

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 15425 de 10 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0008677

Señores
ALEXION PHARMACEUTICALS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “POLIPÉPTIDOS DE FOSFATASA ALCALINA Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2020/064140

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 9 de diciembre de 2020.

PRIORIDAD: US 62/945,431 9 de diciembre de 2019.

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 11 de enero de 2023 bajo el número NC2023/0000249, 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 composiciones y métodos para tratar la hipofosfatasia (HPP) y trastornos de mineralización ósea relacionados.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un polipéptido que comprende una fosfatasa alcalina recombinante que tiene al menos una mutación con respecto a una fosfatasa alcalina de origen natural, en donde la mutación mejora al menos una actividad o propiedad farmacocinética con respecto a la fosfatasa alcalina de origen natural sin la al menos una mutación.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 11 de enero de 2023 bajo el número NC2023/0000249.

4. No es una invención

En consideración con lo establecido en el literal b) del artículo 15 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

“No se consideran invenciones:

(...) b) el todo o parte de seres vivos tal como se encuentran en la naturaleza, los procesos biológicos naturales, el material biológico existente en la naturaleza o

Oficio N° 15425 de 10 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0008677

aquel que pueda ser aislado, inclusive genoma o germoplasma de cualquier ser vivo natural;(...)"

Debido a lo anterior, esta oficina determina que el objeto de las reivindicaciones 1 a 5, 13 a 17, 48 y 64, no se considera como una invención, ya que a pesar de que se refiere a un polipéptido que comprende una fosfatasa alcalina recombinante o a un polinucleótido que la codifica no se suministra ninguna característica técnica esencial estructural de tipo secuencia de aminoácidos o secuencia de nucleótidos y, esto impide diferenciar la molécula de cualquier alternativa de enzima natural que pueda ser aislada o de cualquier polinucleótido natural que la codifique; por lo anterior, la materia dentro el alcance de las reivindicaciones no es susceptible de patentabilidad.

El objeto de las reivindicaciones 6 y 7 no se considera como una invención, ya que a pesar de que reclama un polipéptido que comprende una fosfatasa alcalina recombinante, dicha proteína se refiere como *“al menos 85%”* idéntica a la SEQ ID NO: 1 que corresponde a la enzima fosfatasa alcalina no específica de tejido (TNALP) de *Homo sapiens*, como se corroboró mediante la búsqueda en la base de datos del NCBI en donde se evidencia que la SEQ ID NO: 1 tiene un 100% de identidad y cobertura con la enzima fosfatasa alcalina TNALP isoforma 1 de *Homo sapiens* depositada bajo el código GenBank: NP_000469.3 según se refiere en el Alineamiento N° 1. Además, aunque la reivindicación 7 se refiere a posiciones mutadas, no se incluye el aminoácido sustituyente en cada posición y esto impide establecer la secuencia resultante por lo que, el alcance de la materia comprendería cualquier alternativa estructural modificada, incluso, aquellas enzimas con mutaciones que surjan por un proceso selectivo natural; por tal razón, dicha materia no es susceptible de patentabilidad.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQ_ID_NO_1 NP_000469.3_alkaline_phosphatase	-----LVPEKEKDPKYWRDQAQETLKYLELQKLNNTNVAKNVIMFLGD43 MISPFLVLAIGTCLTNSLVPEKEKDPKYWRDQAQETLKYLELQKLNNTNVAKNVIMFLGD60 *****
SEQ_ID_NO_1 NP_000469.3_alkaline_phosphatase	GMGVSTVTAARILKGQLHNPGEETRLMDKFPFVALSKTYNTNAQVPDSAGTATAYLCG103 GMGVSTVTAARILKGQLHNPGEETRLMDKFPFVALSKTYNTNAQVPDSAGTATAYLCG120 *****
SEQ_ID_NO_1 NP_000469.3_alkaline_phosphatase	VKANEGTVGVSAATERSRCNTTQGNEVTSILRWAKDAGKSVGIVTTTRVNHATPSAAYAH163 VKANEGTVGVSAATERSRCNTTQGNEVTSILRWAKDAGKSVGIVTTTRVNHATPSAAYAH180 *****
SEQ_ID_NO_1 NP_000469.3_alkaline_phosphatase	SADRDWYSDNEMPEALSQGCCKDIAYQLMHNIRDIDVIMGGGRKMYMPKNKT DVEYESDE223 SADRDWYSDNEMPEALSQGCCKDIAYQLMHNIRDIDVIMGGGRKMYMPKNKT DVEYESDE240 *****
SEQ_ID_NO_1 NP_000469.3_alkaline_phosphatase	KARGTRLDGLDLVDTWKSFKPRYKSHFIWNRTTELLTDPHNVDYLLGLFEPGDMQYELN283 KARGTRLDGLDLVDTWKSFKPRYKSHFIWNRTTELLTDPHNVDYLLGLFEPGDMQYELN300 *****
SEQ_ID_NO_1 NP_000469.3_alkaline_phosphatase	RNNVTDPSLSEMVVVAIQILRKNPKGFFLLVEGGRIDHGHHEGKAKQALHEAVEMDRAIG343 RNNVTDPSLSEMVVVAIQILRKNPKGFFLLVEGGRIDHGHHEGKAKQALHEAVEMDRAIG360 *****
SEQ_ID_NO_1 NP_000469.3_alkaline_phosphatase	QAGSLTSSSEDTLTVVTADHSHVFTFGGYTPRGNSIFGLAPMLS DTKKPFTAILYGNPG6403 QAGSLTSSSEDTLTVVTADHSHVFTFGGYTPRGNSIFGLAPMLS DTKKPFTAILYGNPG6420 *****
SEQ_ID_NO_1 NP_000469.3_alkaline_phosphatase	YKVVGGERENVMVDYAHNNYQAQSAVPLRHETHGGEDVAVFSKGPMAHLLHGVHEQNYV463 YKVVGGERENVMVDYAHNNYQAQSAVPLRHETHGGEDVAVFSKGPMAHLLHGVHEQNYV480 *****
SEQ_ID_NO_1 NP_000469.3_alkaline_phosphatase	PHVMAYAACIGANLGHCAPASSAGSLAAGPLLLALALYPLSVLF507 PHVMAYAACIGANLGHCAPASSAGSLAAGPLLLALALYPLSVLF524 *****

Alineamiento N° 1: Entre la enzima SEQ ID NO: 1 de la solicitud y la enzima fosfatasa alcalina de Homo Sapiens depositada bajo el código GenBank NP_000469.3.

El objeto de las reivindicaciones 18, 19, 21, 23 y 24 no se considera una invención, ya que a pesar de que reclama un polipéptido que comprende una fosfatasa alcalina



Ref. Expediente N° NC2022/0008677

recombinante, dicha proteína se refiere como “al menos 85%” idéntica a la SEQ ID NO: 4 que corresponde a la enzima fosfatasa alcalina intestinal de *Homo sapiens*, como se corroboró mediante la búsqueda en la base de datos del NCBI en donde se evidencia que la SEQ ID NO: 4 tiene un 100% de identidad y cobertura con la enzima fosfatasa alcalina intestinal de *Homo sapiens* depositada bajo el código GenBank: NP_001622.2 según se refiere en el Alineamiento N° 2. Además, aunque la reivindicación 7 se refiere a posiciones mutadas, no se incluye el aminoácido sustituyente en cada posición y esto impide establecer la secuencia resultante por lo que, el alcance de la materia comprendería cualquier alternativa estructural modificada, incluso, aquellas enzimas con mutaciones que surjan por un proceso selectivo natural; por tal razón, dicha materia no es susceptible de patentabilidad.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment	
SEQ_NO_4 NP_001622.2_intestinal-type_alkaline_phosphatase	-----VIPAEENPAFWNRQAAEALDAAKLQPIQKVAKNLILFLG 41 MQGPWVLLLLGLRLQLSLGVIPAEENPAFWNRQAAEALDAAKLQPIQKVAKNLILFLG 60 *****
SEQ_NO_4 NP_001622.2_intestinal-type_alkaline_phosphatase	DGLGVPTVTATRILKGQKNGKLGPEPLAMDRFPYLALSKTYNVDRQVPDAAATATAYLC 101 DGLGVPTVTATRILKGQKNGKLGPEPLAMDRFPYLALSKTYNVDRQVPDAAATATAYLC 120 *****
SEQ_NO_4 NP_001622.2_intestinal-type_alkaline_phosphatase	GVKANFQTIGLSAAARFNQCNTRRGNEVISVMNRAKQAGKSVGVVTTTRVQHASPAGTYA 161 GVKANFQTIGLSAAARFNQCNTRRGNEVISVMNRAKQAGKSVGVVTTTRVQHASPAGTYA 180 *****
SEQ_NO_4 NP_001622.2_intestinal-type_alkaline_phosphatase	HTVNRNWYSDADMPASARQEGCQDIATQLISNMDIDVILGGGRKYMFPMTDPPEYPADA 221 HTVNRNWYSDADMPASARQEGCQDIATQLISNMDIDVILGGGRKYMFPMTDPPEYPADA 240 *****
SEQ_NO_4 NP_001622.2_intestinal-type_alkaline_phosphatase	SQNGIRLDGKNLVQEWLAKHQGAWYVWNRTELMQASLDQSVTHLMGLFEPGDTKYEIHRD 281 SQNGIRLDGKNLVQEWLAKHQGAWYVWNRTELMQASLDQSVTHLMGLFEPGDTKYEIHRD 300 *****
SEQ_NO_4 NP_001622.2_intestinal-type_alkaline_phosphatase	PTLDPSLMEMTEAALRLLSRNPGRFYLFVEGGRIDHGHHEGVAYQALTEAVMFDADAERA 341 PTLDPSLMEMTEAALRLLSRNPGRFYLFVEGGRIDHGHHEGVAYQALTEAVMFDADAERA 360 *****
SEQ_NO_4 NP_001622.2_intestinal-type_alkaline_phosphatase	GQLTSEEDTLTLVTADHSHVFSFGGYTLRGSSIFGLAPSKAQDSKAYTSILYGNPGYVYF 401 GQLTSEEDTLTLVTADHSHVFSFGGYTLRGSSIFGLAPSKAQDSKAYTSILYGNPGYVYF 420 *****
SEQ_NO_4 NP_001622.2_intestinal-type_alkaline_phosphatase	NSGVRPDVNESESGSPDYQQAAVPLSSETHGGEDVAVFARGPQAHLVHGVEQSFVAHV 461 NSGVRPDVNESESGSPDYQQAAVPLSSETHGGEDVAVFARGPQAHLVHGVEQSFVAHV 480 *****
SEQ_NO_4 NP_001622.2_intestinal-type_alkaline_phosphatase	MAFAACLEPYTACDLAPPACTTDAHPVAASLPLLAGTLLLLGASAA- 508 MAFAACLEPYTACDLAPPACTTDAHPVAASLPLLAGTLLLLGASAAP 528 *****

Alineamiento N° 2: Entre la enzima SEQ ID NO: 4 de la solicitud y la enzima fosfatasa alcalina intestinal de *Homo Sapiens* depositada bajo el código GenBank NP_001622.2.

El objeto de las reivindicaciones 29 a 35 no se considera una invención, ya que a pesar de que reclama un polipéptido que comprende una fosfatasa alcalina recombinante, dicha proteína se refiere como “al menos” 80%, 85%, 90%, 95% o 100% idéntica con “al menos” 50 aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 7-223, 247 y 262-264; la cual, según se corroboró mediante la búsqueda en la base de datos del NCBI tiene un 100% de identidad entre sus residuos 1 a 490 con la enzima fosfatasa alcalina TNALP isoforma 1 de *Homo sapiens* depositada bajo el código GenBank: NP_000469.3 según se refiere en el Alineamiento N° 3.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment	
SEQ_ID_NO_7 NP_000469.3_alkaline_phosphatase	-----LVPEKEKDPKYWRDQAQETLKYLELQKLNTNVAKNVIMFLGD43 MISPFLVLAIGTCLTNSLVPEKEKDPKYWRDQAQETLKYLELQKLNTNVAKNVIMFLGD60 *****
SEQ_ID_NO_7 NP_000469.3_alkaline_phosphatase	GMGVSTVTAARILKGQLHHNPGEETRLMDKFPFVALSKTYNTNAQVPDSAGTATAYLCG103 GMGVSTVTAARILKGQLHHNPGEETRLMDKFPFVALSKTYNTNAQVPDSAGTATAYLCG120 *****
SEQ_ID_NO_7 NP_000469.3_alkaline_phosphatase	VKANEGTVGVSAATERSRCNTTQNEVTSILRWAKDAGKSVGIVTTTRVNHATPSAAYAH163 VKANEGTVGVSAATERSRCNTTQNEVTSILRWAKDAGKSVGIVTTTRVNHATPSAAYAH180 *****
SEQ_ID_NO_7 NP_000469.3_alkaline_phosphatase	SADRDWYSDNEMPEALSQGCKDIAYQLMHNIRDIDVIMGGGRKYMYPKNKT DVEYESDE223 SADRDWYSDNEMPEALSQGCKDIAYQLMHNIRDIDVIMGGGRKYMYPKNKT DVEYESDE240 *****

Oficio N° 15425 de 10 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0008677

SEQ_ID_NO_7 NP_000469.3_alkaline_phosphatase	KARGTRLDGLDLDVTWKSFKPRYKSHFIWNRTTELLTLDPHNVDYLLGLFEPGDMQYELN283 KARGTRLDGLDLDVTWKSFKPRYKSHFIWNRTTELLTLDPHNVDYLLGLFEPGDMQYELN300 *****
SEQ_ID_NO_7 NP_000469.3_alkaline_phosphatase	RNNVTDPSLSEMVVVAIQILRKNPKGFFLLVEGGRIDHGHHEGKAKQALHEAVEMDRAIG343 RNNVTDPSLSEMVVVAIQILRKNPKGFFLLVEGGRIDHGHHEGKAKQALHEAVEMDRAIG360 *****
SEQ_ID_NO_7 NP_000469.3_alkaline_phosphatase	QAGSLTSSEDTLTVVTADHSHVFTFGGYTPRGNSIFGLAPMLSDDTKKPTAILYGNPG403 QAGSLTSSEDTLTVVTADHSHVFTFGGYTPRGNSIFGLAPMLSDDTKKPTAILYGNPG420 *****
SEQ_ID_NO_7 NP_000469.3_alkaline_phosphatase	YKVVGGERENVSMVDYAHNNYQAQSAVPLRHETHGGEDVAVFSKGPMALLHGVHEQNYV463 YKVVGGERENVSMVDYAHNNYQAQSAVPLRHETHGGEDVAVFSKGPMALLHGVHEQNYV480 *****
SEQ_ID_NO_7 NP_000469.3_alkaline_phosphatase	PHVMAYAACIGANLGHCAPASSAGSLAAVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRT523 PHVMAYAACIGANLGHCAPASSAGSLAAGPLL-----LALALYPLSVLF----524 *****: : * ..*:
SEQ_ID_NO_7 NP_000469.3_alkaline_phosphatase	PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG583 -----524
SEQ_ID_NO_7 NP_000469.3_alkaline_phosphatase	KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD643 -----524
SEQ_ID_NO_7 NP_000469.3_alkaline_phosphatase	IAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNNH703 -----524
SEQ_ID_NO_7 NP_000469.3_alkaline_phosphatase	TQKSLSLSLGKDDDDDDDDDD724 -----524

Alineamiento N° 3: Entre la enzima SEQ ID NO: 7 de la solicitud y la enzima fosfatasa alcalina de *Homo Sapiens* depositada bajo el código GenBank NP_000469.3.

El objeto de la reivindicación 66, no se considera como una invención, ya que reclama una célula aislada que comprende un polinucleótido que codifica una fosfatasa alcalina recombinante para la cual, no se suministra ninguna característica técnica esencial estructural de tipo secuencia de aminoácidos y, esto impide diferenciar la molécula de cualquier alternativa de enzima natural que pueda ser aislada, por lo anterior, la célula reclamada tampoco puede distinguirse de cualquiera presente en un tejido de un animal o un humano que comprenda dentro de su genoma un gen codificante para dicha enzima natural; así las cosas, la materia dentro el alcance de la reivindicacion no es susceptible de patentabilidad.

5. Excepción de Patentabilidad

Conforme a lo establecido en el literal d) del artículo 20 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

“No serán patentables:

(...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales.”

Debido a lo anterior, esta oficina establece que el objeto de la 70, no es patentable, ya que a pesar de que reclama una composición farmacéutica no refiere ninguna característica técnica esencial adicional a las ya mencionadas en las reivindicaciones precedentes, en su lugar, incluye la expresión: “(...) se formula a una dosificación de 0.1 mg/ml a 10 mg/ml o en un volumen de 0.1 ml a 50 ml” que se refiere a la cantidad efectiva de un compuesto activo que debe administrarse y es relativa a un proceso terapéutico que se considera materia exceptuada de patentabilidad.

6. De la solicitud de patente

Oficio N° 15425 de 10 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0008677

6.1. 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:

Las reivindicaciones 8, 9, 11 y 12 no son claras, concisas y no se encuentran sustentadas en la descripción porque reclaman un polipéptido que comprende una fosfatasa alcalina recombinante que tiene "al menos" una, dos, tres, cuatro o cinco mutaciones seleccionadas de: "E108S, E108T, E108Q, E108M, E108K, E108L, M384R, L385T, N213Q y N286Q (...)" ; "E108T, E108M y E108L (...)" o "E108M, N213Q y N286Q" con respecto a la SEQ ID NO: 1; en donde el término "al menos" es no limitativo e impide establecer el alcance de la reivindicación; además, la solicitud no ha explorado todas los posibles polipéptidos resultantes de las combinaciones de una o varias de las mutaciones allí contempladas. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las estructuras exploradas, esto se logra sustituyendo los términos imprecisos por términos precisos o rangos concretos y/o incluyendo las estructuras de las proteínas mutantes exploradas de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

Las reivindicaciones 25, 27 y 28 no se encuentran sustentadas en la descripción porque, reclaman un polipéptido que comprende una fosfatasa alcalina recombinante que tiene una mutación seleccionada de: "S429Q, S429H, S429E y S429D (...)" ; "S429Q, S429H, S429E y S429D (...)" o "S428Q o S428D" con respecto a la SEQ ID NO: 1, pero, la solicitud no ha explorado todos los posibles polipéptidos resultantes de las mutaciones allí contempladas. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las estructuras exploradas, esto se logra incluyendo las estructuras de las proteínas mutantes exploradas de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 36 no es clara, concisa y no se encuentra sustentada en la descripción porque, se refiere a un polipéptido con la formula Z-ALP-Y-Xn que no define estructuralmente ninguno de los sitios allí mencionados ya que, los sitios Y o Z contienen "al menos" un aminoácido cualquiera, el sitio Xn puede comprender una VHH cualquiera y el sitio ALP corresponde a cualquier fosfatasa alcalina recombinante; siendo que, la solicitud no ha explorado todo el sinnúmero de posibles moléculas contempladas dentro del alcance de la reivindicación. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las estructuras exploradas; esto se logra definiendo cada una de las regiones estructurales por opciones de secuencias de aminoácidos específicas de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

Las reivindicaciones 37 a 39 no son claras, concisas y no se encuentran sustentadas en la descripción porque, se refieren a un polipéptido con la formula Z-ALP-Y-Xn que no define estructuralmente ninguno de los sitios allí mencionados y, pretende definir el polipéptido únicamente señalando que el sitio Y comprende cualquier fragmento cristizable (Fc) o una quimera de distintos isotipos de IgG, lo cual no se considera una definición estructural porque impide precisar la secuencia de aminoácidos resultante siendo que, la solicitud no ha explorado todo el sinnúmero de posibles moléculas contempladas dentro del alcance de la reivindicación. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las estructuras exploradas; esto se

Oficio N° 15425 de 10 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0008677

logra definiendo cada una de las regiones estructurales por opciones de secuencias de aminoácidos específicas de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

Las reivindicaciones 40, 41 y 43 no son claras, concisas y no se encuentran sustentadas en la descripción porque, se refieren a un polipéptido con la formula Z-ALP-Y-Xn que no define estructuralmente ninguno de los sitios allí mencionados y pretende definir el polipéptido únicamente señalando que el sitio Y tiene “al menos” un 85 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 253 o, pretende definir el polipéptido con la formula Z-ALP-Y-Xn por que tiene “al menos” 85 %, 90 %, 95 %, 97 % o 99 % de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 7-223, 247 y 262-264, en donde el término “al menos” y la caracterización mediante porcentajes de identidad se considera una definición no limitativa porque contempla un indeterminado número de posibles estructuras variantes cuyas secuencias no pueden precisarse; además, la solicitud no ha explorado todas las posibles moléculas contempladas dentro del alcance de la reivindicación. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las estructuras exploradas; esto se logra definiendo cada una de las regiones estructurales por opciones de secuencias de aminoácidos específicas o el polipéptido por su secuencia completa de aminoácidos de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

Las reivindicaciones 41 a 46 no son concisas porque, se consideran redundantes ya que se refieren a un polipéptido cuyas características técnicas esenciales estructurales presentan alcances superpuestos ya que contemplan las mismas secuencias. Se sugiere al solicitante unificar las reivindicaciones que se refieran a los mismos productos mediante las mismas características técnicas.

La reivindicación 49 no se encuentra sustentada en la descripción porque, reclama cualquier polipéptido que comprenda cualquier secuencia para una fosfatasa alcalina y cualquier región de fragmento de cristalización (Fc) que pretende definirse porque es una “quimera IgG2/4” sin referir ninguna característica técnica estructural de tipo secuencia de aminoácidos que defina el polipéptido; siendo que, la solicitud no ha explorado todo el sinnúmero de posibles moléculas dentro del alcance de la reivindicación. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las estructuras exploradas; esto se logra definiendo cada una de las regiones estructurales por opciones de secuencias de aminoácidos específicas o el polipéptido por su secuencia completa de aminoácidos de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 50 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, se refiere a un polipéptido que comprende una fosfatasa alcalina y una región Fc que comprende una secuencia con “al menos” 85% de identidad con la SEQ ID NO: 253, pero, la solicitud no ha explorado todos los posibles péptidos que contengan cualquier secuencia Fc dentro de los porcentajes de identidad referidos y cualquier secuencia de aminoácidos para la fosfatasa alcalina. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las estructuras exploradas; esto se logra definiendo cada una de las regiones estructurales por opciones de secuencias de aminoácidos específicas o el polipéptido por su secuencia completa de aminoácidos de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

Las reivindicaciones 49 a 63 no son concisas porque, son redundantes y reclaman el mismo producto o tienen un alcance superpuesto con el polipéptido previamente reclamado en las reivindicaciones 36 a 47. Se sugiere al solicitante unificar las reivindicaciones que se refieran a los mismos productos mediante las mismas características técnicas.

Oficio N° 15425 de 10 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0008677

La reivindicaciones 51 a 53 no se encuentra sustentada en la descripción porque, reclama cualquier polipéptido que comprenda cualquier secuencia para una fosfatasa alcalina y cualquier región de fragmento de cristalización (Fc), en donde la fosfatasa alcalina pretende definirse por su nombre o por su organismo de origen sin referir ninguna característica técnica estructural de tipo secuencia de aminoácidos que defina la enzima; siendo que, la solicitud no ha explorado todo el sinnúmero de posibles moléculas dentro del alcance de la reivindicación. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las estructuras exploradas; esto se logra definiendo cada una de las regiones estructurales por opciones de secuencias de aminoácidos específicas o el polipéptido por su secuencia completa de aminoácidos de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 54 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, reclama cualquier polipéptido que comprenda un “*fragmento*” de una fosfatasa alcalina de cualquiera de las SEQ ID NO: 1 a 6 y cualquier fragmento de cristalización (Fc), en donde, la referencia a fragmentos es una caracterización no limitativa que impide establecer la estructura precisa e incluye moléculas desde un residuo de aminoácido pasando por todos los tamaños y secuencias derivadas, todas las cuales no han sido exploradas en la solicitud y no resultarían funcionales como fosfatasas alcalinas. Lo anterior teniendo en cuenta que, la solicitud no ha explorado todo el sinnúmero de posibles moléculas dentro del alcance de la reivindicación. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las estructuras exploradas; esto se logra eliminando la referencia a fragmentos de secuencias de estructura indeterminada y definiendo cada una de las regiones estructurales por opciones de secuencias de aminoácidos específicas o el polipéptido por su secuencia completa de aminoácidos de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 56 no es concisa y no se encuentra sustentada en la descripción porque reclama un polipéptido que comprende “*un resto de dirección al hueso*” que puede corresponder a una VHH, la cual no se define estructuralmente mediante alguna secuencia de aminoácidos y, por lo tanto, contempla un indeterminado número de posibles estructuras todas las cuales no han sido exploradas en la solicitud. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las estructuras exploradas; esto se logra definiendo cada una de las regiones estructurales por opciones de secuencias de aminoácidos específicas o el polipéptido por su secuencia completa de aminoácidos de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

Las reivindicaciones 60 a 63 no claras, ni concisas y no se encuentran sustentadas en la descripción porque, reclaman un polipéptido que comprende una VHH, la cual además de que no se define estructuralmente mediante alguna secuencia de aminoácidos, refiere mutaciones de “*al menos*” un residuo o en 2 a 30 residuos de sus CDR's lo cual, es incoherente y no limitativo sin la presencia de alguna secuencia de aminoácidos de referencia y sin la definición de las modificaciones por sus posiciones puntuales con referencia a dicha estructura y, por lo tanto, contempla un indeterminado número de posibles estructuras todas las cuales no han sido exploradas en la solicitud. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las estructuras exploradas; esto se logra definiendo cada una de las tres CDR's de la VHH y las demás regiones estructurales del polipéptido por opciones de secuencias de aminoácidos específicas o el polipéptido por su secuencia completa de aminoácidos de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 67 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, reclama un método para la producción de un polipéptido que comprende una etapa esencial que comprende “*a) proporcionar una célula transformada con un polinucleótido*”

Oficio N° 15425 de 10 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0008677

o un vector” la cual no incluye todas las condiciones requeridas para su reproducción puesto que no incluye la secuencia del polinucleótido o del vector empleados que conllevan a la expresión del producto. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los procesos de producción explorados esto se logra incluyendo las secuencias recombinantes empleadas para la obtención del producto de manera que sea posible reproducir el proceso de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

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

6.2. 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.

Lo anterior porque, se refiere: cualquier polipéptido recombinante de fosfatasa alcalina que comprenda al menos una mutación seleccionada del grupo que consiste en E108S, E108T, E108Q, E108M, E108K, E108L, M384R, L385T, N213Q y N286Q con respecto a SEQ ID NO: 1; cualquier polipéptido de fosfatasa alcalina recombinante que tiene una mutación seleccionada del grupo que consiste en S429Q, S429H, S429E y S429D con respecto a SEQ ID NO: 4; un polipéptido que comprende la estructura Z-ALP-Y-Xn, en donde: Y es una secuencia de aminoácidos de al menos un aminoácido; Z está ausente o es una secuencia de aminoácidos de al menos un aminoácido; Xn es un resto de dirección al hueso seleccionado del grupo que consiste en poliaspartato (Dn), poliglutamato (En), poli(aspartato-alanina-aspartato) (DAD)n, poli(aspartato-aspartato-serina) (DDS)n, poli(aspartato-serina-serina) (DSS)n, poli(glutamato-glutamato-serina) (EES)n y VHH, y n = 1 a 50; y ALP es una fosfatasa alcalina recombinante; un vector que comprende un polinucleótido que expresa alguno de los polipéptidos referidos previamente; un método de producción del polipéptido que comprende proporcionar una célula transformada con el vector, cultivar la célula y aislar el polipéptido y una composición farmacéutica que comprende el polipéptido; pero, la solicitud únicamente presenta evidencia técnica concreta y explícita para polipéptidos recombinantes SALP con las secuencias SEQ ID NO: 7-223, 247 y 262-264 (Págs. 62 a 158, Tabla 1 y Págs. 247 a 306).

7. Unidad de invención

Conforme a lo establecido por el artículo 25 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, teniendo en cuenta que el concepto común es un polipéptido de fosfatasa alcalina recombinante que comprende al menos una mutación y, dado que este se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento WO2008138131, la solicitud carece de unidad de invención debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que sean comunes a todas las invenciones.

Por lo tanto, la invención presenta diferentes conceptos técnicos inventivos así:

Grupo inventivo 1: Un polipéptido de fosfatasa alcalina recombinante que comprende una mutación E108L y/o comprende adicionalmente un dominio Fc y un resto de dirección a hueso D10 según la SEQ ID NO: 70, un método para la producción del polipéptido y

Oficio N° 15425 de 10 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0008677

una composición que comprende el polipéptido (Reivindicaciones 8, 9, 11, 36 a 42, 56 a 63, 65 y 67 a 69 parcialmente).

Grupo inventivo 2: Un polipéptido de fosfatasa alcalina recombinante que comprende una mutación N213Q y/o comprende adicionalmente un dominio Fc y un resto de dirección a hueso D10 según la SEQ ID NO: 13, un método para la producción del polipéptido y una composición que comprende el polipéptido (Reivindicaciones 8, 11, 12, 36 a 47, 56 a 63, 65 y 67 a 69 parcialmente).

Los grupos inventivos 3 a 251 corresponden cada uno a un polipéptido mutante de fosfatasa alcalina y/o, además, una región Fc y un resto de direccionamiento en donde cada constructo tiene cada una de las SEQ ID NO: 14 a 264, un método para la producción del polipéptido y una composición que comprende el polipéptido (Reivindicaciones 8 a 12, 20, 22, 25 a 28, 36 a 47, 56 a 63, 65 y 67 a 69 parcialmente).

Grupo inventivo 252: Un polipéptido que comprende una secuencia de fosfatasa alcalina; un dominio Fc y un resto de dirección a hueso D10 con la SEQ ID NO: 7, un método para la producción del polipéptido y una composición que comprende el polipéptido (Reivindicaciones 49 a 63, 65 y 67 a 69 parcialmente).

Grupo inventivo 253: Un polipéptido que comprende una secuencia de fosfatasa alcalina; un dominio Fc y un resto de dirección a hueso D10 con la SEQ ID NO: 8, un método para la producción del polipéptido y una composición que comprende el polipéptido (Reivindicaciones 49 a 63, 65 y 67 a 69 parcialmente).

Los grupos inventivos 254 a 257 corresponden cada uno a un polipéptido cada una de las respectivas SEQ ID NO: 9 a 12, un método para la producción del polipéptido y una composición que comprende el polipéptido (Reivindicaciones 49 a 63, 65 y 67 a 69 parcialmente).

De acuerdo con lo anterior, se sugiere restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra, entre otras formas, definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

Así mismo, se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, o limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones.

En este último caso, de seleccionar un grupo inventivo diferente al estudiado en este Oficio, se aclara al solicitante que debe realizar el pago del examen de patentabilidad.

Por consiguiente, la presente búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad fueron realizados para el primer grupo inventivo citado.

8. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 9 de diciembre de 2019, 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:

Oficio N° 15425 de 10 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0008677

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	Kozlenkov, A. <i>Journal of bone and mineral research.</i>	“Residues determining the binding specificity of uncompetitive inhibitors to tissue-nonspecific alkaline phosphatase”	28 de junio de 2004
D2	WO2008138131	“Bone targeted alkaline phosphatase, kits and methods of use thereof”	20 de noviembre de 2008

D1¹ divulga ensayos de mutagénesis; análisis de la cinética y datos de modelamiento por computadora que permitieron identificar residuos importantes para la unión de inhibidores conocidos de fosfatasa alcalina no específica de tejido (TNALP) con miras al diseño y mejoramiento de inhibidores con fines terapéuticos (Pág. 1, Resumen).

D2² divulga una fosfatasa alcalina que comprende un polipéptido que tiene la estructura Z-sALP-Y-espaciador-X-Wn-V en donde la sALP es el dominio extracelular de la fosfatasa alcalina; V está ausente o es una secuencia de aminoácidos de al menos un aminoácido; Y está ausente o es una secuencia de aminoácidos de al menos un aminoácido; Z está ausente o es una secuencia de aminoácidos de al menos un aminoácido y Wn es un poliaspartato o poliglutamato en donde n esta entre 10 y 16 (Pág. 1, Resumen).

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.

9.1. Novedad

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 36 (NC2023/0000249 del 11 de enero de 2023) se refiere a: “El polipéptido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-35, en donde el polipéptido comprende la estructura Z-ALP-Y-Xn, en donde: (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2
Un polipéptido que comprende la estructura Z-ALP-Y-Xn, en donde:	Un polipéptido con la estructura Z-sALP-Y-espaciador-X-Wn-V (Pág. 100, Reiv. 1)
Y es una secuencia de aminoácidos de al menos un aminoácido;	Y está ausente o es una secuencia de aminoácido de al menos un aminoácido (Pág. 100, Reiv. 1)
Z está ausente o es una secuencia de aminoácidos de al menos un aminoácido;	Z está ausente o es una secuencia de aminoácidos de al menos un aminoácido (Pág. 100, Reiv. 1)
Xn es un resto de dirección al hueso seleccionado del grupo que consiste en poliaspartato (Dn), poliglutamato (En) y n = 1 a 50; y	Wn es poli aspartatos o poliglutamatos y n esta entre 10 a 16 (Pág. 100, Reiv. 1)
ALP es una fosfatasa alcalina recombinante.	En donde sALP es el dominio extracelular de una fosfatasa alcalina (Pág. 100, Reiv. 1)

¹Kozlenkov, A., Le Du, M. H., Cuniasse, P., Ny, T., Hoylaerts, M. F., & Millán, J. L. (2004). Residues determining the binding specificity of uncompetitive inhibitors to tissue-nonspecific alkaline phosphatase. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 19(11), 1862–1872. <https://doi.org/10.1359/JBMR.040608>

²<https://patents.google.com/patent/WO2008138131A1/en?q=WO2008138131>



Oficio N° 15425 de 10 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0008677

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 36 no es nueva.

Adicionalmente, D2 menciona que, el fragmento espaciador comprende una región de un fragmento cristalizable (Fc), que comprende un dominio CH2, CH3 y una región bisagra, en donde el dominio Fc es una región constante de inmunoglobulina IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4 o comprende una SEQ ID NO: 3 (Pág. 101, Reivs. 14 a 18) y, señala que, el polipéptido fusión tiene la SEQ ID NO: 4; en donde la SEQ ID NO: 3 del documento D2 tiene una identidad del 93,27% con la SEQ ID NO: 253 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 4 y la SEQ ID NO: 4 tiene una identidad del 96.96% con el polipéptido SEQ ID NO: 70 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 5.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQ_ID_NO_253	-- -VECPPCPAPPV-AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVD	56
W02008138131_3	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVD	60
	***** : .***** :***** :*****	
SEQ_ID_NO_253	GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK	116
W02008138131_3	GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK	120
	***** :***** :***** :*****	
SEQ_ID_NO_253	GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS	176
W02008138131_3	GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS	180
	***** :***** :***** :*****	
SEQ_ID_NO_253	DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNNHYTQKSLSLSLGK	223
W02008138131_3	DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNNHYTQKSLSLSPGK	227
	***** :***** :***** :*****	

Alineamiento N° 4: Entre la región Fc SEQ ID NO: 253 de la solicitud y la SEQ ID NO: 3 del documento D2.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQ_ID_NO_70	LVPEKEKDPKYWRDQAQETLKYLELQKLTNVAKNVIMFLDGMGVSTVTAARILKGQL	60
W02008138131_4	LVPEKEKDPKYWRDQAQETLKYLELQKLTNVAKNVIMFLDGMGVSTVTAARILKGQL	60
	***** :***** :***** :*****	
SEQ_ID_NO_70	HHNPGEETRLEMDKFPFVALSKTYNTNAQVPDSAGTATAYLCGVKANLGTGVSAATERS	120
W02008138131_4	HHNPGEETRLEMDKFPFVALSKTYNTNAQVPDSAGTATAYLCGVKANLGTGVSAATERS	120
	***** :***** :***** :*****	
SEQ_ID_NO_70	RCNTTQGNEVTSILRWAKDAGKSVGIVTTTRVNHATPSAAYAHSAADRWDWSDNEMPPEAL	180
W02008138131_4	RCNTTQGNEVTSILRWAKDAGKSVGIVTTTRVNHATPSAAYAHSAADRWDWSDNEMPPEAL	180
	***** :***** :***** :*****	
SEQ_ID_NO_70	SQGCKDIAYQLMHNIRIDIVIMGGGRKMYMPKNKTDVEYESDEKARGTRLDGLDLVDTWK	240
W02008138131_4	SQGCKDIAYQLMHNIRIDIVIMGGGRKMYMPKNKTDVEYESDEKARGTRLDGLDLVDTWK	240
	***** :***** :***** :*****	
SEQ_ID_NO_70	SFKPRYKHSFIWNRTPELLDHPHNVYLLGLFEPGDMQYELNRNNVTDPSLSEMVVVAI	300
W02008138131_4	SFKPRYKHSFIWNRTPELLDHPHNVYLLGLFEPGDMQYELNRNNVTDPSLSEMVVVAI	300
	***** :***** :***** :*****	
SEQ_ID_NO_70	QILRKNPKGFFLLVEGGRIDHGHHEGKAKQALHEAVEMDRAIGQAGSLTSSDRTLTVVTA	360
W02008138131_4	QILRKNPKGFFLLVEGGRIDHGHHEGKAKQALHEAVEMDRAIGQAGSLTSSDRTLTVVTA	360
	***** :***** :***** :*****	
SEQ_ID_NO_70	DHSHVFTFGGYTPRGNISIFGLAPMLSDTDKKPFTAILYGNPGYKVVGGERENVSMVDYA	420
W02008138131_4	DHSHVFTFGGYTPRGNISIFGLAPMLSDTDKKPFTAILYGNPGYKVVGGERENVSMVDYA	420
	***** :***** :***** :*****	
SEQ_ID_NO_70	HNHYQAQSAVPLRHETHGGEDVAVFSKGPMALLHGVHEQNYVPHVMAYAACIGANLGH	480
W02008138131_4	HNHYQAQSAVPLRHETHGGEDVAVFSKGPMALLHGVHEQNYVPHVMAYAACIGANLGH	480
	***** :***** :***** :*****	
SEQ_ID_NO_70	APASSAGSLAAVECPPCPAPPV-AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPE	539
W02008138131_4	APASSLKD-KHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPE	539
	***** :***** :***** :*****	
SEQ_ID_NO_70	VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI	599
W02008138131_4	VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI	599



Oficio N° 15425 de 10 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0008677

*:*****:*****.**: *		
SEQ_ID_NO_70	EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK	659
W02008138131_4	EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK	659
*****:*****		
SEQ_ID_NO_70	TTPPVLDSDGSGFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKDDDDD	719
W02008138131_4	TTPPVLDSDGSGFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIDDDD	719
*****:*****:***** *** **		
SEQ_ID_NO_70	DDDDD - - 724	
W02008138131_4	DDDDDDD 726	

Alineamiento N°5: Entre el polipéptido SEQ ID NO: 70 de la solicitud y el polipéptido de fusión SEQ ID NO: 4 del documento D2.

D2 menciona un vector de expresión recombinante que comprende un ácido nucleico aislado que codifica el polipéptido (Pág. 103, Reivs. 37 y 40) y, señala que, las proteínas de fusión de la presente invención son proveídas en forma de una composición farmacéutica con cualquier portador farmacéuticamente aceptable (Pág. 36, Párr. [0041]).

Las reivindicaciones dependientes 37 a 41, 56 a 58, 65, 68 y 69 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 67 (NC2023/0000249 del 11 de enero de 2023) se refiere a: “Un método de producción del polipéptido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-63, 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	D2
Un método de producción del polipéptido un polipéptido que comprende la estructura Z-ALP-Y-Xn, en donde: Y es una secuencia de aminoácidos de al menos un aminoácido; Z está ausente o es una secuencia de aminoácidos de al menos un aminoácido; Xn es un resto de dirección al hueso seleccionado del grupo que consiste en poliaspartato (Dn), poliglutamato (En) y n = 1 a 50; y ALP es una fosfatasa alcalina recombinante; el método comprende:	Un método para producir un polipéptido con la estructura Z-sALP-Y-espaciador-X-Wn-V en donde: Y está ausente o es una secuencia de aminoácido de al menos un aminoácido; Z está ausente o es una secuencia de aminoácidos de al menos un aminoácido; Wn es poli aspartatos o poliglutamatos y n está entre 10 a 16 y sALP es el dominio extracelular de una fosfatasa alcalina el método comprende: (Pág. 100, Reiv. 1 y Pág. 104, Reiv. 43)
(a) proporcionar una célula transformada con el polinucleótido o el vector que codifican el polipéptido;	Cultivar una célula huésped transformada o transfectada con un vector de expresión recombinante que comprende un ácido nucleico aislado que codifica el polipéptido, bajo condiciones adecuadas para la expresión de la fosfatasa alcalina y (Pág. 104, Reiv. 43)
(b) cultivar la célula transformada en condiciones adecuadas para expresar el polinucleótido; y	
(c) aislar el polipéptido.	
	Recuperar la fosfatasa alcalina del medio de cultivo (Pág. 104, Reiv. 43)

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 67 no es nueva.

9.2. 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 8 (NC2023/0000249 del 11 de enero de 2023) se refiere a: “El polipéptido de la reivindicación 7, en donde la al menos una mutación se selecciona del grupo que consiste en E108S, E108T, E108Q, E108M,

Oficio N° 15425 de 10 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0008677

E108K, E108L, M384R, L385T, N213Q y N286Q con respecto a SEQ ID NO: 1”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
El polipéptido que comprende	Una enzima fosfatasa alcalina no específica de tejido humana (TNALP) que comprende una mutación A108 o F108 (Pág. 1865, Col. Der., Líneas 6 a 12)
una fosfatasa alcalina recombinante con al menos una mutación se selecciona del grupo que consiste en E108L con respecto a SEQ ID NO: 1	

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 8, ya que divulga una enzima fosfatasa alcalina no específica de tejido humana (TNALP) que comprende una mutación A108 o F108 (Pág. 1865, Col. Der., Líneas 6 a 12), en donde la enzima TNLAP humana corresponde con un 100% de identidad a la SEQ ID NO: 1 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 1.

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 8 y la fosfatasa alcalina divulgada en D1, consiste en que el residuo sustituyente en la posición 108 es L en la enzima mutante de la solicitud.

No se evidencia un efecto técnico asociado a la un residuo de Leucina (L) en la posición 108 de la SEQ ID NO: 1, ya que, no se presenta ninguna prueba técnica asociada únicamente a la enzima con la mutación E108L toda vez que, los ensayos divulgados están asociados a polipéptidos recombinantes como la SEQ ID NO: 70 que comprenden además de la enzima mutante, una región Fc y un resto de dirección al hueso de polidecaspartato (D10); por lo anterior, no es posible asociar la evidencia técnica del producto como se reivindica con las estructuras con secuencias específicas que ha sido evaluadas en la solicitud.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la enzima fosfatasa alcalina mutante de D1 para proporcionar una enzima mutante alternativa?

Sin embargo, el mismo documento D1 ya señala que una mutación en la posición 108 genera alrededor de 2 veces mayor selectividad hacia el sustrato L-hArg comprado con el sustrato L-Phe en una fosfatasa alcalina PLALP y, resalta la importancia de evaluar mutantes del residuo 108 de una enzima TNALP soportada por el análisis del mutante A108 que exhibe una reducción de más de 10 veces en la inhibición por L-hARg y muestra una leve reducción en la inhibición por L-Phe sugiriendo que la selectividad hacia ambos sustratos está determinada por dichos residuos (Pág. 1869, Col. Izq., Líneas 33 a 50).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a evaluar mutantes en la posición 108 de una enzima fosfatasa alcalina de acuerdo con lo sugerido en el documento D1 y, de esta forma llegaría al objeto de la reivindicación 8. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 9 y 11 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 8, por lo cual se considera que carecen 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 42 (NC2023/0000249 del 11 de enero de 2023) se refiere a: “El polipéptido de la reivindicación 41, en donde el polipéptido



Oficio N° 15425 de 10 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0008677

comprende una secuencia de aminoácidos que tiene la secuencia de una cualquiera de SEQ ID NO: 7-223, 247 y 262-264.”. 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
El polipéptido que comprende	Una enzima fosfatasa alcalina no específica de tejido humana (TNALP) que comprende una mutación A108 o F108 (Pág. 1865, Col. Der., Líneas 6 a 12)	Un polipéptido con la estructura Z-sALP-Y-espaciador-X-Wn-V en donde: Y está ausente o es una secuencia de aminoácido de al menos un aminoácido; Z está ausente o es una secuencia de aminoácidos de al menos un aminoácido; Wn es poli aspartatos o poliglutamatos y n esta entre 10 a 16; En donde sALP es el dominio extracelular de una fosfatasa alcalina (Pág. 102, Reiv. 27)
Una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 70.		En donde el polipéptido comprende la SEQ ID NO: 4 (Pág. 102, Reiv. 27)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 42, ya que divulga una enzima fosfatasa alcalina no específica de tejido humano (TNALP) que comprende una mutación A108 o F108 (Pág. 1865, Col. Der., Líneas 6 a 12), en donde la enzima TNLAP humana corresponde con un 100% de identidad a la SEQ ID NO: 1 de la solicitud como se evidencia en el alineamiento N° 1.

Las diferencias entre la invención definida entre la reivindicación 42 y la fosfatasa alcalina divulgada en D1, consisten en que el polipéptido de la solicitud comprende adicionalmente: una región Fc IgG2/4, un resto de direccionamiento de 10 poliaspartatos (D10) y, la enzima fosfatasa alcalina comprende un residuo L en la posición 108.

El efecto técnico asociado a la SEQ ID NO: 70 (ALP137) es el direccionamiento al hueso de la enzima mutante de fosfatasa alcalina (ALP) la cual tiene una cinética de unión favorable para establecer tiempos de residencia de unión al hueso que aumentan la eficacia y disminuyen la unión a largo plazo de la enzima inactiva; en donde la ALP evidencia actividad enzimática específica medida como la hidrolisis de 4-MUP > 30U/mg (+++) (Pág. 259, Tabla 4 y Fig. 19); no obstante dicho efecto no es inesperado dado que, D1 ya refiere, como las mutaciones en la posición 108 generan alrededor de 2 veces mayor selectividad hacia el sustrato L-hArg comprado con el sustrato L-Phe en una fosfatasa alcalina PLALP y, resalta la importancia de evaluar mutantes del residuo 108 de una enzima TNALP soportada por el análisis del mutante A108 que exhibe una reducción de más de 10 veces en la inhibición por L-hARg y muestra una leve reducción en la inhibición por L-Phe sugiriendo que la selectividad hacia ambos sustratos está determinada por dichos residuos (Pág. 1869, Col. Izq., Líneas 33 a 50).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la enzima fosfatasa alcalina mutante de D1 para proporcionar un polipéptido alternativo?

Sin embargo, un polipéptido con la estructura Z-sALP-Y-espaciador-X-Wn-V; en donde Y está ausente o es una secuencia de aminoácido de al menos un aminoácido; Z está ausente o es una secuencia de aminoácidos de al menos un aminoácido; Wn es poli aspartatos o poliglutamatos y n esta entre 10 a 16 y en donde sALP es el dominio extracelular de una fosfatasa alcalina (Pág. 100, Reiv. 1), ya había sido divulgado en el documento D2 que enseña el polipéptido SEQ ID NO: 4 (Pág. 102, Reiv. 27) que tiene una identidad de 96,9% con la SEQ ID NO: 70 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 5 y, señala que, cuando dicha molécula es suministrada a ratones con



Oficio N° 15425 de 10 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0008677

hipofosfatasia (HPP) incrementa la supervivencia y preserva la actividad y apariencia saludable en los ratones tratados (Pág. 134, Fig. 24).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a desarrollar un polipéptido de fusión que comprenda un dominio Fc, un resto D10 y una enzima ALP como el del documento D2, a partir de una enzima ALP mutante en la posición 108 como la evaluada en el documento D1 y, de esta forma llegaría al objeto de la reivindicación 42. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 59 a 63 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 42, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

10. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Kozlenkov, A. <i>Journal of bone and mineral research</i> .	8, 9, 11, 42 y 59 a 63	Nivel inventivo
D2	WO2008138131	36 a 41, 56 a 58, 65, 68 a 69	Novedad
		42 y 59 a 63	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.

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



Oficio N° 15425 de 10 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0008677

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2022/0008677		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2020/064140		09/12/2020							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
09/12/2019				x					
Solicitante									
Alexion Pharmaceuticals, Inc.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	1 a 7, 13 a 19, 21, 23, 24, 29 a 35, 48, 64 y 66	Art. 20	70	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		10, 12, 20 22 y 25 a 28	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	8, 9, 11, 36 a 47, 56 a 63, 65 y 67 a 69
Palabras clave utilizadas	ALKALINE PHOSPHATASE, ALP, TNSALP, TISSUE NON-SPECIFIC ALKALINE PHOSPHATASE, MUTANT, VARIANT, MODIFY, MODIFIED
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 38/46, A61P 19/08

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	NC2016/0001098	26/01/2015	-	-	A
	NC2017/0005034	04/12/2015	-	-	
	NC2023/0011751	10/02/2022	-	-	
JP	JP2010524496	22/07/2010	-	-	A
	JP2010526543	05/08/2010	-	-	
	JP2013525379	20/06/2013	-	-	
	JP2015502336	22/01/2015	-	-	
	JP2019513711	30/05/2019	-	-	
	Kozlenkov, A.	11/2004	-	8, 9, 11, 42 y 59 a 63 (Pág. 1865, Col. Der., Líneas 6 a 12), (Pág. 259, Tabla 4 y Fig. 19); (Pág. 1869, Col. Izq., Líneas 33 a 50)	Y
CN	WO2008138131	20/11/2008	-	-	A
	US2010297119	25/11/2010	-	-	
	WO2011134084	03/11/2011	-	-	
	An, Z.,	11/2009	-	-	
EP	WO2008133511	06/11/2008	SEQ ID NO: 253 y 70	SEQ ID NO: 3 (93,2%) y SEQ ID NO: 4 (96,9%) 36 a 41, 56 a 58, 65, 68 a 69 42 y 59 a 63 (Pág. 100, Reiv. 1), (Pág. 101, Reivs. 14 a 18), (Pág. 103, Reivs. 37 y 40), (Pág. 36, Párr. [0041]). (Pág. 104, Reiv. 43)	X Y



Oficio N° 15425 de 10 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0008677

	WO2017173413	05/10/2017	-	-	A
	Millán J. L.	01/06/2008	-	-	
US	US2009022728	22/01/2009	-	-	A
	US2010297119	25/11/2010	-	-	
	WO2013058833	25/04/2013	-	-	
	US2016015784	21/01/2016	-	-	
STN	CA 3209672	21/04/2016	-	-	A
	WO 2016102436	30/06/2016	-	-	
	Numa-Kinjoh, N.,	2015	-	-	
PatBase	US2018230445	16/08/2018	-	-	A
	US2006014687	19/01/2006	-	-	
	US2010297119	25/11/2010	-	-	
Origin	US20110300143	08/11/2011	-	-	A
	US20190298810	03/10/2019	-	-	
	US20160052968	25/02/2016	-	-	
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		Kozlenkov, A., Le Du, M. H., Cuniasse, P., Ny, T., Hoylaerts, M. F., & Millán, J. L. (2004). Residues determining the binding specificity of uncompetitive inhibitors to tissue-nonspecific alkaline phosphatase. Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research, 19(11), 1862–1872. https://doi.org/10.1359/JBMR.040608			
		Zhang, X. E., Zhou, Y. H., Zhang, Z. P., Xu, H. F., Shao, W. H., & Cass, A. E. G. (2002). Engineering E. coli Alkaline Phosphatase Yields Changes of Catalytic Activity, Thermal Stability and Phosphate Inhibition. Biocatalysis and Biotransformation, 20(6), 381–389. https://doi.org/10.1080/1024242021000058667			
		An, Z., Forrest, G., Moore, R., Cukan, M., Haytko, P., Huang, L., Vitelli, S., Zhao, J. Z., Lu, P., Hua, J., Gibson, C. R., Harvey, B. R., Montgomery, D., Zaller, D., Wang, F., & Strohl, W. (2009). IgG2m4, an engineered antibody isotype with reduced Fc function. mAbs, 1(6), 572–579. https://doi.org/10.4161/mabs.1.6.10185			
		José Luis Millán, Sonoko Narisawa, Isabelle Lemire, Thomas P Loisel, Guy Boileau, Pierre Leonard, Svetlana Gramatikova, Robert Terkeltaub, Nancy Pleshko Camacho, Marc D McKee, Philippe Crine, Michael P Whyte, Enzyme Replacement Therapy for Murine Hypophosphatasia, Journal of Bone and Mineral Research, Volume 23, Issue 6, 1 June 2008, Pages 777–787,			
Numa-Kinjoh, N., Komaru, K., Ishida, Y., Sohda, M., & Oda, K. (2015). Molecular phenotype of tissue-nonspecific alkaline phosphatase with a proline (108) to leucine substitution associated with dominant odontohypophosphatasia. Molecular genetics and metabolism, 115(4), 180–185. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.05.006					
(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: (05/09/2025)					

