

Señora Directora

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente Trámite: NC2022/0008677

Asunto: Solicitud de patente para: "POLIPÉPTIDOS DE FOSFATASA
ALCALINA Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS"

Solicitante: ALEXION PHARMACEUTICALS, INC.

Fecha de solicitud: 22 de junio de 2022

RESPUESTA AL PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio No. 15425, notificado el 11 de septiembre de 2025.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

Tomando en consideración las objeciones presentadas en el mencionado Oficio, apporto junto con este memorial un nuevo Capítulo Reivindicatorio conformado por 36 reivindicaciones, en el que se han incluido las siguientes modificaciones tomando como base el Capítulo Reivindicatorio presentado como modificaciones voluntarias el 13 de abril de 2023:

- Se modifica la Reivindicación 1, limitando la materia reclamada a las características de las antiguas Reivindicaciones 8 y 43;
- Se eliminan las antiguas Reivindicaciones 2 a 8;
- Se modifica la nueva Reivindicación 2 (antigua Reivindicación 9) eliminando la expresión "*al menos*" y "*seleccionada del grupo que consiste en*";
- Se modifica la nueva Reivindicación 3 (antigua Reivindicación 10) agregando en la referencia a la "*fosfatasa alcalina recombinante tiene una*";

- Se elimina la expresión “*al menos*” de la nueva Reivindicación 4 (antigua Reivindicación 11);
- Se eliminan las antiguas Reivindicaciones 14 a 29;
- Se modifica la redacción de las nuevas Reivindicaciones 7 y 10 (antiguas Reivindicaciones 30 y 33, respectivamente), haciendo referencia a que “*la mutación mejora*” al menos una de las actividades o propiedades farmacocinéticas que se reclaman;
- Las nuevas Reivindicaciones 13 a 20 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 56 a 63, respectivamente;
- Se limita la definición del radical “Y” en la nueva Reivindicación 21 (antigua Reivindicación 36), de acuerdo con el alcance de la antigua Reivindicación 37 y se limita el radical “Xn” a las opciones “*poliaspartato (Dn)* y *poliglutamato (En)*”;
- Se elimina la antigua Reivindicación 37;
- Se modifica la redacción de la nueva Reivindicación 24 (antigua Reivindicación 40) incorporando la referencia “*que tiene 85% a 100% de identidad de secuencia*” y eliminando la expresión “*o tiene al menos un 85% de identidad de secuencia con la misma*”;
- Se eliminan las antiguas Reivindicaciones 41 y 42;
- Se elimina la expresión “*al menos*” y se limita el porcentaje de identidad a 85% a 100% en la nueva Reivindicación 25 (antigua Reivindicación 43);
- En las nuevas Reivindicaciones 25 y 26 (antiguas Reivindicaciones 43 y 44, respectivamente) se reemplaza la conjunción “o” por “y” en la definición de las secuencias;
- Se eliminan las antiguas Reivindicaciones 45, y 49 a 63;
- Se corrigen las unidades de medida de las concentraciones reclamadas en la nueva Reivindicación 35 (antigua Reivindicación 69);
- Se modifica la redacción de la nueva Reivindicación 36 (antigua Reivindicación 70) eliminando la frase “*se formula a una dosificación*” e incorporando el término “*comprende*”, “*del polipéptido*” para referirse a la concentración del mismo y “*tiene*” para hacer referencia al volumen de la composición; y

- Se ajusta la numeración de las reivindicaciones, así como sus relaciones de dependencia, de acuerdo con las modificaciones aquí descritas.

Me permito resaltar que estas modificaciones se ajustan completamente a lo establecido por el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

II. EN CUANTO A LA MATERIA NO CONSIDERADA UNA INVENCION

En el mencionado Oficio, el Examinador sostiene que las Reivindicaciones 1 a 5, 13 a 17, 48 y 64 no se consideran como una invención, por cuanto no se suministra alguna característica técnica esencial estructural de tipo secuencia de aminoácidos o secuencia de nucleótidos y, esto impide diferenciar la molécula de cualquier alternativa de enzima natural que pueda ser aislada o de cualquier polinucleótido natural que la codifique.

Adicionalmente, las Reivindicaciones 6 y 7 no se considera como una invención, ya la SEQ ID NO: 1 tiene un 100% de identidad y cobertura con la enzima fosfatasa alcalina TNALP isoforma 1 de *Homo sapiens* depositada bajo el código GenBank: NP_000469.3 según se refiere en el Alineamiento N° 1, y aunque la Reivindicación 7 se refiere a posiciones mutadas, no se incluye el aminoácido sustituyente en cada posición y esto impide establecer la secuencia resultante por lo que, el alcance de la materia comprendería cualquier alternativa estructural modificada, incluso, aquellas enzimas con mutaciones que surjan por un proceso selectivo natural.

De manera similar, las Reivindicaciones 18, 19, 21, 23 y 24 al referirse a “al menos 85%” idéntica a la SEQ ID NO: 4 que tiene un 100% de identidad y cobertura con la enzima fosfatasa alcalina intestinal de *Homo sapiens* depositada bajo el código GenBank: NP_001622.2 según se refiere en el Alineamiento N° 2, y aunque la Reivindicación 7 se refiere a posiciones mutadas, no se incluye el aminoácido sustituyente en cada posición y esto impide establecer la secuencia resultante.

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

Finalmente, el Examinador tampoco considera una invención el objeto de la Reivindicación 66, pues reclama una célula aislada que comprende un polinucleótido que codifica una fosfatasa alcalina recombinante para la cual, no se suministra ninguna característica técnica esencial estructural de tipo secuencia de aminoácidos y, esto impide diferenciar la molécula de cualquier alternativa de enzima natural que pueda ser aislada, por lo anterior, la célula reclamada tampoco puede distinguirse de cualquiera presente en un tejido de un animal o un humano que comprenda dentro de su genoma un gen codificante para dicha enzima natural.

Al respecto, me permito indicar que, con el único fin de facilitar el trámite, el Solicitante ha modificado la Reivindicación 1 para incorporar las características reclamadas en la antigua Reivindicación 8, la cual el Examinador reconoce que reclama materia considerada una invención. Así pues, teniendo en cuenta que las antiguas Reivindicaciones 2 a 7, 14 a 24, y 29 fueron eliminadas y las antiguas Reivindicaciones 13, 30 a 35, 48, 64 y 66 objetadas (nuevas Reivindicaciones 6, a 12, 29, 30 y 32, respectivamente) dependen directa o indirectamente de la Reivindicación 1 aquí modificada, se da por superada la objeción sobre dichas reivindicaciones.

Con dicha modificación es claro que el polipéptido, el polinucleótido que lo codifica, el vector y la célula aislada que comprende el polinucleótido que se reclaman no constituyen material biológico como existe en la naturaleza, de modo que los productos reclamados y sus características estructurales, no se enmarcan en ninguna de las excepciones de patentabilidad establecidas en el Art. 15 de la Decisión 486. Por tanto, las reivindicaciones objetadas por el Examinador, son materia susceptible de patente y deben ser estudiadas.

III. EN CUANTO A LA MATERIA NO PATENTABLE

El Examinador afirma que el objeto de la Reivindicación 70 no es patentable, toda vez que no refiere a ninguna característica técnica esencial adicional a las ya mencionadas en las reivindicaciones precedentes, en su lugar, incluye la expresión: “(...) *se formula a una dosificación de 0.1 mg/ml a 10 mg/ml o en un volumen de 0.1 ml a 50 ml*” que se refiere a la cantidad efectiva de un compuesto activo que debe administrarse y es relativa a un proceso terapéutico que se considera materia exceptuada de patentabilidad.

En respuesta, me permito llamar la atención del Examinador sobre la modificación de la nueva Reivindicación 36 (antigua Reivindicación 70), para especificar que la composición farmacéutica que se reclama comprende de 0,1 mg/ml a 10 mg/ml del polipéptido o tiene un volumen de 0,1 mL a 50 mL, de manera que se supera la objeción al respecto.

Las reivindicaciones modificadas 2 a 25 dependen directa o indirectamente de la Reivindicación 1 modificada y, por lo tanto, incluyen todos sus elementos. Al menos por estas razones, las reivindicaciones aquí modificadas se encuentran dirigidas a la protección de materia patentable

IV. EN CUANTO A LA FATA DE CLARIDAD, CONCISIÓN Y SOPORTE

IV.1. Considero superada la objeción del Examinador en relación con la falta de claridad, concisión y sustento en el Capítulo Descriptivo de las Reivindicaciones 8, 9, 11 y 12 al emplear el término “*al menos*” considerado como no limitativo, por cuanto la expresión “*al menos*” ha sido completamente eliminada de las nuevas Reivindicaciones 1, 2 y 4 (antigua Reivindicación 8, 9, y 1, respectivamente).

IV.2. De manera similar, doy por subsanada la objeción del Examinador relacionada con la falta de sustento en el Capítulo Descriptivo de las Reivindicaciones 25, 27 y 28, pues estas han sido removidas del Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial.

IV.3. El Examinador señala que la Reivindicación 36 carece de claridad, concisión y sustento, porque se refiere a un polipéptido con la formula Z-ALP-Y-Xn que no define estructuralmente ninguno de los sitios allí mencionados ya que, los sitios Y o Z contienen “al menos” un aminoácido cualquiera, el sitio Xn puede comprender una VH cualquiera y el sitio ALP corresponde a cualquier fosfatasa alcalina recombinante.

En respuesta, me permito indicar que la nueva Reivindicación 21 (antigua Reivindicación 36), se ha modificado para especificar qué Y comprende un Fc, Xn es un resto dirigido al hueso que comprende un poliaspartato o poliglutamato (Dn o En, donde n = 1 a 50), y ALP es la fosfatasa alcalina recombinante, por ejemplo, que contiene una de las mutaciones descritas en la reivindicación 1. Por lo tanto, la fórmula descrita en la nueva Reivindicación 21 encuentra adecuado soporte en el Capítulo Descriptivo tal como se presentó.

IV.4. Difiero respetuosamente de la objeción del Examinador en relación con la supuesta falta de claridad de las nuevas Reivindicaciones 22 y 23 (antiguas Reivindicaciones 38 y 39, respectivamente) al pretender definir el polipéptido únicamente señalando que el sitio Y comprende cualquier fragmento cristizable (Fc) o una quimera de distintos isotipos de IgG, lo cual no se considera una definición estructural porque impide precisar la secuencia de aminoácidos resultante, en tanto como se muestra en la Tabla 1 del Capítulo Descriptivo, las construcciones analizadas en la solicitud incluyen un isotipo IgG1 o una quimera IgG2/4. Por lo tanto, las construcciones se ejemplificaron mediante al menos dos regiones Fc distintas, ambas empleadas para aumentar la vida media de la molécula. Además, una región Fc es una molécula con una estructura bien definida que sería fácilmente evidente para cualquier persona medianamente versada en la materia. Por lo tanto, dicha persona podría esperar razonablemente que otros isotipos de IgG, dentro del alcance de las reivindicaciones, también pudieran utilizarse con los polipéptidos reivindicados.

IV.5. El Examinador señala que las Reivindicaciones 40, 41 y 43 no son claras, concisas y no se encuentran sustentadas en el Capítulo Descriptivo porque el término “al menos” y la caracterización mediante porcentajes de identidad se considera una definición no

limitativa porque contempla un indeterminado número de posibles estructuras variantes cuyas secuencias no pueden precisarse.

Al respecto, me permito señalar que las nuevas Reivindicaciones 24 y 25 (antiguas Reivindicaciones 40 y 43, respectivamente) han sido modificadas para eliminar la expresión “*al menos*” y la Reivindicación 41 ha sido eliminada, por lo que doy por superada la objeción al respecto.

IV.6. Considero superada la objeción de concisión elevada sobre las Reivindicaciones 41 a 46, al considerarse redundantes, por cuanto las Reivindicaciones 41, 42 y 45 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio adjunto y las nuevas Reivindicaciones 25 a 27 (antiguas Reivindicaciones 43, 44 y 46, respectivamente) se modifican para que sean más concisas.

IV.7. El Examinador considera que la Reivindicación 49 no tiene soporte en el Capítulo Descriptivo porque reclama cualquier polipéptido, la Reivindicación 50 carece de claridad y soporte porque la solicitud no ha explorado todos los posibles péptidos que contengan cualquier secuencia Fc dentro de los porcentajes de identidad referidos, las Reivindicaciones 51 a 53 no se encuentran sustentadas, porque reclaman cualquier polipéptido que comprenda cualquier secuencia para una fosfatasa alcalina y cualquier región de fragmento de cristalización (Fc), en donde la fosfatasa alcalina pretende definirse por su nombre o por su organismo de origen sin referir ninguna característica técnica estructural de tipo secuencia de aminoácidos que defina la enzima, la Reivindicación 54 no es clara y no se encuentra sustentada porque, reclama cualquier polipéptido, en donde, la referencia a “fragmentos” es una caracterización no limitativa que impide establecer la estructura precisa e incluye moléculas desde un residuo de aminoácido pasando por todos los tamaños y secuencias derivadas.

En respuesta doy por superada las objeciones elevadas sobre dichas reivindicaciones, pues han sido completamente eliminadas del Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial.

IV.8. El Examinador afirma que las Reivindicaciones 49 a 63 no son concisas porque son redundantes y reclaman el mismo producto, o tienen un alcance superpuesto con el polipéptido previamente reclamado en las Reivindicaciones 36 a 47.

Me permito indicar que las antiguas Reivindicaciones 49 a 55 han sido eliminadas y las nuevas Reivindicaciones 13 a 20 (antiguas Reivindicaciones 56 a 63, respectivamente) no presentan superposición con la materia reclamada en las nuevas Reivindicaciones 21 a 28 (antiguas Reivindicaciones 36, 38 a 40, 43, 44, 46 y 47, respectivamente).

IV.9. Manifiesto mi desacuerdo con la objeción que eleva el Examinador sobre la Reivindicación 56 al considerar que carece de concisión y sustento por no definir estructuralmente el producto reclamado mediante una secuencia de aminoácidos, en tanto la nueva Reivindicación 13 (antigua Reivindicación 56) es dependiente del polipéptido estructuralmente definido en las Reivindicaciones 1 a 6, por lo que es incorrecto afirmar que no define la estructura del mismo. Por el contrario, reclama la estructura allí contemplada, junto con la característica de comprender un resto de dirección al hueso, X_n , seleccionado del grupo que consiste en D_n , E_n , $(DAD)_n$, $(DDS)_n$, $(DSS)_n$, $(EES)_n$ y VHH, en donde $n = 1$ a 50, lo cual representa una generalización razonable de la materia ejemplificada.

IV.10. Finalmente, el Examinador indica que la Reivindicación 67 no es clara y no tiene soporte porque reclama un método para la producción de un polipéptido que comprende una etapa esencial que comprende “a) *proporcionar una célula transformada con un polinucleótido o un vector*” la cual no incluye todas las condiciones requeridas para su reproducción puesto que no incluye la secuencia del polinucleótido o del vector empleados que conllevan a la expresión del producto.

En respuesta, indico que la nueva Reivindicación 33 (antigua Reivindicación 67) se ha modificado para reclamar una célula que incluye un polinucleótido o vector que codifica el polipéptido, tal como se indica en las reivindicaciones anteriores, cada una de las cuales se ha modificado para definir más específicamente el polipéptido reivindicado por secuencia.

Así pues, en vista de la modificación de la Reivindicación independiente y sus reivindicaciones dependientes, se considera superada dicha objeción.

Por todo lo anterior, considero que el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial cumple con todos los requisitos de claridad, concisión y soporte en la descripción, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486.

V. EN CUANTO AL CAPÍTULO DESCRIPTIVO

El Examinador objeta el Capítulo Descriptivo porque considera que este carece de suficiencia para que la persona normalmente versada en la materia técnica pueda ejecutar la invención, toda vez que se refiere a cualquier polipéptido recombinante de fosfatasa alcalina que comprenda al menos una mutación seleccionada del grupo que consiste en E108S, E108T, E108Q, E108M, E108K, E108L, M384R, L385T, N213Q y N286Q con respecto a SEQ ID NO: 1; cualquier polipéptido de fosfatasa alcalina recombinante que tiene una mutación seleccionada del grupo que consiste en S429Q, S429H, S429E y S429D con respecto a SEQ ID NO: 4; un polipéptido que comprende la estructura Z-ALP-Y-X_n, en donde: Y es una secuencia de aminoácidos de al menos un aminoácido; Z está ausente o es una secuencia de aminoácidos de al menos un aminoácido; X_n es un resto de dirección al hueso seleccionado del grupo que consiste en poliaspartato (D_n), poliglutamato (E_n), poli(aspartato-alanina-aspartato) (DAD)_n, poli(aspartato aspartatoserina) (DDS)_n, poli(aspartato-serina-serina) (DSS)_n, poli(glutamato-glutamato-serina) (EES)_n y VHH, y n = 1 a 50; y ALP es una fosfatasa alcalina recombinante; un vector que comprende un polinucleótido que expresa alguno de los polipéptidos referidos previamente; un método de producción del polipéptido que comprende proporcionar una célula transformada con el vector, cultivar la célula y aislar el polipéptido y una composición farmacéutica que comprende el polipéptido; pero, la solicitud únicamente presenta evidencia técnica concreta y explícita para polipéptidos recombinantes sALP con las secuencias SEQ ID NO: 7-223, 247 y 262-264.

En relación con dicha objeción, el Solicitante ha modificado la Reivindicación 1 para reclamar un polipéptido con la(s) mutación(es) indicada(s), en la que el polipéptido

presenta una identidad de secuencia del 90 % al 100 % con cualquiera de las SEQ ID NO: 72, 123, 155 y 177. De este modo, el polipéptido reclamado ahora limitado está plenamente sustentado en el Capítulo Descriptivo, por las razones que se explican con más detalle en los argumentos de nivel inventivo.

Sin perjuicio de lo anterior, la evaluación del requisito de suficiencia no puede limitarse a la proporción de ejemplos, pues si bien estos sustentan la presencia del efecto técnico, la existencia de un efecto no se restringe explícitamente a aquello ejemplificado. A este respecto, la solicitud ya proporciona suficientes enseñanzas mediante las cuales la persona medianamente versada en la materia podría extrapolar y obtener todo el alcance ahora reivindicado. Así, las divulgaciones del Capítulo Descriptivo proporcionan suficiente y adecuado soporte para todo el alcance modificado que ahora se reivindica, y la persona normalmente versada en la materia puede comprender y reproducir la invención sin acudir a experimentación adicional excesiva. Por tanto, amablemente solicito al Examinador considerar superada la presente objeción.

En consecuencia, considero que el concepto inventivo que aquí se reclama se encuentra divulgado y sustentado de manera clara y suficiente en el Capítulo Descriptivo para que la persona normalmente versada en la materia pueda ejecutarla o reproducirla, de tal forma que los límites y el alcance de la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto resultan claros y comprensibles en el marco de los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486.

VI. EN CUANTO A LA UNIDAD DE INVENCION

El Examinador ha presentado el argumento de que la invención carece de unidad, y ha propuesto 257 grupos inventivos diferentes. De acuerdo con lo anterior y siguiendo las amables sugerencias del Examinador, junto al presente memorial se encuentra un nuevo Capítulo Reivindicatorio Modificado que reclama una fosfatasa alcalina recombinante con una mutación seleccionada del grupo que consiste en una de las siguientes: i) E108S, E108T, E108Q, E108M, E108K y E108L, ii) M384R, iii) L385T, iv) N213Q y v) N286Q, con respecto a la SEQ ID NO: 1 (una fosfatasa alcalina no específica de tejido).

Cabe destacar que ninguna de las mutaciones descritas en la presente Reivindicación 1 se divulgan en ninguna publicación citada, ni se identificó que estas mutaciones proporcionaran una mejora beneficiosa en al menos una actividad o propiedad farmacocinética de la enzima fosfatasa alcalina en relación con la secuencia de fosfatasa alcalina natural. Por lo tanto, las presentes reivindicaciones se refieren ahora a un subconjunto de polipéptidos de fosfatasa alcalina con un conjunto definido de mutaciones de aminoácidos en las posiciones 108, 384, 385, 213 y 286 que, por las razones que se explican con más detalle a continuación, confieren un efecto técnico beneficioso que no era evidente en ninguna de las publicaciones citadas. Por lo tanto, las reivindicaciones ahora modificadas, comparten el requisito de unidad de invención.

VII. ARTE PREVIO

El Examinador considera los siguientes documentos como relevantes en la evaluación de patentabilidad de la presente solicitud:

Tabla 1. Arte previo determinado por el Examinador respecto de la patentabilidad de la presente solicitud, con base en la fecha de prioridad de la presente solicitud: 9 de diciembre de 2019.

No.	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	Kozlenkov, A. <i>Journal of bone and mineral research.</i>	<i>“Residues determining the binding specificity of uncompetitive inhibitors to tissue-nonspecific alkaline phosphatase”</i>	28 de junio de 2004
D2	WO2008/138131	<i>“Bone targeted alkaline phosphatase, kits and methods of use thereof”</i>	20 de noviembre de 2008

VIII. EN CUANTO A LA FALTA DE NOVEDAD

El Examinador indica que todas las características esenciales del polipéptido reclamado en la Reivindicación 36 y el método reclamado en la Reivindicación 67 se encuentran anticipadas por la materia divulgada en D2, por lo tanto, la materia reclamada carece del requisito de novedad.

Al respecto, me permito indicar que las Reivindicaciones 1 y 29 han sido modificadas para reclamar que la fosfatasa alcalina contiene una mutación seleccionada entre una de i)

E108S, E108T, E108Q, E108M, E108K y E108L, ii) M384R, iii) L385T, iv) N213Q y v) N286Q con respecto a la SEQ ID NO: 1. Además, el polipéptido presenta una identidad de secuencia del 90 % al 100 % con cualquiera de las SEQ ID NO: 72, 123, 155 y 177.

De otro modo, ni D1 ni D2 describen una fosfatasa alcalina con las características descritas en la presente Reivindicación 1 y sus reivindicaciones dependientes.

De este modo, me permito resaltar que, para afectar la novedad de una invención, el MAP exige que el arte previo debe divulgar todas y cada una de las características de la invención¹. Adicionalmente, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que, para establecer una objeción de novedad válida, la *“divulgación debe ser detallada y, en todo caso, suficiente para que una persona del oficio pueda utilizar esa información para ejecutar o explotar la invención”*². En el presente caso, considerando las diferencias estructurales ya resaltadas del producto que aquí se reclama, los documentos citados no divulgan todas las características del mismo, por lo que su novedad debe ser reconocida.

IX. EN CUANTO A LA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

El Examinador afirma que la Reivindicación 8 carece de nivel inventivo a la luz de D1, dado que el polipéptido reclamado podría supuestamente derivarse de manera obvia a partir de las enseñanzas de dicha referencia citada. Adicionalmente, el Examinador falla en encontrar un efecto técnico asociado a la diferencia entre la presente invención y D1, la cual considera que es el residuo sustituyente en la posición 108, que es L en la enzima mutante de la solicitud.

Al respecto, me permito diferir respetuosamente de la opinión del Examinador y a continuación expongo como el arte previo citado no llevaría a la persona de oficio normalmente versada en la materia a la invención reclamada en la Reivindicación 1 aquí modificada y sus dependientes.

¹ Comunidad Andina de Naciones, Manual Andino de Patentes, 2022, Sección 10.5

² Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>)

En primer lugar, me permito llamar la atención del Examinador sobre los efectos técnicos evidenciados en el Capítulo Descriptivo, en donde el Solicitante descubrió que las mutaciones reclamadas, solas o en combinación, mejoran diversas propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del polipéptido de fosfatasa alcalina modificado en comparación con la enzima WT (es decir, SEQ ID NO: 1; véase, por ejemplo, la Tabla 1 y los Ejemplos).

Al respecto, D1 y D2 no describen ni sugieren las mutaciones descubiertas por la presente invención. En cambio, D1 describe un mutante humano de TNSALP con una alanina (108A) o fenilalanina (108F) en la posición 108. Estas mutaciones son distintas de, por ejemplo, las mutaciones E108S, E108T, E108Q, E108M, E108K y E108L en la posición 108 reclamadas en la presente Reivindicación 1.

Además, D1 simplemente identifica la posición 108 como un aminoácido relevante para la especificidad de unión de un inhibidor no competitivo, la L-homoarginina (L-hArg). La L-hArg no es un sustrato enzimático ni una molécula diana que indique que una mutación en esta posición potenciaría la actividad o propiedad farmacocinética de la enzima.

Por otro lado, D2 no supera esta deficiencia ni sugiere ninguna de las mutaciones descubiertas por el presente Solicitante, más aún teniendo en cuenta que el Solicitante creó las construcciones polipeptídicas que se muestran en la Tabla 1 del Capítulo Descriptivo, varias de las cuales se incluyen en el alcance de las presentes reivindicaciones, y las analizó para determinar diversas actividades, incluida la actividad catalítica utilizando un sustrato de escisión artificial de fosfato de 4-metilumbeliferil (4-MUP) (Ejemplo 2). La Tabla 4 y la FIG. 19 muestran que varias de estas construcciones exhiben una actividad MUP mejorada (ver, por ejemplo, las dos filas superiores que tienen actividad +++ o ++ en relación con otras construcciones; por ejemplo, ALP201 (E108M, N213Q, N286Q)).

Además, como se muestra en el Ejemplo 3, se analizaron varias construcciones mediante un ensayo de hidrólisis de pirofosfato y se observó una mejora en los parámetros de kcat y eficiencia catalítica, según lo determinado por el análisis de Michaelis-Menton, así como en la hidrólisis de piridoxil-5'fosfato (PLP) (véanse, por ejemplo, las Figuras 22-24 y las

Tablas 6 y 7; por ejemplo, ALP200 (E108Q,N213Q,N286Q); ALP201 (E108M,N213Q,N286Q); ALP202 (E108L,N213Q,N286Q); ALP203 (E108K,N213Q,N286Q); y ALP250 (E108M,N213Q,N286Q)).

Particularmente, ALP201 que contiene un dominio de fosfatasa alcalina inespecífica tisular humana (1-491) con mutaciones E108M, N213Q y N286Q, se seleccionó para análisis adicionales, incluyendo pruebas en un modelo murino de HPP (véase, p. ej., Ejemplo 7). ALP201 contiene además una región Fc quimérica IgG2/4 y una fracción de diana ósea D10. La administración subcutánea de ALP201 mostró una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia y la mineralización ósea en los ratones tratados (véanse, p. ej., Figuras 16-18 y Tabla 9). Además, los ratones tratados diariamente con ALP201 mostraron una supervivencia del 100 % con 4,8 mg/kg, mientras que el tratamiento con asfotasa alfa (que contiene la secuencia del dominio catalítico WT) mostró solo un 81% y un 96% de supervivencia con dosis diarias de 9,8 mg/kg y 2,5 mg/kg, respectivamente (Tabla 12). Los fémures de ratones HPP tratados con ALP201 también mostraron aumentos en la actividad de la fosfatasa alcalina (Tabla 14), lo que demuestra la capacidad de ALP201 para administrar actividad enzimática al tejido óseo. Finalmente, ALP201 mostró mejores resultados en peso corporal, actividad enzimática para la hidrólisis de pirofosfato y vida media *in vivo* en comparación con la asfotasa alfa (véase, por ejemplo, el Capítulo Descriptivo en las páginas 296 y 297).

Estos datos demuestran que los polipéptidos de fosfatasa alcalina, dentro del alcance de las presentes reivindicaciones, presentan propiedades inesperadamente mejoradas, en particular, mejoras en la actividad enzimática. Si bien las presentes reivindicaciones permiten una variabilidad de secuencia de hasta un 10 % con respecto a la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 72, 123, 155 y 177, requieren la presencia de la(s) mutación(es) reclamada(s). Son precisamente estas mutaciones, por sí solas o en diversas combinaciones, las que confieren las propiedades inesperadamente mejoradas, en particular las mejoras en la actividad enzimática.

De este modo, las mutaciones reclamadas no habrían sido evidentes a partir de la divulgación de ninguno del arte previo citado, ya sea consideradas individualmente o en

combinación. Ciertamente, la persona medianamente versada en la materia no habría llegado a las mutaciones reclamadas en la Reivindicación 1 sin la capacidad inventiva demostrada por el presente Solicitante, ni habría esperado que las mutaciones reclamadas impartieran las características beneficiosas observadas únicamente por el presente Solicitante, mejoras demostradas mediante estudios *in vitro* e *in vivo*, como se mencionó anteriormente.

Por lo tanto, las presentes reivindicaciones reclaman características que definen un polipéptido de fosfatasa alcalina mejorado que revisten nivel inventivo con respecto a las divulgaciones de D1 y/o D2.

Así pues, es claro que los efectos técnicos que se presentan se encuentran directamente asociados a la estructura de la materia que se reclama, por lo que, contrario a las afirmaciones del Examinador, la estructura específica del polipéptido tal como se define no es una diferencia menor como el Examinador quiere hacer parecer. De hecho, es ampliamente conocido en el campo biotecnológico que es la estructura específica de una molécula la característica que confiere la actividad biológica particular.

Por lo tanto, considerando que ni D1 ni D2 enseñan o sugieren la estructura de la materia que aquí se reclama, el polipéptido modificado tiene una estructura inesperada a la luz de las divulgaciones de D1 y/o D2, la persona medianamente versada en la materia no esperaría que, dicha estructura específica permitiera los efectos técnicos demostrados, y además inesperados, por lo que considero que el nivel inventivo de la Reivindicación 1 debe ser reconocido.

En esta etapa de la evaluación del nivel inventivo de las solicitudes de patente, no se trata de encontrar en el estado de la técnica una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, sino de identificar en los documentos citados una enseñanza y guía específica para llevar cabo de manera obvia y evidente las modificaciones necesarias para conducir a la persona medianamente versada en la materia con certeza al objeto que se reclama. En este caso, D1 y D2 no analizan la necesidad de la estructura específica reclamada, y por lo tanto, no hay ninguna motivación en D1 y/o D2 para llevar a cabo la

dicha estructura según la Reivindicación 1. Por lo tanto, D2 no motiva a la persona medianamente versada en la materia a modificar la molécula divulgada en D1 para llegar obviamente a los polipéptidos modificados que aquí se reclaman.

Así las cosas, la persona normalmente versada en la materia se habría visto forzada a realizar experimentación adicional, explotando sus conocimientos y creatividad para hallar dichos productos y, por tanto, considero que las Reivindicaciones 1 a 36 implican una actividad inventiva.

X. PETICIÓN

1. Considerando que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de modelo de utilidad.

2. En caso de que su Despacho considere que la modificación introducida al Capítulo Reivindicatorio amerita una nueva revisión, solicito se requiera el pago de un examen de patentabilidad adicional de conformidad con lo dispuesto en el Artículo 10 de la Resolución 59669 de 25 de septiembre de 2020.

XI. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 36 reivindicaciones; y
2. Pago en línea por concepto de Modificaciones Voluntarias.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI
C.C. 79.780.910 de Bogotá
T.P. 114.908