

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2020/0011081

Solicitud de Patente de Invención titulada: “PROTEÍNA DE UNIÓN A ANTÍGENO RECOMBINANTE QUE SE UNE ESPECÍFICAMENTE AL FACTOR DE CRECIMIENTO NERVIOSO (NGF)”

Solicitante: ZOETIS SERVICES LLC

Nuestra Ref.: P2020/0000150

RESPUESTA AL OFICIO No. 4064, NOTIFICADO EL 15 DE MARZO DE 2023
(SEGUNDO 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 de prórroga 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 el 22 de febrero de 2023, en respuesta al primer Examen de Fondo. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan los siguientes cambios:

- se eliminan las expresiones “que comprende una región determinante de complementariedad (CDR) seleccionada del grupo que consiste en”, “que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende la secuencia de aminoácidos que comprende la” y “que se une específicamente a un factor de crecimiento nervioso (NGF)” de la Reivindicación 1, de las Reivindicaciones 2 y 3, y de la Reivindicación 4, respectivamente;
- se reemplaza la expresión “que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende cualquier de las SEQ ID NO. X o SEQ ID NO. X” por “que

- comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre la SEQ ID. NO. X y SEQ ID NO. X” en la Reivindicación 1;*
- la Reivindicación 4 se hace dependiente de la Reivindicación 1.

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 inicial.

2. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones en relación del Capítulo Reivindicatorio:

- la expresión *“que comprende una región determinante de complementariedad (CDR) seleccionada del grupo que consiste en”* en la Reivindicación 1 sugiere que la proteína de unión a NGF reclamada comprende una única CDR. Sin embargo, el Capítulo Descriptivo no presenta soporte para proteínas funcionales con una única CDR. El Despacho sugiere eliminar esta expresión y definir la proteína de unión a NGF mediante sus 6 CDRs;
- la Reivindicación 1 no es clara y carece de soporte en el Capítulo Descriptivo porque, caracteriza las secuencias de aminoácidos de las CDRs de las regiones variables de cadena pesada y ligera de una proteína de unión a NGF, incluyendo la conjunción disyuntiva “o”, lo que lugar a múltiples variantes estructurales teniendo en cuenta el número de permutaciones posibles al combinar las secuencias señaladas;
- la Reivindicación 4 carece de soporte en el Capítulo Descriptivo porque se refiere a una proteína caracterizada por combinaciones de secuencias específicas para sus VH y VL que pueden dar lugar a múltiples estructuras teniendo en cuenta el número de permutaciones posibles, sin embargo, el Capítulo Descriptivo únicamente describe anticuerpos con estructuras específicas que comprenden secuencias específicas.

Adicionalmente, el Despacho señala que el Capítulo Descriptivo no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla. Particularmente, en opinión del Despacho el Capítulo Descriptivo únicamente presenta pruebas técnicas para proteínas de unión al antígeno que se unen específicamente a al factor de crecimiento neuronal (NGF), denominadas ZTS-841 y ZTS-842 y sus variantes quiméricas, felinas y caninas,

b- En respuesta, me permito llamar la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, particularmente la eliminación las expresiones “*que comprende una región determinante de complementariedad (CDR) seleccionada del grupo que consiste en*”, “*que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende la secuencia de aminoácidos que comprende la*” y “*que se une específicamente a un factor de crecimiento nervioso (NGF)*” en la Reivindicación 1, en las Reivindicaciones 2 y 3, y en la Reivindicación 4, respectivamente. Adicionalmente, se reemplaza la expresión “*que comprende una secuencias de aminoácidos que comprende cualquier de las SEQ ID NO. X o SEQ ID NO. X*” por “*que comprende una secuencias de aminoácidos seleccionada de la SEQ ID. NO. X y SEQ ID NO. X*” en la Reivindicación 1.

A partir de las anteriores modificaciones, la Reivindicación 1 define claramente la proteína de unión a antígeno recombinante que se une específicamente a un NGF de acuerdo con sus seis CDR, donde además, cada CDR comprende solo dos opciones, que corresponden a cada una de las CDR del ZTS-841 y proteínas ZTS-842, de tal manera que contrario a lo señalado por el Despacho, no corresponde un anticuerpo con una única CDR, ni incluye múltiples variaciones estructurales.

Sin perjuicio de las anteriores modificaciones, me permito señalar que la definición de la proteína de unión a antígeno recombinante que se une específicamente a un factor de crecimiento nervioso (NGF) de la Reivindicación 1 es válida en tanto encuentra soporte en el hecho que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando encuentre soporte en el Capítulo Descriptivo, se conserve el principio de unidad de invención, no haya arte previo que afecte su patentabilidad, lo que se demostrará en el presente documento. Al incluir elementos no esenciales, como las limitaciones solicitadas por el Despacho, el alcance de la protección se ve limitado en tanto que, para que existiera una infracción, dichos elementos no esenciales deberían necesariamente estar presentes en el producto infractor, lo que fácilmente podría lograrse al tratarse de elementos que pueden ser cambiados o modificados, en el presente caso, dicha limitación haría factible que un tercero produzca variantes de la proteína antigénica recombinante desarrollada, por ejemplo, combinando 5 CDR de ZTS-841 y 1 CDR de ZTS-842 sin que existiera una infracción.

De hecho, la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades, es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que una patente de invención no se limita a una única modalidad, sino que cubre un concepto inventivo global que abarca

diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención.

Por lo tanto, me permito afirmar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en el artículo 30 de la Decisión 486, y el Capítulo Descriptivo es completamente compatible con el alcance reclamado en las reivindicaciones, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender y reproducir la invención, 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

3. a- El Despacho afirma que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de las patentes WO2012024650 (D1) y WO2013184871 (D2).

Particularmente, el Despacho señala que D1 es el arte previo más cercano a la Reivindicación 1, ya que divulga proteínas de unión, anticuerpos injertados con CDR, anticuerpos de mamíferos (tales como bovinizados, camellizados, caninizados, equinizados, felinizados, humanizados, etc.) y fragmentos de los mismos, capaces de unirse y neutralizar NGF. En particular, D1 divulga anticuerpo anti-NGF que comprenden al menos una CDR que comprende una secuencia de aminoácidos que se selecciona de las SEQ ID NO: 55, 56, 57, 61, 62, 63, 67, 68, 69, 73, 74, 75, 79, 80, 81 para la región variable de cadena pesada y, una secuencia de aminoácidos que se selecciona de las SEQ ID NO: 58, 59, 60, 64, 65, 66, 70, 71, 72, 76, 77, 78, 82, 83, 84 para la región variable de cadena ligera, o una secuencia de aminoácidos modificada que tiene al menos 50% de identidad con dichas secuencias.

El Despacho afirma que la diferencia entre la Reivindicación 1 y anticuerpo anti-NGF de D1, consiste en que la proteína de unión al antígeno NGF de la presente solicitud comprende secuencias de aminoácidos específicas para las regiones determinantes de complementariedad (CDR) de las regiones variables de cadena pesada y ligera. Sin embargo no se evidencia un efecto técnico a esa diferencia porque el Capítulo Descriptivo no presenta pruebas técnicas, para todas las posibles alternativas estructurales obtenidas a partir de las múltiples combinaciones de las secuencias de aminoácidos referidas para las CDRs de las VL y VH, y que podrían resultar en estructuras no funcionales para la unión al antígeno. Por lo tanto, no es posible correlacionar las pruebas técnicas relacionadas con una proteína de unión al antígeno anti-NGF que comprende secuencias específicas para sus 6 CDRs, que corresponden a las proteínas de unión denominadas ZTS-841 y ZTS-842 y sus variantes

quiméricas, felinas y caninas según sus SEQ ID NO, con cualquiera de las posibles alternativas estructurales incluidas en el alcance de la reivindicación.

Por lo tanto, el Despacho define que el problema técnico que pretende resolver la presente invención es: *¿Cómo modificar los anticuerpos anti-NGF conocidos en D1 con el fin de obtener un anticuerpo alternativo?*

Sin embargo, D2 ya divulga metodologías para la obtención de anticuerpos que se unen específicamente al factor de crecimiento nervioso (NGF), a partir de hibridomas o tecnologías de presentación de fagos. Asimismo, D2 también divulga que las proteína de unión a antígeno de la invención se unen específicamente al NGF canino, evitando que el NGF canino se una a TrkA canina y, en menor medida, a p75, inhibiendo así la señalización a través de TrkA canina y p75, demostrando que reduce la señalización a través de neuronas sensoriales, reduciendo los niveles de dolor.

Además, D2 también menciona que la proteína de unión a antígeno se selecciona del grupo que consiste en, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo de cadena sencilla, un anticuerpo tetramérico, un anticuerpo tetravalente, un anticuerpo multiespecífico, un anticuerpo específico de dominio, un anticuerpo de dominio eliminado anticuerpo, una proteína de fusión, una proteína de fusión ScFc, un fragmento Fab, un fragmento Fab', un fragmento F(ab')₂, un fragmento Fv, un fragmento ScFv, un fragmento Fd, un anticuerpo de dominio único, un fragmento dAb, un pequeño inmuno farmacéutico modular (SMIP), un nanocuerpo y una molécula de IgNA. Finalmente, D2 proporciona composiciones veterinarias que comprenden el anticuerpo anti-NGF y un vehículo farmacéuticamente aceptable ácidos nucleicos que codifican el anticuerpo anti-NGF, vectores de expresión y células huésped que comprenden el vector de expresión o el ácido nucleico que codifica dichas proteínas de unión.

Adicionalmente, D1 también divulga metodologías *in vitro* para la producción de anticuerpos anti-NGF mediante bibliotecas de fagos, en donde los dominios de anticuerpos funcionales se muestran en la superficie de las partículas de fagos que portan las secuencias de polinucleótidos que las codifican, en particular, dicho fago se puede utilizar para mostrar dominios de unión a antígeno expresados a partir de un repertorio o biblioteca de anticuerpos combinatorios (caninos, humanos o murinos). Además, D1 también divulga que los anticuerpos anti-NGF pueden ser una molécula de inmunoglobulina, Fv unido por disulfuro, anticuerpo monoclonal, scFv, anticuerpo quimérico, anticuerpo de dominio único, anticuerpo injertado con CDR, diacuerpo, anticuerpo humanizado, mAb caninizado, mAb canino, mAb

felino, mAb felinizado, mAb equino, mAb equinizado, un anticuerpo multiespecífico, un Fab, un anticuerpo doble específico, un DVD-Ig, un Fab', un anticuerpo biespecífico, un F(ab')2 y un Fv.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia seguiría las metodologías de D2, para obtener anticuerpos anti-NGF de D1, para así llegar al objeto de la Reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

b- i) En respuesta a este punto, me permito señalar que la presente solicitud hace referencia a una proteína de unión a antígeno recombinante que se une específicamente a un NGF que comprende una VL que comprende una CDR1 de SEQ ID NO. 1 o SEQ ID NO. 21; una CDR2 de SEQ ID NO. 2 o SEQ ID NO. 22; y una CDR3 de SEQ ID NO. 3 o SEQ ID NO. 23; y un VH que comprende una CDR1 de SEQ ID NO. 4 o SEQ ID NO. 24, una CDR2 de SEQ ID NO. 5 o SEQ ID NO. 25; y CDR3 de SEQ ID NO. 6 o SEQ ID NO. 26.

Además, como se indicó en la respuesta al primer examen de fondo, el Ejemplo 5 demuestra las afinidades de unión a anticuerpo de los anticuerpos contra NGF caninos, en donde los resultados se muestran en la Tabla 1, a continuación, en donde las proteínas ZTS-841 y ZTS-842 muestran un Ka superior a las otras proteínas.

Tabla 1: Resumen de cinética de unión a NGF de rata y canino

Antígeno	Nombre	ZTS	ka (M-1 s-1)	kd (s-1)	KD (M)
NGF canino	48L2	ZTS-842	7.03E+05±2.72E+05	2.27E-05±5.30E-05	2.17E-11±5.13E-11
NGF canino	9L12	ZTS-841	5.27E+05±1.44E+05	2.36E-05±2.84E-05	5.06E-11±6.73E-11
NGF canino	fel48L2 1.1	ZTS-205	4.26E+05±2.21E+05	8.93E-05±2.14E-04	1.11E-10±2.56E-10
NGF canino	fel48L2 1.2	ZTS-206	4.22E+05±2.10E+05	8.64E-05±2.04E-04	1.13E-10±2.55E-10
NGF canino	fel48L2 chimera		4.71E+05±1.26E+05	2.64E-06±1.71E-06	6.25E-12±5.40E-12
NGF de rata	48L2	ZTS-842	5.73E+05±2.65E+05	1.42E-06±1.45E-06	3.25E-12±3.43E-12
NGF de rata	9L12	ZTS-841	5.87E+05±2.32E+05	4.61E-05±4.69E-05	1.08E-10±1.21E-10
NGF de rata	fel48L2 1.1	ZTS-205	6.72E+05±3.41E+05	2.9E-04±5.01E-04	2.77E-10±4.77E-10
NGF de rata	fel48L2 1.2	ZTS-206	6.42E+05±3.13E+05	2.91E-04±4.83E-04	3.09E-10±4.80E-10
NGF de rata	fel48L2 chimera		3.87E+05	1.10E-07	2.85E-13

De forma similar los Ejemplos 9 a 12 demuestran las propiedades cinéticas, la actividad *in vitro* e *in vivo* de los anticuerpos caninos y felinos en diferentes modelos animales, y el Ejemplo 13 que divulga los resultados de los ensayos de humanización y unión de los anticuerpos humanizados, propiedades y efectos biológicos que no son divulgados, enseñados o siquiera sugeridos por D1 o D2.

ii) Por su parte, aunque D1 también haga referencia a proteínas de unión a NGF, D1 no contiene enseñanza o sugerencia alguna para motivar a una persona medianamente versada en la materia a obtener las mismas secuencias de CDRs comprendidas en las regiones variables de cadena pesada y ligera, respectivamente, reclamadas en la presente solicitud. De manera similar, D2 no habría motivado de forma puntual y sin ambigüedades a la persona medianamente versada en la materia a modificar las secuencias de D1, para llegar a la materia aquí reclamada. Por tanto y contrario a lo señalado por el Despacho dicha persona no habría encontrado motivación de desarrollar las proteínas de unión a antígeno con la estructura particular de la Reivindicación 1 basándose únicamente en las enseñanzas de D1 y D2.

En consecuencia, resulta evidente que los documentos citados no motivan a la persona medianamente versada en la materia a producir inequívocamente una proteína de unión a antígeno recombinante con las secuencias específicas de sus seis CDR enumeradas en la Reivindicación 1 y las regiones variables de cadena pesada y ligera enumeradas en las reivindicaciones dependientes. Además, la actividad de las proteínas de unión a antígeno recombinante de la presente invención no podría haber sido predicha razonablemente a partir de las enseñanzas de D1 solo o en combinación con D2, sencillamente porque este documento falla en divulgar o si quiera sugerir las características estructurales de las proteínas de la invención.

De hecho, los efectos biológicos de los cambios estructurales son impredecibles, incluso pequeñas variaciones en los CDRs de una proteína pueden conllevar a la pérdida de afinidad o disminución en la actividad biológica. Por consiguiente, y contrario a lo que sostiene el Despacho, la persona medianamente versada en la materia no habría encontrado motivación **directa y puntual** de desarrollar las proteínas actualmente reclamados a partir de las enseñanzas de D1, solo o en combinación con D2, y dado el alto grado de imprevisibilidad, no habría podido anticipar los efectos de las mismas, haciendo que las mismas **no** resulten obvias.

iii) A la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, vale la pena señalar que el MAP, establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos (en este caso proteínas) tienen 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. Ambos requisitos se cumplen en el presente caso, cuando nada en el arte previo citado por el Despacho habría guiado de forma específica y sin ambigüedades a la persona medianamente versada en la materia a la estructura particular de las proteínas aquí reclamadas. Además, nada en dichos documentos habría permitido dicha persona a predecir con alguna expectativa razonable de éxito que tal estructura particular proporcionaría la actividad de unión señalada anteriormente.

Adicionalmente, el MAP también señala que cuando la estructura del nuevo compuesto (en este caso proteínas) no hubiera podido ser deducida por la persona medianamente versada en la materia, el Examinador no necesitará examinar si este compuesto posee o no un uso o efecto sorprendente puesto que **la mera estructura química del nuevo compuesto ya le confiere el nivel inventivo**² lo que se cumple en el presente caso dado que la estructura del anticuerpo descrito en D1 es completamente diferente a la proteína de unión a antígeno recombinante de la Reivindicación 1.

iv) Además, respetuosamente me permito recalcar que el análisis de nivel inventivo no debe basarse en si los compuestos (en este caso proteínas) o cualquier otro tipo de invenciones son “*mejores*” que el arte previo o si tienen efectos mejorados, sino en si la invención reivindicada se deriva obviamente del mismo, lo cual, como se demostró a lo largo de este documento, no es el caso. Siendo lo anterior, el estándar legal que define el nivel inventivo para las solicitudes de patentes, consignado en el Artículo 18 de la Decisión 486. De hecho, el MAP establece que el trabajo del examinador es determinar si la invención reivindicada es evidente o no a partir de las enseñanzas del arte previo³, lo que no ha ocurrido en este caso, dado que el Despacho no ha podido señalar por qué la persona medianamente versada en la materia habría desarrollado una proteína a partir de otra proteína estructuralmente diferente esperando que la actividad se mantenga. En otras palabras, el Artículo 18 determina que el nivel inventivo debe ser reconocido si la invención no es evidentemente derivada del arte previo citado, no si se trata de una “**versión mejorada**”.

¹ Comunidad Andina de Naciones, Manual Andino de Naciones (2022), Sección 11.11.1.

² Ibidem

³ Ibidem. Sección 11.3

v) Finalmente, en relación con la afirmación del Despacho en el sentido de que para una persona normalmente versada en la materia sería obvio producir diferentes anticuerpos alternativos mediante métodos ampliamente conocidos en el estado de la técnica como los divulgados en D2, sea esta la oportunidad para recordar que el análisis del nivel inventivo no puede basarse en si la invención era posible de alcanzar, incluso mediante la aplicación de técnicas conocidas. Aplicar el estándar de “*posibilidad de alcanzar*” convertiría todas las invenciones en no patentables y haría inviable el sistema de patentes. Del mismo modo, el análisis de patentabilidad no puede implicar la cuestión de si las técnicas de investigación aplicadas son comunes u obvias, sino más bien si el objeto específicamente reclamado podría haber sido evidentemente derivado del arte previo (sin necesidad de investigación adicional alguna), lo cual, como se ha demostrado, en el presente caso no sucede.

En el presente caso, el análisis del nivel inventivo no debe basarse en si una persona medianamente versada en la materia podría obtener las proteínas reivindicadas, sino más bien en si dicha persona obtuviera de manera clara e inequívoca las proteínas reclamadas con todas las características esenciales enumeradas en la Reivindicación 1 motivada por el estado de la técnica citado. Lo relevante es lo que la persona medianamente versada en la materia habría hecho en la fecha de prioridad de la presente solicitud, únicamente motivada por el conocimiento general en el campo técnico y con base en el arte previo.

vi) En conclusión, como se resalta en Artículo 18 de la Decisión 486, y a la luz de las claras evidencias en favor del nivel inventivo suministradas anteriormente, las características estructurales y efectos técnicos asociados a las proteínas reclamadas en la presente invención no habrían podido ser dilucidadas ni mucho menos previstas a partir de la información aportada por D1, solo o en combinación con D2. De tal manera que en vista de que no existe en el estado de la técnica alguna indicación para modificar o adaptar la solución más cercana a fin de llegar a la invención reivindicada, la invención no es obvia y por ende el nivel inventivo de la misma debe ser reconocido.

4. Adicionalmente, y solo a título ilustrativo no vinculante, me permito destacar que el privilegio de patente ha sido otorgado para el concepto inventivo comprendido por la presente solicitud en Estados Unidos (Patente No. 10,982,002).

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes, en tanto que no obligan de manera alguna a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, sí considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los

requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

5. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un examen de fondo adicional, 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;
- Recibo de pago por modificaciones a las reivindicaciones;
- Comprobante de pago correspondiente a la tasa de examen adicional.