

C

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Dirección de Nuevas Creaciones

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-126241- -00009-0000

Fecha: 2014-07-04 09:29:03
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 22

Ref: EXPEDIENTE No. 10- 126241

Solicitud de patente a nombre de

ALLERGAN, INC

Con el fin de superar las objeciones realizadas por el Examinador en el Oficio **2014**, se adjunta un nuevo capítulo reivindicatorio que no aumenta el alcance inicialmente reivindicado por la solicitud original.

Se solicita amablemente al Examinador considerar el capítulo reivindicatorio modificado compuesto por **9** reivindicaciones para su estudio en el trámite.

Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El señor examinador menciona que las reivindicaciones 4 - 7 no son patentables ya que "parecen estar reivindicando el uso de los anticuerpos en el método de la reivindicación 1". Amablemente me permito llamar la atención del Examinador en cuanto a que dicha afirmación no es clara ni veraz ya que en ningún lugar de dichas reivindicaciones se reclama el uso del método o el uso de los anticuerpos reivindicados.

Consideramos que esta objeción no es fundada ya que las reivindicaciones 4 -7 se refieren a los anticuerpos que son incluidos en el método, lo cual es plenamente permisible en la Decisión 486 y no hace referencia a uso alguno.

Se informa al Despacho de la SIC, que de acuerdo a la Decisión 486 en su numeral 14 que menciona "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" (el subrayado es nuestro), y por lo tanto es posible reclamar tanto el método como el producto, que en este caso se refiere a los anticuerpos monoclonales.

Por favor observar lo que nos enseña el Manual Andino de Patentes con relación a estas dos categorías y la forma de incluirlas en el capítulo reivindicatorio (Numeral 4.4 Categorías de reivindicaciones, página 37): "...Muchas invenciones necesitan reivindicaciones de más de una categoría para obtener una protección completa. En un juego de reivindicaciones cada cambio de categoría identifica a una reivindicación como independiente, aún cuando la reivindicación haga referencia a una precedente.." (el subrayado es nuestro).

De acuerdo a lo anterior es claro que una reivindicación de producto puede hacer referencia a una reivindicación de proceso y viceversa, sin que haya perjuicio alguno, y con el único requisito que exista unidad de invención. Dado que los anticuerpos reclamados son inherentes al método, el requisito de unidad de invención se cumple en la solicitud, y por lo tanto es perfectamente permisible para el solicitante reclamar tanto el método como los anticuerpos que lo componen.

Rogamos considerar los anteriores argumentos y adicionalmente, atendiendo a la sugerencia del Examinador se ha revisado la redacción de las reivindicaciones, incluyendo únicamente la categoría del método, en el que se incluyen los anticuerpos definidos por sus secuencias CDRs específicas.

De la solicitud de patente

Título

Teniendo en cuenta la amable sugerencia del señor Examinador, permítase modificar el título a:

"Métodos para determinar la actividad de la toxina botulínica in vitro basados en nuevas líneas celulares y nuevos anticuerpos específicos para SNAP-25₍₁₉₇₎".

Reivindicaciones (Art 30 D486, Art 22 PCT)

El Examinador menciona que "la reivindicación 1 no es clara al definir la etapa a) por el tratamiento a la célula de una línea celular. No es claro a qué se refiere con tratar, no es claro si se refiere a poner un contacto la célula con una muestra. Se debe definir la célula como una línea celular y estar sustentada con el número de depósito".

Atendiendo las sugerencias del Sr Examinador se ha especificado la forma de tratar la línea celular que es **poniendo en contacto** dicha línea celular con la muestra que contiene BoNT/A y se han incluido las características esenciales de las líneas celulares. Dado que cualquier línea celular que cumpla con las condiciones definidas técnicamente en la reivindicación 1 puede ser incluida en el método, no es necesario aportar el certificado de depósito, teniendo en cuenta además que cualquier técnico en la materia podría llegar a obtener una línea celular establecida y susceptible a intoxicación por BoNT/A o que tiene capacidad de captación de BoNT/A, y en caso de requerir una mayor especificación, la descripción en el ejemplo I (partes 1 y 2) interpreta mejor lo reclamado para que cualquier técnico en la materia pueda llevarlo a cabo.

Teniendo lo anterior en mente, observemos lo que nos menciona el Artículo 29:.-
"Cuando la invención se refiera a un producto o a un procedimiento relativo a un material biológico y la invención no pueda describirse de manera que pueda ser comprendida y ejecutada por una persona capacitada en la materia técnica, la descripción deberá complementarse con un depósito de dicho material" (el resaltado es nuestro).

Así pues, dado que la forma de obtener las líneas celulares, y las condiciones que las mismas deben tener son normales para un técnico versado en la materia, para llevar a cabo el método reclamado, y dado que ésta no es la característica esencial de la invención, el certificado de depósito no es necesario, además porque restringiría innecesariamente el método de diagnóstico, desconociendo su aplicación en las líneas celulares que cumplen con las condiciones especificadas y que son parte de la invención.

El texto de esta solicitud de patente describe el ensayo celular en detalle y en su totalidad así: 1) identifica líneas celulares establecidas con alta sensibilidad a intoxicación por toxina botulínica (500 pM o menos de BONT/A. 2) Describe como aislar un SNAP25¹⁹⁷ de un lisado celular tras el tratamiento con una muestra que contiene BONT/A. 3) Proporciona anticuerpos específicos para el proteolizado SNAP25¹⁹⁷ que son capaces de reconocer y unir específicamente en SNAP25¹⁹⁷ contenido en un lisado celular donde hay millares de otras proteínas presentes sin cross-reacciones con otras proteínas celulares y 4) Detecta la presencia de un complejo antígeno-anticuerpo que contiene el SNAP25¹⁹⁷ aislado del lisado celular por el anticuerpo presente en la fase sólida.

El Examinador menciona que "La etapa b) no es clara debido a que el componente SNAP-25 no está definido por su estructura, es decir por su secuencia de aminoácidos.

La etapa c) no es clara, debido a que define el anticuerpo por el resultado a alcanzar.

Se le recuerda al solicitante que el anticuerpo debe ser definido por la secuencia de

aminoácidos de las regiones variables de las cadenas pesada ligera o la secuencia de aminoácidos de los 6 CDR, de acuerdo a los anticuerpos que tienen sustento en la descripción y están bajo un mismo concepto común inventivo”.

En vista de la sugerencia del examinador, se ha especificado técnicamente el nombre del componente SNAP-25, como el SNAP-25₁₉₇, el cual define perfectamente la molécula a la cual se une el anticuerpo a-SNAP-25, definición que brinda la característica esencial al método y que en ningún documento del estado de la técnica se encontraba ligado al método, antes de la fecha de publicación de la prioridad. Dado que existen diferentes anticuerpos que se pueden incluir en este método y no solo uno, como se ve en las modalidades particulares que hacen parte del capítulo reivindicatorio (reivindicaciones 2, 3, 4 y 5), el solicitante considera que no es necesario definir más profundamente los anticuerpos, ya que cualquier anticuerpo que cumpla con la característica funcional definida por la etapa b) puede incluirse dentro del método propuesto por dicha reivindicación 1.

Es necesario entender además que la notación SNAP-25₁₉₇, es diferente a la notación SNAP-25₁₉₀₋₁₉₇, propuesta para D1 (como se complementará más adelante): en el primer caso de la solicitud de patente se obtuvo sorprendentes resultados con SNAP-25₁₉₇, que **es la molécula completa escindida en la posición 197**, mientras que el documento D1 únicamente emplea epítopes octapéptidos es decir, de 8 péptidos de SNAP-25, a diferencia de 197 péptidos de la solicitud. Por lo tanto, el técnico medio en la materia entenderá que ambas moléculas no son las mismas, y ni siquiera son parecidas, teniendo en cuenta además que el empleo de la cadena pesada completa en a-SNAP-25₁₉₇, causa – en su mayor parte - los resultados sorprendentes de la solicitud.

Con relación a la etapa d) el Examinador sostiene que “no es clara, debido a que no se define el método de detección de la presencia de un complejo antígeno-anticuerpo.

Se le recuerda al solicitante que se deben definir todas las etapas ó condiciones específicas en que debiera realizarse. Se sugiere, entonces, definir la invención por sus características esenciales, estructurales o funcionales”.

Con respecto a esta objeción nos permitimos observar que cualquier método de detección reconocido por el técnico versado en la materia permite llevar a cabo la invención, con lo cual no es necesario definir más profundamente el método de detección, adicionalmente, las modificaciones mencionadas anteriormente aportan las características esenciales de forma clara para definir la invención.

Por su parte indica el concepto técnico que la reivindicación 3 no es clara al estar definida por el anticuerpo, al definir el anticuerpo por la expresión “que tiene una constante de velocidad de asociación para un epítipo (...)” que se refiere a resultados a alcanzar y no definen al anticuerpo... “Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales o estructurales que contribuyen a la obtención de ese efecto, como la secuencia de aminoácidos de las regiones variables de las cadenas pesada ligera o la secuencia de aminoácidos de los 6 CDR”.

Bajo esta sugerencia, se ha eliminado la reivindicación 3 definiendo ahora los anticuerpos por los 6 CDRs tal como lo indica el examinador y suprimiendo la definición por resultados a alcanzar.

Atendiendo los amables comentarios del Examinador, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual la reivindicación 1 enseña las características técnicas esenciales necesarias para que la materia reclamada sea clara y concisa. Nótese

también que la nomenclatura ha sido ajustada acorde a lo manifestado en el Oficio 2014.

Descripción (Art 28 D 486)

El Oficio 2014 menciona que la solicitud no divulga la invención de manera suficientemente completa el método para la detección de BoNT/A, en donde el método comprende cualquier célula de cualquier línea celular y cualquier anticuerpo anti-SNAP-25 para que el la persona de oficio normalmente versada en la materia pueda ejecutarla (o reproducirla).

Teniendo en cuenta las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, se observa ahora que los ejemplos permiten determinar la mejor forma de llevar a cabo la invención tal como se ha mencionado en el presente documento, la obtención de la línea celular y la inclusión de un anticuerpo a-SNAP-25₁₉₇, son metodologías que un técnico versado en la materia biotecnológica presente puede comprender. Adicionalmente, los ejemplos permiten interpretar de forma correcta la invención.

Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

Según el Oficio 9664, el documento D1 (Jones et al., 2008) se considera cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un método para la detección de la actividad BoNT/A.

Además, el Examinador menciona que la diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el procedimiento de D1 consiste en la etapa de poner en contacto

una célula con una muestra que contiene BoNT/A; que esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado al método reclamado y que la utilización de un ensayo que necesita el uso de células sensibles de BoNT/A, ya está divulgado en el documento D2 el cual se refiere a un ensayo sensible basado en células para la detección de la toxina botulínica A.

Asimismo, el Examinador argumenta que la persona del oficio incluiría el uso de células sensibles a BoNT/A del documento D2 en el procedimiento divulgado en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia. Adicionalmente menciona que el documento D2 divulga el uso de anticuerpos monoclonales que son más sensibles, por lo que la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría anticuerpos monoclonales en el método del documento D1 para el desarrollo de un método mejorado para la detección de la actividad de la toxina.

Con respecto a la reivindicación 13 el Sr Examinador menciona que la diferencia consiste en las etapas de agregar BoNT/A a una célula de mamífero y poner en contacto una célula con una muestra que contiene BoNT/A, que esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado, y que la utilización de un ensayo que necesita el uso de células sensibles a BoNT/A, ya está divulgada en el documento D2 que se refiere a un ensayo sensible basado en células para la detección de la toxina botulínica A. El documento D2 menciona el uso de células de gallina y no de mamífero, sin embargo demuestra que los efectos son comparables.

Por último, el Examinador argumenta que la persona del oficio incluiría el uso de células sensibles a BoNT/A y el uso de células de animales del documento D2 en el procedimiento divulgado en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia. Adicionalmente

Menciona que el documento D2 divulga el uso de anticuerpos monoclonales que son más sensibles, por lo que la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría anticuerpos monoclonales en el método del documento D1 para el desarrollo de un método mejorado para la detección de la actividad de la toxina.

En respuesta a lo mencionado en el Oficio 9664, deseamos dejar de presente que a pesar que D1 se refiere al desarrollo de un inmuno-ensayo para toxinas botulínicas tipo A y E, **no presenta las características técnicas esenciales de la solicitud y adicionalmente alejaba al técnico versado de la obtención del método reclamado**, por lo que no puede ser considerado un estado de la técnica válido para afectar el nivel inventivo de la solicitud.

En primer lugar es importante mencionar, que contrario a la opinión del Examinador, en el método divulgado por **D1 no se incluye ninguna línea celular susceptible a la intoxicación por BoNT/A, por lo que el paso a) del método no es divulgado en D1** siendo la obtención de SNAP-25 resultante de pruebas en extractos enzimáticos y purificación por SDS-PAGE y Western blotting, lo que cambia diametralmente el propósito, los productos resultantes y la simplicidad del método; que en últimas es uno de los criterios a optimizar en cualquier método de detección.

Ahora bien, con respecto al paso b) del método, siendo una parte fundamental para la solicitud, se observa que D1 no menciona o sugiere aislar de las células tratadas un componente SNAP-25 que incluye un producto de escisión SNAP-25 que tiene una glutamina carboxilo terminal en el enlace escindible del sitio de corte de BoNT/A y en donde el producto de escisión SNAP-25 es SNAP-25₁₉₇. Así pues, y como se mencionó anteriormente, **el producto de escisión del método reivindicado es bastante diferente al producto de escisión propuesto por D1**, siendo un péptido de 197

aminoácidos diferente en estructura, forma y función al de uno de 8 aminoácidos como lo es el SNAP-25₁₉₀₋₁₉₇.

De esta forma, el paso b) además de no ser sugerido en el estado de la técnica, el documento D1 propone productos totalmente diferentes, alejando al técnico versado en la materia de la resolución más sencilla, y eficaz del problema técnico.

Por otro lado, el paso c) que incluye contactar el componente SNAP-25 con un anticuerpo a-SNAP-25 fijado a un soporte de fase sólida, tampoco es divulgado por el documento D1, ya que como se observa en la citada página 94, segunda columna de D1 (ver fragmento a continuación), los anticuerpos se obtienen para el análisis de SNAP-25₁₃₇₋₂₀₆, que obedece a otro antígeno, por lo que el anticuerpo al que se une no corresponde con el anticuerpo a-SNAP-25₁₉₇ de la solicitud.

KCl) and stained with colloidal gold. Immunoblots were incubated with 5µg/ml of the affinity purified targeted antibodies. Goat anti-species IgG, coupled to HRP (Sigma) was used as the second antibody at a dilution of 1/2000. Antibody dilutions were made in 2.5% skimmed milk in PBST (PBS containing 0.05% v/v Tween 20), and incubated for 90min at 37°C. Protein bands were visualised with Sigma Fast DAB (diaminobenzidine) substrate system. Tris-tricine SDS-PAGE (16.5%) was performed as described by Schagger and von Jagow (1987) to analyse SNAP25₁₃₇₋₂₀₆ samples.

Por último el paso d) que consiste en detectar la presencia de un complejo anticuerpo-antígeno que incluye el anticuerpo a-SNAP-25 y el producto de escisión SNAP-25 que tiene una glutamina carboxilo terminal del enlace escindible del sitio de corte BoNT/A; es el único paso similar, al método en cuanto a que la detección puede realizarse por los métodos descritos en D1, mientras que la detección del anticuerpo anti -SNAP-25₁₉₇ no es divulgada ni sugerida.

Pedro Castillo Pineda & Asociados

ABOGADOS

De esta forma, me permito disentir respetuosamente del Sr Examinador, por cuanto el método divulgado no se asemeja siquiera en el método presentado por D1, más que en la forma de detectar anticuerpos, hecho conocido en la técnica y que no es el objeto de la presente solicitud.

En este caso, el técnico versado en la materia que partiera de D1, tendría que superar las barreras del estado de la técnica y proponer una forma de obtención del antígeno a partir de líneas celulares no divulgadas, obtención de los antígenos necesarios para el método – tampoco divulgados-, la estructura de dichos antígenos, la obtención de

anticuerpos basados en estos antígenos para finalmente proceder a la detección de un complejo antígeno anticuerpo que no había sido divulgado.

De esta forma, aunque todos los pasos reivindicados pueden ser llevados a cabo separadamente por un técnico en la materia, (hecho que corrobora que existe soporte en la descripción y suficiencia), **la secuencia de pasos y los componentes en el mismo no habían sido divulgados** y no había manera de que partiendo de las enseñanzas de D1 se obtuvieran los mismos resultados, ni mucho menos se derivara de forma obvia lo reclamado.

Por otra parte es importante aclarar que D1, a diferencia de la presente invención, no usa líneas celulares, ya que es un puro ensayo enzimático; D1 usa un substrato SNAP25 puro y recombinante, mientras que en presente invención el ensayo celular usa el SNAP25 contenido naturalmente en células neuronales; no prueba que los anticuerpos no tienen reacción cruzada con proteínas del lisado celular.

Ahora bien, existen diferencias profundas en la realización del método de D1 con relación al método de la solicitud, por lo que la resolución del problema técnico no obedece a una simple selección de metodologías y protocolos de un documento a otro

como si se tratara de obtener una mixtura conveniente de dos documentos de naturaleza diferente como al parecer lo ha interpretado del Examinador.

Si bien las técnicas pueden ser conocidas y fácilmente llevadas a cabo por un técnico medio versado en la materia, no era obvio la realización del método partiendo de líneas celulares susceptibles a intoxicación por BoNT/A, la obtención de productos de escisión SNAP-25₁₉₇ tal como se reivindica, y la obtención del complejo antígeno- anticuerpo para la detección, de la combinación de los dos documentos propuestos, en primera instancia porque el documento D2 no se refiere siquiera a resolver el problema de proveer un análisis de actividad de toxina bolulinica sencillo, confiable y validado **no basado en animales**, sino que en su lugar continúa experimentando en cultivos de

embriones de pollos comparándolos con los métodos obtenidos en ratón, alejando aún más al técnico versado hacia la obtención del método *in vitro* reclamado. (ver fragmento del D2 a continuación)

DISCUSSION

We have evaluated primary cultures from 4 regions of the chick nervous system (ventral spinal cord, sympathetic ganglia, DRG, and forebrain) for potential usefulness in the study of BoNT/A and the assay of BoNT/A antagonists. Approximately 50% SNAP-25 cleavage can be achieved in cells from each of these 4 regions of the nervous system with concentrations of BoNT/A at least as low as 1 to 10 nM within 3 h of exposure. This demonstrable sensitivity to the toxin combined with the relative ease and low cost of preparing any of these embryonic chick neuronal cultures makes them attractive model systems for the study and assay of BoNT and potential inhibitors of the toxin. The readily apparent inhibition of SNAP-25 cleavage that resulted from the addition of BoNT/A neutralizing antibodies further indicates the potential utility of the chick neuron model system for the assay of BoNT antagonists.

El técnico versado observará que la lectura de D2 no puede llegar a proponer un método similar al reclamado, y que la introducción de técnicas de D2 en D1 no es siquiera discutible ya que ninguno de los dos documentos intenta resolver el mismo problema técnico de la solicitud.

Para resumir observemos el siguiente cuadro:

CO 10-126-241	D1	D2
Un método de detectar actividad de BoNT/A,	Método	Método
Poner en contacto células de una línea celular establecida con una muestra que contiene una BoNT/A, en donde las células de la línea celular establecida son susceptibles a intoxicación por BoNT/A	No menciona	Agregar BoNT/A a una célula de gallina (pag 372)
Aislar de las células tratadas un componente SNAP-25 ₁₉₇ que tiene una glutamina carboxilo terminal en el enlace escindible del sitio de corte de BoNT/A,	No menciona, se aísla un octapéptido SNAP25 ₁₉₀₋₁₉₇ , y de 14 péptidos SNAP25 ₁₉₃₋₂₀₆ , con una cisteína en el sitio de corte (pág 93 segunda columna)	No menciona los componentes, Mención general: Aislar de la célula un componente SNAP-25 que incluye un producto de escisión
contactar el componente SNAP-25 ₁₉₇ con un anticuerpo a-SNAP-25 fijado a un soporte de fase sólida, en donde el anticuerpo a-SNAP-25 une un epítipo que comprende una glutamina carboxilo terminal en el enlace escindible del sitio de corte BoNT/A de un producto de escisión de SNAP-25, y el anticuerpo a-SNAP-25.	No menciona, Anticuerpos anti – SNAP-25 ₁₉₀₋₁₉₇ , (pag 94, primera columna)	No menciona, Mención general: Contactar el componente SNAP-25 con el anticuerpo monoclonal anti-SNAP-25

detectar la presencia de un complejo anticuerpo-antígeno que incluye el anticuerpo a-SNAP-25 y el producto de escisión SNAP-25 que tiene una glutamina carboxilo terminal del enlace escindible del sitio de corte BoNT/A;	Detectar la presencia del complejo con la muestra control (pag 98)	Detectar la presencia de complejo antígeno-anticuerpo (pág 372)
--	--	---

En consecuencia, no hay materia enseñada por D1 o D2 solos o en combinación que motive a la persona versada en la materia a:

1. Partir de los ensayos enzimáticos de D1 para llegar al método en líneas celulares de la solicitud
2. Modificar el ensayo de D1 incluyendo líneas celulares de gallina obtenidas a partir de embriones y/o ratones de D2 para obtener un producto de escisión SNAP-25₁₉₇, que tiene una glutamina carboxilo terminal en el enlace escindible del sitio de corte de BoNT/A,
3. Realizar dichos cambios con expectativa de éxito en tal manera que al contactar el componente SNAP-25₁₉₇ con un anticuerpo a-SNAP-25 fijado a un soporte de fase sólida, el anticuerpo a-SNAP-25 se una a un epítipo que comprende una glutamina carboxilo terminal en el enlace escindible del sitio de corte BoNT/A de un producto de escisión de SNAP-25₁₉₇.
4. Obtener un método más sencillo que el presentado en D1 y/o D2, confiable, y no basado en animales, aliviando la necesidad de experimentación animal y todas las desventajas, costos y preocupaciones éticas asociadas con este tipo de análisis.

Dado que al final, el método diagnóstico es llevado a cabo, el nivel inventivo de la solicitud debe evaluarse con relación a la simplicidad, confiabilidad y desarrollo de la metodología más consciente para la detección de BoNT/A. Tales ventajas que se

Pedro Castillo Pineda & Asociados

ABOGADOS

evidencian en la lectura de toda la solicitud, no pueden ser pasadas por alto de forma superficial, ya que son las aceptadas ahora mundialmente por las Agencias Reguladoras – incluida la de Colombia-, al haber sustituido los bioensayos para detección de BoNT/A por el presente método.

Esta solicitud fue concedida en los Estados Unidos bajo en No. 8.198.034 e igualmente la patente Europea No. 09 719.709.9.

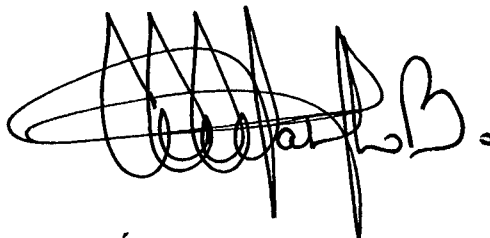
Al presente escrito debe incorporarse además la respuesta al oficio 399 notificado también en este asunto, redactado por la doctora Ester Fernández-Salas Co-inventora en la presente invención. Este documento apenas recibió una respuesta de dos párrafos en el oficio 2014.

Por ultimo adjunto el correo electrónico de fecha 22 de mayo del año en curso suscrito por el señor Kenton Abel, Ph. D., abogado de patente Allergan, Inc.

Los solicitantes, en atención a la respuesta al oficio 399 y a los argumentos anteriores comedidamente piden que se entienda como superada la objeción de nivel inventivo de la presente solicitud de patente.

En los términos anteriores al requerimiento del oficio 2014.

Atentamente,



JERÓNIMO CASTILLO BONILLA
C.C. 79.462.057 Bogotá
T.P 104167 C.S. Judicatura

De: Abel_Kenton [mailto:Abel_Kenton@Allergan.com]

Enviado el: jueves, 22 de mayo de 2014 05:40 p.m.

Para: alvaro@pcastillopineda.com

CC: Kang_Dana; Cueto_Susan

Asunto: RE: RE: Colombian Patent Application No. 10-126241 - Allergan Docket No. 18383CO PCT (NTB) - Our Ref: T824

Hello Alvaro,

Attached is the allowed European patent. Please amend the claims to those of the granted EP case. It does indeed appear there is a significant difference in Colombian patent law and US or European patent law.

I am a bit surprised that the Examiner has rejected the claims as lacking inventive step. Many millions of dollars have been spent by multiple groups and companies over the past 30 years in an attempt to replace the mouse LD50 test. Allergan has been the only successful company to date, with this application disclosing how to actually achieve the result. The authors of D1 tried and failed, so if it was obvious for one of skill in the art, one would have expected the authors of D1 to have succeeded. The antibodies disclosed in the prior art bind to both full length SNAP25 as well as cleaved SNAP25. Simply put, the prior art attempts to replace the mouse LD50 assay failed, and continue to fail to this day. I am truly puzzled that these continued failings somehow still make the present solution lack inventiveness. (If the present invention is not patentable in Columbia, I am not sure if anything in the area of biotechnology will qualify. This is one of the most amazing scientific advances ever on my patent docket.)

If it is absolutely necessary to include the CDRs in order to claim an antibody, feel free to include the sequences listed in claims 9, 10 and 11 of the allowed EP case (PDF page 211).

As far as responding, feel free to make any other changes necessary in order to respond to the Examiner.

Please put together your best arguments and file a response.

Thank you,
Kenton

Kenton Abel, Ph.D.
Patent Attorney
Allergan, Inc.
2525 Dupont Drive
Irvine, CA 92612 (USA)
Office: 714-246-2842
email: Abel_Kenton@Allergan.com

NOTICE: This email may contain material that is confidential, privileged and/or attorney work product and is for the sole use of the intended recipient. Any review, reliance or distribution by others or forwarding without express permission is strictly prohibited. If you are not the intended recipient, please contact the sender and delete all copies.

Hola Álvaro,

Como anexo encontrará la Patente Europea aceptada. Sírvase corregir las reivindicaciones adaptándolas al caso de la EP otorgada. Efectivamente es evidente que existe una diferencia significativa en la Ley de Patentes de Colombia y la Ley de Patentes de los Estados Unidos y Europa.

Estoy un poco sorprendido de que el Examinador haya rechazado las reivindicaciones como carentes de actividad inventiva. Se han invertido muchos millones de dólares por múltiples grupos y compañías durante los últimos 30 años en un intento por reemplazar el análisis LD₅₀ en ratón. Allergan ha sido la única compañía exitosa hasta la fecha, con esta solicitud que divulga cómo lograr efectivamente el resultado. Los autores de D1 lo intentaron y fracasaron, de manera que si era obvio para una persona experta en el arte, se habría esperado que los autores de D1 hubieran acertado. Los anticuerpos divulgados en el arte previo se unen tanto a la SNAP25 de longitud total como a la SNAP25 escindida. En pocas palabras, los intentos del arte previo de reemplazar el análisis LD₅₀ en ratón fallaron, y continúan fracasando hasta la fecha. En verdad me intriga que estos fallos continuos de alguna manera hagan aún que la presente solución carezca de capacidad inventiva. (Si la presente invención no es patentable en Colombia, dudo mucho de que pueda calificar alguna cosa en el área de la biotecnología. Este es uno de los avances científicos más asombrosos jamás vistos en mi registro de patentes.)

Si es absolutamente necesario incluir la CDRs con el fin de reivindicar un anticuerpo, no dude en incluir las secuencias listadas en las reivindicaciones 9, 10 y 11 del caso de la EP otorgada (PDF página 211).

En lo que respecta a la respuesta, siéntase en libertad de hacer cualesquiera otros cambios necesarios con el fin de responder al Examinador.

Sírvase compilar sus mejores argumentos y presentar una respuesta.

Gracias,
Kenton

Kenton Abel, Ph.D.
Patent Attorney
Allergan, Inc.
2525 Dupont Drive
Irvine, CA 92612 (USA)
Office: 714-246-2842
email: Abel_Kenton@Allergan.com

Reivindicaciones Modificadas.

1. Un método de detectar actividad BoNT/A, ~~método~~ que comprende los pasos de:
 - a. Poner en contacto células de una línea celular establecida con una muestra que contiene una BoNT/A, en donde las células de la línea celular establecida son susceptibles a intoxicación BoNT/A en 500 pM o menos de una BoNT/A.
 - b. aislar de las células tratadas un componente SNAP-25 que incluye un producto de escisión SNAP-25 que tiene una glutamina carboxilo terminal en el enlace escindible del sitio de corte de BoNT/A y en donde el producto de escisión SNAP-25 es SNAP-25₁₉₇;
 - c. contactar el componente SNAP-25₁₉₇ con un anticuerpo anti-SNAP-25 fijado a un soporte de fase sólida,

en donde el anticuerpo a-SNAP-25 une un epítipo que comprende una glutamina carboxilo terminal en el enlace escindible del sitio de corte BoNT/A de un producto de escisión de SNAP-25, y el anticuerpo a-SNAP-25 tiene una constante de velocidad de asociación para un epítipo de una SNAP-25 que no incluye una glutamina de término carboxilo del enlace escindible del sitio de corte BoNT/A de un producto de escisión SNAP-25 de menos de $1 \times 10^1 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$; Y el anticuerpo a-SNAP-25 tiene una constante de disociación en equilibrio para el epítipo de menos de 0.450 nM;
 - d. detectar la presencia de un complejo anticuerpo-antígeno que incluye el anticuerpo a-SNAP-25 y el producto de escisión SNAP-25₁₉₇ que tiene una glutamina carboxilo terminal del enlace escindible del sitio de corte BoNT/A;

en donde la detección por el complejo anticuerpo-antígeno es indicativa de actividad BoNT/A.

2. El método de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo comprende:
 - a. Una región variable de cadena pesada que incluye las CDRs: SEQ ID NO: 95, SEQ 10 NO: 99, SEQ 10 NO: 101.
 - b. Una región variable de cadena ligera que incluye las CDRs: SEQ ID NO: 103, SEQ 10 NO:108, SEQ 10 NO: 113.
3. El método de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo comprende:
 - a. Una región variable de cadena pesada que incluye las CDRs: SEQ ID NO: 93, SEQ 10 NO: 96, SEQ 10 NO: 100
 - b. Una región variable de cadena ligera que incluye las CDRs: SEQ ID NO: 105, SEQ 10 NO:110, SEQ 10 NO: 115.
4. El método de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo comprende:
 - a. Una región variable de cadena pesada que incluye las CDRs: SEQ ID NO: 94, SEQ 10 NO: 98, SEQ 10 NO: 102
 - b. Una región variable de cadena ligera que incluye las CDRs: SEQ ID NO: 106, SEQ 10 NO: 111, SEQ 10 NO: 116.
5. El método de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo comprende:

- c. aislar de las células tratadas un componente SNAP-25 que incluye un producto de escisión SNAP-25 que tiene una glutamina de término carboxilo del enlace escindible del sitio de corte BoNT/A; y en donde el producto de escisión SNAP-25 es SNAP-25₁₉₇;
- d. contactar el componente SNAP-25₁₉₇ con un anticuerpo a-SNAP-25 fijado a un soporte de fase sólida,

en donde el anticuerpo a-SNAP-25 une un epítipo que incluye una glutamina de término carboxilo del enlace escindible del sitio de corte BoNT/A de un producto de escisión SNAP-25, el anticuerpo a-SNAP-25 tiene una constante de velocidad de asociación para un epítipo de una SNAP-25 que no incluye una glutamina de término carboxilo del enlace escindible del sitio de corte BoNT/A de un producto de escisión SNAP-25 de menos de $1 \times 10^1 \text{ M}^{-1} \text{ S}^{-1}$; y el anticuerpo a-SNAP-25 tiene una constante de disociación de equilibrio para el epítipo de menos de 0.450 nM;
- e. detectar la presencia de un complejo anticuerpo-antígeno que incluye el anticuerpo a-SNAP-25 y el producto de escisión SNAP-25₁₉₇ que tiene una glutamina de termino carboxilo del enlace escindible del sitio de corte BoNT/A;
- f. repetir los pasos b-e con una muestra de control negativo en lugar de una muestra de prueba, comprendiendo la muestra de control negativo una BoNT/A y un suero conocido por no contener anticuerpos a-BoNT/A neutralizantes; y
- g. comparar la cantidad del complejo anticuerpo-antígeno detectado en el paso e con la cantidad del complejo anticuerpo-antígeno detectado en el paso f,

- a. Una región variable de cadena pesada que incluye las CDRs: SEQ ID NO: 93, SEQ 10 NO: 97, SEQ 10 NO: 100
 - b. Una región variable de cadena ligera que incluye las CDRs: SEQ ID NO: 106, SEQ 10 NO: 111, SEQ 10 NO: 116.
6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la presencia de un complejo anticuerpo-antígeno se detecta usando un ELISA sándwich.
7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la muestra comprende como máximo 100 pM de una BoNT/A
8. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la célula de una línea celular establecida es susceptible a intoxicación BoNT/A en 100 pM o menos de una BoNT/A.
9. Un método in-vitro de determinar inmuno-resistencia a BoNT/A en un mamífero que comprende los pasos de:
 - a. agregar una BoNT/A a una muestra de prueba obtenida de un mamífero que se está examinando en cuanto a la presencia o ausencia de anticuerpos neutralizantes a-BoNT/A;
 - b. tratar una célula de una línea celular establecida con la muestra de prueba en donde la célula de una línea celular establecida es susceptible a intoxicación BoNT/A, y donde dicha línea celular es seleccionada del grupo que consiste de la línea celular SIMa, Neuro-2a, N18, LA1-55n, PC12 y SH-SY5Y,

en donde la detección de una cantidad inferior del complejo anticuerpo-antígeno detectado en el paso e, relativa a la cantidad del complejo anticuerpo-antígeno detectado en paso f es indicativa de la presencia anticuerpos a-BoNT/A neutralizantes.