

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 44631

Ref. Expediente N° NC2022/0008677

Por la cual se otorga una Patente de Invención

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

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

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 22 de junio de 2022 con el N° NC2022/0008677, por Alexion Pharmaceuticals, Inc., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “POLIPÉPTIDOS DE FOSFATASA ALCALINA Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2020/064140 del 9 de diciembre de 2020.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 968 el 19 de julio de 2022, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 1609 de 5 de febrero de 2026, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentaran respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2022/0008677 del 7 de mayo de 2026 respondió oportunamente el requerimiento formulado, adicionalmente bajo el N° NC2026/0006205 del 7 de mayo de 2026 presentó las reivindicaciones 1 a 28 que reemplazan las originalmente presentadas. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

Que respecto a las objeciones realizadas mediante el Oficio N° 1609 de 5 de febrero de 2026, las reivindicaciones 1 a 28 incluidas en el radicado N° NC2026/0006205 del 7 de mayo de 2026 superan las objeciones por Artículo 30 de la Decisión 486 por falta de sustento porque, el polipéptido de fosfatasa alcalina recombinante se define porque comprende una mutación seleccionada 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, tal objeto, tiene sustento en la descripción. Asimismo, se superan las objeciones por el Artículo 28 de la Decisión 486 por falta de suficiencia de la descripción porque, el polipéptido de fosfatasa alcalina recombinante reclamado se encuentra divulgado de manera suficientemente completa en la memoria descriptiva tal que, puede ser entendido y ejecutado por la persona capacitada en la materia técnica y pueden asociarse las pruebas experimentales allí incluidas.

Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina “Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”

Ref. Expediente N° NC2022/0008677

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 28 incluidas en el radicado N° NC2026/0006205 del 7 de mayo de 2026 cumplen los requisitos previstos anteriormente, toda vez que se refieren a un polipéptido de fosfatasa alcalina recombinante, que difiere de la información del estado de la técnica más cercano *Kozlenkov, A., (2004)*¹ en que comprende una de las mutaciones: i) E108S, E108T, E108Q, E108M, E108K, y E108L, ii) M384R, iii) L385T, iv) N213Q, y v) N286Q con respecto a la secuencia de referencia de la proteína nativa SEQ ID NO: 1.

Adicionalmente, esta diferencia no se encuentra sugerida en el estado de la técnica y, como consecuencia, se evidencia que: (i) las mutaciones en las posiciones 108, 384 y 385 optimizan la catálisis del sustrato fisiológico pirofosfato (PPi) y del análogo piridoxal-5-fosfato (PLP), lo cual resulta directamente relevante para la restauración de la mineralización ósea en la hipofosfatasa (HPP). Este efecto se demostró mediante un aumento de la actividad enzimática de entre 2 y 30 veces respecto de la enzima silvestre (WT), evaluado en ensayos con PPi, PLP y el sustrato artificial 4-MUP, donde se observó un incremento del número catalítico (kcat) de hasta $>130 \text{ s}^{-1}$ en variantes optimizadas, una disminución de la constante de Michaelis (Km), indicativa de mayor afinidad por los sustratos naturales, y un aumento de la eficiencia catalítica ($>20 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$) en variantes como ALP201/259 (Figs. 19 y 22–24); (ii) se obtiene una enzima con mejor plegamiento y mayor robustez estructural, atribuible a la eliminación de sitios de N-glicosilación, lo cual favorece su estabilidad en condiciones fisiológicas y de formulación, aspecto clave para su uso terapéutico crónico. Este efecto se evidencia en el incremento de la termoestabilidad y la solubilidad en sistemas de expresión recombinante, así como en la disminución de fenómenos de agregación y dimerización no deseada, manteniendo la actividad incluso a bajas concentraciones de zinc y en un intervalo de pH entre 5,0 y 7,5 (págs. 52 y 53); (iii) las mutaciones confieren una mayor persistencia sistémica, lo que reduce la carga terapéutica y favorece la adherencia al tratamiento. En modelos murinos se determinó que la semivida plasmática de las variantes mutadas oscila entre 45 y 88 horas tras administración intravenosa (IV) y entre 62 y 68 horas tras administración subcutánea (SC), con un incremento del área bajo la curva y niveles plasmáticos sostenidos en comparación con la enzima silvestre, cuya semivida se sitúa entre 15 y 31 horas, permitiendo así esquemas de dosificación menos frecuentes (Fig. 15); (iv) las mutaciones permiten una reversión más eficaz del fenotipo de HPP, más allá de una simple mejora bioquímica. En ratones modelos de HPP (*Akp2^{-/-}*), se observó restauración de la mineralización ósea, evidenciada por el incremento en la longitud del fémur y la tibia, aumento de la actividad de ALP en hueso y disminución de los niveles plasmáticos de PPi, alcanzándose tasas de supervivencia de hasta el 100 % a dosis adecuadas (Figs. 16 a 18 y 25 a 29); y (v) la combinación de estas mutaciones con módulos Fc y/o restos de direccionamiento óseo (BTM) potencia la eficacia local en el tejido óseo y reduce la pérdida funcional, lo cual se demuestra mediante un aumento en la unión a hidroxapatita y al tejido óseo, así como una mayor retención en el hueso con mantenimiento de la actividad enzimática (Figs. 1 a 6). En conjunto, los estudios muestran que esta versión modificada de la fosfatasa alcalina funciona mejor que la versión natural: es más activa, más estable y permanece más tiempo en el cuerpo, especialmente en el hueso, que es donde se necesita. Gracias a estas mejoras, la enzima puede ayudar de forma más eficaz a reparar y formar hueso en enfermedades como la hipofosfatasa. Esto abre la puerta a tratamientos más efectivos, con menos dosis y mayor beneficio para los pacientes.

¹ Kozlenkov, A., Le Du, M. H., Cuniassé, 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>

Resolución N° 44631

Ref. Expediente N° NC2022/0008677

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 28 incluidas en el radicado N° NC2026/0006205 del 7 de mayo de 2026 cumplen los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial establecidos en la normatividad citada en precedencia y esta Oficina encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

Que el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2022/0008677 el 22 de junio de 2022, tituló la invención como: "POLIPÉPTIDOS DE FOSFATASA ALCALINA Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS". Sin embargo, no se acepta porque hace alusión a usos que se consideran materia no patentable, y de acuerdo con el objeto concedido, el título de la invención quedará de la siguiente manera: "POLIPÉPTIDOS DE FOSFATASA ALCALINA QUE COMPRENDEN UNA MUTACIÓN E108S, E108T, E108Q, E108M, E108K, E108L, M384R, L385T, N213Q Ó N286Q".

Con fundamento en las anteriores consideraciones, la Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

"POLIPÉPTIDOS DE FOSFATASA ALCALINA QUE COMPRENDEN UNA MUTACIÓN E108S, E108T, E108Q, E108M, E108K, E108L, M384R, L385T, N213Q Ó N286Q"

Clasificación IPC: A61K 38/46, A61P 19/08.

Reivindicaciones: 1 a 28 incluidas en el radicado bajo el N° NC2026/0006205 del 7 de mayo de 2026, de acuerdo con el Anexo N° 1

Titular: ALEXION PHARMACEUTICALS, INC.

Dirección: 121 SEAPORT BLVD BOSTON MA 02210, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

Inventores: Michael BARANELLO, Walter C. VOEGTLI y Keith BOUCHARD.

Prioridad N°: 9/12/2019, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/945,431.

Solicitud internacional N°: PCT/US2020/064140 **Fecha:** 9 de diciembre de 2020.

Vigente desde: 9 de diciembre de 2020 **Hasta:** 9 de diciembre de 2040.

ARTÍCULO 2: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

Ref. Expediente N° NC2022/0008677

ARTÍCULO 3: Notificar el contenido de la presente resolución a Alexion Pharmaceuticals, Inc. advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante la Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

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

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 16-06-2026
12:06:35 PM
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

Ref. Expediente N° NC2022/0008677

ANEXO No. 1

REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

1. Un polipéptido que comprende una fosfatasa alcalina recombinante con una mutación seleccionada 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, o en donde el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO: 72, 123, 155 y 177.
2. El polipéptido de la reivindicación 1, en donde la fosfatasa alcalina recombinante tiene una mutación E108T, E108M y E108L con respecto a SEQ ID NO: 1.
3. El polipéptido de la reivindicación 2, en donde la fosfatasa alcalina recombinante tiene una mutación E108M con respecto a SEQ ID NO: 1.
4. El polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la fosfatasa alcalina recombinante tiene dos, tres, cuatro o cinco de las mutaciones.
5. El polipéptido de la reivindicación 4, en donde la fosfatasa alcalina recombinante tiene mutaciones E108M, N213Q y N286Q con respecto a SEQ ID NO: 1.
6. El polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la fosfatasa alcalina recombinante no tiene una mutación E108A con respecto a SEQ ID NO: 1.
7. El polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la mutación mejora una actividad seleccionada del grupo que consiste en actividad catalítica aumentada, termoestabilidad aumentada, unión de cinc aumentada, mantenimiento de la actividad en un tampón reducido en cinc, mantenimiento de la actividad a un pH de 5,0 – 7,5, dimerización disminuida, agregación disminuida y capacidad de fabricación aumentada.
8. El polipéptido de la reivindicación 7, en donde el aumento de la actividad catalítica comprende un aumento de hidrólisis de piridoxal 5-fosfato y pirofosfato.
9. El polipéptido de la reivindicación 7 u 8, en donde la actividad catalítica aumentada es de 4 veces a 30 veces mejor que la actividad de la fosfatasa alcalina de origen natural.

Ref. Expediente N° NC2022/0008677

10. El polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde la mutación mejora una propiedad farmacocinética seleccionada del grupo que consiste en especificidad de sustrato aumentada, actividad aumentada contra un sustrato natural, actividad aumentada contra un sustrato artificial, Km disminuida por un sustrato natural y área bajo la curva (ABC) aumentada por dosis.
11. El polipéptido de la reivindicación 10, en donde el sustrato artificial se selecciona del grupo que consiste en fosfato de umbeliferilo, fosfato de paranitrofenilo (pNPP) y MUP; y en donde el sustrato natural se selecciona del grupo que consiste en piridoxal-5'-fosfato, PLP y PEA.
12. El polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que comprende además una región Y, en donde Y es una región cristalizable (Fc) de un fragmento de IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4, o una quimera de esta.
13. El polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, que comprende además un resto de dirección al hueso seleccionado del grupo que consiste en Dn, En, (DAD)n, (DDS)n, (DSS)n y (EES)n, en donde n = 1 a 50.
14. El polipéptido de la reivindicación 13, en donde n = 1 a 30.
15. El polipéptido de la reivindicación 14, donde el resto de dirección al hueso es:
 - (a) Dn y n = 7 a 10;
 - (b) En y n = 10 a 15;
 - (c) (DAD)n y n = 2 a 4;
 - (d) (DDS)n y n = 2 a 4;
 - (e) (DSS)n y n = 3; o
 - (f) (EES)n y n = 3 a 4.
16. El polipéptido de la reivindicación 15, en donde el resto de dirección al hueso comprende (DAD)₃ o (DDS)₃.
17. El polipéptido de la reivindicación 12, en donde la región Fc comprende la secuencia de SEQ ID NO: 253.
18. El polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde el polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO: 72, 123, 155 y 177.

Ref. Expediente N° NC2022/0008677

19. El polipéptido de la reivindicación 18, en donde el polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 123.
20. El polipéptido de la reivindicación 19, en donde el polipéptido consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 123.
21. El polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde el polipéptido es un dímero.
22. Un polinucleótido que codifica el polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 1-21.
23. Un vector que comprende el polinucleótido de la reivindicación 22.
24. Una célula aislada que comprende el polinucleótido de la reivindicación 22 o el vector de la reivindicación 23.
25. Un método de producción del polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, que comprende:
 - (a) proporcionar una célula transformada con el polinucleótido de la reivindicación 22 o el vector de la reivindicación 23, 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.
26. Una composición farmacéutica que comprende el polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 1-21 y un transportador farmacéuticamente aceptable.
27. La composición farmacéutica de la reivindicación 26, en donde el transportador farmacéuticamente aceptable comprende cloruro de sodio en una concentración de 150 mM y fosfato de sodio en una concentración de 25 mM a un pH de 7,4.
28. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 26 o 27, en donde la composición comprende de 0,1 mg/ml a 10 mg/ml del polipéptido o tiene un volumen de 0,1 ml a 50 ml.