

Expediente No. NC2020/0011081
Fecha: 29 Diciembre 2023

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. 14114, NOTIFICADO EL 24 DE AGOSTO DE 2023
(TERCER 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 segundo examen de fondo. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado la Reivindicación 1 se limitó a las combinaciones de 6CDRs que corresponden a las proteínas de unión denominadas ZTS-841 y ZTS-842 a lo largo del Capítulo Descriptivo, particularmente, la Tabla bajo la sección “Breve Descripción de las Secuencias”.

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 indica que las Reivindicaciones 1 y 4 no son claras y carecen de soporte en el Capítulo Descriptivo porque definen las secuencias de aminoácidos de las CDRs de las regiones variables de cadena pesada y ligera y las VH y VL de una proteína de unión a NGF, incluyendo las conjunciones “y” y “o”, lo que lugar a múltiples variantes estructurales teniendo en cuenta el número de permutaciones posibles al combinar las secuencias allí definidas. 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, puesto que 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, llamo la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. Particularmente, la Reivindicación 1 fue limitada explícitamente a las combinaciones de secuencias de CDRs que protegen las proteínas de unión a antígeno recombinante ZTS-841 y ZTS-842. Adicionalmente, las Reivindicaciones 2 a 16 reclaman modalidades más limitadas de dichas proteínas de unión, como las VL y VH que se reclaman en la Reivindicación 4 objetada.

De esta manera, y a la luz de las drásticas limitaciones realizadas, me permito resaltar que la materia reclamada corresponde a una generalización razonable de las proteínas divulgadas e ilustradas en el Capítulo Descriptivo y los ejemplos, de tal forma que el alcance y límites de la protección reclamada expresada en la reivindicaciones, contrario a presentar una excesiva complejidad para dificultar determinar la extensión del objeto que se busca proteger, resulta completamente clara para cualquier persona medianamente versada en la materia de tal forma que los límites de la protección reclamada resultan claros y concisos para dicha persona medianamente versada en la materia.

Por lo tanto, 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 insiste en que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de las patentes WO2012/024650 (D1) y WO2013/184871 (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 el factor de crecimiento nervioso. En particular, D1 divulga un anticuerpo anti-NGF que comprende al menos una CDR para la región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre las SEQ ID NO: 55, 56, 57, 61, 62, 63, 67, 68, 69, 73, 74, 75, 79, 80, 81 y, para la región variable de cadena ligera 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, 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 derivado de 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 a NGF, a partir de hibridomas o tecnologías de presentación de fagos. Asimismo, D2 también divulga que las proteínas 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.

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- En respuesta a este punto, considero relevante resaltar que la presente solicitud reclama una proteína de unión a antígeno recombinante que se une específicamente a un NGF que comprende:

i) una cadena variable (VL) que comprende una región determinante de complementariedad 1 (CDR1) que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, una CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2, y una CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, y una cadena pesada variable (VH) que comprende una región determinante de complementariedad 1 (CDR1) que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4, una CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5, y una CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6; o

ii) una VL que comprende una CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21, una CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22, y una CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23, y una cadena pesada variable (VH) que comprende una región determinante de complementariedad 1 (CDR1) que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24, una CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25, y una CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26.

Es decir, la Reivindicación 1 reclama las proteínas de unión a antígeno recombinante ZTS-841 y ZTS-842 caracterizadas por sus combinaciones de 6CDRs.

Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia reclamada, y en vista del arte previo citado, me permito realizar el análisis de nivel inventivo de acuerdo con la Guía para Examen de Solicitudes de Patente y Modelos de Utilidad de la SIC (en adelante, Guía de la SIC)¹. La Guía de la SIC señala que *“Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” ó “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución” (subrayado fuera de texto).*

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

Para el presente caso, tal como lo hizo el Despacho en su análisis, tomaré a D1 como el documento más cercano a la Reivindicación 1 de la presente solicitud. Particularmente, y D1 hace referencia a proteínas de unión a NGF, específicamente a anticuerpos que son quiméricos, anticuerpos caninizados e injertados con CDR, y métodos de elaboración y usos de los mismos, en donde dichas proteínas se definen con un porcentaje de homología de al menos un 90% de al menos 15 secuencias de aminoácidos.

B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano.

Así, 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. Además dada la amplia variabilidad y opciones que se divulgan en D1, no es claro frente a que está comparando el Despacho la presente solicitud, la mera y no relacionada mención del factor de crecimiento nervioso (NGF) como diana biología no guía a la persona medianamente versada a desarrollar de forma puntual y sin ambigüedades a las secuencias reclama.

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

¹ Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patente y Modelos de Utilidad. 2014. Sección 2.13.5, páginas 131-134

Según las afirmaciones del Despacho, una diferencia técnica tal como secuencias completamente diferentes no proporcionan efecto técnico alguno, pues el D1 también hace referencia a proteínas de unión a NGF.

Sin embargo, me permito llamar la atención del Despacho sobre los efectos técnicos alcanzados por la presente invención y que al parecer son omitidos en el análisis realizado. Particularmente, 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.

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

En cuanto a la formulación del problema técnico, la Guía de la SIC establece que el problema técnico debe ser formulado de la siguiente manera: “¿cómo modificar o adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?”

Por lo tanto, el problema técnico planteado por el Despacho no tiene en cuenta los efectos técnicos mencionados anteriormente. Con lo que, el problema técnico debería ser; “¿Cómo modificar el anticuerpo conocido en D1, para que presente afinidades de unión a anticuerpo superiores?”

E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

De acuerdo con la Guía de la SIC “esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que **podría indicar**, sino que **indicaría**) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada” (énfasis fuera del texto). Así, el análisis de nivel inventivo de solicitudes de patente, y en particular de procesos, no se trata de encontrar en el arte previo una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, sino de identificar en los documentos citados una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

Entonces, partiendo del arte previo más cercano, en este caso D1 (que es diferente estructuralmente a las proteína de unión a antígeno recombinante reclamado en la presente solicitud), y del problema técnico objetivo, una persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna en D1 para obtener una proteína de unión a antígeno recombinante que se une específicamente a NGF caracterizados por las secuencias específicas de sus 6CDRs, con las propiedades biológicas listadas anteriormente, como las de la presente invención, sin necesidad de acudir a experimentación adicional.

Ahora bien, 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.

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 Manual Andino de Patentes (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**². 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

² Comunidad Andina de Naciones, Manual Andino de Naciones (2022), Sección 11.11.1.

efecto sorprendente puesto que **la mera estructura química del nuevo compuesto ya le confiere el nivel inventivo**³ 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.

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 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

³ Ibídem

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.