

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 1839

Ref. Expediente N° NC2020/0004075

Por la cual se otorga una Patente de Invención

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E)

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 3 de junio de 2020 con el N° NC2020/0004075, por REGENERON PHARMACEUTICALS, INC., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI-TRKB Y MÉTODOS DE USO”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2018/062863 del 28 de noviembre de 2018.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 902 el 31 de agosto de 2020, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio No. 9553 de 16 de junio de 2022, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara 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° NC2020/0004075 19 de septiembre de 2022, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 44 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 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.”*

Que de acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se tendrán en cuenta las reivindicaciones 1 a 32 del radicado N° NC2020/0004075 del 19 de septiembre de 2022.

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 32 incluidas en el radicado bajo el N° NC2020/0004075 el 19 de septiembre de 2022, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que se refieren a un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a la quinasa B del receptor de tropomiosina (TrkB), que difiere del estado de la técnica más cercano, WO2017085035, en las secuencias específicas para sus regiones determinantes de complementariedad de unión al antígeno (CDR's).



Resolución N° 1839

Ref. Expediente N° NC2020/0004075

Adicionalmente, estas diferencias no se encuentran sugeridas en el estado de la técnica y, como consecuencia de ello, se evidencia que: (i) los anticuerpos monoclonales anti-TrkB se unen a hTrkB.mmH a 25°C con valores de constante de disociación (KD) que varían de 545 pM a 41.3 nM (Pág. 46, Tabla 3) y se unen a hTrkB.mmH a 37°C con valores de KD que oscilan entre 2.28nM a 135hM (Pág. 47, Tabla 4); (ii) los anticuerpos anti-TrkB H4H9816P2, H4H9814P, H4H9780P mostraron la activación de la señalización de TrkB humana en células HEK293/SRE-luc/hTrkB en ausencia de BDNF con una concentración efectiva del 50% (EC₅₀) de 35-82 pM con una activación máxima que varía 88 -92% (Pág. 53, Párr. [0219] y Pág. 54, Tabla 14); (iii) los anticuerpos anti-TrkB M2aM14173N, M2aM14178N, M2aM14179N mostraron la activación de la señalización de TrkB de ratón en células HEK293/SRE-luc/mTrkB en ausencia de BDNF con una concentración efectiva del 50% (EC₅₀) de 34-190 pM con una activación máxima que oscila entre 76 y 94% (Párr. [0220], Págs. 54 y 55 y Pág. 55, Tabla 15); (iv) la inyección directa del anticuerpo agonista TrkB, H4H9816P2, induce la fosforilación de los receptores TrkB del hipocampo en ratones TrkB^{hu/hu} (Pág. 57, Párr. [0224] y Fig. 1); (v) el tratamiento con el anticuerpo anti-TrkB H4H9816P2 genera una reducción significativa del peso corporal en los ratones TrkB^{hu/hu} tratados con en relación con los controles tanto sin tratamiento previo como de isotipo a las 48, 72, 96 y 120 horas después de la dosificación por lo que, se determinó que el anticuerpo agonista de TrkB H4H9816P2 inducía una pérdida de peso corporal significativa en ratones TrkB^{hu/hu} (Págs. 58 y 59, Párr. [0226]); (vi) los ratones TrkB^{hu/hu} que recibieron la dosis H4H9816P2 perdieron un promedio de 48.90% de su masa total de grasa corporal en el transcurso del estudio, en contraste a los ratones TrkB^{hu/hu} control sin tratamiento previo y tratados con anticuerpos de isotipo que perdieron un promedio de 8.49% y 9.48% de su masa grasa predosis, respectivamente, lo cual fue significativamente menor que los sujetos tratados con H4H9816P2 (Pág. 61, Tabla 17), tomando los datos en conjunto, la pérdida de peso corporal podría explicarse por una pérdida significativa de masa grasa y una pérdida moderada de masa magra después de la inyección del anticuerpo agonista TrkB H4H9816P2 en ratones TrkB^{hu/hu} (Págs. 60 y 61; Párr. [0227]); (vii) una sola inyección subcutánea del anticuerpo agonista TrkB, H4H9816P2, indujo cambios significativos en el peso corporal, la composición corporal, el metabolismo y la locomoción en ratones TrkB^{hu/hu} (Pág. 64, Párr. [0230] y Tabla 20); (viii) el anticuerpo agonista de TrkB Ab (H4H9816P2) aumentó significativamente en la supervivencia de las células del ganglio retiniano (RGC) de manera dependiente de la dosis en una rata de TrkB humanizada (Pág. 67, Párr. [0236]); (ix) los anticuerpos agonistas de TrkB Ab mostraron la activación de la vía MAPK/ERK y PI3K/Akt y, solo el BDNF y el anticuerpo H4H9814P mostraron fosforilación de TrkB 2 horas después de la incubación, todos los agonistas de TrkB Abs mostraron activación de TrkB (Pág. 69, Párr. [0239] y Fig. 2) y (x) dos de los tres anticuerpos anti-TrkB (H4H9814P y H4H9816P2) y los anticuerpos de control de bloqueo irrelevantes bloquearon < 50% de la unión de hTrkB a BDNF o NT-4, en tanto que, en anticuerpo control bloqueó la unión de 500 pM hTrkBhFc > 50% a BDNF y NT-4 (Pág. 77, Párr. [0260]).

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 32 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 de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2020/0004075 el 19 de septiembre de 2022 y teniendo en cuenta el objeto concedido, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: “ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI-TRKB”.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio (E),

RESUELVE

Página 2 de 8

Resolución N° 1839

Ref. Expediente N° NC2020/0004075

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:

“ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI-TRKB”

Clasificación IPC: C07K 16/28, A61K 39/00.

Reivindicaciones: 1 a 32 incluidas en el radicado bajo el N° NC2020/0004075 el 19 de septiembre de 2022, de acuerdo con el Anexo N° 1.

Titular: REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

Dirección: 777 OLD SAW MILL RIVER ROAD, TARRYTOWN 10591 NEW YORK, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

Inventores: Min GAO, Susan D. CROLL y Ying HU.

Prioridades N°: 30/11/2017, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/592,657.

Solicitud internacional N°: PCT/US2018/062863 **Fecha:** 28 de noviembre de 2018.

Vigente desde: 28 de noviembre de 2018 **Hasta:** 28 de noviembre de 2038.

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.

ARTÍCULO 3: Notificar el contenido de la presente resolución a REGENERON PHARMACEUTICALS, INC. advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el 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 30 de enero de 2023

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E),



Firmado digitalmente
por: JUAN CAMILO
DURAN TELLEZ
Fecha: 2023.01.30
09:18:44 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

Resolución N° 1839

Ref. Expediente N° NC2020/0004075

ANEXO No. 1**REIVINDICACIONES CONCEDIDAS**

1. Un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a la quinasa B del receptor de tropomiosina (TrkB), en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (CDRs) (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres CDR de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3)
 - (a) un dominio HCDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 4, 20, 36, 50, 60 y 69;
 - (b) un dominio HCDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 6, 22, 38, 51, 61 y 70;
 - (c) un dominio HCDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 8, 24, 40, 52, 62 y 71;
 - (d) un dominio LCDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 12, 28, 44, 54, 64 y 73;
 - (e) un dominio LCDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 14, 30, 46, 55, 65 y 74; y
 - (f) un dominio LCDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 16, 32, 48, 56, 66 y 75.
2. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende un conjunto de seis CDRs (HCDR1-HCDR2-HCDR3- LCDR1-LCDR2-LCDR3) seleccionados de grupo que consiste en: (a) SEQ ID NO: 4 – 6 – 8 – 12 -14 – 16; (b) SEQ ID NO: 20 – 22 – 24 – 28 – 30 – 32; (c) SEQ ID NO: 36 – 38 – 40 – 44 – 46 – 48; (d) SEQ ID NO: 50 – 51 – 52 – 54 – 55 – 56; € SEQ ID NO: 60 – 61 – 62 – 64 – 65 – 66; y (f) SEQ ID NO: 69 – 70 – 71 – 73 – 74 – 75.
3. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, que comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 2, 18, 34, 49, 59 y 68; y que comprende una región variable de cadena ligera (LCVR) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 10, 26, 42, 53, 63 y 72.
4. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de las reivindicaciones 1-3, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende los CDRs de un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NO: 2/10, 18/26, 34/42, 49/53, 59/63 y 68/72.
5. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 3 y 4, que comprende un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID NO: 2/10, 18/26, 34/42, 49/53, 59/63 y 68/72.

Resolución N° 1839

Ref. Expediente N° NC2020/0004075

6. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a TrkB humano con un K_D de menos de aproximadamente 300 nM medido por resonancia de plasmón superficial a 25° C o 37° C.
7. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 6, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a TrkB humano con una K_D seleccionado del grupo que consiste en menos de aproximadamente 150 nM, menos de aproximadamente 50 pM, menos de aproximadamente 100 pM medido por resonancia de plasmón superficial a 25° C o 37° C.
8. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a TrkB humano con una vida media disociativa ($t_{1/2}$) seleccionada del grupo que consiste en más de aproximadamente 10 minutos, más de aproximadamente 40 minutos, más de aproximadamente 120 minutos medido por resonancia de plasmón superficial a 25° C o 37° C.
9. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo activa la señalización de TrkB humana en ausencia de BDNF en células diseñadas para expresar TrkB, con un EC_{50} de menos de alrededor de 100 pM.
10. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo mejora la activación de la señalización de TrkB humano en presencia de BDNF en células diseñadas para expresar TrkB, con una EC_{50} de menos de aproximadamente 100 pM.
11. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que cuando se inyecta en el hipocampo de ratones TrkB humanizados, demuestra la activación de TrkB, como se muestra por un aumento en la fosforilación de TrkB.
12. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo demuestra la activación de las vías de señalización de MAPK/ERK y PI3K/Akt, como se demuestra después de la incubación de las neuronas corticales primarias de ratón con un anticuerpo agonista anti-TrkB.
13. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo mejora la supervivencia de las células ganglionares de la retina como se muestra en un modelo de transección del nervio óptico en ratas humanizadas TrkB.
14. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo promueve la pérdida de peso en ratones TrkB humanizados.
15. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo promueve una pérdida de masa grasa en ratones TrkB humanizados.
16. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del

Resolución N° 1839

Ref. Expediente N° NC2020/0004075

mismo promueve una disminución en el consumo de alimentos y agua en ratones TrkB humanizados.

17. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo promueve un aumento de la actividad locomotora en ratones TrkB humanizados.
18. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo exhibe una o más propiedades seleccionadas del grupo que consiste en:
 - (a) es un anticuerpo agonista;
 - (b) se une a TrkB humano con una K_D de menos de aproximadamente 200 nM medida por resonancia de plasmón superficial a 25° C o a 37° C;
 - (c) se une a TrkB humano con una vida media disociativa ($t_{1/2}$) mayor de aproximadamente 10 minutos, medido por resonancia de plasmón superficial a 25° C o a 37° C;
 - (d) activa la señalización de TrkB humano en ausencia de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en células diseñadas para expresar TrkB humano con una EC_{50} de menos de aproximadamente 100 pM;
 - (e) mejora la fosforilación de TrkB cuando se inyecta en el hipocampo de ratones homocigotos para el receptor TrkB humano (TrkBhu/hu);
 - (f) promueve la pérdida de peso cuando se inyecta en ratones homocigotos para el receptor TrkB humano (TrkBhu/hu);
 - (g) aumenta la supervivencia de las células ganglionares de la retina (RGC) de acuerdo con lo evaluado en un modelo de transección del nervio óptico en ratas TrkB humanizadas;
 - (h) activa las rutas de señalización MAPK/ERK y PI3K/Akt;
 - (i) mejora/aumenta la supervivencia de las células neuronales in vitro; y
 - (j) bloquea la unión de TrkB a BDNF y/o NT-4 con una IC_{50} de menos de 5 nM.
19. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
20. Una molécula de ácido nucleico aislada que comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica un anticuerpo anti-TrkB o un fragmento del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.
21. Un vector que comprende la secuencia de polinucleótidos de la reivindicación 20.
22. Una célula que expresa el vector de la reivindicación 21.
23. Un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a la quinasa B del receptor de tropomiosina (TrkB), en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende los CDRs de un

Resolución N° 1839

Ref. Expediente N° NC2020/0004075

par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NO: 2/10, 18/26, 34/42, 49/53, 59/63 y 68/72.

24. Un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 23, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (CDRs) (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres CDR de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3)
- (a) un dominio HCDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 4, 20, 36, 50, 60 y 69;
 - (b) un dominio HCDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 6, 22, 38, 51, 61 y 70;
 - (c) un dominio HCDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 8, 24, 40, 52, 62 y 71;
 - (d) un dominio LCDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 12, 28, 44, 54, 64 y 73;
 - (e) un dominio LCDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 14, 30, 46, 55, 65 y 74; y
 - (f) un dominio LCDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 16, 32, 48, 56, 66 y 75.
25. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 23, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende un conjunto de seis CDRs (HCDR1-HCDR2-HCDR3- LCDR1-LCDR2-LCDR3) seleccionados de grupo que consiste en: (a) SEQ ID NO: 4 – 6 – 8 – 12 -14 – 16; (b) SEQ ID NO: 20 – 22 – 24 – 28 – 30 – 32; (c) SEQ ID NO: 36 – 38 – 40 – 44 – 46 – 48; (d) SEQ ID NO: 50 – 51 – 52 – 54 – 55 – 56; € SEQ ID NO: 60 – 61 – 62 – 64 – 65 – 66; y (f) SEQ ID NO: 69 – 70 – 71 – 73 – 74 – 75.
26. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 23 y 24, que comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 2, 18, 34, 49, 59 y 68; y que comprende una región variable de cadena ligera (LCVR) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 10, 26, 42, 53, 63 y 72.
27. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de las reivindicaciones 23-26, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NO: 2/10, 18/26, 34/42, 49/53, 59/63 y 68/72.
28. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 23-27, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a TrkB humano con un K_D de menos de aproximadamente 300 nM medido por resonancia de plasmón superficial a 25° C o 37° C.
29. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 28, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a TrkB humano con una K_D seleccionado del grupo que consiste en menos de

Resolución N° 1839

Ref. Expediente N° NC2020/0004075

aproximadamente 150 nM, menos de aproximadamente 50 pM, menos de aproximadamente 100 pM medido por resonancia de plasmón superficial a 25° C o 37° C.

30. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 23-27, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a TrkB humano con una vida media disociativa ($t_{1/2}$) seleccionada del grupo que consiste en más de aproximadamente 10 minutos, más de aproximadamente 40 minutos, más de aproximadamente 120 minutos medido por resonancia de plasmón superficial a 25° C o 37° C.
31. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 23-27, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo activa la señalización de TrkB humana en ausencia de BDNF en células diseñadas para expresar TrkB, con un EC_{50} de menos de alrededor de 100 pM.
32. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 23-27, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo mejora la activación de la señalización de TrkB humano en presencia de BDNF en células diseñadas para expresar TrkB, con una EC_{50} de menos de aproximadamente 100 pM.