

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 16334 de 24 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008338

Señores
VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “POLIPÉPTIDOS DE ACTIVADOR DE PLASMINÓGENO, TIPO UROCINASA, MODIFICADOS Y MÉTODOS DE USO”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/068839

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 27 de diciembre de 2019.

PRIORIDAD: US 62/786,302 28 de diciembre de 2018.

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 7 de mayo de 2025 bajo el número NC2021/0008338, 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 productos terapéuticos para el tratamiento de enfermedades mediadas por complemento y enfermedades en las que desempeña un papel la activación del complemento.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un polipéptido de activador de plasminógeno tipo uroquinasa modificado (u-PA), que comprende modificaciones en un polipéptido de u-PA no modificado, en donde: los residuos se numeran por numeración de quimotripsina; el polipéptido de u-PA no modificado consiste en la secuencia expuesta en cualquiera de SEQ ID NO: 1-6, o el polipeptido u-PA no modificado consiste en una porción del polipéptido de SEQ ID NO: 1, 3, 4 y 6 que contiene el dominio de proteasa expuesto en SEQ ID NO: 2 o 5; las modificaciones en el polipéptido modificado consisten en, por numeración de quimotripsina, cualquiera de: R35Y/H37S/R37aP/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bD/T97aL/L97bA/H99Q/C122S/Y151L (...) Y40Q/V41R/L97bA/C122S, y cualquiera de estos polipéptidos en los que C122S no está modificado y es C122C, por numeración de quimotripsina.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2021/0008338 presentado el 7 de mayo de 2025.

4. Excepción de Patentabilidad

Oficio N° 16334 de 24 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008338

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

“No serán patentables:

a) las invenciones cuya explotación comercial en el territorio del País Miembro respectivo deba impedirse necesariamente para proteger el orden público o la moral. A estos efectos la explotación comercial de una invención no se considerará contraria al orden público o a la moral solo debido a la existencia de una disposición legal o administrativa que prohíba o que regule dicha explotación; (...)”

Debido a lo anterior, esta oficina establece que el objeto de las reivindicaciones 89 a 91 no es patentable, toda vez que, se refiere a un método para producir un polipéptido modificado en el cual se usa una célula, pero no se caracteriza dicha célula, sin embargo, de acuerdo con la descripción esta puede ser *“por ejemplo, cualquier tipo de célula disponible deseada apropiada para la enfermedad o condición que se va a tratar, que incluye, pero no se limita a, células epiteliales, células endoteliales, queratinocitos, fibroblastos, células musculares, hepatocitos; células sanguíneas tal como linfocitos T, linfocitos B, monocitos, macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, megacariocitos, granulocitos; varias células madre o progenitoras, que incluyen células madre o progenitoras hematopoyéticas, por ejemplo, tal como células madre obtenidas de médula ósea, sangre del cordón umbilical, sangre periférica, hígado fetal y otras fuentes de las mismas”* (Pág. 177) lo cual notablemente incluye células obtenidas a partir de embriones humanos.

En este sentido, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina señala en la interpretación prejudicial 21-IP-2000 que: *“razones de carácter eminentemente ético impiden que el cuerpo humano y aún sus componentes mínimos, puedan ser objeto de apropiación exclusiva con fines lucrativos e industriales.*

(...) Dentro de la prohibición de patentar materias que componen el cuerpo humano y su identidad genética, se encontrarían comprendidos, por ejemplo, el genoma o germoplasma del ser humano, los procedimientos de mutación o modificación genética, así como otras técnicas que pueden resultar contrarias a la dignidad de la persona o al orden público, tales como clonación de personas, manipulación de embriones humanos o creación en laboratorio de seres humanos individualizados”¹ (Subrayado fuera de texto). Por lo tanto, el objeto de las reivindicaciones mencionadas se considera como una excepción a la patentabilidad de acuerdo con el artículo citado. Así mismo, la materia de las reivindicaciones 78 a 80 no se considera patentable porque menciona que *“la célula no es un cigoto humano”* pero de acuerdo con la descripción indica que estas incluyen las células madre o progenitoras incluyendo células de hígado fetal y otras fuentes de las mismas (Pág. 177).

(...) 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 las reivindicaciones 81 a 88 no es patentable toda vez que, reclama una combinación de un polipéptido de u-PA y un segundo agente o agentes que únicamente están caracterizados por inhibir o reducir la activación del complemento lo cual de acuerdo con la descripción se trata de métodos de tratamiento *“que se pueden envasar como un kit, que contienen una primera composición que contiene un polipéptido de u-PA modificado, incluidas, como*

¹Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina (TJCA), sentencia 21-IP-2000.

Oficio N° 16334 de 24 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008338

en todas las modalidades, proteínas de fusión, particularmente aquellas en forma activada, o una pluralidad de las mismas, y una segunda composición que contiene un segundo agente o agentes para tratar una enfermedad o trastorno mediado por complemento” (Pág. 13).

5. De la solicitud de patente

5.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

Analizado el título modificado en el escrito radicado bajo el N° NC2021/0008338 el 7 de mayo de 2025, se encuentra que el título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones dado que el mismo hace referencia a polipéptidos de forma plural y composiciones que los comprenden, además, indica que el polipéptido comprende una sola mutación pero este tiene una serie de mutaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: “POLIPÉPTIDO MODIFICADO DEL POLIPÉPTIDO ACTIVADOR DEL PLASMINÓGENO DE TIPO UROQUINASA (u-PA), COMPOSICIÓN QUE LO COMPRENDE Y MÉTODO PARA SU PREPARACIÓN”.

5.2. 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,

El capítulo reivindicatorio no es conciso porque comprende un excesivo número de reivindicaciones con un amplio número de alternativas del polipéptido con gran complejidad, lo que impide establecer con claridad el alcance de la materia reclamada. Se sugiere agrupar dichas alternativas teniendo en cuenta que exista una razonable generalización y que cada una de dichas alternativas tenga soporte en la descripción.

La reivindicación 1 no es concisa porque menciona un gran número de polipéptidos definidos por combinaciones de sustituciones dentro de la reivindicación, lo cual impide establecer el alcance de la materia reclamada. Además, no es clara y carece de sustento porque no define el polipéptido en términos de sus características técnicas esenciales completas como es el caso de su SEQ ID NO específico y contrario a esto menciona *“el polipéptido de u-PA no modificado consiste en la secuencia expuesta en cualquiera de SEQ ID NO: 1-6, o el polipeptido u-PA no modificado consiste en una porción del polipéptido de SEQ ID NO: 1, 3, 4 y 6 que contiene el dominio de proteasa expuesto en SEQ ID NO: 2 o 5; las modificaciones en el polipéptido modificado consisten en, por numeración de quimotripsina, cualquiera de: R35Y/H37S/R37aP/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bD/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y151L; (...)”* donde las SEQ ID NO: 1, 3, 4 y 6 no corresponden a las SEQ ID NO del polipéptido modificado ni las SEQ ID NOs: 2 o 5 hacen parte de los mismos. Además, menciona “y

Oficio N° 16334 de 24 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008338

cualquiera de estos polipéptidos en los que C122S no está modificado y es C122C, por numeración de quimotripsina”, pero todos los polipéptidos mencionados en concordancia con la serie de modificaciones comprenden el residuo C122S y no C122C, lo que da lugar a polipéptidos que no son explorados por el solicitante. De tal forma que, la reivindicación incluye un sinnúmero de polipéptidos no contemplados ni explorados en la solicitud que son especulativos frente a su capacidad como activadores de u-PA. Por lo tanto, se sugiere incluir el SEQ ID NO del polipéptido modificado reclamado de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo y eliminar las frases que hacen alusión a las SEQ ID NO del polipéptido no modificado porque este no caracteriza el modificado, así como aquellas que mencionan las combinaciones de sustituciones de los polipéptidos y “y cualquiera de estos polipéptidos en los que C122S no está modificado y es C122C, por numeración de quimotripsina”.

Las reivindicaciones 2, 3, 7 a 9 y 15 a 17 no son claras porque las secuencias mencionadas no caracterizan el polipéptido modificado. Se sugiere mencionar únicamente las características técnicas esenciales del polipéptido modificado como su SEQ ID NO en la reivindicación independiente y eliminar las reivindicaciones 2, 3, 7 a 9 y 15 a 17.

Las reivindicaciones 4 y 10 no son claras ni concisas porque mencionan “*el polipéptido comprende las modificaciones en el dominio de proteasa seleccionado de: R35Y/H37S/R37aP/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bD/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y151L*” pero no definen el polipéptido en términos de sus características técnicas esenciales completas como es el caso de su SEQ ID NO específico, de tal forma que dan lugar a un sinnúmero de polipéptidos que no tienen sustento en la descripción. Así mismo, mencionan un gran número de polipéptidos definidos por combinaciones de sustituciones en el dominio catalítico lo cual impide establecer el alcance de la materia reclamada. Además, mencionan “*y cualquiera de estos polipéptidos en los que C122S no está modificado y es C122C, por numeración de quimotripsina*”, pero todos los polipéptidos mencionados en concordancia con la serie de modificaciones comprenden el residuo C122S y no C122C, lo que da lugar a polipéptidos que no son explorados por el solicitante y que no tienen sustento en la descripción. Adicionalmente, las reivindicaciones 1, 4 y 10 reclaman la misma materia, por lo cual se sugiere unificar la materia en una misma reivindicación.

La reivindicación 5 no es clara y carece de sustento porque menciona “*en donde las modificaciones consisten en modificaciones de aminoácidos corresponden a Y40Q/V41R/L97bA/C122S o Y40Q/V41R/L97bA*” pero no se indican las SEQ ID NO de dichos polipéptidos, además, no hay sustento para el polipéptido que comprende únicamente las sustituciones Y40Q/V41R/L97bA puesto que también comprende la C122S y correspondería a la SEQ ID NO: 349 de acuerdo con la descripción. Se sugiere caracterizar el polipéptido reivindicado de manera inequívoca con su SEQ ID NO de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

Las reivindicaciones 6 y 11 no son claras ni concisas porque no caracterizan los polipéptidos por sus características técnicas esenciales que en este caso sería su SEQ ID NO lo que da lugar a polipéptidos que no son explorados por el solicitante e impide establecer el alcance de la materia reclamada. Se sugiere caracterizar el polipéptido reivindicado de manera inequívoca con su SEQ ID NO de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 12 no es clara, dado que no es consistente con la reivindicación independiente 1 puesto que menciona que el polipéptido comprende la SEQ ID NO: 555 que según la descripción tiene las modificaciones

Oficio N° 16334 de 24 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008338

“F30Y/R35L/V38D/Y40H/V41R/L97bA/H99Q/C122S/M157K” pero esta no se encuentra expuesta en la reivindicación independiente, por lo cual no parece existir coherencia. Además, no es clara y carece de sustento porque menciona “o las mismas secuencias, excepto que el residuo en la posición C122 es C (Cys)” pero claramente los polipéptidos de los SEQ ID NO mencionadas en esta reivindicación tienen la modificación C122S, por tanto, el indicar que los polipéptidos pueden ser C122C da lugar a polipéptidos que no son explorado por el solicitante y no tienen sustento en la descripción. Se sugiere reclamar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción que exista coherencia y consistencia con la reivindicación independiente y eliminar la expresión “o las mismas secuencias, excepto que el residuo en la posición C122 es C (Cys)”.

La reivindicación 13 no es clara, puesto que no es consistente con la reivindicación independiente 1, dado que menciona “en donde el polipéptido de u-PA modificado comprende la secuencia de residuos de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 21 o 987” pero la SEQ ID NO: 987 no se encuentra expuesta en la reivindicación independiente. Se sugiere realizar las aclaraciones y correcciones pertinentes.

Las reivindicaciones 18 a 21, 22 y 25 no son claras porque se refieren únicamente a resultados a alcanzar que no caracterizan el polipéptido reclamado. Se sugiere eliminar dichas reivindicaciones.

La reivindicación 26 no es clara porque menciona “en donde el polímero comprende un polipéptido” pero no menciona cuál es el polipéptido y cual el polímero. Se sugiere eliminar dicha reivindicación.

Las reivindicaciones 27 a 37 no son claras porque se refieren únicamente a resultados a alcanzar que no caracterizan el polipéptido reclamado y solo indican que el polipéptido puede enlazarse a otras moléculas. Se sugiere eliminar dichas reivindicaciones.

Las reivindicaciones 38 a 68 no son claras y carecen de sustento porque mencionan “Una proteína de fusión, que comprende un polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-37 que se fusiona a un polipéptido de no proteasa o una porción del mismo” pero no caracterizan la proteína mediante sus características técnicas esenciales como es el caso de su SEQ ID NO y sus componentes en concordancia con lo divulgado en la descripción. Además, no hay sustento para cualquier proteína de fusión que comprende cualquiera de los polipéptidos mencionados en las reivindicaciones 1 a 37. Específicamente, la tabla presentada en las páginas 280 a 290 muestra las proteínas de fusión con sus respectivas SEQ ID NO y las SEQ ID NO de sus componentes como es el caso de la secuencia señal, el dominio catalítico, el ligador, la secuencia de activación y el otro dominio N-terminal con sus SEQ ID NO. De acuerdo con la descripción las proteínas de fusión se elaboran con los polipéptidos de SEQ ID NO: 21 o SEQ ID NO: 987. Se sugiere mencionar las características técnicas esenciales de la proteína de fusión mencionando su SEQ ID NO y las de sus componentes en la reivindicación, así como mencionar únicamente aquellas proteínas que tienen sustento en la descripción.

Adicionalmente, todas las proteínas de fusión no comprenden todos los elementos mencionados en las reivindicaciones 38 a 68 puesto que cada una es específica por lo tanto carecen de sustento en la descripción dando lugar a un sinnúmero de proteínas de fusión que no son exploradas por el solicitante incluyendo aquellas que tienen ligadores que comprende (GS)_n o (G)_n(S)_n o (GGS)_n o (SGG)_n o (GGSSGG)_n o (AGS)_n, en donde n es 1 a 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 o un ligador que contiene hasta 25 residuos que contienen una o más de S, G, E y K, o cualquier un dominio de multimerización o un dominio de transducción de proteína (PTD), o una secuencia de activación de furina, o cualquier secuencia de señal, cualquier compañero de fusión. Se

Oficio N° 16334 de 24 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008338

sugiere eliminar estas caracterizaciones y reclamar la proteína de fusión por su SEQ ID NO y la SEQ ID NO de cada uno de sus componentes en concordancia con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 93 no es clara porque menciona “*proteína de fusión está en una forma activada de dos cadenas*” pero no es claro a que hace referencia que es una forma activada de dos cadenas. Se sugiere eliminar dicha reivindicación.

La reivindicación 95 no es clara y carece de sustento porque menciona “*en donde el polipéptido de u-PA modificado o proteína de fusión tiene la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 1015 o 1019*” pero las SEQ ID NOs: 1015 o 1019 corresponden a proteínas de fusión y no a los polipéptidos activadores de plasminógeno modificados. Se sugiere eliminar que dichas secuencias corresponden a los polipéptidos.

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

5.3. 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.

La descripción no define de forma suficientemente completa el objeto reclamado que le permita a la persona capacitada en la técnica entender y reproducir los polipéptidos de tipo activador de plasminógeno, tipo uroquinasa, sin generar una carga excesiva superior a sus habilidades ordinarias.

De acuerdo con lo anterior, se considera la falta de suficiencia en la descripción debido a que, se reclama: (i) un polipéptido de activador de plasminógeno tipo uroquinasa modificado (u-PA), que comprenden modificaciones en un polipéptido de u-PA no modificado, en donde: los residuos se numeran por numeración de quimotripsina; el polipéptido de u-PA no modificado consiste en la secuencia expuesta en cualquiera de SEQ ID NO: 1-6, o el polipéptido u-PA no modificado consiste en una porción del polipéptido de SEQ ID NO: 1, 3, 4 y 6 que contiene el dominio de proteasa expuesto en SEQ ID NO: 2 o 5; las modificaciones en el polipéptido modificado consisten en, por numeración de quimotripsina, cualquiera de: R35Y/H37S/R37aP/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bD/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y151L (...), (ii) cualquiera de los polipéptidos anteriores en los que C122S no está modificado y es C122C, por numeración de quimotripsina, (iii) un polímero que comprende alguno de los polipéptidos reclamados, (iv) alguno de los polipéptidos reclamados pegilado, (v) una proteína de fusión que comprende cualquiera de los polipéptidos reclamados, (vi) una proteína de fusión que comprende (a) en donde el ligador comprende (GS)_n o (G)_n(S)_n o (GG)_n o (SGG)_n o (GGSSGG)_n o (AGS)_n, en donde n es 1 a 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 o un ligador que contiene hasta 25 residuos que contienen una o más de S, G, E y K, (b) la secuencia de residuos de aminoácidos expuesta en cualquiera de SEQ ID NO: 1001-1003, y 1024-1029 y múltiplos de las mismas, (c) un dominio de multimerización, (d) un dominio de transducción de proteína (PTD), (f) una secuencia de activación de furina, o cualquier secuencia de señal, (g) cualquier compañero de fusión, (g) composiciones que comprenden cualquiera de los polipéptidos o proteínas de fusión reclamadas, (h) un polipéptido de u-PA modificado que tiene la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 1015 o 1019.

Oficio N° 16334 de 24 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008338

En este sentido, se aclara que la solicitud únicamente presenta evidencia técnica concreta y explícita para el desarrollo de polipéptidos de u-PA modificados que tienen la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO: 8- 14, 18-21,23, 24, 28-30, 33, 42, 43, 171, 217-219, 221-225, 230, 231, 242, 260-265, 271-273, 275-292, 300, 311,324-326, 330, 335, 338-341, 369-370, 382, 398, 399, 401-404, 446, 469, 475, 481, 484, 486, 494-496, 498, 503-505, 507, 509, 511, 513-517, 543, 550, 552, 555, 557, 561, 562, 584, 586, 595, 597, 601, 604, 608, 611-621, 623, 624, 627, 628, 633, 645, 647, 648, 650, 653, 656, 657, 658, 663-671, 673, 675-690, 693, 694, 696, 697, 701-708, 710, 712- 715, 717, 718, 720, 722, 724, 726-729, 731-736, 738, 741-744, 746, 748, 750- 754, 792, 794-802, 818, 821, 822, 824, 830-832, 834, 835, 868, 869, 872-876, 878, 879, 881, 882, 884, 904, 924-926, 949, 950, 957, 958, 972, 973, 975, 977- 984 y 986. Y para las proteínas de fusión de SEQ ID NO: 1004 a 1018 y 1036 a 1039, las cuales tienen como polipéptido la SEQ ID NO: 21 o la SEQ ID NO: 987 pero ninguna otra.

Así mismo, no se evidencia el desarrollo de una proteína de fusión de SEQ ID NO: 1019. De hecho, las páginas 280 a 290 muestran las proteínas de fusión con sus respectivas SEQ ID NO y las SEQ ID NO de sus componentes como es el caso de la secuencia señal, el dominio catalítico, el ligador, la secuencia de activación y el otro dominio N-terminal con sus SEQ ID NO, dado que todas las proteínas no cuentan con todos los elementos mencionados en las reivindicaciones. Y se muestran cada uno de los componentes de dichas proteínas por lo cual las mismas deben ser caracterizadas de manera inequívoca por su SEQ ID NO y el de los componentes.

Se debe tener en cuenta que, de acuerdo con el artículo 34 de la citada Decisión, dicha modificación no podrá ampliar la divulgación inicial; por lo que, en caso de agregar nuevos elementos en la solicitud, la descripción modificada no será aceptada.

6. 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 activador de plasminógeno tipo uroquinasa modificado (u-PA), y dado que este se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en los documentos US20060142195A1 y Tsuji, *et al.*,² 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: Polipéptido activador de plasminógeno tipo uroquinasa modificado (u-PA) que comprende las modificaciones F30Y/V38D/Y40H/V41R/L97bA/H99Q/C122S/M157K y tiene la SEQ ID NO: 8, proteína de fusión, composición que lo comprende y método para producir dicho polipéptido (reivindicaciones 1 a 12, 14 a 77 y 92 a 95 parcialmente).

Grupos inventivos 2 a 259: Polipéptido activador de plasminógeno tipo uroquinasa modificado (u-PA) que tiene la SEQ ID NO: 9 - 14, 18-21, 23, 24, 28-30, 33, 42, 43, 171, 217-219, 221-225, 230, 231, 242, 260-265, 271-273, 275-292, 300, 311,324-326, 330, 335, 338-341, 369-370, 382, 398, 399, 401-404, 446, 469, 475, 481, 484, 486, 494-496, 498, 503-505, 507, 509, 511, 513-517, 543, 550, 552, 555, 557, 561, 562, 584, 586, 595,

²Tsuji, S., *et al.* (2011). The effects of amino-acid mutations on specific interactions between urokinase-type plasminogen activator and its receptor: Ab initio molecular orbital calculations. *Journal of molecular graphics & modelling*, 29(8), 975–984. Recuperado desde: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21605990/>



Oficio N° 16334 de 24 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008338

597, 601, 604, 608, 611-621, 623, 624, 627, 628, 633, 645, 647, 648, 650, 653, 656, 657, 658, 663-671, 673, 675-690, 693, 694, 696, 697, 701-708, 710, 712- 715, 717, 718, 720, 722, 724, 726-729, 731-736, 738, 741-744, 746, 748, 750- 754, 792, 794-802, 818, 821, 822, 824, 830-832, 834, 835, 868, 869, 872-876, 878, 879, 881, 882, 884, 904, 924-926, 949, 950, 957, 958, 972, 973, 975, 977-984 o 986 respectivamente y composición que comprende dicho polipéptido (reivindicaciones 1 a 77 y 92 a 95 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.

7. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 28 de diciembre de 2018, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

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

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US20060142195	“Non-neurotoxic plasminogen activating factors for treating of stroke”	29 de junio de 2006
D3	JP2009512451	“Modified proteases that inhibit complement activation”	26 de marzo de 2009

D1³ divulga un polipéptido activador de plasminógeno tipo uroquinasa modificado (u-PA), que comprende una o más modificaciones de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en L420A, L420E, S421G, S421E, P422A, P422G, P422E, F423A y F423E o una o más modificaciones seleccionadas de R275E, F305H o A292S (Reivs. 1 a 4 y 9).

D3⁴ divulga un polipéptido proteasa como un activador de plasminógeno tipo uroquinasa la cuál es modificada en el dominio catalítico (Reiv. 12).

8. 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

³<https://patentimages.storage.googleapis.com/c5/c2/a5/258057049f900b/US20060142195A1.pdf>

⁴<https://patents.google.com/patent/JP2009512451A/en?q=JP2009512451>

Oficio N° 16334 de 24 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008338

de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

8.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (Radicado NC2021/0008338 el 7 de mayo de 2025) refiere a: “Un polipéptido de activador de plasminógeno tipo uroquinasa modificado (u-PA), que comprenden (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D3
Un polipéptido de activador de plasminógeno tipo uroquinasa modificado (u-PA), que comprenden	Un polipéptido de activador de plasminógeno tipo uroquinasa modificado (u-PA), que comprende (Reivs. 1 a 4).	Un polipéptido de proteasa que puede ser un polipéptido activador de plasminógeno tipo uroquinasa (u-PA) (Reiv. 12).
modificaciones en un polipéptido de u-PA no modificado,	una o más modificaciones de aminoácidos seleccionadas de entre modificaciones que corresponden a L420A, L420E, S421G, S421E, P422A, P422G, P422E, F423A o F423E (Reiv. 9). También las modificaciones pueden ser seleccionadas de R275E, F305H o A292S (Reiv. 4).	Dicho polipéptido comprende una modificación en la posición 41 (Reiv. 17).
en donde: los residuos se numeran por numeración de quimotripsina;	Tiene uno o más aminoácidos modificados (Reivs. 3 y 4).	los residuos se numeran por numeración de quimotripsina (Reiv. 19).
el polipéptido de u-PA no modificado consiste en la secuencia expuesta en cualquiera de SEQ ID NO: 1-6, o el polipeptido u-PA no modificado consiste en una porción del polipéptido de SEQ ID NO: 1, 3, 4 y 6 que contiene el dominio de proteasa expuesto en SEQ ID NO: 2 o 5;	el polipéptido de u-PA modificado comprende la secuencia SEQ ID NO: 1 o 2 (Figs. 9 y 10).	El polipéptido modificado comprende una o más sustituciones comparadas con un polipéptido no modificado (Reiv. 49).
las modificaciones en el polipéptido modificado consisten en F30Y/V38D/Y40H/V41R/L97bA/H99Q/C122S/M157K, por numeración de quimotripsina,	El polipéptido modificado tiene al menos una modificación de aminoácidos (Reivs. 4 y 9). Las modificaciones conservadoras son seleccionadas de N194 y H140 (Párr. [0041]).	
		Además, puede comprender modificaciones adicionales en el aminoácido de la posición 146, 151, 175 o 224 (Reivs. 95 a 100).

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un polipéptido activador de plasminógeno tipo uroquinasa modificado (u-PA), que comprende una o más modificaciones de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en L420A, L420E, S421G, S421E, P422A, P422G, P422E, F423A y F423E o una o más modificaciones seleccionadas de R275E, F305H o A292S (Reivs. 1 a 4 y 9). Así mismo, D1 menciona que es posible usar una uroquinasa modificada la cual comprende la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 2 donde dichas modificaciones están sobre los aminoácidos hidrófobos del bucle de autólisis y que fueron sustituidos por Val420, Thr421, Asp422 y Ser423, encontrando que



Oficio N° 16334 de 24 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008338

dichas modificaciones y las modificaciones Ile275 y Glu94 muestra una especificidad a fibrina 500 veces mayor que la uroquinasa silvestre (Fig. 9, Párr. [0058]).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el polipéptido activador de plasminógeno divulgado en D1, consiste en que el polipéptido no modificado tiene la SEQ ID NO: 1 a 6 y que el polipéptido comprende las modificaciones F30Y/V38D/Y40H/V41R/L97bA/H99Q/C122S/M157K (SEQ ID NO: 8).

No hay evidencia de que un polipéptido no modificado que comprenda la SEQ ID NO: 1 a 6 y que un polipéptido comprende las modificaciones F30Y/V38D/Y40H/V41R/L97bA/H99Q/C122S/M157K proporcione un polipéptido con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que, un polipéptido activador de plasminógeno tipo uroquinasa modificado (u-PA), que comprende una o más modificaciones de aminoácidos las cuales permiten una especificidad a fibrina 500 veces mayor que la uroquinasa silvestre, ya había sido previsto en dicho documento (Fig. 9, Párr. [0058]). Además, no se evidencia algún efecto técnico asociado a un polipéptido que comprenda las modificaciones F30Y/V38D/Y40H/V41R/L97bA/H99Q/C122S/M157K a excepción de C122S.

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

Sin embargo, un polipéptido activador de plasminógeno tipo uroquinasa que tiene unas modificaciones alternativas de acuerdo con la numeración quimiotripsina ya está divulgado en D3 que se refiere a un polipéptido de proteasa que puede ser un polipéptido activador de plasminógeno tipo uroquinasa (u-PA), el cual comprende una modificación en la posición 41, donde los residuos se numeran por numeración de quimiotripsina (Reivs. 12, 17 y 19). Además, divulga que el polipéptido modificado comprende una o más sustituciones comparadas con un polipéptido no modificado adicionales las cuales pueden estar en el aminoácido de la posición 146, 151, 175 o 224 (Reivs. 49 y 95 a 100). Adicionalmente, D3 divulga que el polipéptido es específico para escindir una proteína del complemento que puede ser C2 o C3 (Reiv. 35). Así como un ácido nucleico que codifica para el polipéptido, un vector que comprende el ácido nucleico y una célula hospedera que comprende dicho vector (Reivs. 108 a 122). Además, D3 divulga composiciones que comprenden el polipéptido y un excipiente farmacéuticamente aceptable, un kit que comprende la composición farmacéutica formulada para su administración sistémica, oral, nasal, pulmonar o tópica (Reivs. 109 a 111). D3 también divulga combinaciones del polipéptido con un segundo agente que puede ser un AINE, un antimetabolito, un corticosteroide, un analgésico, un agente citotóxico, un inhibidor de citocinas proinflamatorias, una citocina antiinflamatoria, un agente dirigido a células B, un compuesto dirigido al antígeno T, un bloqueador de moléculas de adhesión, un antagonista del receptor de quimiocinas, un inhibidor de quinasas, un ligando PPAR- γ , un inhibidor del complemento, heparina, warfarina, acenocumarol, fenindiona, EDTA, citrato, oxalato, argatroban, lepirudina, entre otros (Reivs. 78 y 79). Así mismo, D3 divulga proteínas de fusión que comprenden el polipéptido activador de plasminógeno tipo uroquinasa (Reiv. 134).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir sustituciones alternativas incluyendo la sustitución en el aminoácido 41 como lo sugiere el documento D3 en el polipéptido de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Oficio N° 16334 de 24 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008338

Adicionalmente, D1 divulga composiciones farmacéuticas que comprende la uroquinasa (Reivs. 31 a 45).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 12, 14 a 37, 69 a 77 y 92 a 95 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al polipéptido de la reivindicación 1, 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 dependiente 38 (Radicado NC2021/0008338 el 7 de mayo de 2025) refiere a: *“Una proteína de fusión, que comprende un polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-37 que se fusiona a un polipéptido de no proteasa o una porción del mismo”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D3
Una proteína de fusión, que comprende un polipéptido de u-PA modificado de	Un polipéptido de activador de plasminógeno tipo uroquinasa modificado (u-PA), que comprende (Reivs. 1 a 4).	Una proteína de fusión que comprende (reiv. 134).
Un polipéptido de activador de plasminógeno tipo uroquinasa modificado (u-PA), que comprenden		Un polipéptido de proteasa que puede ser un polipéptido activador de plasminógeno tipo uroquinasa (u-PA) (Reiv. 12).
modificaciones en un polipéptido de u-PA no modificado,	una o más modificaciones de aminoácidos seleccionadas de entre modificaciones que corresponden a L420A, L420E, S421G, S421E, P422A, P422G, P422E, F423A o F423E (Reiv. 9). También las modificaciones pueden ser seleccionadas de R275E, F305H o A292S (Reiv. 4).	Dicho polipéptido comprende una modificación en la posición 41 (Reiv. 17).
en donde: los residuos se numeran por numeración de quimotripsina;	Tiene uno o más aminoácidos modificados (Reivs. 3 y 4).	los residuos se numeran por numeración de quimotripsina (Reiv. 19).
el polipéptido de u-PA no modificado consiste en la secuencia expuesta en cualquiera de SEQ ID NO: 1-6, o el polipeptido u-PA no modificado consiste en una porción del polipéptido de SEQ ID NO: 1, 3, 4 y 6 que contiene el dominio de proteasa expuesto en SEQ ID NO: 2 o 5;	el polipéptido de u-PA modificado comprende la secuencia SEQ ID NO: 1 o 2 (Figs. 9 y 10).	El polipéptido modificado comprende una o más sustituciones comparadas con un polipéptido no modificado (Reiv. 49).
las modificaciones en el polipéptido modificado consisten en F30Y/V38D/Y40H/V41R/L97bA/H99Q/C122S/M157K, por numeración de quimotripsina,	El polipéptido modificado tiene al menos una modificación de aminoácidos (Reivs. 4 y 9).	
	Las modificaciones conservadoras son seleccionadas de N194 y H140 (Párr. [0041]).	Además, puede comprender modificaciones adicionales en el aminoácido de la posición 146, 151, 175 o 224 (Reivs. 95 a 100).
que se fusiona a un polipéptido de no proteasa o una porción de este.	No menciona	donde el polipéptido que pueden usarse en proteínas de fusión incluye polipéptidos GST (glutatión S-transferasa), dominios Fc de inmunoglobulina



Oficio N° 16334 de 24 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008338

		G o una secuencia señal heteróloga (Reiv. 134, sección 4).
--	--	--

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 38, ya que divulga un polipéptido activador de plasminógeno tipo uroquinasa modificado (u-PA), que comprende una o más modificaciones de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en L420A, L420E, S421G, S421E, P422A, P422G, P422E, F423A y F423E o una o más modificaciones seleccionadas de R275E, F305H o A292S (Reivs. 1 a 4 y 9). Así mismo, D1 menciona que es posible usar una uroquinasa modificada la cual comprende la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 2 donde dichas modificaciones están sobre los aminoácidos hidrófobos del bucle de autólisis y que fueron sustituidos por Val420, Thr421, Asp422 y Ser423, encontrando que dichas modificaciones y las modificaciones Ile275 y Glu94 muestra una especificidad a fibrina 500 veces mayor que la uroquinasa silvestre (Fig. 9, Párr. [0058]).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 38 y el polipéptido activador de plasminógeno divulgado en D1, consiste en que el polipéptido no modificado tiene la SEQ ID NO: 1 a 6 y que el polipéptido comprende las modificaciones F30Y/V38D/Y40H/V41R/L97bA/H99Q/C122S/M157K (SEQ ID NO: 8) y este se encuentra fusionado a un polipéptido no proteasa o una porción de este.

No hay evidencia de que un polipéptido no modificado que comprenda la SEQ ID NO: 1 a 6 y que un polipéptido comprende las modificaciones F30Y/V38D/Y40H/V41R/L97bA/H99Q/C122S/M157K el cual se encuentra fusionado a un polipéptido no proteasa o una porción del mismo proporcione un polipéptido con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que, un polipéptido activador de plasminógeno tipo uroquinasa modificado (u-PA), que comprende una o más modificaciones de aminoácidos las cuales permiten una especificidad a fibrina 500 veces mayor que la uroquinasa silvestre, ya había sido previsto en dicho documento (Fig. 9, Párr. [0058]). Además, no se evidencia algún efecto técnico asociado a una proteína de fusión que comprende un polipéptido que incluye las modificaciones F30Y/V38D/Y40H/V41R/L97bA/H99Q/C122S/M157K a excepción de C122S y donde dicho polipéptido este fusionado a cualquier polipéptido no proteasa o una porción de este.

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

Sin embargo, una proteína de fusión que comprende un polipéptido activador de plasminógeno tipo uroquinasa que tiene unas modificaciones alternativas de acuerdo con la numeración quimiotripsina ya está divulgado en D3 que se refiere a una proteína de fusión que comprende polipéptido de proteasa que puede ser un polipéptido activador de plasminógeno tipo uroquinasa (u-PA), el cual comprende una modificación en la posición 41, donde los residuos se numeran por numeración de quimiotripsina (Reivs. 12, 17,19 y 134). Además, divulga que el polipéptido modificado comprende una o más sustituciones comparadas con un polipéptido no modificado adicionales las cuales pueden estar en el aminoácido de la posición 146, 151, 175 o 224 (Reivs. 49 y 95 a 100). Adicionalmente, D3 divulga que el polipéptido es específico para escindir una proteína del complemento que puede ser C2 o C3 (Reiv. 35). Así como un ácido nucleico que codifica para el polipéptido, un vector que comprende el ácido nucleico y una célula hospedera que comprende dicho vector (Reivs. 108 a 122). Además, D3 divulga composiciones que comprenden el polipéptido y un excipiente farmacéuticamente aceptable, un kit que

Oficio N° 16334 de 24 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008338

comprende la composición farmacéutica formulada para su administración sistémica, oral, nasal, pulmonar o tópica (Reivs. 109 a 111). D3 también divulga combinaciones del polipéptido con un segundo agente que puede ser un AINE, un antimetabolito, un corticosteroide, un analgésico, un agente citotóxico, un inhibidor de citocinas proinflamatorias, una citocina antiinflamatoria, un agente dirigido a células B, un compuesto dirigido al antígeno T, un bloqueador de moléculas de adhesión, un antagonista del receptor de quimiocinas, un inhibidor de quinasas, un ligando PPAR-γ, un inhibidor del complemento, heparina, warfarina, acenocumarol, fenindiona, EDTA, citrato, oxalato, argatrobán, lepirudina, entre otros (Reivs. 78 y 79). Así mismo, D3 divulga proteínas de fusión que comprenden el polipéptido activador de plasminógeno tipo uroquinasa, donde el polipéptido que pueden usarse en proteínas de fusión que incluyen polipéptidos GST (glutación S-transferasa), dominios Fc de inmunoglobulina G o una secuencia señal heteróloga (Reiv. 134, sección 4).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir sustituciones alternativas incluyendo la sustitución en el aminoácido 41 y la fusión con otro polipéptido no proteasa como lo sugiere el documento D3 en el polipéptido de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 38. Por lo cual se considera obvia.

Además, D1 divulga composiciones farmacéuticas que comprende la uroquinasa (Reivs. 31 a 45).

Las reivindicaciones dependientes 39 a 68 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al polipéptido de la reivindicación 38, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

9. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US20060142195	1 a 12, 14 a 77 y 92 a 95	Nivel inventivo
D3	JP2009512451	1 a 12, 14 a 77 y 92 a 95	Nivel inventivo

10. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos frente a las objeciones por materia exceptuada de patentabilidad

El solicitante menciona que *“En este sentido, sin estar de acuerdo con la objeción, pero con el fin de dar continuidad al proceso, las reivindicaciones 84 y 86 han sido modificadas para establecer expresamente la limitación de que la célula aislada no es un cigoto humano, lo cual hace que la objeción pueda darse por superado. En ese sentido se desea aclarar que las células aisladas y los cultivos celulares que contienen las moléculas de ácido nucleico o los vectores pueden corresponder a células no humanas o a cultivos celulares no humanos, pero no incluyen cigotos ni células que se desarrollen en un ser humano, tal como se indica explícitamente en la página 14, líneas 13 a 20 de la memoria descriptiva.*

Adicionalmente, el solicitante desea aclarar que en la página 170 se aclara que se hace referencia a una célula recombinante aislada derivada de una célula madre, y en la página 177 se menciona específicamente el uso de células madre mesenquimales (MSC), que



Oficio N° 16334 de 24 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008338

no son células embrionarias. Estas células tienen la capacidad de diferenciarse hacia tejidos específicos y, por tanto, no comprometen la integridad de un embrión ni plantean preocupaciones éticas, como sugiere el examinador. La descripción lo establece de manera clara: (...)

Por otra parte, el solicitante respetuosamente manifiesta su desacuerdo con la objeción planteada respecto de las antiguas reivindicaciones 23 a 26. Estas están dirigidas a polipéptidos modificados u-PA, no a métodos ni a tratamientos. Si bien los polipéptidos u-PA modificados pueden utilizarse eventualmente en tratamientos de enfermedades relacionadas con la proteína del complemento C3, las antiguas reivindicaciones 23 a 26 (nuevas reivindicaciones 18 a 21) describen los polipéptidos y sus propiedades observadas en ensayos in vitro. No obstante, para atender la objeción y facilitar el avance del examen, dichas reivindicaciones han sido modificadas para especificar que la incubación se realiza in vitro, lo que hace que la objeción pierda fundamento. Dicha modalidad se contempla en la descripción, que sugiere que la evaluación de la actividad del polipéptido se puede realizar in vitro, tal como se establece en las páginas 15, 26, 42, 126 y 130. En ese sentido, dicha restricción permite dirigir el alcance de protección únicamente a procedimientos realizados in vitro, y por ende excluye de este cualquier alusión directa o indirecta a métodos de tratamiento, tal como establece la legislación aplicable.

Adicionalmente, en la página 42, se menciona explícitamente que la actividad de los polipéptidos modificados u-PA puede evaluarse in vitro mediante ensayos de activación del complemento, utilizando suero humano o componentes purificados. Este pasaje respalda la viabilidad de realizar los procesos descritos en la invención fuera de un contexto terapéutico o in vivo, y refuerza la claridad de que el alcance de protección se limita a la realización de dichos procesos en condiciones in vitro, que según la Real academia de la lengua lo define como: (...)

La reivindicación se refiere específicamente a la estabilidad del polipéptido modificado durante un proceso de incubación realizado explícitamente in vitro. Independientemente de si el fluido utilizado es PBS o un fluido corporal como el humor acuoso, el procedimiento no constituye un método terapéutico, ya que el fluido puede ser extraído para fines de prueba. Por tanto, la interpretación debe mantenerse dentro de los límites establecidos por el lenguaje de la reivindicación, sin verse influida por conocimientos externos del estado de la técnica ni extrapolaciones desde la descripción. Por último, el solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo con la objeción respecto de las reivindicaciones 87 a 95. Estas se refieren a combinaciones farmacológicas que comprenden un polipéptido u-PA modificado y un segundo agente con la característica técnica de inhibir o reducir la activación del complemento (reivindicación 87). Las reivindicaciones 88 a 95 especifican el tipo de agente y/o el subconjunto del polipéptido u-PA con las modificaciones descritas. Todas estas reivindicaciones están dirigidas a composiciones, no a métodos de tratamiento en humanos o animales. Sin embargo, con el fin de dar claridad, se ha modificado la antigua reivindicación 87 (nueva reivindicación 81), de la cual dependen las demás, para indicar expresamente que se trata de una combinación que comprende dos composiciones. La base para esta redacción se encuentra, por ejemplo, en las páginas 68 y 69 de la memoria descriptiva: (...)

En consecuencia, amablemente se solicita al examinador dar por superada la objeción basada en la excepción de patentabilidad”.

Frente a estos argumentos, esta Oficina se permite manifestar que el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2021/0008338 presentado el 7 de mayo de 2025 comprende materia exceptuada de patentabilidad en concordancia con el

Oficio N° 16334 de 24 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008338

artículo 20 de la Decisión 486, más específicamente con los literales a) y d) como se indica en el numeral 4 del presente Oficio. En primer lugar, la solicitud reclamada un método para producir un polipéptido modificado activador de plasminógeno, definiendo que el mismo comprende introducir el ADN que codifica para la proteína en una célula, pero no define la célula. Por tanto, de acuerdo con la descripción esta puede ser *“por ejemplo, cualquier tipo de célula disponible deseada apropiada para la enfermedad o condición que se va a tratar, que incluye, pero no se limita a, células epiteliales, células endoteliales, queratinocitos, fibroblastos, células musculares, hepatocitos; células sanguíneas tal como linfocitos T, linfocitos B, monocitos, macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, megacariocitos, granulocitos; varias células madre o progenitoras, que incluyen células madre o progenitoras hematopoyéticas, por ejemplo, tal como células madre obtenidas de médula ósea, sangre del cordón umbilical, sangre periférica, hígado fetal y otras fuentes de las mismas”* (Pág. 177) lo cual notablemente incluye células obtenidas a partir de embriones humanos. Ahora bien, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina señala en la interpretación prejudicial 21-IP-2000 que: *“razones de carácter eminentemente ético impiden que el cuerpo humano y aún sus componentes mínimos, puedan ser objeto de apropiación exclusiva con fines lucrativos e industriales.*

(...) Dentro de la prohibición de patentar materias que componen el cuerpo humano y su identidad genética, se encontrarían comprendidos, por ejemplo, el genoma o germoplasma del ser humano, los procedimientos de mutación o modificación genética, así como otras técnicas que pueden resultar contrarias a la dignidad de la persona o al orden público, tales como clonación de personas, manipulación de embriones humanos o creación en laboratorio de seres humanos individualizados”⁵ (Subrayado fuera de texto). Por lo tanto, el objeto de las reivindicaciones mencionadas se considera como una excepción a la patentabilidad de acuerdo con el artículo citado. Así mismo, la materia de las reivindicaciones 78 a 80 no se considera patentable porque menciona que *“la célula no es un cigoto humano”* pero de acuerdo con la descripción se indica que estas incluyen las células madre o progenitoras incluyendo células de hígado fetal y otras fuentes de estas (Pág. 177). En este sentido, es importante mencionar que la célula que se usa en el método y aquella que se está reclamando este definida de manera tan amplia sin especificar una línea celular particular, por lo cual esto podría incluir células embrionarias.

En cuanto al literal d) las combinaciones que se mencionan no definen el segundo agente terapéutico siendo su única característica técnica *“un segundo agente o agentes para inhibir o reducir la activación del complemento”* por lo cual esto de manera implícita involucra un método de tratamiento.

Argumentos frente a las objeciones a la claridad y concisión de las reivindicaciones

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio de la solicitud bajo estudio en donde manifestó *“El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones presentadas por el examinador en su concepto técnico, de modo tal que las nuevas reivindicaciones reclaman de manera clara y concisa la invención descrita. Con respecto a las objeciones específicas del examinador, me permito manifestar lo siguiente:*

El solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo con la opinión del examinador. Los métodos para modificar un polipéptido, como inserciones, delecciones y sustituciones, son procedimientos rutinarios para una persona experta en la técnica. La solicitud proporciona datos suficientes, incluyendo resultados de actividad de escisión para cerca

⁵Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina (TJCA), sentencia 21-IP-2000.



Oficio N° 16334 de 24 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008338

de 1000 variantes de polipéptidos, que permiten a una persona versada en fabricar polipéptidos dentro del alcance de la reivindicación 1, incluso aquellos que incluyen inserciones, deleciones o sustituciones, y que comprenden al menos 17 modificaciones.

No obstante, con el fin de facilitar el avance del examen, la reivindicación 1 ha sido modificada para suprimir la referencia explícita al tipo y número de modificaciones. En su lugar, se hace referencia a un polipéptido modificado que incluye modificaciones seleccionables del grupo definido en la propia reivindicación. En ese sentido, se solicita amablemente considerar superada la presente objeción (...)

Dado que la reivindicación 1 define de manera completa y precisa las secuencias de aminoácidos de cada polipéptido incluido dentro de su alcance, el solicitante sostiene que los polipéptidos reivindicados están suficientemente caracterizados por sus características técnicas esenciales, que están directamente relacionadas con su funcionalidad. No obstante, con el único propósito de facilitar el avance del examen, el solicitante ha accedido amablemente a modificar la redacción de la reivindicación 1 para eliminar la referencia funcional señalada por el examinador, concretamente: "el polipéptido u-PA modificado escinde la proteína C3 para inhibir o reducir la activación del complemento". Con esta modificación, se considera que la objeción planteada ha sido superada (...)

El solicitante discrepa respetuosamente de la opinión del examinador. Como se ha señalado previamente, la reivindicación 1 define que el polipéptido u-PA no modificado consiste en la secuencia establecida en cualquiera de los SEQ ID NO: 1 a 6, o en una porción catalíticamente activa del polipéptido de los SEQ ID NO: 1, 3, 4 y 6 que contiene el dominio de proteasa correspondiente a SEQ ID NO: 2 o 5. Esta reivindicación establece de manera clara las variantes de u-PA que se encuentran dentro del alcance de protección, en las cuales cada una de las modificaciones mencionadas se localiza en el dominio de proteasa, y en las que pueden estar presentes residuos adicionales hasta completar la longitud total de u-PA según se establece en los SEQ ID NO: 1, 3, 4 y 6.

Cada uno de los polipéptidos reivindicados conserva actividad catalítica en virtud de la presencia del dominio de proteasa, incluso en ausencia del resto de la secuencia completa de u-PA. En consecuencia, cualquier polipéptido que contenga los dominios de proteasa modificados, tal como se reivindican, será funcionalmente activo. Todas las sustituciones de aminoácidos se introducen específicamente dentro del dominio de proteasa, y los polipéptidos resultantes están diseñados para unirse específicamente a la proteína C3 del complemento y escindirla en su sitio de escisión característico (QHAR↓ASHL). Se requiere que los polipéptidos posean la propiedad técnica de una unión y escisión mejoradas de C3, propiedad que no se observa en el u-PA de tipo salvaje, el cual no reconoce eficientemente dicho sitio objetivo y presenta una actividad significativamente inferior —varios órdenes de magnitud por debajo— en comparación con los polipéptidos modificados.

La reivindicación recita expresamente todas las modificaciones en referencia a las secuencias no modificadas, lo que proporciona claridad estructural suficiente. Por tanto, una persona experta en la materia comprenderá la estructura del u-PA, así como sus diversas formas funcionales, y reconocerá a partir de los datos incluidos en la solicitud que no se requiere la proteína completa ni la forma de dos cadenas para conferir actividad catalítica. Véase, por ejemplo, la explicación contenida en la página 34 de la memoria, que se reproduce a continuación: (...)

Adicionalmente el solicitante desea aclarar que la solicitud y las reivindicaciones enumeran de manera detallada las modificaciones de aminoácidos introducidas en el

Oficio N° 16334 de 24 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008338

dominio de proteasa del u-PA no modificado, conforme a la numeración de quimotripsina, para generar dominios de proteasa u-PA modificados y polipéptidos que los contienen. Por ende, una persona versada en el campo de las serinas proteasas comprendería que los polipéptidos u-PA pueden presentarse en distintas longitudes, y, a la luz de la información contenida en la solicitud, entendería que cualquiera de los dominios de proteasa modificados reivindicados puede incorporarse para generar polipéptidos u-PA modificados catalíticamente activos, incluso hasta alcanzar la longitud completa del u-PA.

Los datos experimentales incluidos en la solicitud demuestran que cada uno de los dominios de proteasa modificados, que contienen las cadenas de mutaciones específicas reivindicadas, son catalíticamente activos incluso como cadenas simples. Por extensión, los polipéptidos de mayor longitud que incluyen dichos dominios de proteasa también conservarán actividad. En las páginas 208 a 242 de la memoria, se enumeran de forma precisa las modificaciones de aminoácidos en el dominio de proteasa de cadena simple del u-PA no modificado, junto con los correspondientes SEQ ID NO. Estas secuencias ejemplifican dominios de proteasa modificados que incorporan mutaciones reivindicadas, como el reemplazo C122S, que se introduce para reducir o evitar la agregación no deseada.

La reivindicación 15 (modificada como reivindicación 12) especifica los SEQ ID NO de los dominios de proteasa modificados, correspondientes a las combinaciones de mutaciones establecidas en la reivindicación 1. Una persona versada en la materia reconocería que estos dominios son representativos y que tanto los polipéptidos de longitud completa como las formas precursoras pueden incorporar las sustituciones citadas, conservando actividad catalítica, ya sea en forma completa o en fragmentos funcionales del dominio de proteasa (...)

La reivindicación 1 define claramente los polipéptidos no modificados y recita las mutaciones introducidas en ellos. Como se explicó anteriormente, cada polipéptido reivindicado contiene un dominio de proteasa modificado y puede incluir residuos contiguos adicionales de las secuencias no modificadas establecidas en los SEQ ID NO: 1, 3, 4 y 6. Reescribir las reivindicaciones para incluir de forma individualizada todos los posibles SEQ ID NO de cada variante excedería ampliamente la capacidad de la solicitud, ya que implicaría enumerar miles de combinaciones. Dado que el dominio de proteasa constituye el elemento catalíticamente funcional, la descripción mediante la introducción de mutaciones sobre secuencias no modificadas es suficiente para definir de manera completa el alcance de los polipéptidos reivindicados, sin necesidad de listar cada una de las secuencias completas.

En su forma modificada, la reivindicación 12 especifica los SEQ ID NO de los dominios de proteasa modificados u-PA que corresponden a las combinaciones de mutaciones descritas en la reivindicación 1, lo cual refuerza la claridad y completitud de la reivindicación.

Adicionalmente, el solicitante no está de acuerdo con que las reivindicaciones deban limitarse únicamente a polipéptidos que contengan la sustitución C122S. Tal limitación sería indebida, dado que: (1) C122 (o C122C) representa el residuo nativo, y (2) la intercambiabilidad entre C122 y C122S ha sido reconocida como práctica rutinaria en el campo desde hace más de 20 años, siendo objeto incluso de patentes previas. La posición C122, de acuerdo con la numeración de quimotripsina, corresponde a una cisteína natural del u-PA no modificado, la cual participa en la formación de un puente disulfuro con Cys148 (C97a) para originar la forma de dos cadenas del u-PA de tipo salvaje (...)

Oficio N° 16334 de 24 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008338

Tal como se describe a lo largo de la solicitud, el reemplazo C122S no afecta negativamente la actividad catalítica de los polipéptidos u-PA modificados. Por el contrario, su inclusión busca optimizar el comportamiento de la proteína en condiciones experimentales controladas, especialmente cuando se trabaja con la forma de cadena simple del u-PA. Aunque resulta beneficioso para estudios in vitro, este reemplazo no es necesario para mantener la actividad funcional del polipéptido (...)

Una persona experta en el campo comprendería inequívocamente que la modificación C122S es opcional, y que es posible obtener polipéptidos u-PA modificados con el residuo nativo C122, siendo S una sustitución conservadora bien conocida para C. Cabe señalar que esta modificación era de conocimiento común en el estado de la técnica mucho antes de la fecha de prioridad más antigua reivindicada por la presente solicitud. Por tanto, no se requiere experimentación adicional para implementar cualquiera de las dos variantes, ya que ambas están habilitadas por las enseñanzas contenidas en la solicitud”.

Al respecto de dichos argumentos se debe resaltar que el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2021/0008338 el 7 de mayo de 2025 no cumple con lo estipulado en el artículo 30 de la Decisión 486 como se expone en el numeral 5.2 del presente Oficio. Esto debido a que las reivindicaciones carecen de claridad, concisión y sustento por todas las razones expuestas en dicho numeral.

Particularmente, la reivindicación independiente 1 no es clara ni concisa porque reclama un gran número de polipéptidos definidos por combinaciones de sustituciones dentro de la reivindicación, lo cual impide establecer el alcance de la materia reclamada. Esto porque la reivindicación no define el polipéptido en términos de sus características técnicas esenciales estructurales completas que en este caso en particular es su SEQ ID NO específico el cual es inequívoco en la solicitud. Contrario a esto, la reivindicación independiente hace referencia a las SEQ ID NO: 1 a 6 que no corresponden a las SEQ ID NO del polipéptido modificado, pero claramente, no es posible caracterizar el polipéptido de esta forma, siendo que él tiene sus propias características. Adicionalmente, la reivindicación incluye la expresión “y cualquiera de estos polipéptidos en los que C122S no está modificado y es C122C, por numeración de quimotripsina”, pero todos los polipéptidos mencionados en concordancia con la serie de modificaciones comprenden el residuo C122S y no C122C, lo que da lugar a un sinnúmero de polipéptidos que no tienen sustento en la descripción y que no son explorados por el solicitante.

Respecto a esta última objeción debe indicarse que las reivindicaciones independientes deben ser autosuficientes y comprender las características técnicas esenciales funcionales y estructurales completas del polipéptido reclamado, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.

En este punto, esta Oficina le recuerda al solicitante que según lo establecido en el Art. 30 de la Decisión 486, en las reivindicaciones de producto se debe determinar sin ambigüedad hasta dónde llega el alcance de la materia reclamada y, en consecuencia, estas deben ser claras por sí mismas sin necesidad de recurrir a lo divulgado en el capítulo descriptivo. En este orden de ideas, se hace indispensable que el solicitante defina sin ambigüedad todas las características técnicas esenciales estructurales y funcionales de la materia reclamada en la presente invención.

El solicitante adiciona que “En este sentido, el solicitante desea aclarar que la reivindicación 1, de la cual dependen las reivindicaciones 2 y 3, define explícitamente las secuencias de los polipéptidos u-PA no modificados y recita de forma detallada las

Oficio N° 16334 de 24 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008338

modificaciones introducidas en dichas secuencias. La descripción de la solicitud, así como la lista de secuencias, proporciona una caracterización completa de cada una de las formas no modificadas o de tipo salvaje, a saber: (...)

Estas secuencias se presentan como referencia para identificar de manera precisa las secuencias no modificadas en las que se introducen las modificaciones específicas descritas en la reivindicación 1, permitiendo así una descripción completa y clara de los polipéptidos u-PA modificados reivindicados (...)

La estructura de los polipéptidos u-PA modificados está claramente definida mediante la referencia a las secuencias de partida (SEQ ID NOs) y las modificaciones descritas en la reivindicación 1, lo cual permite a una persona experta en la materia comprender con precisión el alcance técnico de las reivindicaciones. Por lo tanto, respetuosamente se solicita considerar superada la presente objeción (...)

En este sentido, el solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo con la opinión del examinador, ya que cada una de las antiguas reivindicaciones 10 a 12 (actualmente reivindicaciones 7 a 9) define los polipéptidos no modificados y especifica las modificaciones introducidas en dichos polipéptidos. Tal como se indicó previamente, cada polipéptido incluye un dominio de proteasa modificado, y puede además comprender residuos de aminoácidos contiguos adicionales provenientes de los polipéptidos no modificados descritos en los SEQ ID NO: 1, 3, 4 y 6.

Reescribir las reivindicaciones para incluir un identificador de secuencia (SEQ ID NO) para cada posible polipéptido dentro del alcance de las reivindicaciones implicaría agregar miles de secuencias adicionales a la lista de secuencias, lo cual resulta innecesario y excesivamente oneroso. Cabe señalar que el dominio de proteasa representa la región funcional clave, y todos los polipéptidos u-PA modificados comprenden al menos un dominio de proteasa modificado junto con residuos adicionales que pueden extenderse hasta cubrir la longitud completa de u-PA.

Por lo tanto, al referirse en las reivindicaciones a las secuencias de los polipéptidos no modificados en los que se introducen los dominios de proteasa modificados con las sustituciones definidas, se logra una descripción completa y clara de los polipéptidos modificados reivindicados, sin la necesidad de enumerar miles de SEQ ID NO de forma individual. En apoyo de lo anterior, la reivindicación 15, en su forma enmendada (ahora reivindicación 12), identifica expresamente los SEQ ID NO correspondientes a los dominios de proteasa u-PA modificados con las cadenas de mutación recitadas en la reivindicación 1”.

Contrario a lo mencionado en los argumentos del solicitante, esta Oficina reitera que las secuencias de los polipéptidos no modificados (SEQ ID NO: 1 a 6) no caracterizan a los polipéptidos modificados, contrario a esto incluir la SEQ ID NO de cada polipéptido es un identificador que permitiría distinguir sin ambigüedades la materia reclamada. En este sentido, no resultaría una necesidad enumerar miles de SEQ ID NO como lo afirma el solicitante, puesto que solamente se deberían enumerar los polipéptidos reclamados que están bajo el concepto inventivo común y que tienen sustento en la descripción. Así las cosas, en el presente Oficio se ha sugerido la eliminación de todas las reivindicaciones que hacen referencia a las secuencias de los polipéptidos no modificados, puesto que, además, unas secuencias hacen referencia al polipéptido completo, otros al dominio proteasa y otros al polipéptido maduro, lo cual aumenta el abanico de posibilidades de polipéptidos reclamados.

Oficio N° 16334 de 24 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008338

El solicitante menciona de manera reiterativa en sus argumentos “Tal como se expuso en relación con la reivindicación 1, la sustitución del residuo natural C122 por serina (C122S) es opcional y no afecta la actividad del dominio de proteasa. Esta enseñanza se encuentra claramente descrita en la presente solicitud. A lo largo de la misma se detalla que los polipéptidos u-PA modificados pueden incluir o no dicha sustitución. El reemplazo C122S se introduce con el fin de reducir la agregación, en particular durante experimentos in vitro, ya que el residuo C122 corresponde a una cisteína libre que puede formar enlaces disulfuro con otras moléculas (...)

Para abordar el rechazo, se ha modificado la antigua reivindicación 15 (ahora reivindicación 12) con el fin de eliminar los SEQ ID NO que no presentan mutaciones coherentes con las cadenas de mutación citadas en la reivindicación 1. Por lo tanto, amablemente se solicita considerar superada la objeción”.

Frente a lo cual se reitera la necesidad de definir los polipéptidos reclamados por su SEQ ID NO de tal forma que sea clara y concisa la materia reclamada, pero además tenga sustento en la descripción. De tal forma, que no es posible subsanar las objeciones mientras no se caracterice el polipéptido objeto de la solicitud de manera correcta.

Respecto a los polipéptidos modificados y las proteínas de fusión que los comprenden, el solicitante menciona que “En este sentido, el solicitante respeta y manifiesta su desacuerdo con la opinión del examinador. A lo largo de la solicitud y en los ejemplos proporcionados, se divulga y discute ampliamente el uso de polipéptidos u-PA modificados conjugados con fracciones o polímeros, así como varios tipos de proteínas de fusión u-PA. Estas proteínas conjugadas y de fusión son bien conocidas en la técnica y se preparan de manera rutinaria.

El solicitante no ha inventado la modificación de polipéptidos con polímeros ni la formación de proteínas de fusión; lo que se ha inventado son polipéptidos u-PA modificados que contienen las modificaciones de aminoácidos detalladas en la reivindicación 1 en el dominio de la proteasa. Estas modificaciones aumentan la actividad y/o la especificidad para la escisión de la proteína C3 del complemento. Por ende, las personas expertas en la materia están completamente familiarizadas con tales polímeros y conjugados.

Como se detalla en la solicitud, los polipéptidos u-PA modificados pueden incluir, además de las modificaciones de aminoácidos primarios, modificaciones postraduccionales y otras modificaciones en u-PA. Estas pueden implicar la conjugación o enlace a otros polipéptidos o fracciones, lo que altera propiedades como la vida media sérica y la resistencia a la proteasa endógena. Dichas modificaciones incluyen, entre otras, la unión a la albúmina, la vinculación a dominios de multimerización y la pegilación. Como se ha discutido a lo largo de la solicitud, estas modificaciones son ampliamente conocidas en el arte y se realizan de forma rutinaria en la terapéutica de proteínas. Por ejemplo, la pegilación y la multimerización son técnicas comunes utilizadas para aumentar la vida media sérica de las proteínas terapéuticas, y muchas formas comerciales de los polipéptidos incluyen estas modificaciones (...)

Varias secciones de la solicitud describen modificaciones estructurales de los polipéptidos, las cuales incluyen ejemplos que disminuyen la inmunogenicidad (Sección A), dominios Fc (Sección B), conjugación a polímeros (Sección C) y dominios de transducción de proteínas (Sección D). También se mencionan la PEGilación (Sección A) y las proteínas de fusión (Sección B), tales como las proteínas de fusión que contienen dominio Fc (subsección A), fusión a albúmina sérica humana (HSA) (subsección B), fusión a un anticuerpo de fragmento de cadena única variable (scFv), como el scFv que

Oficio N° 16334 de 24 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008338

se une al colágeno II (C2scFv) (subsección C), fusión a HABD (subsección D, páginas 172-173), y fusión a otros polipéptidos. Además, la solicitud describe polipéptidos de fusión que contienen fracciones de Fc y multímeros formados a partir de ellas, los cuales son bien conocidos en la técnica, tal como se expone en la solicitud (...)

La sección E describe la actividad de varias proteínas de fusión y muestra que se activan in vivo y están activas. En las secciones F y G se describe la preparación de proteínas de fusión y su purificación. En la sección H se detalla la construcción de proteínas de fusión, en particular el empleo de porciones catalíticamente activas de los polipéptidos u-PA modificados, señales de secreción, socios de fusión, secuencias de activación, enlazadores y otros socios de fusión. Véanse, por ejemplo, las Tablas 6 a 9. En la sección I se detallan los ensayos para evaluar las actividades de las proteínas de fusión y las proteínas modificadas. En ese sentido amablemente se solicita dar por superada la presente objeción (...)

La reivindicación 31 se refiere a polipéptidos u-PA modificados que contienen un dominio de multimerización del tipo Fc, cuya secuencia está definida en los SEQ ID NO: 50 (Fc de hIgG1) y SEQ ID NO: 992 (fragmento Fc de la cadena pesada de IgG1 humana). La reivindicación 37, por su parte, presenta SEQ ID NOs ejemplares para proteínas de fusión u-PA.

Con el fin de atender los rechazos planteados por el Examinador y facilitar el enjuiciamiento, se han modificado las reivindicaciones para eliminar las referencias al porcentaje de identidad de secuencia.

El solicitante sostiene respetuosamente que las proteínas de fusión descritas en las reivindicaciones 31 y 37 están suficientemente respaldadas en la solicitud, tanto en cuanto a su estructura como a los métodos de preparación. Además, los polipéptidos no proteasa empleados en dichas fusiones incluyen dominios conocidos en la técnica por conferir propiedades farmacológicas deseables, tales como: (...)

Las secuencias incluidas en la solicitud están presentadas de manera que una persona experta en la materia puede, sin dificultad, obtener proteínas de fusión que contienen dominios Fc, incluso con cierto grado de variación en la secuencia. Un profesional con conocimientos técnicos adecuados, al revisar la descripción y considerando el conocimiento general en la técnica, estaría en capacidad de producir las proteínas de fusión reivindicadas (...)

Las características y resultados obtenidos para estas proteínas de fusión se resumen en mayor detalle en las tablas de las páginas 271 a 295 de la descripción (...)

Las proteínas de fusión que incluyen polipéptidos u-PA modificados pueden incorporar señales de secreción, socios de fusión como fragmentos de anticuerpos, dominios de multimerización o albúmina sérica, secuencias de activación y/o enlazadores, entre otros componentes. La solicitud proporciona secuencias de aminoácidos ejemplares para cada uno de estos elementos.

Cabe destacar que estos componentes adicionales no modifican la secuencia de aminoácidos del polipéptido u-PA modificado; simplemente forman parte del constructo general empleado para generar la proteína de fusión. Por lo tanto, las reivindicaciones correspondientes dependen correctamente de la reivindicación 1, dado que el polipéptido u-PA modificado presente en la proteína de fusión cumple con todos los requisitos definidos en dicha reivindicación.

Oficio N° 16334 de 24 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008338

Como se explicó previamente, los ejemplos 15 y 16 respaldan la preparación, modificación, expresión y caracterización de estas proteínas de fusión.

Adicionalmente, otras modificaciones, como la pegilación, son ampliamente conocidas por los expertos en la materia. La solicitud detalla este tipo de modificaciones en las páginas 151 a 153, incluyendo los reactivos utilizados y sus aplicaciones. En particular, en la página 152 se incluye una extensa lista de publicaciones que evidencia el conocimiento técnico consolidado en esta área”.

Al respecto cabe aclarar que pese a que las modificaciones y la elaboración de proteínas de fusión es rutinaria en este caso no se está reclamando cualquier proteína, sino que cada una de ellas está determinada por unas características técnicas esenciales. Pero en el capítulo reivindicatorio modificado y presentado por el solicitante no se caracteriza la proteína de fusión mediante sus características técnicas esenciales como es el caso de su SEQ ID NO y sus componentes como se divulga en la descripción. Esto porque no habría sustento para cualquier proteína de fusión que comprende cualquiera de los polipéptidos mencionados en las reivindicaciones 1 a 37. Y, la tabla presentada en las páginas 280 a 290 muestra las proteínas de fusión con sus respectivas SEQ ID NO y las SEQ ID NO de sus componentes como es el caso de la secuencia señal, el dominio catalítico, el ligador, la secuencia de activación y el otro dominio N-terminal con sus SEQ ID NO. De acuerdo con la descripción las proteínas de fusión se elaboran con los polipéptidos de SEQ ID NO: 21 o SEQ ID NO: 987 pero no con alguno de los otros mencionados a lo largo del capítulo reivindicatorio.

Así mismo, todas las proteínas de fusión no comprenden todos los elementos mencionados por el solicitante en los argumentos y en el capítulo reivindicatorio, dado que cada proteína es específica por lo tanto, carecen de sustento en la descripción dando lugar a un sinnúmero de proteínas de fusión que no son exploradas por el solicitante incluyendo aquellas que tienen ligadores que comprende (GS)_n o (G)_n(S)_n o (GGs)_n o (SGG)_n o (GGSSGG)_n o (AGS)_n, en donde n es 1 a 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 o un ligador que contiene hasta 25 residuos que contienen una o más de S, G, E y K, o cualquier un dominio de multimerización o un dominio de transducción de proteína (PTD), o una secuencia de activación de furina, o cualquier secuencia de señal, cualquier compañero de fusión.

El solicitante además adiciona que “*El solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo con la opinión del examinador, ya que la antigua reivindicación 75 (actualmente reivindicación 69) y sus reivindicaciones dependientes abarcan las características técnicas esenciales establecidas en las reivindicaciones de las que dependen. Por ejemplo, el ácido nucleico reivindicado codifica necesariamente un polipéptido u-PA modificado que presenta una mayor afinidad de unión y escisión de la proteína C3 del complemento, en comparación con el u-PA de tipo salvaje (...)*

Por ende, una persona versada en la materia o incluso alguien con conocimientos básicos de biología molecular, comprendería el código genético y, partiendo de la secuencia de aminoácidos, sería capaz de generar sin dificultad un ácido nucleico que codifique la proteína deseada. La solicitud incluye, además, una secuencia ejemplar de ácido nucleico correspondiente al propéptido u-PA (véase SEQ ID NO:46). El personal experto también podrá utilizar codones degenerados equivalentes a los establecidos en la Lista de Secuencias, conforme a las prácticas comunes en la técnica. En ese sentido amablemente se solicita dar por superada la presente objeción (...)

La descripción de la solicitud proporciona instrucciones claras y detalladas sobre la construcción y generación de ácidos nucleicos que codifican tanto los polipéptidos u-PA

Oficio N° 16334 de 24 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008338

modificados como sus correspondientes proteínas de fusión. Véase, por ejemplo, la sección F de la descripción (página 141), titulada "Métodos de producción de ácidos nucleicos que codifican polipéptidos u-PA modificados y derivados de los mismos." La persona experta en la materia, familiarizada con el código genético, es capaz de diseñar sin dificultad un ácido nucleico a partir de la secuencia de aminoácidos del polipéptido de interés. Incluso un individuo con conocimientos básicos de biología molecular, como los adquiridos a nivel escolar, comprendería cómo generar una secuencia de ácido nucleico codificante a partir de la secuencia de una proteína. La solicitud proporciona además una secuencia ejemplar de ácido nucleico del propéptido u-PA (véase SEQ ID NO:46), y la persona experta podría fácilmente sustituir codones por otros codones sinónimos o degenerados de acuerdo con la Lista de Secuencias. Por tanto, se considera que las reivindicaciones están plenamente respaldadas por la descripción y que la objeción planteada debe considerarse superada (...)

En relación con las reivindicaciones dirigidas a ácidos nucleicos que codifican polipéptidos u-PA modificados, se destaca que dichas reivindicaciones abarcan las características técnicas esenciales descritas en las reivindicaciones de las que dependen. Por ejemplo, el ácido nucleico reivindicado que codifica un u-PA modificado codifica necesariamente un polipéptido con mayor capacidad de unión y escisión de la proteína C3 del complemento, en comparación con el ácido nucleico que codifica el uPA de tipo salvaje".

El solicitante añade "El solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo con la objeción planteada. Las composiciones farmacéuticas que comprenden polipéptidos u-PA modificados se describen adecuadamente en la solicitud y pueden formularse siguiendo métodos bien establecidos en la técnica. Tal como se ha discutido previamente, la solicitud ejemplifica de forma detallada la preparación de proteínas de fusión, su expresión, y su introducción en células y modelos animales, demostrando así tanto su expresión como su actividad biológica.

La solicitud proporciona secuencias de u-PA no modificados, así como vectores que codifican distintas proteínas de fusión, incluyendo las secuencias completas de todos los polipéptidos comprendidos en el alcance de las reivindicaciones. La persona experta en la materia, con conocimiento del código genético, puede reemplazar codones por codones degenerados equivalentes y/o introducir codones que codifican los aminoácidos modificados, conforme a la técnica común (...)

En consecuencia, la solicitud describe de forma suficiente tanto la preparación como la funcionalidad de las proteínas de fusión reivindicadas. Es práctica común en el estado de la técnica formular proteínas para su administración en composiciones farmacéuticas, y la solicitud proporciona ejemplos representativos de dichas composiciones. Además, la descripción incluye una sección dedicada específicamente a las composiciones farmacéuticas. Véase, por ejemplo, la descripción desde la página 170 (...) La descripción proporciona detalles adicionales relevantes, incluyendo la preparación y administración de polipéptidos u-PA modificados, así como formulaciones ejemplares por diferentes vías de administración. Asimismo, se describen métodos de administración de ácidos nucleicos que codifican dichos polipéptidos modificados (...)

El solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo. La reivindicación 1 se refiere a modificaciones y combinaciones de modificaciones de polipéptidos u-PA ejemplares, y define de manera completa los polipéptidos que se encuentran dentro del alcance de la invención. Todas las reivindicaciones dependientes incorporan expresamente las limitaciones establecidas en la reivindicación 1, así como las establecidas en la reivindicación adicional de referencia. En vista de lo anterior, las objeciones relacionadas

Oficio N° 16334 de 24 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008338

con la claridad, la concisión y el soporte en la descripción del capítulo reivindicatorio, han quedado completamente superadas”.

En relación con dichos argumentos debe mencionarse que para que las composiciones tengan sustento, los polipéptidos y las proteínas de fusión reclamadas deben estar caracterizadas correcta e inequívocamente mediante sus características técnicas esenciales, en este caso con su SEQ ID NO. De tal forma que, como se encuentran actualmente caracterizados los polipéptidos y proteínas de fusión dan lugar a un sinnúmero de composiciones que no han sido contempladas ni exploradas por el solicitante que resultan completamente especulativas frente a su estructura aminoacídica.

Argumentos frente a las objeciones a la descripción

El solicitante argumenta que “En este sentido, el solicitante desea manifestar respetuosamente su desacuerdo con la opinión del examinador. No obstante, con el fin de contribuir al avance del examen, se ha decidido eliminar las referencias a porcentajes de identidad en las reivindicaciones. Cabe señalar que la solicitud proporciona datos experimentales sobre aproximadamente 900 polipéptidos, incluyendo todos aquellos que demuestran actividad (véase la Tabla 14). La reivindicación 1, en su forma actual, define de manera completa todos los polipéptidos comprendidos dentro de su alcance. En particular, los polipéptidos que contienen las combinaciones de modificaciones citadas en la solicitud han demostrado tener actividad escindente sobre la proteína del complemento C3. Es importante destacar que el u-PA no modificado no reconoce al C3 como sustrato, lo cual establece una distinción técnica clara respecto del estado de la técnica.

Todos los polipéptidos reivindicados fueron identificados mediante un ensayo específico que selecciona únicamente aquellos capaces de escindir el sustrato objetivo. En dicho ensayo, la secuencia del sustrato objetivo (C3) se presenta en un polipéptido trampa de proteasa, como una serina modificada. Una vez que el polipéptido reconoce la secuencia objetivo, queda covalentemente capturado. Solo aquellos polipéptidos con afinidad funcional por el sustrato son retenidos, secuenciados y posteriormente evaluados experimentalmente para confirmar su capacidad de escisión sobre C3.

La solicitud incluye cientos de ejemplos funcionales en los que se demuestra que los polipéptidos reivindicados no solo escinden C3, sino que lo hacen con mayor actividad y/o especificidad que el u-PA no modificado. Las reivindicaciones modificadas se limitan expresamente a aquellos polipéptidos que comprenden las modificaciones descritas y que han demostrado poseer la actividad deseada, sin requerir experimentación adicional.

En vista del número significativo de ejemplos funcionales y del nivel de detalle técnico proporcionado, un experto en la materia podría fabricar y utilizar los polipéptidos comprendidos en las reivindicaciones sin incurrir en una carga excesiva de ensayo y error. Por tanto, no se requiere que el experto explore experimentalmente todas las posibles combinaciones de secuencias o modificaciones para reproducir la invención. Asimismo, todas las modificaciones y dominios de proteasa que contienen dichas modificaciones fueron probados y se describen en la solicitud en relación con su capacidad para escindir C3. Las reivindicaciones que hacen referencia a identidad de secuencia, proteínas de fusión, inserciones, deleciones y la mutación C122C han sido discutidas y/o modificadas en secciones anteriores de este documento (véanse los respectivos encabezados en la sección de Reivindicaciones).

Oficio N° 16334 de 24 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008338

Las observaciones y modificaciones presentadas abordan tanto los rechazos del examinador a las reivindicaciones como a la descripción, lo que hace que dichas objeciones resulten superadas. En consecuencia, la materia divulgada en la descripción se relaciona ahora de forma más estrecha y coherente con la materia definida en las reivindicaciones, cumpliendo con los requisitos legales establecidos en la Decisión Andina 486”.

En este caso se debe resaltar que contrario a lo afirmado por el solicitante, la descripción no define de forma suficientemente completa el objeto reclamado, que demuestre con evidencia plausible y no especulativa, que todos los polipéptidos u-PA y proteínas de fusión reclamadas, contempladas en el nuevo capítulo reivindicatorio, se pueden predecir y llevar a cabo por la persona normalmente versada en la materia, sin generar una carga excesiva superior a sus habilidades ordinarias. Puesto que como se indicó previamente en el numeral 5.3 del presente Oficio, la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio modificado da lugar a un sinnúmero de polipéptidos que no son explorados ni desarrollados por el solicitante, así como a composiciones que lo comprenden y proteínas de fusión que los incluyen.

Argumentos frente a las objeciones a la unidad de invención

El solicitante indica que “No obstante, la solicitante considera que el rechazo por falta de unidad presenta errores. Las reivindicaciones ya han sido modificadas para ajustarse al Grupo Inventivo 1, el cual incluye polipéptidos u-PA modificados que comprenden la sustitución V41R, así como proteínas de fusión y composiciones que los contienen. Todas aquellas reivindicaciones que anteriormente no eran coherentes con dicho grupo han sido ajustadas en esta presentación con el fin de atender la objeción.

En consecuencia, los polipéptidos actualmente reivindicados comparten un concepto técnico unificador, la sustitución V41R, que no ha sido revelado en los documentos citados del estado de la técnica. Por lo tanto, la solicitud cumple con lo dispuesto en el Artículo 25 de la Decisión 486, y se solicita respetuosamente que se retire la objeción por falta de unidad de invención”.

En contraste, esta Oficina considera que la materia reclamada carece de unidad de invención de acuerdo con el numeral 6 del presente Oficio. Claramente, la forma en la cual se encuentra reivindicados los polipéptidos reclamados dan lugar a un sinnúmero de compuestos que no abarcan un mismo grupo inventivo. Así las cosas, el concepto común es un polipéptido activador de plasminógeno tipo uroquinasa modificado (u-PA), y dado que este se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en los documentos US20060142195A1 y Tsuji, *et al.*,⁶ 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.

Además, contrario a lo expuesto por el solicitante los polipéptidos no están caracterizados únicamente por comprender la modificación V41R puesto que esta se encuentra combinada con otras mutaciones particulares que son diferentes en cada polipéptido, por tanto, cada polipéptido es una entidad diferente y, así las cosas, cada uno debería ser un grupo inventivo. De tal forma que, de acuerdo con los polipéptidos reivindicados, se han logrado establecer 259 grupos inventivos en concordancia con la materia que tiene sustento en la descripción.

⁶Tsuji, S., *et al.* (2011). The effects of amino-acid mutations on specific interactions between urokinase-type plasminogen activator and its receptor: Ab initio molecular orbital calculations. *Journal of molecular graphics & modelling*, 29(8), 975–984. Recuperado desde: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21605990/>



Oficio N° 16334 de 24 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008338

Argumentos frente a las objeciones por la falta de nivel inventivo

El solicitante argumenta que “El examinador ha indicado que las reivindicaciones 1 a 22, 27 a 83, 85 y 96 a 102 carecerían de nivel inventivo en vista de las enseñanzas del documento D1 (US20060142195A1) y D3 (JP2009512451).

El solicitante en este sentido manifiesta respetuosamente su desacuerdo con la opinión del examinador. Los polipéptidos reivindicados comprenden específicamente las modificaciones indicadas en las reivindicaciones. Todos ellos fueron identificados mediante un ensayo diseñado para seleccionar proteínas capaces de reconocer una proteína diana, que en este caso es la proteína C3 del sistema del complemento. Como se demuestra en la presente solicitud, todos los polipéptidos ejemplificados escinden C3, mientras que la u-PA no modificada no presenta actividad escindente sobre dicha proteína. Por lo tanto, todos los polipéptidos reivindicados exhiben un efecto técnico concreto: la escisión de C3. Además, poseen secuencias únicas que no se describen ni se sugieren en los documentos citados como antecedentes.

La reivindicación 1 define polipéptidos u-PA modificados que contienen una combinación específica de sustituciones. Los efectos de dichas modificaciones sobre la actividad y/o especificidad hacia la proteína C3 del complemento están claramente demostrados en la presente solicitud. En particular, se observa que la u-PA sin modificar presenta una actividad insignificante hacia C3, lo que resalta la importancia técnica de las modificaciones introducidas. Ni el documento D1 ni D3 describen ni sugieren los polipéptidos tal como están definidos en esta solicitud.

El documento D1 se centra en variantes de uroquinasa modificadas para aumentar su especificidad por la fibrina en lugar del fibrinógeno, con el objetivo de reducir la neurotoxicidad en el tratamiento del accidente cerebrovascular. En ningún momento D1 enseña o sugiere polipéptidos diseñados para escindir C3 o inhibir la actividad del sistema del complemento. Su enfoque es la mejora de las propiedades farmacológicas de la u-PA para el tratamiento del ictus, no su ablación funcional ni su redireccionamiento hacia un nuevo sustrato. D1 no proporciona indicios de eliminar la interacción con fibrina ni de redirigir la especificidad de u-PA hacia proteínas del complemento. En particular, D1 no enseña ni sugiere una u-PA modificada que contenga la sustitución V41R, ni ninguna de las demás modificaciones descritas en las reivindicaciones dependientes, ni que presente actividad y/o especificidad frente a C3. El documento D3 se cita por describir modificaciones en el polipéptido MTSP-1, incluyendo una sustitución en la posición 41. Sin embargo, dicha modificación se refiere exclusivamente a MTSP-1 y no guarda relación con u-PA. No existe en D3 sugerencia alguna de que una modificación análoga en la posición 41 de u-PA produzca un efecto similar, ni se enseña su aplicación para conferir actividad frente a C3. Además, D3 no describe ni sugiere ninguna de las combinaciones de modificaciones definidas en las reivindicaciones de esta solicitud, ni la obtención de polipéptidos u-PA modificados con especificidad por C3.

En resumen, ni D1 ni D3, de forma individual o en combinación, enseñan o sugieren los polipéptidos u-PA modificados reivindicados, que comprenden combinaciones específicas de sustituciones capaces de conferir actividad escindente dirigida contra C3 (...)

En definitiva, D1 se limita a describir variantes de uroquinasa con mayor actividad sobre su sustrato nativo en presencia de fibrina, en un contexto de tratamiento del ictus. No enseña ni sugiere la posibilidad de modificar u-PA para abolir su actividad fisiológica ni redirigir su especificidad hacia proteínas del sistema del complemento. Por tanto, el contenido de D1 no anticipa ni hace obvia la invención reivindicada.

Oficio N° 16334 de 24 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008338

La presente solicitud, en cambio, demuestra que los polipéptidos reivindicados son capaces de escindir C3 de manera específica y eficiente, representando una nueva aplicación terapéutica en enfermedades mediadas por el complemento, como la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) o el retraso en la función del injerto (DGF). Las modificaciones introducidas en estos polipéptidos confieren una actividad específica por C3 que no está presente en u-PA nativo y que no se deriva de manera evidente del estado de la técnica, incluyendo D1 (...)

D3 no proporciona ningún polipéptido de uPA modificado, ni ningún polipéptido de u-PA modificado con mayor actividad y/o especificidad para C3. D3 no enseña ni puede enseñar ni sugerir ninguno de los reemplazos requeridos en las reclamaciones presentes ni la combinación de modificaciones recitadas, porque D3 no enseña ni sugiere ningún reemplazo en un polipéptido u-PA. D3 no enseña ni puede enseñar el efecto de ninguno de los reemplazos citados con respecto a la actividad de escisión y/o la especificidad de C3 (...)

La porción del dominio proteasa parece ser casi 100% idéntica a SEQ ID NO:2 (dominio de proteasa del uPA humano), excepto que A0A2R9BBQ2 contiene L en el residuo 41. Ninguno de los polipéptidos uPA modificados declarados comprenden la modificación V41L. La secuencia Uniprot sola o en cualquier combinación con cualquiera de las referencias adicionales D1-D3 no enseña ni sugiere un u-PA modificado que tenga alguna de las modificaciones reclamadas y una mayor actividad/especificidad para una proteína del complemento que es C3, en comparación con el polipéptido u-PA no modificado establecido en cualquiera de los SEQ ID NO: 1-6 o un fragmento catalíticamente activo que no contiene las modificaciones.

Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente el solicitante afirma que ni D1 ni D3 enseñan o sugieren la modificación V41R, ni ninguna de las combinaciones citadas que se enumeran en las reivindicaciones, ni ninguna modificación que aumente la actividad y/o la especificidad de un polipéptido u-PA modificado para C3, en comparación con un polipéptido u-PA no modificado. D1 y D3 no enseñan ni pueden enseñar ninguno de los reemplazos reclamados, ni las combinaciones de reemplazos en un polipéptido u-PA (...)

D3 proporciona polipéptidos MTSP-1 modificados que incluyen una modificación en el residuo 41, pero no proporciona polipéptidos u-PA con una modificación en ese residuo. MTSP-1 es una enzima completamente diferente de u-PA. Por lo tanto, la combinación de D1 y D3 no puede enseñar o sugerir los polipéptidos u-PA modificados reclamados instantáneamente que incluyen las combinaciones de modificaciones recitadas (...)

Los datos de la aplicación instantánea muestran muchos ejemplos de polipéptidos u-PA modificados que escinden e inactivan C3. Cada una de las cadenas polipeptídicas enumeradas en la reivindicación 1 tiene datos experimentales que demuestran al menos su mayor actividad para C3. El ejemplo 13, por ejemplo, demuestra el efecto de cada una de las especies R35Q, H37Y, V41R, R35Q, H37Y, D60aP, L97bA, T97aI y H99Q, que se incluyen entre las combinaciones de modificaciones enumeradas en la reivindicación 1, sobre la escisión C3. Como se muestra en el Ejemplo 13, V41R aumenta la actividad intrínseca anti-C3 y la actividad anti-C3 en el 80% del plasma humano en aproximadamente 25-27 veces. V41R en combinación con las modificaciones enumeradas en las reivindicaciones escinde la proteína C3 del complemento, y lo hace con mayor actividad y/o especificidad que el u-PA no modificado. El u-PA no modificado (por ejemplo, SEQ ID NO:5) no escinde específicamente C3. No hay incertidumbre ni imprevisibilidad en los datos presentados en la solicitud; los datos muestran que u-PA puede modificarse para escindir C3. Los datos también muestran una reducción o



Oficio N° 16334 de 24 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008338

eliminación en la capacidad de escindir plasmina, el sustrato nativo. Ninguna de las referencias citadas enseña o sugiere estas modificaciones, ni que un polipéptido u-PA modificado con alguna de estas modificaciones haya aumentado la actividad anti-C3 en comparación con un polipéptido u-PA no modificado (...)

El ejemplo 13 demuestra específicamente que V41R aumenta la actividad intrínseca anti-C3 y la actividad anti-C3 en el 80% del plasma humano en aproximadamente 25 a 27 veces (...)

La aplicación contiene datos de más de 900 polipéptidos u-PA modificados. Todos reconocen el sitio de escisión en C3 porque todos fueron aislados por un ensayo que captura polipéptidos que reconocen este sitio. La mayoría de los 900 escinden C3 con alta actividad. La aplicación muestra que el u-PA no modificado no escinde C3. Todos los polipéptidos reivindicados escinden C3, lo que demuestra un efecto técnico de los polipéptidos reivindicados (...)

En la reivindicación 1 se citan más de 400 polipéptidos u-PA modificados ejemplares con una EC50 de menos de 100 nM para la escisión de C3 que contienen las modificaciones. Otros tienen un ED50 más alto, pero aún así se escinden en C3. Dado que las enzimas no se consumen en una reacción, el hecho de que el ED50 sea de 10 nM, 100 nM o más no es de gran importancia para el uso terapéutico, y todas las combinaciones de modificaciones citadas en las reivindicaciones (así como las combinaciones descritas en la solicitud) reconocen el sitio de escisión en C3 y no reconocen el sustrato nativo. Por lo tanto, las afirmaciones proporcionan una terapéutica que se puede utilizar para inhibir el complemento a través de la escisión de C3 (...)

La aplicación, por lo tanto, demuestra que u-PA con las combinaciones de modificaciones citadas escinde C3. El u-PA no modificado no escinde C3, ni tampoco el polipéptido u-PA modificado de D1. Las modificaciones de u-PA en D1 mejoran la actividad de escisión para el sustrato nativo. Por lo tanto, el u-PA modificado de D1 es para su uso en el tratamiento del accidente cerebrovascular mediante la alteración de la coagulación, no para el uso en la inhibición del complemento (...)

Todos los polipéptidos u-PA modificados, como se afirma, tienen actividad para escindir C3. Los ejemplos 4 y 5, que incluyen las tablas 16 y 17, detallan, respectivamente, la escisión y la estabilidad de varios polipéptidos de u-PA modificados diferentes en humor vítreo. Es bien sabido por un experto en la materia cómo seleccionar modificaciones y combinaciones de modificaciones que puedan transmitir estos y otros efectos técnicos deseables. Además, en la aplicación se detallan los protocolos experimentales que una persona experta en la materia podría realizar para cuantificar y evaluar la estabilidad y actividad de un polipéptido en humor vítreo que comprenda cualquier otra modificación seleccionada.

A la vista de las anteriores observaciones y modificaciones, las reivindicaciones tienen derecho a inventiva sobre D1 y D3, individualmente o en combinación.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, queda claro que las características técnicas de la materia definida en el capítulo reivindicatorio presentado junto al presente memorial no se derivan de manera obvia o evidente de las enseñanzas de D1 y D3. Por lo tanto, el objeto reclamado cumple con el requisito de Nivel inventivo establecido en el Art. 18 de la Decisión 486”.

En respuesta a dichos argumentos se debe mencionar que el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2021/0008338 el 7 de mayo de 2025 carece de nivel

Oficio N° 16334 de 24 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008338

inventivo en concordancia con el numeral 8.1 del presente Oficio frente a la luz de las enseñanzas de los documentos D1 y D3.

Ahora bien, aunque el solicitante argumenta que D1 no enseña o sugiere alterar la actividad nativa de u-PA para escindir un sustrato no nativo como C3, las modificaciones específicas propuestas en las reivindicaciones carecen de nivel inventivo porque la práctica de modificar proteínas para cambiar su especificidad es una estrategia ampliamente conocida.

Así, D1 ya enseña modificaciones en u-PA para mejorar su especificidad y actividad catalítica (Reiv 5, Parrs. [0037, 0038, 0041, 0058]). Estas modificaciones implican el análisis de posiciones específicas en la secuencia de aminoácidos, lo que incluye técnicas comunes en el estado de la técnica, como el diseño basado en estructura o mutagénesis dirigida. El cambio del sustrato de plasminógeno a C3 no constituye un paso inventivo, sino una aplicación predecible de estas técnicas. Asimismo, D1 proporciona un andamiaje claro para modificar u-PA y optimizarlo para diferentes aplicaciones terapéuticas y el diseño de polipéptidos con especificidad para nuevos sustratos, como C3 no presenta barreras técnicas que un experto en la materia no pueda abordar utilizando las metodologías estándar. Para una persona versada en la materia, modificar el polipéptido de u-PA conocido (según D1) de manera que se busque alterar su especificidad hacia C3 podría considerarse una extensión predecible de las modificaciones anteriores que afectan su interacción con fibrina. Dado que en D1 se revelan sustituciones de aminoácidos que afectan la especificidad de u-PA por fibrina [Parr. 0056], no sería innovador si no obvio realizar cambios en la estructura de u-PA para que interactúe con C3, ya que dicha modificación es predecible a partir de los conocimientos técnicos previos.

En esta misma dirección, aunque el solicitante argumenta que las modificaciones realizadas en el polipéptido u-PA introducen una nueva actividad específica para escindir la proteína C3 del complemento, dicha actividad podría ser deducida por un experto en la materia basándose en el conocimiento general del estado de la técnica. En particular, D1 describe modificaciones dirigidas a alterar la especificidad de sustrato y actividad de polipéptidos relacionados (Reiv. 1, 2, 4 y 7), como u-PA y t-PA, lo que sugiere que un experto tendría motivos razonables para explorar modificaciones similares en u-PA con el objetivo de dirigir su actividad hacia otros sustratos como C3. Por lo tanto, las modificaciones propuestas en las reivindicaciones no representan un avance técnico significativo más allá de la aplicación rutinaria de conocimientos ya disponibles en el estado de la técnica.

Ahora bien, los polipéptidos reclamados en el capítulo reivindicatorio modificado abarcan un sinnúmero de posibilidades estructurales no contempladas por el solicitante que no permiten atribuir algún tipo de efecto técnico divulgado en a la descripción.

Por tanto, la diferencia entre el documento D1 y la materia reivindicada no proporciona un polipéptido con algún efecto técnico diferente al objeto de D1, puesto que, un polipéptido activador de plasminógeno tipo uroquinasa modificado (u-PA), que comprende una o más modificaciones de aminoácidos las cuales permiten una especificidad a fibrina 500 veces mayor que la uroquinasa silvestre ya había sido previsto en dicho documento (Fig. 9, Párr. [0058]). Además, no se evidencia algún efecto técnico asociado a polipéptido de modificaciones F30Y/V38D/Y40H/V41R/L97bA/H99Q/C122S/M157K a excepción de C122S.

Además, el documento D3 divulga un polipéptido de proteasa que puede ser un polipéptido activador de plasminógeno tipo uroquinasa (u-PA), el cual comprende una

Oficio N° 16334 de 24 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008338

modificación en la posición 41, donde los residuos se numeran por numeración de quimotripsina (Reivs. 12, 17 y 19). Este documento también divulga que el polipéptido modificado comprende una o más sustituciones comparadas con un polipéptido no modificado adicionales las cuales pueden estar en el aminoácido de la posición 146, 151, 175 o 224 (Reivs. 49 y 95 a 100). Adicionalmente, D3 divulga que el polipéptido es específico para escindir una proteína del complemento que puede ser C2 o C3 (Reiv. 35).

Así mismo, de acuerdo con los argumentos del solicitante, todos los polipéptidos evaluados son buenos de acuerdo con su EC_{50} pero no se evidencia que se compare la actividad de los polipéptidos de la solicitud con un polipéptido sin modificar por lo cual no es posible conocer que es un EC_{50} bueno. De manera arbitraria en el capítulo descriptivo se expone que son 100 nM, pero no habría ningún criterio para asegurar que un polipéptido sin modificar tenga una mejor capacidad de escisión. Así mismo, respecto a las pruebas y efectos técnicos demostrados en un humor vitreo, debe mencionarse que todos los polipéptidos que se reivindican no fueron probados y por tanto, no es posible extrapolar los efectos técnicos. Así mismo, el solicitante expone que todos los polipéptidos se caracterizan por tener la modificación V41R y que la misma es probada por mejorar el polipéptido, sin embargo, no se observa en la descripción que se hayan desarrollado polipéptidos que tengan únicamente dicha modificación y que muestran una mejora de la actividad. Por tanto, lo que es claro es que cada polipéptido tiene una combinación inequívoca de modificaciones las cuales están descritas bajo su SEQ ID NO que es único para cada uno y que claramente los polipéptidos reclamados en el capítulo reivindicatorio modificado no presentan ningún nivel inventivo dado que todos no han sido desarrollados ni probados.

Finalmente, no se evidencia un efecto técnico asociado con la modificación C122C incluida en las reivindicaciones de la solicitud. Aunque se argumenta que esta modificación podría aportar una mejora funcional, no se han presentado pruebas experimentales que respalden tal afirmación y todos los polipéptidos reivindicados tienen la modificación C122S. Por tanto, no es posible extrapolar los efectos técnicos a cualquier polipéptido.

Así las cosas, esta Oficina advierte, que mientras la materia reclamada no se encuentre limitada a los polipéptidos u-PA que están caracterizados por secuencias de aminoácidos específicas (Con sus respectivos SEQ ID No.), que demuestran su capacidad como activadores de plasminógeno tipo uroquinasa, no será posible reconocer los efectos técnicos establecidos por el solicitante en la memoria descriptiva, y reconocer la altura inventiva de la materia reclamada.

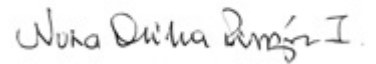
En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran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

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

Oficio N° 16334 de 24 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008338

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.



Nubia Milena Pinzon Ibañez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES (E)

Oficio N° 16334 de 24 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008338

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0008338		1°		2°		3°	X	Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2019/068839		27/12/2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)					Prioridad		Presentación		
28/12/2018					X				
Solicitante									
VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	78 a 91	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		1 a 77 y 92 a 95 – Parcialmente.	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 12, 14 a 77 y 92 a 95
Palabras clave utilizadas	urokinase-type plasminogen activator polypeptide, V41R, F30Y/V38D/Y40H/V41R/L97bA/H99Q/C122S/M157K, C3 complement protein, pharmaceutical composition, vector, fusión protein, ED50, SEQ ID NO: 1 a 6 y 8
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C12N 9/72, C12N 15/52, C12N 15/62, A61K 38/48, A61K 38/49

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	-	-	-	-	-
ORBIT	KR20110099421	08/09/2011	-	-	A
	US9255155	09/02/2016	-	-	A
	US5656726	12/08/1997	-	-	A
	US7179461	20/02/2007	-	-	A
	US2014007963	20/03/2014	-	-	A
STN	EP336508	11/10/1989	-	-	A
IP5	JP2009512451	26/03/2009	1 a 12, 14 a 77 y 92 a 95	Abstract, reivs. 12, 17, 19, 49 y 95 a 100, ejemplos 2 a 5	Y
	JP2009542218	03/12/2009	-	-	A
LENS	US20110053787	02/03/2011	-	-	A
	US20060194265	30/08/2006	-	-	A
ISA/ EPO	Tsuji, S., <i>et al.</i>	08/2011	-	-	A
	Prüfer, K., <i>et al.</i> ACCESSION A0A2R9BBQ2	28/06/2012 20/06/2018	-	-	A
	US2006142195	29/06/2006	1 a 12, 14 a 77 y 92 a 95	Abstract, Reivs. 1 a 9, Fig. 9, Párr. [0058]	Y
	US5728564	17/03/1998	-	-	A
	EP0336508	11/10/1989	-	-	A
	EP0387380	19/09/1990	-	-	A
	US5472692	05/12/1995	-	-	A



Oficio N° 16334 de 24 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0008338

	EP0266032	04/05/1988	-	-	A
PATBASE	US2015023959	22/01/2015	-	-	A
	US2016200831	14/07/2016	-	-	A
	US2013136731	30/05/2013	-	-	A
	US2015190482	09/07/2015	-	-	A
	US2009123452	14/05/2009	-	-	A
	WO9102057	21/02/1991	-	-	A
	US2013165344	27/06/2013	-	-	A
	PUBMED	Barthel, D., <i>et al.</i>	25/05/2012	-	-
Crippa M. P. (		21/10/2007	-	-	A
GOOGLE	Skeldal, S., <i>et al.</i>	11/2006	-	-	A
	Cook, A.D., <i>et al.</i>	02/03/2010	-	-	A
	Look, M. P., <i>et al.</i>	16/01/2002	-	-	A
	Nelles, L., <i>et al.</i>	08/1987	-	-	A
GOOGLE PATENTS	US5656726	12/08/2997	-	-	A
	US6248715	19/06/2001	-	-	A
	WO1994028145	08/12/1994	-	-	A
	ES2932777	01/30/2015	-	-	A
(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			Tsuji, S., <i>et al.</i> (2011). The effects of amino-acid mutations on specific interactions between urokinase-type plasminogen activator and its receptor: Ab initio molecular orbital calculations. <i>Journal of molecular graphics & modelling</i> , 29(8), 975–984.		
			Prüfer, K., <i>et al.</i> (2012). The bonobo genome compared with the chimpanzee and human genomes. <i>Nature</i> , 486(7404), 527–531.		
			Barthel, D., <i>et al.</i> (2012). Plasminogen is a complement inhibitor. <i>The Journal of biological chemistry</i> , 287(22), 18831–18842.		
			Crippa M. P. (2007). Urokinase-type plasminogen activator. <i>The international journal of biochemistry & cell biology</i> , 39(4), 690–694.		
			Skeldal, S., <i>et al.</i> (2006). Binding areas of urokinase-type plasminogen activator-plasminogen activator inhibitor-1 complex for endocytosis receptors of the low-density lipoprotein receptor family, determined by site-directed mutagenesis. <i>The FEBS journal</i> , 273(22), 5143–5159.		
			Cook, A.D., <i>et al.</i> (2010). Urokinase-type plasminogen activator and arthritis progression: role in systemic disease with immune complex involvement. <i>Arthritis Res Ther</i> 12, R37		
			Look, M. P., <i>et al.</i> (2002). Pooled analysis of prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in 8377 breast cancer patients. <i>Journal of the National Cancer Institute</i> , 94(2), 116–128.		
			Hagemeyer, C. E., et al. (2004). Construction and characterization of a recombinant plasminogen activator composed of an anti-fibrin single-chain antibody and low-molecular-weight urokinase. <i>Journal of thrombosis and haemostasis</i> , 2, 797 – 803.		
Nelles, L., <i>et al.</i> (1987). Characterization of a fusion protein consisting of amino acids 1 to 263 of tissue-type plasminogen activator and amino acids 144 to 411 of urokinase-type plasminogen activator. <i>Journal of biological chemistry</i> , 262 (22), P10855 - 20862					
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“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.		
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.			“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.		
“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.			“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.		
“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.					



Oficio N° **16334** de **24 de septiembre de 2025**

Ref. Expediente N° NC2021/0008338

Fecha del reporte de búsqueda: (28/08/2025)

