

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2019/0013718

Solicitud de Patente de Invención titulada: “ANTICUERPOS ANTI-TRKB”,

Solicitante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Nuestra Ref.: P2019/000189

RESPUESTA AL OFICIO No. 13786, NOTIFICADO EL 31 DE AGOSTO DE 2021
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de la radicación.

Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan las siguientes modificaciones:

- se eliminan las Reivindicaciones 2, 3; 15 a 19 y 28 a 32;
- las nuevas Reivindicaciones 2 a 20, corresponden a las antiguas Reivindicaciones 4 a 14, 20 a 27, respectivamente;

- la nueva Reivindicación 14 (antigua Reivindicación 21) se limita únicamente a una composición farmacéutica;
- se ajustan las dependencias y numeración a lo largo del Capítulo Reivindicatorio.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original.

2. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones relacionadas al Capítulo Reivindicatorio:

- las Reivindicaciones 14 a 19 reclaman usos terapéuticos, considerados materia no patentable;
- la Reivindicación 2 no es clara ni posee soporte en el Capítulo Descriptivo, porque reclama un anticuerpo anti-TrkB definido por sus porcentajes de identidad, lo que impide definir adecuadamente la estructura reclamada. El Despacho señala que el Capítulo Descriptivo no explora todas las posibles estructuras de los anticuerpos que comprendan los porcentajes antes mencionados, y por lo tanto sugiere eliminar los porcentajes de identidad e incluir las secuencias de las regiones variables de la cadena ligera y pesada de acuerdo con en el Capítulo Descriptivo;
- la Reivindicación 21 no es clara porque reclama un anticuerpo y una composición farmacéutica pero incluye la frase “*se administra por vía parenteral, intravenosa, intravitea o subcutánea*” lo que hace referencia a un método de tratamiento. El Despacho sugiere reclamar un único producto por reivindicación y eliminar todo lo relacionado a materia no patentable;
- las Reivindicaciones 28 a 31 no son claras ni poseen soporte en el Capítulo Descriptivo porque definen los anticuerpos por la característica de la región a la que se unen, sin definir ninguna característica técnica estructural. El Despacho sugiere limitar el alcance a una generalización razonable de las moléculas exploradas en el Capítulo Descriptivo, eliminando expresiones imprecisas como “*al menos*” e incluyendo las características técnicas estructurales del anticuerpo;
- la Reivindicación 32 no es clara ni posee soporte en el Capítulo Descriptivo porque reclama un anticuerpo anti-TrkB definiéndola mediante resultados a alcanzar.

Adicionalmente señala que el Capítulo Descriptivo no divulga la invención de manera suficientemente completa y clara para que la persona medianamente versada en la materia técnica sea capaz de reproducirla, ya que en el Capítulo Reivindicatorio se reclaman anticuerpos que se unen a al menos un aminoácido sobre regiones específicas del antígeno TrkB (SEQ ID NO: 54) o anticuerpos que compiten por la unión a TrkB con otras moléculas de referencia con secuencias específicas; sin embargo, el Capítulo Descriptivo no explora todas las posibles alternativas estructurales de anticuerpos anti-TrkB allí incluidas particularmente porque la pruebas técnicas se refieren a anticuerpos anti-TrkB que comprenden una región variable de cadena ligera seleccionada de las SEQ ID NO: 1 a 10 y una región variable de cadena pesada seleccionada de las SEQ ID NO: 11 a 20.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo mencioné brevemente en el numeral 1 del presente escrito. En particular, a la eliminación de las Reivindicaciones 2, 3; 15 a 19 y 28 a 32, con lo cual considero totalmente superadas las objeciones relacionadas, particularmente aquellas relacionadas a materia no patentable.

ii) En relación con la objeción sobre la nueva Reivindicación 14 (antigua Reivindicación 21) me permito señalar que siguiendo la amable sugerencia del Despacho esta ahora reclama únicamente una composición, la cual está definida por sus características técnicas, reclamadas en las Reivindicaciones 1 a 13, de las cuales depende. Es decir, las características técnicas estructurales de la composición están correctamente definidas y al indicar que esta **está formulada** para ser administrada por vía parenteral, intravenosa, intravítrea o subcutánea, se está introduciendo una limitación estructural adicional, relacionada con las características farmacotécnicas que requiere una composición dependiendo de la vía de administración y que están dadas por los ingredientes de la formulación. Por tanto, es claro que la mención de la vía de administración en este caso no pretende proteger un método diagnóstico, terapéutico y/o quirúrgico, sino definir las características estructurales que requiere la composición para poder ser administrada por esas vías particulares.

En consecuencia, me permito afirmar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad, concisión y soporte establecidos en el artículo 30 de la Decisión 486, permitiéndole a la persona medianamente en la materia no sólo entender clara e inequívocamente el alcance reclamado, sino también reproducir la invención a partir

de la información contenida en el Capítulo Descriptivo y sus conocimientos del campo técnico sin tener que recurrir a experimentación adicional excesiva.

De manera similar, teniendo en cuenta las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, considero que el alcance reclamado cuenta con suficiente soporte en el Capítulo Descriptivo y es totalmente compatible con este, de tal manera que la objeción el Despacho en relación con la suficiencia del Capítulo Descriptivo queda superada, y por lo tanto este cumple con lo establecido en los Artículos 28 y 29 de la Decisión 486.

3. a- El Despacho considera que todas las características esenciales reclamadas en la Reivindicación 28 se encuentran anticipadas por la patente WO2017085035 (D1) y por lo tanto la presente invención no cumple con el requisito de novedad.

Adicionalmente, el Despacho señala que D1 divulga un agonista de unión a TrkB que se une al dominio extracelular de una TrkB humana mutada en un residuo: E210, F285, T288, T290, F291, E293, D370 y K372 de la secuencia completa de TrkB (Pág. 77, Reiv. 4), en donde el agonista comprende una región variable de cadena pesada al menos 80% idéntica a la SEQ ID NO: 40 y una región variable de cadena ligera al menos 76% idéntica a la SEQ ID NO. 41

Sumado a lo anterior, el Despacho señala que D1 menciona que, el agonista compite por la unión a TrkB con un anticuerpo de referencia que tiene una cadena pesada con la SEQ ID NO: 27, 29 o 31 y una cadena ligera con la SEQ ID NO: 28, 30 o 32 (Pág. 79, Reiv. 7) y señala que, el agonista de TrkB además, se une a un péptido que tiene la SEQ ID NO. 69 en donde dicha SEQ ID NO: 69 se encuentra comprendida con un 100% de identidad entre las posiciones 355 a 374 de la SEQ ID NO: 54.

Por lo tanto las Reivindicaciones 29 y 32 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

b- En respuesta, respetuosamente reitero que las Reivindicaciones 28 a 32 se eliminaron completamente del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. Por lo tanto, la objeción del Despacho en relación con la novedad de dichas reivindicaciones queda superada.

4. a- El Despacho señala que la Reivindicación 28 carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de D1.

El Despacho considera a D1 como arte previo más cercano a la Reivindicación 2, ya que divulga un agonista de unión a TrkB que comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) y un dominio variable de cadena ligera (VL) con las SEQ ID NO: 46 y 47 respectivamente (Pág. 31, líneas 19 a 25); en donde la SEQ ID NO: 46 del documento D1 presenta una identidad del 89,57% con la SEQ ID NO: 12 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 2 y, la SEQ ID NO: 47 de la presente solicitud.

La diferencia entre la Reivindicación 2 y el anticuerpo de D1 consiste en que las CDRs de unión al antígeno comprenden mutaciones particulares. Sin embargo, el Despacho considera que no hay un efecto técnico asociado a esa diferencia, puesto que la Reivindicación 2, contempla variantes con hasta 80% de identidad como las divulgadas en D1, sin mencionar que dichas variaciones no ocurren en las regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de unión al antígeno.

Así las cosas, el problema técnico es: *“¿Cómo modificar el agonista de unión a TrkB del documento D1 con el fin de obtener un anticuerpo alternativo?”*

Sin embargo, D1 ya hace referencia a variantes de los agonistas de unión a TrkB en donde las CDRs que pueden comprender 1, 2 o 3 modificaciones en cada secuencia, y cada una de las modificaciones puede ser independientemente una sustitución, una adición o una delección con el requisito de que la estructura canónica de cada CDR se mantenga de manera que sea capaz de unirse a TrkB.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia, de acuerdo a lo mencionado en D1 estaría motivada a desarrollar variantes de agonistas de TrkB sobre las secuencias de los anticuerpos allí mencionadas, para así llegar al objeto de la Reivindicación 2. Por lo cual se considera obvia.

b- i) En primer lugar, llamo de nuevo la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde la Reivindicación 28 fue completamente eliminada, de tal manera que la objeción del Despacho en relación con el nivel inventivo de dicha reivindicación queda superada.

No obstante y sin perjuicio de lo anterior, y únicamente en aras de establecer la diferencia entre D1 y la presente solicitud, me permito señalar que D1 describe y caracteriza varios anticuerpos mAb TrkB de ratón en la Tabla 3 (pág 51 de D1). Específicamente se

determinaron las potencias de los anticuerpos en un ensayo de activación de TrkB usando CHO-K1, dichas células expresan de forma estable el receptor de TrkB humano de longitud completa. Aunque este modelo celular no refleja correctamente la situación fisiológica en comparación con p. Ej. Células SH-SY5Y queda claro que ya en este modelo dichos anticuerpos solo muestran potencias en el rango nanomolar (por ejemplo, IG11 EC₅₀ de 3,1 nM).

De forma adicional, se determina la potencia del anticuerpo humanizado 1G11, en donde se evidencian valores de EC₅₀ alrededor de 650pM, que de hecho D1 señala que es menos potente que el “*receptor TrkB humano activado 1G11 humanizado en células CHO-K1 que sobreexpresan de forma estable el receptor TrkB humano de longitud completa, con la CE₅₀ de 0,65 ± 0,14 nM (media ± DE, n = 3) determinada midiendo los niveles de TrkB fosforilado.*” (mi traducción) (Página 63 de D1).

Por el contrario, los anticuerpos de la presente invención mostraron potencias en el rango picomolar, es decir, son al menos un orden de magnitud más potentes, como se muestra en el Ejemplo 6 del Capítulo Descriptivo. Además, la unión a TrkB indica una fosforilación de TrkB fuerte y potente, incluyendo las vías de señalización posteriores relevantes ERK y AKT. Por lo tanto, los anticuerpos de la presente invención son diez veces más potentes en comparación con el ligando natural BDNF, tal y como se evidencia en la Tabla 8 del Ejemplo 8 del Capítulo Descriptivo. Dado lo anterior, el anticuerpo reclamado posee una afinidad mayor la TrkB humana en comparación al anticuerpo 1G11 de D1.

Así las cosas, y a la luz de lo anterior, vale la pena señalar que el MAP establece que las invenciones en el campo de la química (farmacia) tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**¹. En el presente caso, el anticuerpo anti-TrkB de la presente invención no podría ser predicho con base en los documentos citados ya que las características fisiológicas y funcionales del anticuerpo, tales como su afinidad, no son motivadas mediante las enseñanzas del arte previo citado, y por lo tanto, la presente invención no es obvia a partir del arte previo.

¹ Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, sección 10.8.1

5. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un segundo examen de fondo, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Pago por modificaciones;
- Pago por examen adicional.