

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 18133 de 16 de octubre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0011813

Señores
VRIJE UNIVERSITEIT BRUSSEL

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “ELEMENTOS Y MÉTODOS DE REGULACIÓN DE ÁCIDOS NUCLEICOS ESPECÍFICOS DE MÚSCULO Y USO DE LOS MISMOS”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2021/053945.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 18 de febrero de 2021.

PRIORIDAD: EP 20158057.8 18 de febrero de 2020.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 23 de febrero de 2023 bajo el número NC2023/0001998, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de mejorar la eficacia y la seguridad de la terapia génica dirigida a tejidos para la distrofia muscular de la cintura escapular tipo 2E (LGMD2E), el desarrollo de vectores de terapia génica más robustos que permitan una expresión específica alta y generalizada del músculo esquelético y de corazón, del diafragma y del músculo liso, preferentemente la expresión del transgén terapéutico de β -sarcoglicano (β -SG) en el musculo del diafragma, esquelético y de corazón, a dosis del vector más bajas y más seguras.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un elemento recombinante regulador de ácido nucleico para mejorar la expresión génica específica del músculo, que comprende al menos dos elementos reguladores específicos del diafragma seleccionados de: (i) elemento regulador que consta de la secuencia de nucleótidos SEQ ID NO: 2 (Dph-CRE02) o un fragmento funcional del mismo, (ii) elemento regulador que consiste en la secuencia de nucleótidos SEQ ID NO: 3 (Dph-CRE04) o un fragmento funcional del mismo, y (iii) un elemento regulador que consiste en la secuencia de nucleótidos establecida en SEQ ID NO: 4 (Dph-CRE06) o un fragmento funcional del mismo; y un elemento regulador específico del músculo esquelético y de corazón que consta de la secuencia de nucleótidos expuesta en SEQ ID NO: 1 (CSk-SH5) o un fragmento funcional de la misma.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado bajo el radicado N° NC2022/0011813 el 23 de febrero de 2023.

4. De la solicitud de patente

Oficio N° 18133 de 16 de octubre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0011813

4.1. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que,

La reivindicación 1 no es clara y no tiene sustento porque no es posible establecer el alcance de la protección, ya que reivindica un elemento regulador que comprende *"al menos dos elementos reguladores específicos del diafragma (...)"* seleccionados de una lista que incluye las secuencias SEQ ID NO: 2 (Dph-CRE02), SEQ ID NO: 3 (Dph-CRE02), SEQ ID NO: 4 (Dph-CRE06), o sus fragmentos funcionales, esta característica esencial es ambigua y da lugar al menos dos interpretaciones plausibles y técnicamente distintas: (i) podría entenderse que se reclama una combinación de al menos dos secuencias diferentes extraídas de la lista mencionada, por ejemplo, la SEQ ID NO: 2 (Dph-CRE02) a la SEQ ID NO: 3 (Dph-CRE02), (ii) por su parte, la expresión *"seleccionados de"* permite la interpretación que se está reclamando la presencia de al menos dos copias de un mismo elemento regulador tomado de la lista, por ejemplo, dos o más copias de la SEQ ID NO: 2 (Dph-CRE02) o su fragmento funcional. Se sugiere definir el objeto de la invención de manera suficientemente clara y completa o bien, enumerar explícitamente las combinaciones específicas que se pretenden reclamar.

La reivindicación 2 no es clara, porque su redacción no permite establecer las relación lógica con los componentes (a), (b), (c1), (c2) y (c3), ya que no especifica de manera inequívoca si el elemento (a) el regulador específico del diafragma de la SEQ ID NO: 4 (Dph-CRE06) es un componente obligatorio e independiente que debe estar presente en todas las alternativas posibles, o si por el contrario, las opciones del regulador específico del diafragma c1, c2 y c3 incluyen o sustituyen al elemento (a). Por consiguiente, se puede inferir lo siguiente: (i) el elemento (a) es obligatorio y debe sumarse a cualquiera de las tres opciones de (c) bajo esta tesis, la reivindicación cubriría, por ejemplo, la combinación de (a) SEQ ID NO: 4 (Dph-CRE06) y (b) SEQ ID NO: 1 (CSK-SH5) y (c1) SEQ ID NO: 2 (Dph-CRE02). Lo que implicaría la presencia de al menos dos, y potencialmente tres, elementos reguladores del diafragma. Además, se le reitera que, no es claro si las opciones (c1, c2, c3) son alternativas excluyentes al elemento (a). Hacer las aclaraciones necesarias.

La reivindicación 6 no es clara y no tiene sustento, porque no especifica la identidad ni las características del *"promotor"* y del *"transgén"* más allá de una referencia genérica con la expresión *"transgén con codones optimizados"*, así las cosas, no se delimita el objeto de la invención de manera precisa, lo que dificulta determinar su alcance técnico y no es posible distinguir claramente la invención del estado de la técnica. Al omitir las características esenciales, como la naturaleza del promotor (que es fundamental para la expresión génica) y la secuencia específica del transgén, se supera el alcance divulgado en la descripción. Se sugiere definir las mencionadas características técnicas esenciales del casete de expresión.

Las reivindicaciones 1, 2, 6, 7, 8, 9, 10 y 12 no son claras porque comprenden términos imprecisos como *"preferiblemente"* y *"al menos"* por lo cual, no se distingue la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlos por términos precisos o rangos concretos.

Oficio N° 18133 de 16 de octubre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0011813

La reivindicación 12 no es clara porque el método no define los parámetros experimentales críticos, del protocolo específico para "introducir" el casete en las células musculares, las condiciones para uso efectivo de los vectores virales, y no permite delimitar el alcance de la protección e imposibilita su reproducción, en ese sentido al ser un método in vitro es pertinente definir razonablemente las líneas celulares utilizadas, por lo tanto, se sugiere incluir las características esenciales y técnicas que lo definen.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

4.2. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Toda vez que, la descripción no divulga con suficiencia las modalidades del elemento regulador recombinante de ácido nucleico, para mejor la expresión génica específica del músculo que comprende al menos dos elementos reguladores específicos del diafragma seleccionados de una lista que incluye las secuencias SEQ ID NO: 2 (Dph-CRE02), SEQ ID NO: 3 (Dph-CRE02), SEQ ID NO: 4 (Dph-CRE06), o sus fragmentos funcionales, porque no es claro si hace referencia a la presencia de menos dos secuencias diferentes extraídas de la lista mencionada, por ejemplo, la SEQ ID NO: 2 (Dph-CRE02) a la SEQ ID NO: 3 (Dph-CRE02), o la presencia de al menos dos copias de un mismo elemento regulador tomado de la lista, por ejemplo, dos o más copias de la SEQ ID NO: 2 (Dph-CRE02) o su fragmento funcional y una persona capacitada en la materia no puede determinar con certeza cuál de estas interpretaciones define el objeto de la invención y reproducirlo.

Además, no se divulga con suficiencia el casete, como las características esenciales la identidad del "promotor" y del "transgén", y tan solo se hace una referencia del transgén con codones optimizados, así las cosas, no se caracteriza el objeto de la invención de manera precisa. Al omitir las características esenciales, una persona experta en la materia no podría inferir sin que implique una labor de experimentación adicional, la estructura del casete de expresión y del elemento regulador recombinante de ácido nucleico objeto de la invención.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 18 de febrero de 2020, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2018/178067	"Diaphragm-specific nucleic acid regulatory elements and methods and use thereof"	04 de octubre de 2018
D2	WO2015/110449	"Muscle-specific nucleic acid regulatory elements and methods and use thereof"	30 de julio de 2015



Oficio N° 18133 de 16 de octubre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0011813

D1¹ divulga elementos reguladores de ácidos nucleicos capaces de potenciar la expresión génica específica del diafragma, en particular la expresión en el diafragma como tal o en combinación con la expresión en el músculo cardíaco y/o esquelético, así como a métodos que emplean estos elementos reguladores y sus usos (Resumen)

D2² divulga elementos reguladores de ácidos nucleicos capaces de potenciar la expresión génica muscular específica, a métodos que emplean estos elementos reguladores y a su uso. La invención también abarca casetes de expresión, vectores y composiciones farmacéuticas que contienen estos elementos reguladores (Pág. 1, Lins 4 a 9).

Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

5.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2023/0001998 del 23 de febrero de 2023) se refiere a: “Un elemento regulador de ácido nucleico para mejorar la expresión génica específica del músculo que comprende (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un elemento regulador de ácido nucleico para mejorar la expresión génica específica del músculo que comprende	Elemento regulador de ácido nucleico que, que comprende la secuencia definida por la SEQ ID NO: 4 (Reiv. 1)	Un elemento regulador de ácido nucleico para potenciar la expresión génica específica del músculo, que comprende (Reiv. 1)
al menos dos elementos reguladores específicos del diafragma seleccionados de un elemento regulador específico del diafragma que consta de la secuencia de nucleótidos establecida en SEQ ID NO: 2 (por ejemplo, Dph-CRE02) o un fragmento funcional del mismo, un elemento regulador específico del diafragma que consiste en la secuencia de nucleótidos establecida en SEQ ID NO: 3 (por ejemplo, Dph-CRE04) o un fragmento funcional del mismo, y un regulador específico del diafragma que consiste en la secuencia de nucleótidos establecida en SEQ ID NO: 4 (por	CRE del diafragma (Dph-CRE), que son particularmente relevantes para aumentar la expresión en el diafragma, el músculo esquelético y el tejido cardíaco. En particular, Dph-CRE02, Dph-CRE04, Dph-CRE58, Dph-CRE59, Dph-CRE60, Dph-CRE64, Dph-CRE06, Dph-CRE21, Dph-CRE41 y Dph-CRE18 (Pág. 3, Lins. 1 a 3, 9 a 19, Tabla 3 y Fig. 5)	una secuencia seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13 (Reiv. 1)

¹ <https://patents.google.com/patent/WO2018178067A1/en?q=WO2018178067A1>
² <https://patents.google.com/patent/WO2015110449A1/en?q=WO2015110449>



Oficio N° 18133 de 16 de octubre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0011813

ejemplo, Dph-CRE06) o un fragmento funcional del mismo; y		
un elemento regulador específico del músculo esquelético y de corazón que consta de la secuencia de nucleótidos expuesta en SEQ ID NO: 1 (por ejemplo, CSk-SH5) o un fragmento funcional de la misma.	se combinan con el CRE específico de músculo Sk-SH4 (SEQ ID NO: 121). (Pág. 3, Lins. 1 a 3, 9 a 19, Tabla 3 y Fig. 5)	Secuencias de nucleótidos de los elementos reguladores específicos del músculo cardíaco y esquelético CSk-SH1 (A, SEQ ID NO: 1), CSk-SH2 (B, SEQ ID NO: 2), CSk-SH3 (C, SEQ ID NO: 3), CSk-SH4 (D, SEQ ID NO: 4), CSk-SH5 (E, SEQ ID NO: 5) (Fig. 2)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga elementos reguladores cis del diafragma capaces aumentar la expresión en el diafragma y en el músculo esquelético, para el tratamiento de enfermedades que requieren una regulación positiva de la expresión del transgén en diafragma y músculo esquelético, y una menor expresión en corazón. Así como una realización específica donde Dph-CRE02 se combina con el CRE específico de músculo Sk-SH4 (Reivs. 1 a 2, Pág. 3, 9 a 19, Tabla 3, Fig. 5.). También se hace especial énfasis en que el documento divulga secuencias (SEQ ID NO:1-89, Pág. 5, Lins. 1 a 14) que son 100% idénticas a los elementos reivindicados Dph-CRE02 con la SEQ ID NO: 2 corresponde a la SEQ ID NO: 2 de la solicitud (ver alineamiento 1), Dph-CRE04 con la SEQ ID NO: 4 corresponde a la SEQ ID NO: 3 de la solicitud (ver alineamiento 2), Dph-CRE06 con la SEQ ID NO: 6 corresponde a la SEQ ID NO: 4 de la solicitud (ver alineamiento 4) y el elemento regulador específico del músculo esquelético y de corazón CSk-SH5 con la SEQ ID NO: 122 corresponde con la SEQ ID NO: 1 de la solicitud (ver alineamiento 4).

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

W02021165353A1_2	GACAGGTGCGGTTCCCGGAGCGCAGGCGCACACATGCACCCACCGGCGAACGCGGTGACC	60
W02018178067A1_2	GACAGGTGCGGTTCCCGGAGCGCAGGCGCACACATGCACCCACCGGCGAACGCGGTGACC	60

W02021165353A1_2	CTCGCCCCACCCATCCCCCTCCGGCGGGCAACTGGGTCGGGTCAGGAGGGGCAACCCGCG	120
W02018178067A1_2	CTCGCCCCACCCATCCCCCTCCGGCGGGCAACTGGGTCGGGTCAGGAGGGGCAACCCGCG	120

W02021165353A1_2	TAGGGAGACACTCCATATACGGCCCGGCCGCGTTACCTGGGACCGGGCAACCCGCTCC	180
W02018178067A1_2	TAGGGAGACACTCCATATACGGCCCGGCCGCGTTACCTGGGACCGGGCAACCCGCTCC	180

W02021165353A1_2	TTCTTTGGTCAACGCAGGGGACCCGGGCGGGGGCCAGGCCGCGAACCGGCCGAGGGAGG	240
W02018178067A1_2	TTCTTTGGTCAACGCAGGGGACCCGGGCGGGGGCCAGGCCGCGAACCGGCCGAGGGAGG	240

W02021165353A1_2	GGGCTCTAGTGCCCAACACCCAAATATGGCTCGAGAAGGGCAGCGACATTCTGCGGGGT	300
W02018178067A1_2	GGGCTCTAGTGCCCAACACCCAAATATGGCTCGAGAAGGGCAGCGACATTCTGCGGGGT	300

W02021165353A1_2	GGCGCGGAGGGAATGCCCGCGGGGTATATAAACCTGAGCAGAGGGACAAGCGGCCACCG	360
W02018178067A1_2	GGCGCGGAGGGAATGCCCGCGGGGTATATAAACCTGAGCAGAGGGACAAGCGGCCACCG	360

W02021165353A1_2	CAGCGGACAGCGCCAAGTGAAGCCTCGCTTCCCCTCCGCGGCGACAGGGCCCCGAGCCGA	420
W02018178067A1_2	CAGCGGACAGCGCCAAGTGAAGCCTCGCTTCCCCTCCGCGGCGACAGGGCCCCGAGCCGA	420

W02021165353A1_2	GAGTAGCAGTTGTAGCTACCCGCCAGGTAGG	452
W02018178067A1_2	GAGTAGCAGTTGTAGCTACCCGCCAGGTAGG	452



Oficio N° 18133 de 16 de octubre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0011813

W02021165353A1_4	AGGTCCCCCTATATAAGGCCACGGCTGCTGGCCCTTCCTTTGGGTCAAGTGTACCTCCAG	360
W02018178067A1_6	AGGTCCCCCTATATAAGGCCACGGCTGCTGGCCCTTCCTTTGGGTCAAGTGTACCTCCAG	360

W02021165353A1_4	GATACAGACAGCCCCCTTCAGCCAGCCAGCCAGGTAC	400
W02018178067A1_6	GATACAGACAGCCCCCTTCAGCCAGCCAGCCAGGTAC	400

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1		
1: W02021165353A1_4	100.00	100.00
2: W02018178067A1_6	100.00	100.00

Alineamiento 3. Entre la secuencia de nucleótidos SEQ ID NO: 4 de la solicitud y la secuencia de nucleótidos SEQ ID NO: 6 de D1.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

W02021165353A1_1	CAGTTTACTCACCAGGGATTTCAGAGGCAGCACTGCTGAACCCTGAGCCCTTGGCACATCA	60
W02018178067A1_122	CAGTTTACTCACCAGGGATTTCAGAGGCAGCACTGCTGAACCCTGAGCCCTTGGCACATCA	60

W02021165353A1_1	GGTTGGCTGTCAGAAGTCGGCCTTTGTACATACACAGTTCCTTGTGAGGCCAGCTGCG	120
W02018178067A1_122	GGTTGGCTGTCAGAAGTCGGCCTTTGTACATACACAGTTCCTTGTGAGGCCAGCTGCG	120

W02021165353A1_1	TGTCCTAGGAGCGGGCCTCTCTCCACAGCAGAGCTCAGCCTCTCAAGTGTATGGACAGC	180
W02018178067A1_122	TGTCCTAGGAGCGGGCCTCTCTCCACAGCAGAGCTCAGCCTCTCAAGTGTATGGACAGC	180

W02021165353A1_1	ACGGGTGCCTGATGGGTGGATTGACCATGAGTTGAAGGTGGCTTGGGGAGAATGAGAGT	240
W02018178067A1_122	ACGGGTGCCTGATGGGTGGATTGACCATGAGTTGAAGGTGGCTTGGGGAGAATGAGAGT	240

W02021165353A1_1	TCTAGAGATAGGGAGAAGGGGTTGCCAATAGGAGAGTGGAATTCCTGAGCACCTCGTCAC	300
W02018178067A1_122	TCTAGAGATAGGGAGAAGGGGTTGCCAATAGGAGAGTGGAATTCCTGAGCACCTCGTCAC	300

W02021165353A1_1	AGGCAGCCGACAGAACATGAGCCGAGGGCCAGGCTATTTACCTCGCCTGTCACTAT	360
W02018178067A1_122	AGGCAGCCGACAGAACATGAGCCGAGGGCCAGGCTATTTACCTCGCCTGTCACTAT	360

W02021165353A1_1	CAGGGTCCCCACAGCTCCCCCACCTCCAGCCACACACAGCAGGTCTTTTGTCTTTCT	420
W02018178067A1_122	CAGGGTCCCCACAGCTCCCCCACCTCCAGCCACACACAGCAGGTCTTTTGTCTTTCT	420

W02021165353A1_1	GGTCCCTTCTCTACTCCTCCCCCTCCCTACCTAA	454
W02018178067A1_122	GGTCCCTTCTCTACTCCTCCCCCTCCCTACCTAA	454

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1		
1: W02021165353A1_1	100.00	100.00
2: W02018178067A1_122	100.00	100.00

Alineamiento 4. Entre la secuencia de nucleótidos SEQ ID NO: 41de la solicitud y la secuencia de nucleótidos SEQ ID NO: 122 de D1.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el elemento regulador de ácido nucleico divulgado en D1, consiste en la selección de que al menos dos elementos reguladores específicos del diafragma Dph-CRE02, Dph-CRE04, Dph-CRE06 o fragmentos de los mismos se combinan con un elemento regulador específico del músculo esquelético y de corazón CSK-SH5.

No hay evidencia de que el incluir específicamente una modalidad que combine al menos dos elementos reguladores específicos del diafragma con CSK.SH5 proporcione un elemento regulador de ácido nucleico con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que realizaciones de elementos reguladores para



Oficio N° 18133 de 16 de octubre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0011813

maximizar la transcripción y traducción de miotubularina -TM1, que mejoran al acoplar el diafragma-CRE (Dhp-CRE) al CRE del músculo esquelético (Sk-SH4), y AAV que comprenden una combinación de CRE04 específico del diafragma y CSk-SH5 específico del músculo esquelético y el corazón (SEQ ID NO: 130) aumentando la expresión de hGAAco en el diafragma, el gastrocnemio, el tibial y el corazón al menos 17 veces más, en comparación con el control, ya había sido previsto en dicho documento (Ej. 5, Fig. 9A, Ej. 6, Fig. 10).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el elemento regulador de ácido nucleico conocido en D1 con el fin de proporcionar otro elemento regulador recombinante alternativo?

Sin embargo, el incluir elementos reguladores de ácido nucleico que comprendan una secuencia artificial que combina dos o más secuencias idénticas o diferentes como, en determinadas realizaciones donde el elemento regulador de ácido nucleico para mejorar la expresión génica específica del músculo comprende al menos dos o más secuencias seleccionadas del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 1 a 13 o fragmentos funcionales de las mismas (Pág. 24, Lins. 27 a 35 Pág. 25, Lins. 1 a 22) que potencia la expresión génica específica en el músculo cardíaco y/o esquelético, ya está divulgado en D2 que se refiere el elemento regulador de ácidos nucleicos, un casete de expresión de ácidos nucleicos, el vector y la composición farmacéutica para su uso en terapia génica es para distrofia muscular (Pág. 5, Lins 25 a 33).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las combinaciones de al menos dos secuencias de elementos reguladores con CSK-SH5 previsto en D2 en el diseño de las modalidades del elemento regulador de ácido nucleico de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona un casete de expresión, en el que el transgén codifica una proteína secretable o una proteína estructural, tal como miotubularina (MTM, SEQ ID NO: 95), glucosidasa ácida (GAA, SEQ ID NO: 93), folistatina, distrofina, sarcoglicano o disferlina (Reiv. 6, Pág. 7, Lins 6 a 11). El casete de expresión de ácidos nucleicos que comprende al menos uno, como uno, dos, tres, cuatro, cinco o más, elementos reguladores de ácidos nucleicos, un intrón, preferiblemente del “Minute Virus of Mouse (MVM)” y unido operativamente a un promotor y un transgén; y donde el transgén codifica miotubularina (MTM1), preferiblemente la miotubularina humana con codones optimizados (hMTM1co), según se define en la SEQ ID NO: 96. (Reiv. 21, Pág. 53 Lins. 1 a 14).

También divulga una realización del elemento regulador de ácido nucleico, donde la combinación de CRE se acopla al promotor SPc5-12 (SEQ ID NO: 124) el cual es 100% idéntico al de la solicitud en estudio, ver alineamiento 5, y la combinación preferida de Dph-CRE04, 06 o 02 con CRE CSk-SH5, en particular Dph-CRE04 con CRE CSk-SH5 que se acopla preferiblemente al promotor SPc5-12 según SEQ ID NO: 124 (Pág. 3, Lins. 25 a 35).

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

W02021165353A1_15	TGGCCACCGCCTTCGGCACCATCTCACGACACCCAAATATGGCGACGGGTGAGGAATGG	60
W02018178067A1_124	TGGCCACCGCCTTCGGCACCATCTCACGACACCCAAATATGGCGACGGGTGAGGAATGG	60

W02021165353A1_15	TGGGGAGTTATTTTATAGAGCGGTGAGGAAGGTGGGCAGGCAGGAGGTGTTGGCGCTCTAA	120
W02018178067A1_124	TGGGGAGTTATTTTATAGAGCGGTGAGGAAGGTGGGCAGGCAGGAGGTGTTGGCGCTCTAA	120

W02021165353A1_15	AAATAACTCCGGGAGTTATTTTATAGAGCGGAGGAATGGTGGACACCCAAATATGGCGAC	180



Oficio N° 18133 de 16 de octubre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0011813

W02018178067A1_124	AAATAACTCCCGGGAGTTATTTTATAGAGCGGAGGAATGGTGACACCCAAATATGGCGAC *****	180
W02021165353A1_15	GGTTCCTCACCCGTCGCCATATTTGGGTGTCCGCCCTCGGCCGGGGCCGCATTCTGGGG	240
W02018178067A1_124	GGTTCCTCACCCGTCGCCATATTTGGGTGTCCGCCCTCGGCCGGGGCCGCATTCTGGGG *****	240
W02021165353A1_15	GCCGGGCGGTGCTCCCGCCCGCCTCGATAAAAGGCTCCGGGGCGGCGGCGGCCACGAG	300
W02018178067A1_124	GCCGGGCGGTGCTCCCGCCCGCCTCGATAAAAGGCTCCGGGGCGGCGGCGGCCACGAG *****	300
W02021165353A1_15	CTACCCGGAGGAGCGGGAGGCGCCAAGCTCTAGA 334	
W02018178067A1_124	CTACCCGGAGGAGCGGGAGGCGCCAAGCTCTAGA 334 *****	

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1			
1: W02021165353A1_15	100.00	100.00	
2: W02018178067A1_124	100.00	100.00	

Alineamiento 5. Alineamiento 4. Entre la secuencia de nucleótidos SEQ ID NO: 41de la solicitud y la secuencia de nucleótidos SEQ ID NO: 122 de D1.

D1 también enseña un vector que comprende el casete de expresión de ácido nucleico, en donde dicho vector es un vector viral adenoasociado (AAV), preferiblemente un vector AAV9 (Reiv. 23), y una composición farmacéutica que comprende el casete de expresión de ácido nucleico y un vehículo farmacéuticamente aceptable (Reiv. 26).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 11 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al elemento regulador de ácido nucleico de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación dependiente 12 (NC2023/0001998 del 23 de febrero de 2023) se refiere a: “Un método *in vitro*, para expresar un producto transgénico en células musculares, preferiblemente células musculares en el diafragma, músculo liso, del músculo de esquelético y/o de corazón, más preferiblemente células musculares en el diafragma, del músculo de esquelético y/o de corazón que comprenden: (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un método <i>in vitro</i> , para expresar producto transgénico en células musculares, preferiblemente células musculares en el diafragma, músculo liso, del músculo de esquelético y/o de corazón, más preferiblemente células musculares en el diafragma, del músculo de esquelético y/o de corazón que comprenden:	Un método, preferiblemente <i>in vitro</i> o <i>ex vivo</i> , para expresar un producto transgénico en células de diafragma, músculo esquelético y corazón, que comprende: (Reiv. 30)	Método, preferiblemente un método <i>in vitro</i> o <i>ex vivo</i> , para expresar un producto transgénico en células musculares, preferiblemente células del músculo cardíaco y/o células del músculo esquelético, que comprende: (Pág. 8, Lins. 9 a 14)



Oficio N° 18133 de 16 de octubre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0011813

Un casete de expresión de ácido nucleico que comprende un elemento regulador de ácido nucleico para mejorar la expresión génica específica del músculo que comprende al menos dos elementos reguladores específicos del diafragma seleccionados de un elemento regulador específico del diafragma que consta de la secuencia de nucleótidos establecida en SEQ ID NO: 2 (por ejemplo, Dph-CRE02) o un fragmento funcional del mismo, un elemento regulador específico del diafragma que consiste en la secuencia de nucleótidos establecida en SEQ ID NO: 3 (por ejemplo, Dph-CRE04) o un fragmento funcional del mismo, y un regulador específico del diafragma que consiste en la secuencia de nucleótidos establecida en SEQ ID NO: 4 (por ejemplo, Dph-CRE06) o un fragmento funcional del mismo; y un elemento regulador específico del músculo esquelético y de corazón que consta de la secuencia de nucleótidos expuesta en SEQ ID NO: 1 (por ejemplo, CSK-SH5) o un fragmento funcional de la misma.	Un casete de expresión de ácidos nucleicos que comprende al menos uno, como uno, dos, tres, cuatro, cinco o más elemento regulador de ácido nucleico que, que comprende la secuencia definida por la SEQ ID NO: 4 (Reivs. 1 y 21) CRE del diafragma (Dph-CRE), que son particularmente relevantes para aumentar la expresión en el diafragma, el músculo esquelético y el tejido cardíaco. En particular, Dph-CRE02, Dph-CRE04, Dph-CRE58, Dph-CRE59, Dph-CRE60, Dph-CRE64, Dph-CRE06, Dph-CRE21, Dph-CRE41 y Dph-CRE18 (Pág. 3, Lins. 1 a 3, 9 a 19, Tabla 3 y Fig. 5) se combinan con el CRE específico de músculo Sk-SH4 (SEQ ID NO: 121). (Pág. 3, Lins. 1 a 3, 9 a 19, Tabla 3 y Fig. 5)	Un elemento regulador de ácido nucleico para potenciar la expresión génica específica del músculo, que comprende (Reiv. 1) una secuencia seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13 (Reiv. 1) Secuencias de nucleótidos de los elementos reguladores específicos del músculo cardíaco y esquelético CSK-SH1 (A, SEQ ID NO: 1), CSK-SH2 (B, SEQ ID NO: 2), CSK-SH3 (C, SEQ ID NO: 3), CSK-SH4 (D, SEQ ID NO: 4), CSK-SH5 (E, SEQ ID NO: 5) (Fig. 2)
-introducir el casete de expresión de ácido nucleico o el vector en dichas células musculares;	-introducir en las células el casete de expresión de ácidos nucleicos o el vector (Reiv. 30)	-Introducir el casete de expresión de ácido nucleico o el vector en las células musculares; (Pág. 8, Lins 9 a 14)
-expresar el producto transgénico en las células musculares.	-expresar el producto del transgén en las células. (Reiv. 30)	-expresar el producto transgénico en las células musculares. (Pág. 8, Lins 9 a 14)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un método, *in vitro* o *ex vivo*, para expresar un producto transgénico en células de diafragma, músculo esquelético y corazón, que comprende 2 etapas (i) introducir en las células el casete de expresión de ácidos nucleicos o el vector y (ii) expresar el producto del transgén en las células. (Reiv. 30).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y método *in vitro*, para expresar un producto transgénico en células musculares divulgado en D1, consiste en que el elemento de regulación comprende la selección de al menos dos elementos reguladores específicos del diafragma Dph-CRE02, Dph-CRE04, Dph-CRE06 o fragmentos de los mismos se combinan con un elemento regulador específico del músculo esquelético y de corazón CSK-SH5.

No hay evidencia de que el incluir específicamente una modalidad del elemento regulador que combine al menos dos elementos reguladores específicos del diafragma con CSK.SH5 proporcione un método para expresar un elemento regulador de ácido nucleico



Oficio N° 18133 de 16 de octubre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0011813

con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que La expresión de elementos reguladores para maximizar la transcripción y traducción de miotubularina -TM1, ya había sido previsto en dicho documento (Ej. 5, Fig. 9A)

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar método *in vitro* de expresión del elemento regulador de ácido nucleico conocido en D1 con el fin de proporcionar otro método *in vitro* alternativo?

Sin embargo, el incluir elementos reguladores de ácido nucleico que comprendan una secuencia artificial que combina dos o más secuencias idénticas o diferentes como, en determinadas realizaciones donde el elemento regulador de ácido nucleico para mejorar la expresión génica específica del músculo comprende al menos dos o más secuencias seleccionadas del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 1 a 13 o fragmentos funcionales de las mismas (Pág. 24, Lins. 27 a 35 Pág. 25, Lins. 1 a 22) que potencia la expresión génica específica en el músculo cardíaco y/o esquelético, ya está divulgado en D2 que se refiere a un método, preferiblemente un método *in vitro* o *ex vivo*, para expresar un producto transgénico en células musculares, preferiblemente células del músculo cardíaco y/o células del músculo esquelético (Pág. 8, Lins 9 a 14).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las combinaciones de al menos dos secuencias de elementos reguladores con CSK-SH5 previsto en D2 en el diseño de las modalidades del elemento regulador de ácido nucleico y consecuentemente en el método de expresión de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 12. Por lo cual se considera obvia.

6. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2018/178067	1 a 12	Nivel inventivo
D2	WO2015/110449	1 a 12	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.



Oficio N° 18133 de 16 de octubre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0011813

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES (E)

Oficio N° 18133 de 16 de octubre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0011813

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2022/0011813		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2021/053945		18/02/20021							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
18/02/2020				X					
Solicitante									
VRIJE UNIVERSITEIT BRUSSEL									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA		
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 12	
Palabras clave utilizadas	CREs combinations of diaphragm-specific nucleic acid cis-regulatory elements, heart, skeletal, muscle, expression of human beta-sarcoglycan gene, AAV vectors, LGMD2E	
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP:	C07K 14/47, A61K 48/00, C12N 15/86

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI	-	-	-	-	-
ISA EPO	Pozsgai, E. R., <i>et al.</i>	20/08/2015	-	-	A
	Wang, B., <i>et al.</i>	19/11/2008	-	-	A
Patbase	US2021/162073	03/06/2021	-	-	T
ISA - EPO Patbase	US12296026	04/10/2018	-	-	A
Orbit	EP3600445	05/02/2020	-	-	A
Orbit Minesoft ORIGIN	US2016/0340693	24/11/2016	-	-	A
ISA - EPO Orbit	WO2015/110449	30/07/2015	Reivs. 1 a 12	Pág. 1, Lins 4 a 9, Reiv. 1, Fig. 2, Pág. 24, Lins. 27 a 35 Pág. 25, Lins. 1 a 22, Pág. 5, Lins 25 a 33, Pág. 8, Lins. 9 a 14,	Y
Minesoft ORIGIN	US2017/0275649	28/09/2017	-	-	A
	US2011/0212529	01/09/2011	-	-	A
	US2014/0031417	30/01/2014	-	-	A
	CA2231806	27/03/1997	-	-	A
ISA - EPO Minesoft ORIGIN STNext	WO2018/178067	04/10/2018	Reivs .1 a 12 SEQ ID NO: 1 a 4 y 15	Resumen, Reiv. 1, Pág. 3, Lins. 1 a 3, 9 a 19, Tabla 3 y Fig. 5, Reivs. 1 a 2, Pág. 3, 9 a 19, Tabla 3, Fig. 5, SEQ ID NO:1-89, Pág. 5, Lins. 1 a 14, Ej. 5, Fig. 9A, Ej. 6, Fig. 10, Reiv. 6, Pág. 7, Lins 6 a 11, Reiv. 21, Pág. 53 Lins. 1 a 14, Pág. 3, Lins. 25 a	Y

Oficio N° 18133 de 16 de octubre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0011813

				35, Reiv. 23, Reiv. 26, Reiv. 30, Reivs. 1 y 21	
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP)	Pozsgai, E. R., Griffin, D. A., Heller, K. N., Mendell, J. R., & Rodino-Klapac, L. R. (2016). β -Sarcoglycan gene transfer decreases fibrosis and restores force in LGMD2E mice. <i>Gene therapy</i> , 23(1), 57–66. https://doi.org/10.1038/gt.2015.80				
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.	Wang, B., Li, J., Fu, F. H., Chen, C., Zhu, X., Zhou, L., Jiang, X., & Xiao, X. (2008). Construction and analysis of compact muscle-specific promoters for AAV vectors. <i>Gene therapy</i> , 15(22), 1489–1499. https://doi.org/10.1038/gt.2008.104				
O					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx .					
(²) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.					
Fecha del reporte de búsqueda: (03/10/2025)					