

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 1609 de 5 de febrero de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0008677

Señores
ALEXION PHARMACEUTICALS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “POLIPÉPTIDOS DE FOSFATASA ALCALINA Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS”
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2020/064140
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 9 de diciembre de 2020.
PRIORIDAD: US 62/945,431 9 de diciembre de 2019.

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

1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 12 de diciembre de 2025, bajo el número NC2025/0017447, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de composiciones y métodos para tratar la hipofosfatasa (HPP) y trastornos de mineralización ósea relacionados.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un polipéptido que comprende una fosfatasa alcalina recombinante con una o más mutaciones seleccionadas del grupo que consiste en i) una de E108S, E108T, E108Q, E108M, E108K, y E108L, ii) M384R, iii) L385T, iv) N213Q, y v) N286Q con respecto a SEQ ID NO: 1, y en donde el polipéptido tiene 90 % a 100 % de identidad de secuencia con cualquiera de SEQ ID NO: 72, 123, 155 y 177.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 12 de diciembre de 2025, bajo el número NC2025/0017447.

3.1. Reivindicaciones

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

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

Oficio N° 1609 de 5 de febrero de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0008677

Esta oficina informa que:

La reivindicación 1 no es clara, concisa y no se encuentra sustentada en la descripción porque, se refiere a un polipéptido que comprende una fosfatasa alcalina con “una o más” mutaciones y una secuencia con “al menos” 90% de identidad con la SEQ ID NO: 72, 123, 155 y 177, pero, la solicitud no ha explorado todo el sinnúmero de posibles variantes de polipéptidos con cualquier secuencia de aminoácidos dentro de los porcentajes de identidad señalados, lo cuales podrían incluso resultar no funcionales teniendo en cuenta que las modificaciones podrían estar presentes en motivos y dominios conservados esenciales para la actividad catalítica. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las estructuras exploradas; esto se logra incluyendo las opciones de secuencias de aminoácidos específicas de las variantes de la fosfatasa alcalina exploradas de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

Las reivindicaciones 1, 7, 10, 12, 17, 18 y 21 no son claras porque incluyen los términos “una o más” y/o “al menos” que son no limitativos e impiden establecer el alcance de la invención. Se sugiere sustituirlos por términos precisos o rangos concretos.

La reivindicación 12 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, se refiere a una región “Y” que carece de contexto puesto que, no ha sido mencionada ni definida previamente en alguna fórmula estructural por lo que no es clara su ubicación con relación a la estructura del polipéptido previamente reclamado; además, tampoco se define estructuralmente dicha región “Y” ya que contempla “al menos” un aminoácido por lo que puede comprender un sinnúmero de estructuras de diverso tamaño y composición que no han sido exploradas y podrían resultar en detrimento de la actividad enzimática. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los polipéptidos y constructos explorados, esto se logra referenciado adecuadamente mediante una fórmula estructural la molécula reclamada y señalando las secuencias de aminoácidos (SEQ ID NO) que conforman la región Y de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 13 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, se refiere a un resto de direccionamiento al hueso “Xn” que carece de contexto puesto que no ha sido mencionado ni definido previamente en alguna fórmula estructural por lo que no es clara su ubicación con relación a la estructura del polipéptido previamente reclamado, además, tampoco se define estructuralmente la VHH contemplando un sinnúmero de estructuras que no han sido exploradas en la solicitud. Se sugiere al solicitante realizar las correcciones necesarias para dar coherencia al capítulo reivindicatorio.

Las reivindicaciones 17 a 20 no son claras, concisas y no se encuentran sustentadas en la descripción porque se refieren a “al menos” una, dos o tres de las CDR's de la VHH que comprenden cualquier sustitución en cualquier posición de un residuo de glutamato o aspartato, pero, no se ha referido ninguna estructura para dicha VHH o para sus CDR's por lo que, dicha mención de sustituciones en posiciones indeterminadas es incoherente e imprecisa. Se sugiere al solicitante realizar las correcciones necesarias para dar coherencia al capítulo reivindicatorio.

La reivindicación 21 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, aunque depende de la reivindicación 12, esta última presenta la región “Y” como un elemento adicional a las secuencias definidas en la reivindicación 1. De forma similar, la reivindicación 21 formula la estructura Z-ALP-Y-Xn como si dichas regiones fueran agregadas externamente. Sin embargo, la descripción de la solicitud establece que las secuencias polipeptídicas completas definidas en la reivindicación independiente (SEQ

Oficio N° 1609 de 5 de febrero de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0008677

ID NO: 72, 123, 155 y 177) ya contienen de manera intrínseca las regiones Z–ALP–Y–Xn, integradas dentro de su propia secuencia aminoacídica. Esto resulta contradictorio con la formulación actual de las reivindicaciones 12 y 21, que sugieren que tales regiones son elementos adicionales a dichas secuencias, lo cual genera ambigüedad respecto a la verdadera naturaleza y organización del polipéptido reivindicado. Se solicita al solicitante aclarar o corregir la relación de dependencia y la definición de las regiones Z, ALP, Y y Xn, asegurando coherencia con las secuencias completas divulgadas.

Las reivindicaciones 24 y 25 no son claras, concisas y no se encuentran sustentadas en la descripción porque, pretende definir el polipéptido únicamente señalando que la región Fc tiene “al menos” un 85 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 253 o, pretende definir la estructura del polipéptido porque tiene “al menos” 85 %, 90 %, 95 %, 97 % o 99 % de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 72, 123, 155 y 177, en donde el término “al menos” y la caracterización mediante porcentajes de identidad se considera una definición no limitativa porque contempla un indeterminado número de posibles estructuras variantes cuyas secuencias no pueden precisarse; además, la solicitud no ha explorado todas las posibles moléculas contempladas dentro del alcance de la reivindicación. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las estructuras exploradas; esto se logra definiendo cada una de las regiones estructurales por opciones de secuencias de aminoácidos específicas o el polipéptido por su secuencia completa de aminoácidos de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

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

3.2. Descripción

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

Lo anterior porque, se refiere: cualquier polipéptido recombinante de fosfatasa alcalina que comprenda al menos una mutación seleccionada del grupo que consiste en E108S, E108T, E108Q, E108M, E108K, E108L, M384R, L385T, N213Q y N286Q con respecto a SEQ ID NO: 1y tiene 90 % a 100 % de identidad de secuencia con cualquiera de SEQ ID NO: 72, 123, 155 y 177; un polipéptido como el ya mencionado que comprende además la estructura Z-ALP-Y-Xn, en donde: Y es una secuencia de aminoácidos de al menos un aminoácido; Z está ausente o es una secuencia de aminoácidos de al menos un aminoácido; Xn es un resto de dirección al hueso seleccionado del grupo que consiste en poliaspartato (Dn), poliglutamato (En), poli(aspartato-alanina-aspartato) (DAD)n, poli(aspartato-aspartato-serina) (DDS)n, poli(aspartato-serina-serina) (DSS)n, poli(glutamato-glutamato-serina) (EES)n y VHH, y n = 1 a 50; y ALP es una fosfatasa alcalina recombinante; un vector que comprende un polinucleótido que expresa alguno de los polipéptidos referidos previamente; un método de producción del polipéptido que comprende proporcionar una célula transformada con el vector, cultivar la célula y aislar el polipéptido y una composición farmacéutica que comprende el polipéptido; pero, la solicitud únicamente presenta evidencia técnica concreta y explícita para polipéptidos recombinantes sALP con las secuencias SEQ ID NO: 7-223, 247 y 262-264 (Págs. 62 a 158, Tabla 1 y Págs. 247 a 306).

4. Unidad de invención

Oficio N° 1609 de 5 de febrero de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0008677

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

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

Grupo inventivo 1: Un polipéptido de fosfatasa alcalina recombinante que comprende una mutación E108M y comprende adicionalmente un dominio Fc y un resto de dirección a hueso D10 según la SEQ ID NO: 72 o 177, un método para la producción del polipéptido y una composición que comprende el polipéptido (Reivindicaciones 1 a 26 y 29 a 36 parcialmente).

Grupo inventivo 2: Un polipéptido de fosfatasa alcalina recombinante que comprende una mutación E108M y una mutación N213Q y comprende adicionalmente un dominio Fc y un resto de dirección a hueso D10 según la SEQ ID NO: 123 o 155, un método para la producción del polipéptido y una composición que comprende el polipéptido (Reivindicaciones 1 a 26 y 29 a 36 parcialmente, 27 y 28 totalmente).

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.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 9 de diciembre de 2019, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

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

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

Oficio N° 1609 de 5 de febrero de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0008677

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

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

6. Examen de Patentabilidad

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

6.1. 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 (NC2025/0017447 del 12 de diciembre de 2025) se refiere a: *“Un polipéptido que comprende una fosfatasa alcalina recombinante con una o más mutaciones seleccionadas del grupo que consiste en i) una de E108S, E108T, E108Q, E108M, E108K, y E108L, ii) M384R, iii) L385T, iv) N213Q, y v) N286Q con respecto a SEQ ID NO: 1, y en donde el polipéptido tiene 90 % a 100 % de identidad de secuencia con cualquiera de SEQ ID NO: 72, 123, 155 y 177”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un polipéptido que comprende una fosfatasa alcalina recombinante con una o más mutaciones seleccionadas del grupo que consiste en i) una de E108S, E108T, E108Q, E108M, E108K, y E108L, ii) M384R, iii) L385T, iv) N213Q, y v) N286Q con respecto a SEQ ID NO: 1,	Una enzima fosfatasa alcalina no específica de tejido humana (TNALP) que comprende una mutación A108 o F108 (Pág. 1865, Col. Der., Líneas 6 a 12)	Un polipéptido con la estructura Z-sALP-Y-espaciador-X-Wn-V en donde: Y está ausente o es una secuencia de aminoácido de al menos un aminoácido; Z está ausente o es una secuencia de aminoácidos de al menos un aminoácido; Wn es poli aspartatos o poliglutamatos y n esta entre 10 a 16; En donde sALP es el dominio extracelular de una fosfatasa alcalina (Pág. 102, Reiv. 27)
El polipéptido tiene 90 % a 100 % de identidad de secuencia con cualquiera de SEQ ID NO: 72 o 177	No se menciona	En donde el polipéptido comprende la SEQ ID NO: 4 (Pág. 102, Reiv. 27)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga una enzima fosfatasa alcalina no específica de tejido humana (TNALP) que comprende una mutación A108 o F108 (Pág. 1865, Col. Der.,

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

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



Oficio N° 1609 de 5 de febrero de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0008677

Líneas 6 a 12), en donde la enzima TNLAP humana corresponde con un 100% de identidad a la SEQ ID NO: 1 de la solicitud como se evidencia en el alineamiento N° 1.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQ_ID_NO_1 NP_000469.3_alkaline_phosphatase	-----LVPEKEKDPKYWRDQAQETLKYLELQKLNTNVAKNVIMFLGD43 MISPFLVLAIGTCLTNSLVPEKEKDPKYWRDQAQETLKYLELQKLNTNVAKNVIMFLGD60 *****
SEQ_ID_NO_1 NP_000469.3_alkaline_phosphatase	GMGVSTVTAARILKGQLHHNPGEETRLMDKFPFVALSKTYNTNAQVPDSAGTATAYLCG103 GMGVSTVTAARILKGQLHHNPGEETRLMDKFPFVALSKTYNTNAQVPDSAGTATAYLCG120 *****
SEQ_ID_NO_1 NP_000469.3_alkaline_phosphatase	VKANEGTVGVSAAATERSRCNTTQGNEVTSILRWAKDAGKSVGIVTTTRVNHATPSAAYAH163 VKANEGTVGVSAAATERSRCNTTQGNEVTSILRWAKDAGKSVGIVTTTRVNHATPSAAYAH180 *****
SEQ_ID_NO_1 NP_000469.3_alkaline_phosphatase	SADRDWYSDNEMPEALSQGCCKDIAYQLMHNIRDIDVIMGGGRKMYMPKNKTDVEYESDE223 SADRDWYSDNEMPEALSQGCCKDIAYQLMHNIRDIDVIMGGGRKMYMPKNKTDVEYESDE240 *****
SEQ_ID_NO_1 NP_000469.3_alkaline_phosphatase	KARGTRLDGLDLVDTWKSFKPRYKSHFIWNRTPELLDPHNVYLLGLFEPGDMQYELN283 KARGTRLDGLDLVDTWKSFKPRYKSHFIWNRTPELLDPHNVYLLGLFEPGDMQYELN300 *****
SEQ_ID_NO_1 NP_000469.3_alkaline_phosphatase	RNNVTDPSLSEMVVVAIQILRKNPKGFFLLVEGGRIDHGHHEGKAKQALHEAVEMDRAIG343 RNNVTDPSLSEMVVVAIQILRKNPKGFFLLVEGGRIDHGHHEGKAKQALHEAVEMDRAIG360 *****
SEQ_ID_NO_1 NP_000469.3_alkaline_phosphatase	QAGSLTSSEDTLTVVTADHSHVFTFGGYTPRGNSIFGLAPMLSDDTKKPTAILYGNPG403 QAGSLTSSEDTLTVVTADHSHVFTFGGYTPRGNSIFGLAPMLSDDTKKPTAILYGNPG420 *****
SEQ_ID_NO_1 NP_000469.3_alkaline_phosphatase	YKVVGGERENVSMVDYAHNNYQAQSAVPLRHETHGGEDVAVFSKGPMAHLLHGVHEQNYV463 YKVVGGERENVSMVDYAHNNYQAQSAVPLRHETHGGEDVAVFSKGPMAHLLHGVHEQNYV480 *****
SEQ_ID_NO_1 NP_000469.3_alkaline_phosphatase	PHVMAYAACIGANLGHCAPASSAGSLAAGPLLLALALYPLSVLF507 PHVMAYAACIGANLGHCAPASSAGSLAAGPLLLALALYPLSVLF524 *****

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

Las diferencias entre la invención definida entre la reivindicación 1 y la fosfatasa alcalina divulgada en D1, consisten en que: el polipéptido de la solicitud tiene una región carboxiloterminale que comprende 217 aminoácidos adicionales y, la enzima fosfatasa alcalina comprende un residuo M en la posición 108.

No se evidencia un efecto técnico asociado a cualquier secuencia de aminoácidos con al menos 90 % de identidad respecto de la SEQ ID NO: 72, debido a que la solicitud no explora todas las posibles variantes estructurales comprendidas dentro del alcance de la reivindicación. Dicho alcance incluye también secuencias que podrían presentar modificaciones en el sitio activo y/o en los sitios de unión al sustrato de la fosfatasa alcalina, las cuales afectarían negativamente su función catalítica. Además, sin una definición estructural precisa, no es posible establecer una correlación directa entre los datos experimentales presentados para la SEQ ID NO: 72 (ALP139) —incluidos en la Tabla 4 y la Figura 19 (pág. 259)— y cualquiera de las posibles variantes cubiertas por la reivindicación. Cabe señalar adicionalmente que el documento D1 ya describe cómo mutaciones en la posición 108 de la fosfatasa alcalina generan aproximadamente un aumento de dos veces en la selectividad hacia el sustrato L-hArg en comparación con L-Phe en una fosfatasa alcalina PLALP. Asimismo, D1 enfatiza la importancia de evaluar mutaciones en el residuo 108 en una enzima TNALP, respaldada por el análisis del mutante A108, el cual presenta una reducción superior a diez veces en la inhibición por L-hArg y una ligera disminución en la inhibición por L-Phe. Estos resultados sugieren que la selectividad por ambos sustratos está determinada de manera crítica por dicho residuo (pág. 1869, col. izquierda, líneas 33–50).



Oficio N° 1609 de 5 de febrero de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0008677

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

Sin embargo, un polipéptido con la estructura Z-sALP-Y-espaciador-X-Wn-V; en donde Y está ausente o es una secuencia de aminoácido de al menos un aminoácido; Z está ausente o es una secuencia de aminoácidos de al menos un aminoácido; Wn es poli aspartatos o poliglutamatos y n esta entre 10 a 16 y en donde sALP es el dominio extracelular de una fosfatasa alcalina (Pág. 100, Reiv. 1), ya había sido divulgado en el documento D2 que enseña el polipéptido SEQ ID NO: 4 (Pág. 102, Reiv. 27) que tiene una identidad de 96,9% con la SEQ ID NO: 72 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 2 y, señala que, cuando dicha molécula es suministrada a ratones con hipofosfatasa (HPP) incrementa la supervivencia y preserva la actividad y apariencia saludable en los ratones tratados (Pág. 134, Fig. 24).

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

W02008138131_4 SEQ_ID_NO_72	LVPEKEKDPKYWRDQAQETLKYLELQKLNTNVAKNVIMFLGDGMGVSTVTAARILKGQL LVPEKEKDPKYWRDQAQETLKYLELQKLNTNVAKNVIMFLGDGMGVSTVTAARILKGQL *****	60 60
W02008138131_4 SEQ_ID_NO_72	HHNPGEETRLEMDKFPFVALSKTYNTNAQVPDSAGTATAYLCGVKANEGTVGVSAATERS HHNPGEETRLEMDKFPFVALSKTYNTNAQVPDSAGTATAYLCGVKANMGTVGVSAATERS *****	120 120
W02008138131_4 SEQ_ID_NO_72	RCNTTQGNEVTSILRWAKDAGKSVGIVTTTRVNHATPSAAYAHSAADRWDYSDNEMPPEAL RCNTTQGNEVTSILRWAKDAGKSVGIVTTTRVNHATPSAAYAHSAADRWDYSDNEMPPEAL *****	180 180
W02008138131_4 SEQ_ID_NO_72	SQGCKDIAYQLMHNIRDIDVIMGGGRKMYPKNKTDVEYESDEKARGTRLDGLDLVDTWK SQGCKDIAYQLMHNIRDIDVIMGGGRKMYPKNKTDVEYESDEKARGTRLDGLDLVDTWK *****	240 240
W02008138131_4 SEQ_ID_NO_72	SFKPRYKHSFIWNRTELLTLDPHNVLYLLGLFEPGDMQYELNRNNVTDPSLSEMVVAI SFKPRYKHSFIWNRTELLTLDPHNVLYLLGLFEPGDMQYELNRNNVTDPSLSEMVVAI *****	300 300
W02008138131_4 SEQ_ID_NO_72	QILRKNPKGFFLLVEGGRIDHGHHEGKAKQALHEAVEMDRAIGQAGSLTSSEDTLTVVTA QILRKNPKGFFLLVEGGRIDHGHHEGKAKQALHEAVEMDRAIGQAGSLTSSEDTLTVVTA *****	360 360
W02008138131_4 SEQ_ID_NO_72	DHSHVFTFGGYTPRNSIFGLAPMLSDDTKKPFTAILYGNPGYKVVGGGERENVSMVDYA DHSHVFTFGGYTPRNSIFGLAPMLSDDTKKPFTAILYGNPGYKVVGGGERENVSMVDYA *****	420 420
W02008138131_4 SEQ_ID_NO_72	HNHYQAQSAVPLRHETHGGEDVAVFSKGPMALLHGVHEQNYVPHVMAYAACIGANLGHC HNHYQAQSAVPLRHETHGGEDVAVFSKGPMALLHGVHEQNYVPHVMAYAACIGANLGHC *****	480 480
W02008138131_4 SEQ_ID_NO_72	APASSLKD-KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE APASSAGSLAAVECPPCPAPPV-AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPE ***** . : ***** : . ***** . ****	539 539
W02008138131_4 SEQ_ID_NO_72	VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI * . ***** . ***** . ***** . * : *	599 599
W02008138131_4 SEQ_ID_NO_72	EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK ***** . ***** . ***** . ***** . *****	659 659
W02008138131_4 SEQ_ID_NO_72	TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKDIDDD TTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKDDDD ***** . ***** . ***** . ***** . *****	719 719
W02008138131_4 SEQ_ID_NO_72	DDDDDD 726 DDDD - - 724 *****	

Alineamiento N°2: Entre el polipéptido SEQ ID NO: 72 de la solicitud y el polipéptido de fusión SEQ ID NO: 4 del documento D2.



Oficio N° 1609 de 5 de febrero de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0008677

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a desarrollar un polipéptido de fusión que comprenda un dominio Fc, un resto D10 y una enzima ALP como el del documento D2, a partir de una enzima ALP mutante en la posición 108 como la evaluada en el documento D1 y, de esta forma llegaría al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

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

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQ_ID_NO_253 W02008138131_3	---VECPPCAPPV-AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD ***** : ***** : ***** : ***** : ***** : *****	56 60
SEQ_ID_NO_253 W02008138131_3	GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK ***** : ***** : ***** : ***** : ***** : *****	116 120
SEQ_ID_NO_253 W02008138131_3	GQPREPQVYTLPPSQQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD ***** : ***** : ***** : ***** : ***** : *****	176 180
SEQ_ID_NO_253 W02008138131_3	DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK ***** : ***** : ***** : ***** : ***** : *****	223 227

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

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

Las reivindicaciones dependientes 2 a 26, 29 a 32, 34 y 36 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto 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 independiente 33 (NC2025/0017447 del 12 de diciembre de 2025) se refiere a: *“Un método de producción del polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 1-29, que comprende: (a) proporcionar una célula transformada con el polinucleótido de la reivindicación 30 o el vector de la reivindicación 31, en donde el polinucleótido se coloca para su expresión en la célula; (b) cultivar la célula transformada en condiciones adecuadas para expresar el polinucleótido, en donde el cultivo da como resultado la expresión del polipéptido; y (c) aislar el polipéptido.”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un método de producción del polipéptido que comprende una fosfatasa alcalina recombinante con	Un método para la expresión y purificación de una enzima fosfatasa	Un método para producir una un polipéptido con la estructura Z-sALP-Y-espaciador-X-Wn-V



Oficio N° 1609 de 5 de febrero de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0008677

una o más mutaciones seleccionadas del grupo que consiste en i) una de E108S, E108T, E108Q, E108M, E108K, y E108L, ii) M384R, iii) L385T, iv) N213Q, y v) N286Q con respecto a SEQ ID NO: 1, y tiene 90 % a 100 % de identidad de secuencia con cualquiera de SEQ ID NO: 72 o 177 que comprende:	alcalina mutante no específica de tejido humana (TNALP) que comprende una mutación A108 o F108, en donde el método comprende: (Pág. 1884, Col. Der., Líneas 6 a 11 y Pág. 1865, Col. Der., Líneas 6 a 12)	en donde: Y está ausente o es una secuencia de aminoácido de al menos un aminoácido; Z está ausente o es una secuencia de aminoácidos de al menos un aminoácido; Wn es poli aspartatos o poliglutamatos y n esta entre 10 a 16 y sALP es el dominio extracelular de una fosfatasa alcalina el metodo comprende: (Pág. 100, Reiv. 1 y Pág. 104, Reiv. 43)
(a) proporcionar una célula transformada con el polinucleótido de la reivindicación 30 o el vector de la reivindicación 31, en donde el polinucleótido se coloca para su expresión en la célula;	Transfectar células COS-7 con los constructos mutantes (Pág. 1884, Col. Der., Líneas 6 a 11	Cultivar una célula huésped transformada o transfectada con un vector de expresión recombinante que comprende un ácido nucleico aislado que codifica el polipéptido, bajo condiciones adecuadas para la expresión de la fosfatasa alcalina y (Pág. 104, Reiv. 43)
(b) cultivar la célula transformada en condiciones adecuadas para expresar el polinucleótido, en donde el cultivo da como resultado la expresión del polipéptido; y	Cultivar las células en medio condicionado y (Pág. 1884, Col. Der., Líneas 6 a 11	
(c) aislar el polipéptido.	Colectar las proteínas secretadas entre 3 a 6 días mediante ultrafiltración (Pág. 1884, Col. Der., Líneas 6 a 11)	Recuperar la fosfatasa alcalina del medio de cultivo (Pág. 104, Reiv. 43)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 33, ya que divulga un método para la expresión y purificación de una enzima fosfatasa alcalina mutante no específica de tejido humana (TNALP) que comprende una mutación A108 o F108, en donde el método comprende, transfectar células COS-7 con los constructos mutantes; cultivar las células en medio condicionado y colectar las proteínas secretadas entre 3 a 6 días mediante ultrafiltración (Pág. 1884, Col. Der., Líneas 6 a 11 y Pág. 1865, Col. Der., Líneas 6 a 12) y, en donde la enzima TNLAP humana corresponde con un 100% de identidad a la SEQ ID NO: 1 de la solicitud como se evidencia en el alineamiento N° 1.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 33 y el método divulgado en D1, consiste en que el polipéptido obtenido en el método de la solicitud tiene una región carboxilterminal que comprende 217 aminoácidos adicionales y, la enzima fosfatasa alcalina comprende un residuo M en la posición 108.

No se evidencia un efecto técnico asociado a un método para producir cualquier secuencia de aminoácidos con al menos 90 % de identidad respecto de la SEQ ID NO: 72, debido a que, la solicitud no explora todas las posibles variantes estructurales comprendidas dentro del alcance de la reivindicación. Dicho alcance incluye también secuencias que podrían presentar modificaciones en el sitio activo y/o en los sitios de unión al sustrato de la fosfatasa alcalina, las cuales afectarían negativamente su función catalítica. Además, sin una definición estructural precisa, no es posible establecer una correlación directa entre los datos experimentales presentados para la SEQ ID NO: 72 (ALP139) —incluidos en la Tabla 4 y la Figura 19 (pág. 259)— y cualquiera de las posibles variantes cubiertas por la reivindicación. Cabe señalar adicionalmente que el documento D1 ya describe cómo mutaciones en la posición 108 de la fosfatasa alcalina generan aproximadamente un aumento de dos veces en la selectividad hacia el sustrato L-hArg en comparación con L-Phe en una fosfatasa alcalina PLALP. Asimismo, D1 enfatiza la importancia de evaluar mutaciones en el residuo 108 en una enzima TNALP, respaldada



Oficio N° 1609 de 5 de febrero de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0008677

por el análisis del mutante A108, el cual presenta una reducción superior a diez veces en la inhibición por L-hArg y una ligera disminución en la inhibición por L-Phe. Estos resultados sugieren que la selectividad por ambos sustratos está determinada de manera crítica por dicho residuo (pág. 1869, col. izquierda, líneas 33–50).

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

Sin embargo, un método para producir una un polipéptido con la estructura Z-sALP-Y-espaciador-X-Wn-V en donde: Y está ausente o es una secuencia de aminoácido de al menos un aminoácido; Z está ausente o es una secuencia de aminoácidos de al menos un aminoácido; Wn es poli aspartatos o poliglutamatos y n esta entre 10 a 16 y sALP es el dominio extracelular de una fosfatasa alcalina el método comprende: Cultivar una célula huésped transformada o transfectada con un vector de expresión recombinante que comprende un ácido nucleico aislado que codifica el polipéptido, bajo condiciones adecuadas para la expresión de la fosfatasa alcalina y recuperar la fosfatasa alcalina del medio de cultivo (Pág. 104, Reiv. 43), ya había sido divulgado en el documento D2 que divulga, además, el polipéptido obtenido por el método que corresponde con la SEQ ID NO: 4 (Pág. 102, Reiv. 27), el cual tiene una identidad de 96,9% con la SEQ ID NO: 72 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 2 y, señala que, cuando dicha molécula es suministrada a ratones con hipofosfatasia (HPP) incrementa la supervivencia y preserva la actividad y apariencia saludable en los ratones tratados (Pág. 134, Fig. 24).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia emplearía un método para la producción de un polipéptido de fusión como el del documento D2, empleando un constructo que codifique una enzima ALP mutante en la posición 108 como del documento D1 y, de esta forma llegaría al objeto de la reivindicación 33. Por lo cual se considera obvia.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Kozlenkov, A. <i>Journal of bone and mineral research</i> .	1 a 26 y 29 a 36	Nivel inventivo
D2	WO2008138131	1 a 26 y 29 a 36	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a la materia considerada una no invención.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a las objeciones por materia considerada no invención en las reivindicaciones de la solicitud bajo estudio en donde manifestó 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.



Oficio N° 1609 de 5 de febrero de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0008677

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.”

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que debido a las modificaciones efectuadas a las reivindicaciones el 12 de diciembre de 2025 radicadas bajo el N° NC2025/0017447, se elimina del capítulo reivindicatorio la materia considerada como una no invención y en ese sentido la objeción al respecto se da por superada para la actual materia.

Argumentos respecto a la materia exceptuada de patentabilidad

En lo concerniente a los argumentos del solicitante con respecto a las objeciones por materia exceptuada de patentabilidad en las reivindicaciones de la solicitud bajo estudio en donde afirma que: “(...) 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.”

Al respecto, esta Oficina se permite indicar que las objeciones por materia exceptuada de patentabilidad han sido superadas en la medida que, el actual capítulo reivindicatorio presentado el 12 de diciembre de 2025 radicado bajo el N° NC2025/0017447 no contiene materia exceptuada de patentabilidad.

Argumentos respecto a las objeciones por Artículo 30

En lo relativo a los argumentos del solicitante con referencia a las objeciones por claridad y soporte de las reivindicaciones de la solicitud bajo estudio en donde indica 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.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

Oficio N° 1609 de 5 de febrero de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0008677

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.

(...)

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

(...)

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.”

De lo anteriormente expuesto, esta Oficina considera pertinente reiterar que las objeciones por falta de claridad, concisión y debido sustento en la descripción continúan siendo aplicables al actual capítulo reivindicatorio, según se desarrolla en el numeral 3.1 del presente oficio. Lo anterior, en tanto que contrario a lo afirmado por el solicitante, el conjunto de reivindicaciones no ha eliminado de manera efectiva las expresiones de naturaleza no limitativa que impiden delimitar con precisión el alcance de la materia reivindicada, toda vez que las reivindicaciones 1, 7, 10, 12, 17, 18 y 21 siguen incorporando los términos “una o más” y/o “al menos”, los cuales introducen ambigüedad técnica y jurídica respecto del objeto de protección.

Adicionalmente, se observa que las reivindicaciones continúan definiendo los polipéptidos reivindicados mediante amplios rangos de identidad de secuencia (por ejemplo, 90–100 % o 95–100 % respecto de determinadas SEQ ID NO), lo cual, como ha sido reiterado a lo largo del trámite, constituye una definición imprecisa y ambigua del producto. En particular, este tipo de caracterización abarca un número indeterminado de variantes estructurales potenciales, cuyas propiedades funcionales y técnicas resultan meramente especulativas y que no han sido claramente descritas ni ejemplificadas en la solicitud, contraviniendo así el requisito de sustento suficiente exigido por el artículo 30 de la Decisión 486.

Aunado a lo anterior, esta Oficina considera que la estructuración general del capítulo reivindicatorio carece de coherencia interna y no permite identificar con claridad el objeto de protección. En efecto, la reivindicación independiente define un polipéptido que comprende una fosfatasa alcalina mutante, la cual puede incluir regiones estructurales adicionales en el extremo carboxiloterminar; sin embargo, las reivindicaciones dependientes 12, 13 y 21 introducen regiones adicionales de tipo “Y” y/o “X_n” que no han sido previamente definidas de manera técnica ni estructural dentro del marco de la reivindicación independiente.

En particular, conforme a la redacción actual, dichas regiones “Y” y “X_n” se presentan como elementos estructurales adicionales que deben anexarse al polipéptido definido en

Oficio N° 1609 de 5 de febrero de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0008677

la reivindicación independiente, sin que ello se corresponda de forma clara ni consistente con lo descrito en la memoria descriptiva. En este sentido, se evidencia que los polipéptidos descritos en la solicitud responden, en realidad, a la fórmula estructural definida únicamente en la reivindicación 21, en la cual se introduce explícitamente la arquitectura Z-ALP-Y-X_n.

Sobre este particular, resulta pertinente destacar que no es técnicamente coherente ni jurídicamente admisible hacer referencia, en reivindicaciones dependientes tempranas (12 y 13), a componentes propios de una fórmula tipo Markush o a elementos estructurales específicos, cuando dicha estructura compleja solo es definida de manera expresa en una reivindicación posterior (reivindicación 21). En consecuencia, las reivindicaciones 12 y 13 resultan inconsistentes, toda vez que remiten a una fórmula estructural que no ha sido aún incorporada ni delimitada en el cuerpo reivindicatorio al momento de su introducción, dificultando así la comprensión del alcance de protección pretendido.

En conclusión, esta Oficina considera que, a pesar de las modificaciones introducidas al capítulo reivindicatorio presentado el 12 de diciembre de 2025, el mismo no cumple con los requisitos de claridad, concisión y adecuado sustento en la descripción establecidos en el artículo 30 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, razón por la cual las objeciones previamente formuladas se mantienen en su integridad.

Argumentos respecto a las objeciones por Artículo 28

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a las objeciones por falta de suficiencia en la descripción de las reivindicaciones de la solicitud bajo estudio en donde señala que: *“(…) 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.”

Se aclara que la modificación efectuada al capítulo reivindicatorio resulta insuficiente para considerar que la materia allí definida se encuentra debidamente soportada por la divulgación contenida en la solicitud, conforme a lo exigido por el artículo 28 de la

Oficio N° 1609 de 5 de febrero de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0008677

Decisión 486 de la Comunidad Andina. En efecto, contrario a lo sostenido por el solicitante, no es posible establecer una correlación técnica directa y razonable entre la totalidad de la evidencia experimental aportada y la amplitud del objeto reivindicado, toda vez que las pruebas técnicas presentadas se encuentran asociadas únicamente a estructuras concretas y específicas, definidas por SEQ ID NO particulares, y no a la totalidad de variantes estructurales comprendidas dentro del amplio alcance reivindicado, el cual se define, en gran medida, mediante rangos de identidad de secuencia tan amplios como hasta un 90 %.

En este contexto, debe señalarse que la definición del producto reivindicado a través de porcentajes de identidad elevados, sin una delimitación estructural precisa ni evidencia funcional representativa, abarca una pluralidad de polipéptidos potenciales con configuraciones estructurales indeterminadas, cuya actividad biológica y propiedades técnicas no pueden deducirse de manera directa ni inequívoca a partir de la información divulgada. En consecuencia, dichas variantes no necesariamente se encuentran comprendidas dentro del concepto inventivo efectivamente demostrado en la solicitud, al presentar una estructura y funcionalidad de carácter meramente especulativo.

En ese sentido, se considera que la persona versada en la materia que pretenda reproducir la invención en toda la extensión reivindicada se vería obligada a asumir una carga experimental indebida, toda vez que debería recurrir a un proceso extensivo de ensayo y error para identificar, entre el amplio número de variantes cubiertas por los rangos de identidad reivindicados, cuáles de ellas conservan la funcionalidad técnica atribuida a la invención. Tal situación contraviene el principio de suficiencia de la divulgación, según el cual la solicitud debe permitir la ejecución de la invención sin requerir esfuerzos experimentales excesivos ni actividad inventiva adicional.

Aunado a lo anterior, y no menos relevante desde el punto de vista técnico, es un conocimiento ampliamente aceptado en el campo de la biotecnología que los polipéptidos que corresponden a enzimas o a proteínas con regiones estructuralmente conservadas requieren mantener una conservación de secuencia específica en residuos y dominios críticos, particularmente en aquellas regiones involucradas en la actividad catalítica, la estabilidad conformacional y la unión de cofactores o sustratos, con el fin de preservar su funcionalidad. Para el caso en estudio, dicha exigencia no se ve satisfecha, habida cuenta de que la definición estructural del polipéptido reivindicado es excesivamente amplia y ambigua, y no se encuentra respaldada por evidencia experimental suficiente que demuestre que las variantes comprendidas dentro de los rangos de identidad reivindicados mantienen la actividad técnica atribuida a la invención.

En consecuencia, esta Oficina considera que la solicitud no cumple con el requisito de divulgación suficiente establecido en el artículo 28 de la Decisión 486, en tanto que no permite a la persona experta en la materia reproducir la invención en toda la extensión del alcance reivindicado, a partir de la información técnica efectivamente puesta a disposición, sin recurrir a un esfuerzo experimental indebido.

Argumentos respecto a las objeciones por falta de unidad de invención

En lo concerniente a los argumentos del solicitante con respecto a las objeciones por falta de unidad de invención de la solicitud bajo estudio en donde sostiene que: *“(...) 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 proporcionarían 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*

Oficio N° 1609 de 5 de febrero de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0008677

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.”

En atención a lo anteriormente expuesto, esta Oficina constata que no se cumple con lo dispuesto en el artículo 25 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, toda vez que el capítulo reivindicatorio comprende un número excesivo de polipéptidos potenciales, definidos a partir de múltiples mutaciones individuales y de combinaciones variables de las mismas, lo cual da lugar a una pluralidad de estructuras proteicas técnicas y estructuralmente diferenciables.

En particular, se observa que cada combinación específica de mutaciones reivindicada configura un polipéptido distinto, con características estructurales y funcionales propias, que no pueden considerarse equivalentes a efectos del estado de la técnica. En consecuencia, cada una de estas variantes exige un esfuerzo de búsqueda independiente y especializado, atendiendo a su secuencia específica, configuración estructural y posibles efectos técnicos asociados, lo cual impone a esta Oficina una carga de búsqueda desproporcionada y no razonable.

En este sentido, la amplitud del capítulo reivindicatorio, sumada a la ausencia de una delimitación clara y uniforme del objeto de protección, impide la realización de una búsqueda eficaz y completa del estado de la técnica, como lo requiere el artículo 25 de la Decisión 486. Ello, en la medida en que la identificación y análisis de antecedentes relevantes para cada una de las numerosas variantes reivindicadas no puede llevarse a cabo mediante una estrategia de búsqueda única o común, sino que demanda múltiples búsquedas específicas, excediendo los límites razonables de la actividad examinadora.

Por lo anterior, esta Oficina concluye que la formulación actual de las reivindicaciones no satisface los requisitos establecidos en el artículo 25 de la Decisión 486, al generar un objeto de protección cuya amplitud y complejidad estructural impiden una búsqueda clara, completa y eficaz del estado de la técnica, razón por la cual resulta procedente mantener la objeción formulada.

Argumentos respecto a las objeciones por falta de nivel inventivo

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a las objeciones por falta de nivel inventivo de la solicitud bajo estudio en donde afirma que: *“(…) 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.*

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.

Oficio N° 1609 de 5 de febrero de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0008677

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 LhArg 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

Oficio N° 1609 de 5 de febrero de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0008677

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 16 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.”

Al respecto, esta Oficina considera pertinente reiterar que la solicitud en examen continúa incumpliendo el requisito de nivel inventivo, conforme a lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, por las razones expuestas de manera detallada en el numeral 6.1 del presente oficio.

En primer lugar, debe señalarse que los productos reivindicados no se encuentran definidos de manera precisa a nivel estructural, sino que el capítulo reivindicatorio abarca un número amplio e indeterminado de polipéptidos, definidos tanto por múltiples mutaciones individuales como por diversas combinaciones de las mismas, así como por rangos amplios de identidad de secuencia. Esta forma de redacción da lugar a una pluralidad de estructuras potenciales cuya funcionalidad resulta especulativa, las cuales no han sido exploradas ni demostradas en la solicitud, ni pueden asociarse inequívocamente a la evidencia experimental aportada.

En efecto, si bien el solicitante sostiene que los efectos técnicos se derivan de las mutaciones reclamadas “solos o en combinación”, lo cierto es que la evidencia técnica presentada en la descripción —según el propio reconocimiento del solicitante— se limita

Oficio N° 1609 de 5 de febrero de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0008677

a construcciones específicas, definidas por SEQ ID NO concretas, evaluadas en Tablas y Ejemplos puntuales (por ejemplo, ALP200-ALP203, ALP201, ALP250). En consecuencia, no resulta técnicamente válido extrapolar dichos efectos técnicos a la totalidad de variantes comprendidas dentro del alcance reivindicado, el cual incluye un número considerable de estructuras que no han sido experimentalmente evaluadas.

En este punto, resulta particularmente relevante destacar que el propio solicitante reconoce de manera expresa que es la estructura específica de una molécula la que determina su actividad biológica particular. Esta afirmación, lejos de fortalecer su posición, refuerza la postura de esta Oficina, en tanto pone de manifiesto que los efectos técnicos alegados no pueden atribuirse de manera general a un conjunto amplio y estructuralmente indeterminado de polipéptidos, como los que actualmente se reivindican.

Por consiguiente, contrario a lo afirmado por el solicitante, los efectos técnicos invocados no son directamente correlacionables con la materia objeto del actual capítulo reivindicatorio, sino únicamente con un subconjunto reducido de polipéptidos específicos, lo cual impide reconocer un efecto técnico distintivo y generalizado que sustente el nivel inventivo en toda la amplitud reivindicada.

En cuanto al análisis del estado de la técnica, esta Oficina reitera que el documento D1 constituye el estado de la técnica más cercano al objeto de la presente solicitud, en la medida en que describe la relevancia funcional del residuo 108 en fosfatasa alcalinas, particularmente en relación con la selectividad hacia determinados sustratos o inhibidores. D1 demuestra que modificaciones en la posición 108 influyen de manera crítica en la actividad enzimática, mostrando, por ejemplo, que mutaciones en dicho residuo generan variaciones significativas en la inhibición por L-homoarginina y en la selectividad frente a otros compuestos (página 1869, columna izquierda, líneas 33-50).

Estos resultados enseñan de manera directa a la persona normalmente versada en la materia que el residuo 108 constituye una posición clave susceptible de modificación con el fin de modular la actividad de la fosfatasa alcalina, lo cual establece una motivación técnica clara para explorar mutaciones alternativas en dicha posición.

Adicionalmente, documentos como D2 describen polipéptidos de fosfatasa alcalina en forma de proteínas de fusión, incluyendo secuencias altamente similares a las divulgadas en la presente solicitud (por ejemplo, una identidad del 96,9 % entre la SEQ ID NO: 4 de D2 y la SEQ ID NO: 72 de la solicitud). D2 demuestra que este tipo de construcciones presentan efectos terapéuticos *in vivo* relevantes, tales como el aumento de la supervivencia y la preservación de la actividad en modelos murinos de hipofosfatasa.

En este contexto, resultaría evidente para la persona experta en la materia, partiendo de las enseñanzas combinadas de D1 y D2, evaluar mutaciones en la posición 108 de dichas proteínas de fusión, con la expectativa razonable de mejorar la actividad enzimática y/o determinadas propiedades farmacocinéticas. Tal aproximación no implica un esfuerzo inventivo particular, sino que se enmarca dentro de la experimentación rutinaria guiada por el estado de la técnica.

Por lo tanto, la combinación de D1 y D2 conduce de manera lógica y previsible al objeto de la presente solicitud, sin requerir un salto inventivo, en tanto ambas referencias proporcionan tanto la motivación como la enseñanza técnica necesaria para realizar las modificaciones reclamadas.

Oficio N° 1609 de 5 de febrero de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0008677

Finalmente, en relación con el argumento del solicitante relativo a la supuesta “estructura inesperada” como indicio de nivel inventivo, esta Oficina considera pertinente precisar que el mero hecho de reivindicar una estructura no descrita previamente no basta, por sí solo, para sustentar la existencia de actividad inventiva. Tal como lo establece el artículo 18 de la Decisión 486, la invención debe demostrar un efecto técnico sorprendente, una mejora significativa o la superación de un prejuicio técnico, debidamente sustentados a lo largo de toda la amplitud reivindicada.

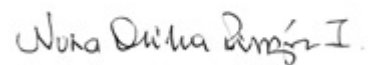
En el presente caso, dicho requisito no se ve satisfecho, en la medida en que la generalidad de las estructuras reivindicadas no puede correlacionarse de manera directa y consistente con las pruebas técnicas aportadas en la descripción. En consecuencia, no es posible reconocer un efecto técnico inesperado atribuible al conjunto de la materia reivindicada, sino únicamente a ejemplos específicos ya comprendidos, o al menos sugeridos, por el estado de la técnica.

Por las razones anteriormente expuestas, esta Oficina concluye que las reivindicaciones 1 a 36 no implican actividad inventiva conforme a lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486 de la CAN, razón por la cual la objeción por falta de nivel inventivo se mantiene en su integridad.

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

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

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



Nubia Milena Pinzon Ibañez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 1609 de 5 de febrero de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0008677

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.				Examen de patentabilidad							
NC2022/0008677				1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.				Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2020/064140				09/12/2020							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)						Prioridad			Presentación		
09/12/2019						X					
Solicitante											
Alexion Pharmaceuticals, Inc.											
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:											
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)					27 y 28
CRITERIOS DE BÚSQUEDA											
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 26 y 29 a 36							
Palabras clave utilizadas				ALKALINE PHOSPHATASE, ALP, TNSALP, TISSUE NON-SPECIFIC ALKALINE PHOSPHATASE, MUTANT, VARIANT, MODIFY, MODIFIED							
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:		A61K 38/46, A61P 19/08					
DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)											
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica					Categoría del documento citado ⁽²⁾		
SIPI	NC2016/0001098	26/01/2015	-	-					A		
	NC2017/0005034	04/12/2015	-	-							
	NC2023/0011751	10/02/2022	-	-							
JP	JP2010524496	22/07/2010	-	-					A		
	JP2010526543	05/08/2010	-	-							
	JP2013525379	20/06/2013	-	-							
	JP2015502336	22/01/2015	-	-							
	JP2019513711	30/05/2019	-	-							
	Kozlenkov, A.	11/2004	1 a 26 y 29 a 36	(Pág. 1865, Col. Der., Líneas 6 a 12), (Pág. 259, Tabla 4 y Fig. 19); (Pág. 1869, Col. Izq., Líneas 33 a 50)					Y		
CN	WO2008138131	20/11/2008	-	-					A		
	US2010297119	25/11/2010	-	-							
	WO2011134084	03/11/2011	-	-							
	An, Z.,	11/2009	-	-							
EP	WO2008133511	06/11/2008	1 a 26 y 29 a 36 SEQ ID NO: 253 y 70	SEQ ID NO: 3 (93,2%) y SEQ ID NO: 4 (96,9%) 36 a 41, 56 a 58, 65, 68 a 69 42 y 59 a 63 (Pág. 100, Reiv. 1), (Pág. 101, Reivs. 14 a 18), (Pág. 103, Reivs. 37 y 40), (Pág. 36, Párr. [0041]). (Pág. 104, Reiv. 43)					Y		
	WO2017173413	05/10/2017	-	-					A		
	Millán J. L.	01/06/2008	-	-							



Oficio N° 1609 de 5 de febrero de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0008677

US	US2009022728	22/01/2009	-	-	A
	US2010297119	25/11/2010	-	-	
	WO2013058833	25/04/2013	-	-	
	US2016015784	21/01/2016	-	-	
STN	CA 3209672	21/04/2016	-	-	A
	WO 2016102436	30/06/2016	-	-	
	Numa-Kinjoh, N.,	2015	-	-	
PatBase	US2018230445	16/08/2018	-	-	A
	US2006014687	19/01/2006	-	-	
	US2010297119	25/11/2010	-	-	
Origin	US20110300143	08/11/2011	-	-	A
	US20190298810	03/10/2019	-	-	
	US20160052968	25/02/2016	-	-	
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		Kozlenkov, A., Le Du, M. H., Cuniasse, P., Ny, T., Hoylaerts, M. F., & Millán, J. L. (2004). Residues determining the binding specificity of uncompetitive inhibitors to tissue-nonspecific alkaline phosphatase. Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research, 19(11), 1862–1872. https://doi.org/10.1359/JBMR.040608			
		Zhang, X. E., Zhou, Y. H., Zhang, Z. P., Xu, H. F., Shao, W. H., & Cass, A. E. G. (2002). Engineering E. coli Alkaline Phosphatase Yields Changes of Catalytic Activity, Thermal Stability and Phosphate Inhibition. Biocatalysis and Biotransformation, 20(6), 381–389. https://doi.org/10.1080/1024242021000058667			
		An, Z., Forrest, G., Moore, R., Cukan, M., Haytko, P., Huang, L., Vitelli, S., Zhao, J. Z., Lu, P., Hua, J., Gibson, C. R., Harvey, B. R., Montgomery, D., Zaller, D., Wang, F., & Strohl, W. (2009). IgG2m4, an engineered antibody isotype with reduced Fc function. mAbs, 1(6), 572–579. https://doi.org/10.4161/mabs.1.6.10185			
		José Luis Millán, Sonoko Narisawa, Isabelle Lemire, Thomas P Loisel, Guy Boileau, Pierre Leonard, Svetlana Gramatikova, Robert Terkeltaub, Nancy Pleshko Camacho, Marc D McKee, Philippe Crine, Michael P Whyte, Enzyme Replacement Therapy for Murine Hypophosphatasia, Journal of Bone and Mineral Research, Volume 23, Issue 6, 1 June 2008, Pages 777–787,			
		Numa-Kinjoh, N., Komaru, K., Ishida, Y., Sohda, M., & Oda, K. (2015). Molecular phenotype of tissue-nonspecific alkaline phosphatase with a proline (108) to leucine substitution associated with dominant odontohypophosphatasia. Molecular genetics and metabolism, 115(4), 180–185. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.05.006			
(²) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“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.					
Fecha del reporte de búsqueda: (23/01/2026)					

