



Superintendencia de  
Industria y Comercio

REPÚBLICA DE COLOMBIA  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 44725

Ref. Expediente N° NC2021/0006060

*Por la cual se resuelve un recurso de reposición*

**LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

**CONSIDERANDO:**

Que mediante Resolución N° 24777 de 29 de abril de 2025, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “CASETE QUE EXPRESA UNA VARIANTE DE LA FENILALANINA HIDROXILASA (PAH) QUE COMPRENDE LAS MUTACIONES M180T, K199P, S250P Y G256A”, con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al considerar que el resultado del examen de patentabilidad fue desfavorable.

Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 11 de junio de 2025 con el N° NC2025/0007789, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, GENZYME CORPORATION, interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución con fundamento en los argumentos que a continuación se exponen:

**Del nuevo pliego reivindicatorio presentado**

La solicitante indica que con el escrito recurso presenta un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por diecisiete (17) reivindicaciones, en las cuales:

(...)

- Las reivindicaciones 1, 2, 6 y 8 han sido modificadas para incluir limitaciones adicionales y/o eliminar limitaciones que recitan identidades porcentuales.
- No se incluye las anteriores reivindicaciones 3, 4, 7, 10, 12, 14-20 y 28.
- Se han incluido las nuevas reivindicaciones 12-14 (...).

Adicional a ello, afirma que el soporte para las modificaciones de las reivindicaciones “*puede encontrarse en toda la Descripción y en las Reivindicaciones originales tal como se presentaron, por ejemplo, en los párrafos [0016], [0029]-[0031], y [0113]-[0115]*” y que además adjuntó el comprobante de pago por concepto de modificación de solicitud en trámite.

**De la claridad, concisión y soporte de las reivindicaciones**

Con respecto a la objeción de falta de claridad y soporte descriptivo de la reivindicación 1, la solicitante afirma que:

(...) En respuesta a esta objeción, la reivindicación 1 ha sido modificada para excluir las limitaciones que recitan “al menos un 90% de identidad. Además, el solicitante ha



Ref. Expediente N° NC2021/0006060

modificado la reivindicación 1 para incluir la limitación “en donde el promotor de mTTR es un promotor de mTTR482 que comprende los nucleótidos 488 a 833 de la SEQ ID NO: 5”. En consecuencia, el solicitante desea manifestar que la reivindicación 1 es clara y está soportada por la descripción.

(...)

la reivindicación 2 y las anteriores reivindicaciones 9 y 13 (ahora reivindicaciones 6 y 8) han sido modificadas para excluir las limitaciones que recitan “al menos un 90% de identidad”. De esta manera, las nuevas reivindicaciones 6 y 8 son claras y están soportadas por la descripción (...).

Por otra parte, contrario a lo afirmado por el examinador con respecto a que la solicitud no ha explorado todos las posibles polinucleótidos que codifican cualquier estructura para un polipéptido de PAH, la solicitante afirma que “la descripción proporciona en general soporte para varios polipéptidos de PAH. Además, la secuencia del polipéptido de PAH sería determinada por la persona con conocimientos ordinarios en la materia que decida el polipéptido de PAH a expresar en el casete de expresión.

Además, con relación a la objeción sobre la concisión de una partícula que comprende un vector de rAAV que comprende hasta veinte posibles opciones de genotipos de AAV, pero no se entiende qué característica de la partícula es la derivada de los genomas referenciados y que la solicitud sólo ha explorado partículas que comprenden cápsides de un genoma de AAV específico, la sociedad recurrente expresa su desacuerdo, y señala que “La divulgación enumera varios serotipos de AAV bien conocidos que la persona con conocimientos ordinarios en la materia puede elegir para empaquetar el casete de expresión reivindicado”.

Por otro lado, la solicitante señala que ha eliminado la reivindicación que hacía mención de una célula y por lo tanto la objeción formulada ya no es aplicable.

### Del nivel inventivo

La sociedad recurrente afirma que esta Oficina *“ha mantenido la objeción de falta de nivel inventivo sobre las reivindicaciones con respecto a las enseñanzas de D2 (WO2018126112) y D3 (WO2015038625). Específicamente, el Examinador señala que las diferencias entre la invención descrita en la reivindicación independiente 1 y el vector divulgado en D2 es que la reivindicación 1 menciona que el promotor es un promotor de transtiretina de ratón (mTTR) y que el potenciador comprende una secuencia al menos 90% idéntica a SEQ ID NO: 8”*.

Que además en las modificaciones hechas a la nueva reivindicación 1, se han excluido las limitaciones que se refieren a “al menos un 90% de identidad” y se ha incluido la limitación *“en donde el promotor de mTTR es un promotor de mTTR482 que comprende los nucleótidos 488 a 833 de la SEQ ID NO: 5”*. Por lo tanto, *“ni D2 ni D3 enseña o sugiere las secuencias específicas para el promotor o los potenciadores que se incluyen en la nueva reivindicación 1”*.

Ref. Expediente N° NC2021/0006060

Adicional a ello, la solicitante se refiere a los efectos técnicos asociados a la materia reclamada, indicando que no son obvios y además son superiores frente a lo conocido en la técnica, al afirmar que:

(...) ha demostrado que la combinación del promotor de mTTR con cualquiera de los potenciadores y los elementos 3' de las reivindicaciones (nueva reivindicación 2) condujo a un aumento de la expresión del transgén (SEAP) en comparación con el promotor de mTTR solo (Véase el Ejemplo 1 y las FIG. 1A-1C de la presente solicitud). Para validar uno de los promotores, el solicitante comparó la expresión de fenilalanina hidroxilasa murina (mPAH) a partir del promotor de mA1MB2- mTTR482 con la expresión de mPAH a partir de un promotor específico de hígado conocido, LP1 en un modelo de ratón PKU (PAHenu2) (Véase el Ejemplo 2 de la presente solicitud). El solicitante demostró que el vector de mA1MB2-mTTR482 era más eficaz en la reducción de los niveles de Phe en sangre a lo largo de un estudio de 56 días que el vector LP1 (Véanse las FIG. 3A-3B de la presente solicitud). Además, sólo la construcción mA1MB2-mTTR482 proporcionó niveles bajos de Phe en el cerebro similares a los de los cerebros de tipo natural. Ni D2 ni D3 enseñan o sugieren estos resultados inesperados.

Por lo que concluye que *“la presente solicitud sí cumple con el requisito de nivel inventivo establecido en el Artículo 18 de la Decisión 486”*.

Que para resolver el recurso interpuesto, de conformidad con el artículo 80 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, se atenderán:

(...) todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas y las que surjan con motivo del recurso.

### Antecedentes administrativos

El caso bajo revisión corresponde a una solicitud tramitada con el radicado bajo el N° NC2021/0006060 del 10 de mayo de 2021, requerida en dos oportunidades durante la etapa de examen de patentabilidad, en virtud de las disposiciones normativas del artículo 45 de la Decisión 486, mediante los Oficios N° 2164 del 6 de febrero de 2024 y N° 18553 del 15 de octubre de 2024.

En el primer requerimiento de fondo, la Oficina elevó objeciones sobre materia no considerada una invención conforme a lo establecido en el literal b) del artículo 15 de la Decisión 486 de 2000, respecto a las reivindicaciones 1, 10 y 11, toda vez que reclamaban cualquier polipéptido de fenilalanina hidroxilasa (PAH) variante o cualquier ácido nucleico aislado que lo codifique, lo cual contemplaba cualquier variante, incluso aquellas que se encuentran en la naturaleza. Además, se elevó la objeción a las reivindicaciones 23 y 24 por materia exceptuada de patentabilidad conforme a lo establecido en el literal d) del artículo 20 de la Decisión 486 de 2000, toda vez que reclamaban un método para tratar de forma terapéutica la fenilcetonuria en un individuo. Seguidamente se elevaron objeciones a la claridad, concisión y sustento de las reivindicaciones reclamadas, así como a la suficiencia de la descripción. Adicionalmente, se objetó la falta de novedad de las reivindicaciones 4 y 5 y la falta de nivel inventivo de las reivindicaciones 1, 3, 6 a 9, 12 a 22 y 25.

Ref. Expediente N° NC2021/0006060

En el segundo requerimiento de fondo, la Oficina elevó objeciones a un nuevo capítulo reivindicatorio para la claridad, concisión y sustento de las reivindicaciones reclamadas, así como a la suficiencia de la descripción. Adicionalmente, se objetó la falta de nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 31.

La Oficina consideró que no se podían dar por superados los impedimentos para la concesión del derecho exclusivo y decidió denegar la patente mediante resolución N° 24777 del 29 de abril de 2025, al considerar que la materia no cumplió con los requisitos consignados en los artículos 18, 28 y 30 de la Decisión 486 de 2000, toda vez que sus reivindicaciones carecía de claridad y concisión, carecía de suficiencia descriptiva y carecía de nivel inventivo.

### **Objeto de la invención**

El problema planteado consiste en la necesidad de terapias génicas contra la fenilcetonuria (PKU). Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea casetes de expresión, vectores de virus adenoasociados recombinantes (rAAV), partículas víricas y composiciones farmacéuticas que comprenden variantes polipéptidos de fenilalanina hidroxilasa (PAH) que confieren una expresión y/o niveles de actividad de PAH superiores.

### **Normativa aplicable**

El artículo 45 de la Decisión 486 establece la obligatoriedad de notificar el examen de fondo cuando la Oficina advierta que la invención no es patentable, además prevé la consecuencia jurídica en el evento en que la respuesta no supere los impedimentos para la concesión, en los siguientes términos:

(...) Artículo 45.- Si la oficina nacional competente encontrara que la invención no es patentable o que no cumple con alguno de los requisitos establecidos en esta Decisión para la concesión de la patente, lo notificará al solicitante. Este deberá responder a la notificación dentro del plazo de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación. Este plazo podrá ser prorrogado por una sola vez por un período de treinta días adicionales.

(...)

Si el solicitante no respondiera a la notificación dentro del plazo señalado, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, la oficina nacional competente denegará la patente.

### **Modificaciones presentadas**

El artículo 34 de la Decisión 486 establece que:

(...) El solicitante de una patente podrá pedir que se modifique la solicitud en cualquier momento del trámite. La modificación no podrá implicar una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

En relación con el ámbito y alcance de la modificación, el Tribunal ha establecido lo siguiente:

(...) La única limitación impuesta al solicitante respecto de la modificación consiste en que ésta no debe implicar una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la

Ref. Expediente N° NC2021/0006060

solicitud presentada. Contrario sensu, la modificación de la solicitud podrá concretar el invento o reducir el alcance de las reivindicaciones, sin importar cuál haya sido la redacción originariamente propuesta; por lo que aun cuando el cambio sea sustancial con relación a las reivindicaciones iniciales, lo único relevante viene a ser que las nuevas reivindicaciones puedan seguir siendo sustentadas racionalmente con fundamento en la descripción contenida en la solicitud inicial.”

La sociedad recurrente presenta con el memorial del recurso un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 17 reivindicaciones bajo el radicado N° NC2025/0007789 del 11 de junio de 2025 con el fin de que sea considerado al decidir sobre la patentabilidad de la materia, esta Oficina considera lo siguiente:

#### *Del alcance de la materia reclamada*

El alcance de la materia reclamada corresponde a la reivindicación independiente en la categoría inventiva de producto (reivindicación 1), que hace referencia a:

#### Reivindicación 1:

(...) 1. Un casete de expresión para expresar un transgén en un hepatocito, en donde el casete de expresión comprende un transgén unido operativamente a un promotor y a un potenciador, en donde el casete de expresión comprende de 5' a 3': el potenciador, el promotor, un intrón, el transgén, una señal de poliadenilación y un ácido nucleico embutido, en donde el promotor comprende un promotor de transtiretina de ratón (mTTR), en donde el promotor de mTTR es un promotor de mTTR482 que comprende los nucleótidos 488 a 833 de la SEQ ID NO: 5; y en donde el potenciador comprende uno o dos potenciadores de protrombina modificados (pPrT2) que comprenden una secuencia de ácido nucleico idéntica a SEQ ID NO: 7, uno o dos potenciadores de alfa1-microbikunina modificados (mA1MB2) que comprenden una secuencia de ácido nucleico idéntica a SEQ ID NO: 8, un potenciador de albúmina de ratón modificado (mEalb) que comprende una secuencia de ácido nucleico idéntica a la SEQ ID NO: 9, un potenciador del virus de la hepatitis B II (HE11) que comprende una secuencia de ácido nucleico idéntica a la SEQ ID NO: 10, o un potenciador de CRM8 que comprende una secuencia de ácido nucleico idéntica a la SEQ ID NO: 11.

En donde las reivindicaciones dependientes 2 a 8 incluyen especificaciones adicionales del casete de expresión de la reivindicación 1. Adicional a ello, las reivindicaciones dependientes 9 a 14 hacen referencia a un vector que comprende el casete de expresión de la reivindicación 1, la reivindicación 15 y 16 hacen referencia a una partícula de rAAV que comprende el vector, y la reivindicación 17 hace referencia a una composición farmacéutica que comprende el casete de expresión o la partícula rAAV.

#### *Del sustento de la modificación*

El casete de expresión reclamado en la nueva reivindicación 1 encuentra su sustento en las reivindicaciones iniciales 104 a 118 y en los párrafos [0029-0037] y [0113-0118] de la memoria descriptiva en donde se describe de manera general. A continuación, se presenta un cuadro comparativo entre la materia reclamada en la nueva reivindicación 1, y la materia divulgada en la memoria descriptiva acompañado de las secuencias respectivas (Tabla 1), así:

Ref. Expediente N° NC2021/0006060

**Tabla 1.** Análisis comparativo entre la nueva reivindicación 1, la materia divulgada en la descripción y el listado de secuencias.

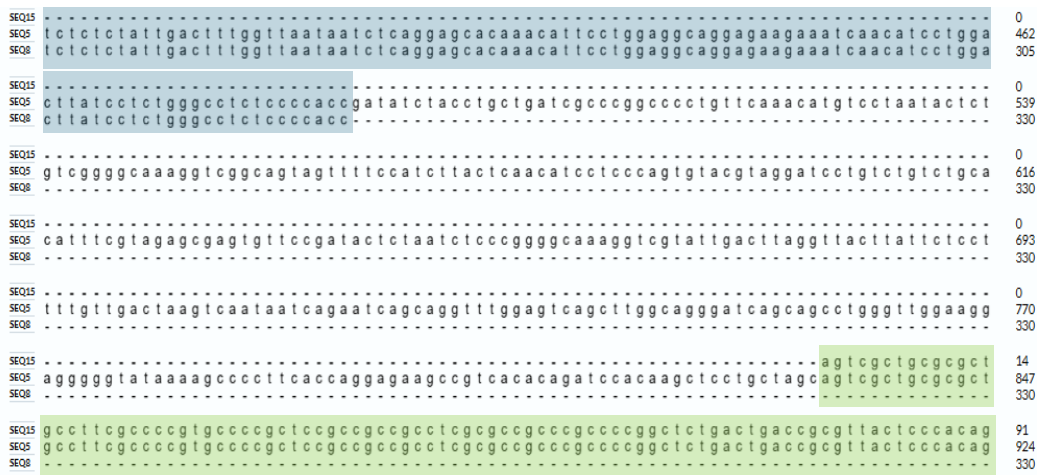
| (NC2025/0007789 11 de junio 2025)                                                                                                                                                                     | Memoria descriptiva                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Secuencias asociadas                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Un casete de expresión para expresar un transgén en un hepatocito, en donde el casete de expresión comprende un transgén unido operativamente a un promotor y a un potenciador,                       | La invención proporciona un casete de expresión para expresar un transgén en un hepatocito, en donde el casete de expresión comprende un transgén unido operativamente a un promotor y a un potenciador (Párr. [0029])                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                          |
| en donde el casete de expresión comprende de 5' a 3': el potenciador, el promotor, un intrón, el transgén, una señal de poliadenilación y un ácido nucleico embutido                                  | En algunas realizaciones, el casete de expresión comprende además un intrón. En algunas realizaciones, el casete de expresión comprende además una señal de poliadenilación (Párr. [0032]). En algunos aspectos, la invención proporciona un vector que comprende el ácido nucleico aislado como se describe en la presente memoria. En algunas realizaciones, el rAAV comprende de 5' a 3' una ITR de AAV2, un promotor, un intrón, un ácido nucleico que codifica un polipéptido de PAH, un ácido nucleico embutido, una señal de poliadenilación y una ITR de AAV2 (Párr. [0016]) |                                                                                                          |
| en donde el promotor comprende un promotor de transtiretina de ratón (mTTR), en donde el promotor de mTTR es un promotor de mTTR482 <u>que comprende los nucleótidos 488 a 833 de la SEQ ID NO: 5</u> | en donde el promotor comprende un promotor de transtirretina de ratón (mTTR). En algunas realizaciones, el promotor mTTR <u>es un promotor mTTR482</u> (Párr. [0113]).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Secuencia genómica del vector de 3,8 kb optimizado (ITR-A1MB2-mTTR-HI-hPAH V1- BGHPA-ITR) (SEQ ID NO: 5) |
| y en donde el potenciador comprende uno o dos potenciadores de protrombina modificados (pPrT2) que comprenden una secuencia de ácido nucleico idéntica a SEQ ID NO: 7                                 | el potenciador comprende: uno o dos potenciadores de protrombina modificados (mPrT2) (Párr. [0029])                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Secuencia del potenciador PrT2 modificado (SEQ ID NO: 7)                                                 |
| uno o dos potenciadores de alfa1-microbikunina modificados (mA1MB2) que comprenden una secuencia de ácido nucleico idéntica a SEQ ID NO: 8,                                                           | uno o dos potenciadores de alfa-1 microbikunina modificada (mA1MB2) (Párr. [0029]).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Potenciador A1MB2 modificado (SEQ ID NO: 8)                                                              |
| un potenciador de albúmina de ratón modificado (mEalb) que comprende una secuencia de ácido nucleico idéntica a la SEQ ID NO: 9                                                                       | un potenciador de albúmina de ratón modificada (mEalb) (Párr. [0029]).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Secuencia Ealb modificada (SEQ ID NO: 9)                                                                 |
| un potenciador del virus de la hepatitis B II (HE11) que comprende una secuencia de ácido nucleico idéntica a la SEQ ID NO: 10,                                                                       | un potenciador II del virus de la hepatitis B (HE11) (Párr. [0029]).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Potenciador HEII (SEQ ID NO: 10)                                                                         |
| o un potenciador de CRM8 que comprende una secuencia de ácido nucleico idéntica a la SEQ ID NO: 11.                                                                                                   | o un potenciador CRM8 (Párr. [0029]).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Potenciador CRM8 (SEQ ID NO: 11)                                                                         |



Ref. Expediente N° NC2021/0006060

De esta manera, si bien en la solicitud inicial no se mencionaba de manera explícita que el mTTR estaba en las posiciones 488 a 833 de la secuencia SEQ ID NO: 5, dada la construcción divulgada en la descripción del casete de expresión en donde el mTTR está flaqueando la secuencia de polinucleótidos correspondiente en la posición 5' a A1MB2 y por extremo 3' a un intrón. Esto se puede comprobar mediante un alineamiento entre estas secuencias flanqueantes, así:

**Figura 1.** Alineamiento múltiple realizado con Uniprot entre la porción final de la SEQ ID NO: 8, correspondiente al potenciador A1MB2 (color azul), la SEQ ID NO: 5 y la porción inicial de la SEQ ID NO: 15, correspondiente al intrón (color verde).



\*Se corrobora que la sección sin color corresponde a las posiciones 488 a 833 de la SEQ ID NO: 5.

Por lo anterior, la modificación allegada con el escrito del recurso se ajusta a las prescripciones del artículo 34 de la Decisión 486, en la medida en que no constituye ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial. Además, este nuevo pliego reivindicatorio se acompaña del pago de la tasa correspondiente por modificaciones voluntarias (Recibo N° 153560 del 11 de junio de 2025).

No obstante, dado que la aceptación del pliego reivindicatorio está sujeta al cumplimiento de los requisitos de la norma Comunitaria, esta Oficina encuentra del caso revocar la decisión con el propósito de que se verifique si se ajusta tanto a las prescripciones del artículo 34 de la Decisión 486 como a las restantes disposiciones de la norma, en la medida que la modificación se acompaña del pago de la tasa correspondiente por modificaciones voluntarias acreditado mediante el recibo N° 134251 del 09 de abril de 2025.

Lo anterior, teniendo en cuenta que en virtud de las disposiciones del numeral 1 del artículo 20 del Decreto 4886 de 2011, le corresponde a la Dirección de Nuevas Creaciones tramitar las solicitudes de patente de invención, y en particular, adelantar el procedimiento de examen de fondo dictado por el artículo 45 de la Decisión 486.

*De la claridad, concisión y soporte de las reivindicaciones*

De acuerdo con el artículo 30 de la Decisión 486 las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar



Ref. Expediente N° NC2021/0006060

enteramente sustentadas por la descripción, sin embargo, una vez revisado el contenido del capítulo reivindicatorio esta Oficina encuentra lo siguiente:

Frente al argumento de la solicitante según el cual *“la reivindicación 1 ha sido modificada para excluir las limitaciones que recitan “al menos un 90% de identidad. Además, el solicitante ha modificado la reivindicación 1 para incluir la limitación “en donde el promotor de mTTR es un promotor de mTTR482 que comprende los nucleótidos 488 a 833 de la SEQ ID NO: 5”*, esta instancia afirma que se han acatado las recomendaciones para proporcionar claridad a la reivindicación 1. De igual manera, se han modificado las nuevas reivindicaciones 6 y 8 y ahora no hacen referencia a porcentajes de identidad.

Por otra parte, con relación a lo afirmado por la sociedad recurrente con relación a que *“la descripción proporciona en general soporte para varios polipéptidos de PAH. Además, la secuencia del polipéptido de PAH sería determinada por la persona con conocimientos ordinarios en la materia que decida el polipéptido de PAH a expresar en el casete de expresión”*, tras revisar el soporte descrito en los ejemplos de la solicitud, se presentan variantes de PAH que mostraron efecto deseado de mayores niveles de expresión, de manera que, como lo indica la solicitante, una persona medianamente versada en la materia estaría en capacidad de incluir el transgén seleccionado a partir de las variantes probadas en los ejemplos.

No obstante, la nueva reivindicación 1 todavía carece de concisión al no indicar de manera específica que el transgén incluido en el casete de expresión corresponde a una variante de PAH de las divulgadas en la descripción. La falta de precisión sobre las variantes deseadas del polipéptido de PAH (M180, K199, S250 y G256), y la falta de mención de que el transgén corresponde a un polipéptido de PAH, no limita el alcance de la reivindicación, el cual podría extenderse a cualquier transgén, y la memoria descriptiva no tiene sustento para ello. Es decir, la reivindicación no da indicios de que lo deseable es que el polipéptido exprese alguna de las variantes mejoradas para las cuales se tiene el sustento en los ejemplos 5 a 7. Lo mismo ocurre con el vector reclamado en la reivindicación 14.

Frente al argumento de la solicitante según el cual *“la divulgación enumera varios serotipos de AAV bien conocidos que la persona con conocimientos ordinarios en la materia puede elegir para empaquetar el casete de expresión reivindicado”*, este Despacho advierte que la solicitud no tiene sustento suficiente para todas las opciones reclamadas en la reivindicación 16 y que sólo cuenta con realizaciones para partículas que contienen vectores AAV2 y AAV8 como se indica en la descripción: *“Vectores plásmidos de PAH seleccionados con promotores específicos de hígado (...) se subclonaron en plásmidos que contenían ITR de AAV2. (...) Todos los vectores de rAAV se generaron con una cápsida del serotipo AAV8 usando el método de transfección triple seguido de purificación con CsCl2”*. De manera que la solicitud no tiene sustento para demostrar que la partícula viral con cualquiera de los rAAV señalados en la reivindicación 16 tenga el efecto reclamado.

Por último, se verifica que el nuevo pliego reivindicatorio no hace mención a una célula.

Ref. Expediente N° NC2021/0006060

### **Del análisis de nivel inventivo**

De acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486 se considerará que una invención tiene nivel inventivo si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.

Verificado el análisis de nivel inventivo presentado en la Resolución impugnada se observa que los documentos citados: D2 -WO2018126112- y WO2015038625 -D3- pertenecen al campo técnico de la invención y fueron publicados con anticipación a la fecha de prioridad reivindicada del 12 de octubre de 2018.

### Del estado de la técnica más cercano

El documento D2 divulga composiciones y regímenes útiles en el tratamiento de fenilcetonuria, en donde las composiciones incluyen virus adenoasociados recombinantes (rAAV) con potenciadores y promotores de transtiretina que conducen la expresión de una enzima fenilalanina hidroxilasa (Pág. 1, Resumen). De manera particular, da a conocer que *“el vector AAV recombinante (rAAV) utilizado para administrar el gen hPAH («rAAV.hPAH») debe tener un tropismo para el hígado (por ejemplo, un rAAV que porte una cápside AAV8), y el transgén hPAH debe estar controlado por elementos de control de expresión específicos del hígado. En una realización, los elementos de control de la expresión incluyen uno o más de los siguientes: un potenciador; un promotor; un intrón; un WPRE (Woodchuck Hepatitis Virus (WHP) Posttranscriptional Regulatory Element); y una señal de poliA”* (Pág. 6).

En donde, el virus adenoasociado recombinante (rAAV) divulgado en el documento D2 comprende una cápside y un genoma empaquetado que comprende una secuencia de repetición invertida terminal 5' (ITR); la expresión de la secuencia codificante del hPAH está regulada por un promotor específico del hígado que puede ser seleccionado de una secuencia modificada del promotor de la globulina fijadora de tiroxina (TBG-S1) o de otros promotores específicos del hígado, como el promotor de la transtiretina (Pág. 14), una secuencia optimizada de codones que codifica una fenilalanina hidroxilasa humana (PAH) y un 3' ITR de AAV (Pág. 29, Reiv. 1), en donde la secuencia codificante es la SEQ ID NO: 1 (Pág. 29, Reiv. 2), el promotor es transtiretina SEQ ID NO: 11 (Pág. 14, Líneas 16 a 19); los ITRs son de AAV2 (Pág. 29, Reiv. 8) y, el genoma comprende; además, una cola poli A (Pág. 29, Reiv. 9), un intrón (Pág. 30, Reiv. 12), un potenciador alfa1-microglobulina/bikunina (Pág. 30, Reiv. 15).

### De las diferencias técnicas

Teniendo en cuenta las características técnicas definidas en la nueva reivindicación 1, las diferencias con la materia divulgada en la anterioridad D2 corresponden a las secuencias particulares declaradas de cada uno de los componentes del casete de expresión reclamado.

### Del efecto técnico y el documento complementario

La sociedad solicitante afirma que, con respecto a los efectos asociados al casete de expresión reclamado *“(...) ha demostrado que la combinación del promotor de mTTR con cualquiera de los potenciadores y los elementos 3' de las reivindicaciones (nueva*

Ref. Expediente N° NC2021/0006060

reivindicación 2) condujo a un aumento de la expresión del transgén (SEAP) en comparación con el promotor de mTTR solo (Véase el Ejemplo 1 y las FIG. 1A-1C de la presente solicitud)”. Una vez revisada la descripción, se observa que el efecto sobre el inductor SEAP presenta diferencias significativas únicamente entre el casete de expresión que incluye el promotor mTTR482 y el potenciador A1MB2, en comparación con el mTTR482 solo o con el promotor controlCBA (Fig. 1 de la solicitud). Por lo tanto, contrario a lo afirmado por la solicitante, cualquier combinación del promotor mTTR con los elementos potenciadores de la reivindicación 1 o con los elementos 3’ de la reivindicación 2 no condujo a un aumento significativo de la expresión del transgén (fig. 2 de la solicitud). En ese orden de ideas, el efecto técnico descrito no puede extrapolarse a todas las modalidades reclamadas en la reivindicación 1 puesto que sólo puede demostrarse un efecto significativo para la modalidad 3 que corresponde a un casete de expresión A1MB2-mTTR482.

De hecho, la misma solicitante afirma que “demostró que el vector de mA1MB2-mTTR482 era más eficaz en la reducción de los niveles de Phe en sangre a lo largo de un estudio de 56 días que el vector LP1 (Véanse las FIG. 3A-3B de la presente solicitud). Además, sólo la construcción A1MB2-mTTR482 proporcionó niveles bajos de Phe en el cerebro similares a los de los cerebros de tipo natural. Ni D2 ni D3 enseñan o sugieren estos resultados inesperados”. Nótese que al tener en cuenta todas las modalidades contempladas en la reivindicación 1 (diversidad de potenciadores) no se puede aludir un efecto técnico común inesperado. Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención es la obtención de vectores alternativos para expresar un transgén en células de hígado.

Por otro lado, una vez revisadas ambas anterioridades, este Despacho se permite indicar que el documento D2 empleado como estado de la técnica más cercano también divulgaba potenciadores y promotores de transtiretina (TTR) que conducen a la expresión de una enzima fenilalanina hidroxilasa. De hecho, la secuencia del promotor TTR del D2 tiene un porcentaje de identidad del 76.32% entre la secuencia total SEQ ID NO: 11 del documento D2 y las posiciones 618 y 807 de la SEQ ID NO: 5 de la presente solicitud (ver figura 2).

**Figura 2.** Alineamiento pareado CLUSTAL O (1.2.4) en Uniprot entre el TTR de la solicitud y la SEQ ID NO: 11 del documento D2.



Ref. Expediente N° NC2021/0006060

Por su parte, el documento D3 divulga vectores basados en el virus adenoasociado (AAV) incluyendo un promotor, así como elementos de respuesta, secuencias activadoras y potenciadoras. Incluye un elemento regulador de la transcripción específico del hígado, el cual se refiere a un elemento regulador que modula la expresión génica específicamente en el tejido hepático. Entre los ejemplos de elementos reguladores específicos del hígado se incluyen, entre otros, el promotor de la tiretina de ratón (mTTR), el promotor endógeno del factor VIII humano (F8), el promotor de la alfa-1-antitripsina humana (hAATT). También se contemplan potenciadores derivados de sitios de unión de factores de transcripción específicos del hígado, tales como EBP, DBP, HNF1, HNF3, HNF4, HNF6, con Enhf. (Párr. [0012]). No obstante, de conformidad con lo señalado por la solicitante para la nueva reivindicación 1 *“ni D2 ni D3 enseña o sugiere las secuencias específicas para el promotor o los potenciadores que se incluyen en la nueva reivindicación 1”*. Se observa que el documento D3, a pesar de que menciona que el promotor seleccionado puede ser un mTTR, las realizaciones o modalidades construidas y probadas fueron con otro promotor, uno de tipo FVIII. Por consiguiente, el documento D3 no incluye una sugerencia razonable para la persona medianamente versada en la materia a solucionar el problema técnico objetivo de la misma manera que se realiza en la solicitud, es decir, incorporar un promotor mTTR como el aquí definido.

Con fundamento en las anteriores consideraciones,

#### **RESUELVE**

**ARTÍCULO PRIMERO:** Revocar la Resolución N° 24777 de 29 de abril de 2025, por medio de la cual se denegó patente de invención a la creación titulada: “CASETE QUE EXPRESA UNA VARIANTE DE LA FENILALANINA HIDROXILASA (PAH) QUE COMPRENDE LAS MUTACIONES M180T, K199P, S250P Y G256A”, de acuerdo con las razones anteriormente expuestas.

**ARTÍCULO SEGUNDO:** Enviar el expediente a la Dirección de Nuevas Creaciones para los fines pertinentes y hacer el correspondiente traslado al solicitante.

**ARTÍCULO TERCERO:** Notificar el contenido de la presente Resolución a GENZYME CORPORATION, advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno.

#### **NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE**

Dada en Bogotá D.C., el 16 de junio de 2026

**LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,**



Firmado digitalmente  
por: CIELO ELAINE  
RUSINQUE URREGO  
Fecha: 16-06-2026  
12:09:55 PM  
Razón: Validez  
jurídica.  
Ubicación: Bogotá,  
Colombia.

