencias a las secuencias de control de la expresión, así como a los porcentajes de identidad, atentamente me permito afirmar que los mismo son ampliamente conocidos por la persona versada en la materia al ser interpretados en el ámbito de secuencias codificantes de ácidos nucleicos.

En este orden de ideas, me permito indicar que las reivindicaciones presentadas describen una secuencia de codificación de hOTC que comprende la SEQ ID NO: 5 o una secuencia de ácido nucleico de 96 a 99.9% idéntica a la misma, de la cual la persona versada en la técnica cuenta con acceso a la SEQ ID NO: 5, programas de alineación adecuados para calcular el porcentaje de identidad entre una secuencia y SEQ ID NO: 5, secuencias de aminoácidos de un hOTC funcional, código genérico estándar que muestra la correspondencia de la secuencia de ácido nucleico y la secuencia de aminoácidos codificada, junto con sus conocimientos en biología molecular y técnicas de ingeniería genética para la síntesis/generación de dicha secuencia codificante, así como el método de producción de partículas de AAV. Por favor encuentre el sustento para esta información, por ejemplo, en los párrafos [00037], [00038], [00078], [00039] y [00052] de la solicitud presentada en PCT, así como en los documentos allí citados.

Con base en lo anteriormente descrito, es claro que la persona versada en la materia entendería la terminología empleada para definir la materia reclamada por el capítulo reivindicatorio modificado, presentado junto con este memorial, por lo que amablemente solicito que se reconsidere esta objeción.

- *"La reivindicación 2 a 5 y 17 a 19 no son claras ya que pretenden caracterizar el vector adenoviral mediante la secuencia de nucleótidos que codifica la enzima hOTC modificada genéticamente, sin embargo no refieren todos los componentes que permiten caracterizar el ADN del vector adenoviral, como lo son 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."*

Al respecto de esta objeción y tal como se aprecia en las enseñanzas de la descripción, las secuencias de control de la expresión son contiguas al gen de interés que actúa *en trans* o a una distancia determinada para controlar el gen de interés. Dicha secuencia puede comprender una secuencia promotora, potenciadora, intrón, secuencia poliA, secuencia consenso Kozak y secuencia del elemento regulador regulatorio postranscripcional (WPRE) del virus de la viruela de la marmota (WHP), los cuales se encuentran apropiadamente sustentado. Las características de una variedad de secuencias de control de la expresión son bien conocidas en el estado de la técnica como, por ejemplo, en los párrafos [00045] - [00047] y [00052] de la solicitud PCT; línea 55, página 15, a línea 55, página 16, del documento EP 1310571A2; línea 27, página 12, a línea 29, página 13, de WO 98/09657; línea 11, página 20, a la línea 14 del documento WO 2013/049493; y la línea 1, página 19, a la línea 11, página 12 del documento WO 2006/110689.

Por lo tanto, una persona versada en la materia no tendría dificultades para elegir una secuencia de control de expresión adecuada al practicar la invención reivindicada sin experimentos indebidos. El hecho de delimitar un conjunto específico de secuencias de control de la expresión es innecesario para definir la reivindicación y limitaría indebidamente el alcance de la presente invención.

Por lo tanto, teniendo en cuenta todo lo anteriormente mencionado, amablemente solicito que se reconsidere la objeción a este respecto.

- *"La reivindicación 10 no es clara ya que menciona que el vector viral recombinante comprende 'al menos' una secuencia ITR, sin embargo en los ejemplos divulgados solo existe un vector viral AAV8 que comprende dos secuencias IRT 5' y 3' (Ej. 4,*

Pár. 31). Se sugiere al solicitante eliminar los términos imprecisos que impidan establecer la estructura exacta del vector viral reivindicado.”

En relación con esta objeción, atentamente me remito a las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio, las cuales muestran que ahora se especifican las secuencias IRT como IRT 5' e IRT 3', siguiendo la sugerencia de la Examinadora. Por lo tanto, amablemente solicito que se dé la objeción a este respecto.

Con base en los argumentos anteriormente proporcionados, me permito señalar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con el este memorial supera completamente las objeciones de claridad y concisión de la Señora Examinadora y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **ANÁLISIS DEL NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, la Señora Examinadora afirma que la materia reclamada en la reivindicación 1 y sus dependientes carecerían de altura inventiva con respecto a las enseñanzas del documento **“Sustained Correction of OTC Deficiency in Spf ash mice Using Optimized Selfcomplementary AAV2/8 Vectors” (D1) y US20130259924 (D2).**

En conexión con lo anterior, la Examinadora asegura que el documento D1 es el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una composición para inyección intravenosa que comprende un vector viral AAV2/8 que comprende el ADNc del gen OTC murino conducido por el promotor TBG de células de hígado.

Teniendo en cuenta lo anterior, la Examinadora asegura que la diferencia entre la presente invención y la composición de D1 consiste en que el ácido nucleico de la invención codifica la ornitina transcarbamilasa humana (hOTCasa) y se selecciona de la SEQ ID NO: 5 o 9 o de una secuencia con al menos 96% a 99% de identidad con dichas secuencias, sin que se evidencie un efecto técnico asociado a las variantes de identidad de las secuencias con las SEQ ID NO 5 o 9.

Por otro lado, la Examinadora indica que el documento D2 enseña una composición farmacéutica que comprende un polinucleótido aislado que codifica un polipéptido de interés en donde el polipéptido de interés comprende marcos de lectura abiertos optimizados y puede comprender secuencias para la Ornitina Transcarbamilasa, las cuales tienen una identidad del 96,99% con las secuencias 8 y 9 de la presente solicitud. Además, menciona que D2 enseña que dichos polinucleótidos codifican polipéptidos con

características que solucionan problemas reportados previamente para la expresión de proteínas funcionales.

En este sentido, la Examinadora concluye que la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría las secuencias optimizadas de la hOTCasa, descritas en las composiciones del documento D2, en un vector AAV2/8 como el divulgado en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud, por lo cual se considera obvia. De igual forma, la Señora Examinadora afirma que, en vista que las reivindicaciones 2 a 20 no divulgan características adicionales que sean inventivas, dichas reivindicaciones tampoco se consideran inventivas.

Frente a los anteriores señalamientos de la Examinadora, me permito señalar que las enseñanzas de dichos documentos, solos o en combinación, de ninguna manera anticipan o sugieren de manera obvia vectores virales que comprenden secuencias codificantes de hOTC modificadas genéticamente útiles en el tratamiento de la hiperamonemia, reclamados en la presente solicitud de patente, **con todas y cada una de sus características técnicas esenciales, tal y como se reclaman en el capítulo reivindicatorio modificado que se presenta junto con este memorial.**

En este sentido y tal como lo mencionó la examinadora, el documento D1 no sugiere o enseña las SEQ ID NO: 5 o 9 como secuencia codificante de hOTC.

Sin embargo y con relación a D2, me permito señalar que dicho documento proporciona 665 polipéptidos de interés y 95 secuencias marco de lectura abierto optimizadas para OTC. En este sentido e incluso si la persona versada en la materia considerara combinar las enseñanzas de D2 con las de D1 para llegar a la materia de la reivindicación 1, es evidente que la elección de un potencial candidato para llegar a la materia de la presente invención sería una tarea difícil considerando el gran número de posibilidades que el documento D2 aporta.

En relación con esto y considerando las observaciones de la examinadora, me permito amablemente señalar que, luego de una revisión exhaustiva del documento D2, solo se encontró la SEQ ID NO: 1659 como única secuencia de transcripción optimizada para OTC. Subsecuentemente, el solicitante ha tomado la secuencia de ARN mostrada en la SEQ ID NO: 1659, la ha transcrito de forma inversa a una secuencia de codificación de ADN a través de una herramienta en línea (<http://www.attotron.com/cybertory/analysis/trans.htm>), ha eliminado las secuencias antes del codón de inicio y después del codón de terminación, y ha alineado la secuencia resultante con las SEQ ID NOs: 8 y 9 de la presente invención, así como las SEQ ID NOs: 1529 y 2092 mostradas en D2 a través de <https://www.ebi.ac.uk/Tools/msa/clustalo/> con una configuración predeterminada para el alineamiento del ADN. El resultado de este análisis, el cual encuentra adjunto en su totalidad con el presente memorial, establece

que la secuencia de codificación de ADN correspondiente a SEQ ID NO: 1659 solo muestra una **identidad de aproximadamente el 77%** con las SEQ ID NOs: 8 y 9 o con las SEQ ID NOs: 1529 y 2092 de D2.

Con base en lo anteriormente argumentado, es claro que la persona versada en la materia de ninguna manera se vería inclinada a tomar algunas de las secuencias divulgadas en D2, ni siquiera las SEQ ID NO: 1529 o 2092, que como se probó no tienen un porcentaje de identidad significativamente alto con las secuencias reclamadas, junto con las enseñanzas de D1, con el objetivo de llegar con esto a las enseñanzas de la presente invención.

No obstante, con el fin de avanzar con la aceptación de la presente solicitud, me permito aclarar que, tal como se menciona en el numeral 3.1 del presente memorial, cualquier referencia a las secuencias SEQ ID NO: 8 y 9 han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio. En este sentido, el vector viral recombinante está caracterizada porque la secuencia del ácido nucleico de hOTC comprende la SEQ ID NO: 5 o una secuencia entre el 96 y el 99,9% idéntica a la misma.

Por lo tanto, la materia reclamada por el capítulo reivindicatorio modificado, al no hacer alusión a las SEQ ID NO: 8 o 9, en la opinión de la examinadora, no debería verse afectado por el documento D2, por lo que la persona versada en la materia no combinaría las enseñanzas de D1 y D2 a fin de llegar al objeto del capítulo reivindicatorio modificado.

En consecuencia, 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.

5. **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 Examinadora no considere suficientes los argumentos y las modificaciones al capítulo reivindicatorio presentados en respuesta al **Oficio N° 4214**.

6. **CONCLUSIÓN.**

De conformidad con las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar vectores virales que comprenden

secuencias codificantes de hOTC modificadas genéticamente útiles en el tratamiento de la hiperamonemia y que, teniendo en cuenta los argumentos técnicos proporcionados en el presente escrito, es evidente que los documentos del arte previo señalados por ese Despacho en el Concepto Técnico en cuestión de ninguna manera pueden afectar el nivel inventivo de los vectores revelados en la solicitud de patente en cuestión.

7. Anexo me permito presentar:

- 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** y que reemplaza al documento presentado actualmente ante ese Despacho; y
- Documento adjunto de alineamientos de secuencias, tal como se mencionó en el numeral 4 del presente memorial.

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

9. 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