



No. 11-133166-00007-0000

Fecha: 2013-05-29 16:28:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Dirección de Nuevas Creaciones

E. S. D.

Ref: EXPEDIENTE No. 11-133166

Solicitud de patente a nombre de
ALLERGAN, INC.

Me refiero al Oficio No. 326 que contiene el examen de fondo de la solicitud de patente indicada en la referencia, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Los solicitantes para responder al requerimiento desean dividir en cuatro partes su respuesta así:

1. Presentar el problema y los objetivos de la invención de forma clara con énfasis en obtener líneas clonales (Observación del examen a las reivindicaciones).
2. Explicación de cómo se obtienen las líneas clonales con excepcional susceptibilidad a BONT/A, refiriéndose a los ejemplos de la solicitud y otros datos; (Observación relativa al acceso del depósito de la línea celular).
3. Diferenciación con el documento EP 1718756 A4 (1) y cambios en la reivindicación 1 para hacer esta diferenciación más clara.
4. Explicación de que los métodos de la Revista cubana del Instituto de Medicina Tropical (D2), no son métodos usados en la presente solicitud y por lo tanto D2 no afecta el nivel inventivo.

Sobre lo anterior, se expone la respuesta así:

1. La presente solicitud de patente describe células inmortales clonales que poseen una susceptibilidad excepcional a la toxina botulínica de tipo A (BoNT/A) y que pueden ser utilizadas en ensayos celulares simples, confiables, validados y aceptables por las agencias reguladoras.

Tal y como se describe en el Ejemplo 1 (página 169, línea 14) “Durante la caracterización de la línea celular SiMa, se descubrió que las células que comprenden esta línea celular establecida comprenden al menos cinco fenotipos celulares diferentes. Para determinar si alguno de estos tipos celulares fenotípicamente diferentes era responsable de la susceptibilidad de esta línea celular a la intoxicación por BoNT/A, se llevaron adelante dos análisis diferentes de dilución limitada para obtener aislados de colonia simple para cada tipo celular fenotípicamente diferente.” Es normal que líneas celulares derivadas de tumores primarios, como es el caso de SiMa (neuroblastoma), sean heterogéneas y contengan diferentes poblaciones celulares. Muchas veces, estas poblaciones responden de manera diferente a medicamentos, hormonas, ligandos, etc. y en nuestro caso presentan sensibilidades diferentes al tratamiento con BoNT/A. Es también importante reconocer que cuando líneas celulares establecidas heterogéneas se cultivan durante tiempo (subcultivos), las poblaciones que crecen más rápidamente pueden alcanzar la mayoría en el cultivo y en consecuencia los resultados del ensayo celular serían diferentes entre los subcultivos celulares iniciales y los más tardíos. Es para evitar estos problemas con ensayos celulares que es necesario utilizar líneas celulares establecidas clonales cuando se necesitan ensayos robustos que puedan ser validados.

2. La solicitud de patente presentada describe claramente como las líneas celulares clonales con susceptibilidad excepcional a la BoNT/A fueron derivadas y más importante, como fueron identificadas de entre los clones obtenidos. El Ejemplo 1 (página 170) explica claramente y en detalle cómo obtener clones a partir de la línea celular inmortal heterogénea SiMa (DSMZ ACC 164) que se puede comprar en el banco celular alemán (<http://www.dsmz.de/catalogues/details/culture/ACC-164.htm>). Ejemplo 1 describe como realizar una dilución limitada para obtener colonias aisladas derivadas de una única célula en cada pocillo, para aislar los diferentes fenotipos que existen en la línea SiMa madre. Se explica también como conducir la expansión de estas nuevas líneas celulares y como mantenerlas en cultivos. De los aislados de colonias, se seleccionaron líneas celulares clonales basados en criterios de viabilidad y crecimiento y se expandieron para llevar adelante procedimientos de análisis posteriores. Con la información detallada en la solicitud, una persona del oficio normalmente versada en la materia no tendría problema en derivar dichas líneas celulares clonales a partir de la línea SiMa original.

La identificación de las líneas celulares susceptibles a BoNT/A es la parte más importante y crítica del proceso. Ejemplo 1 (página 172) describe en detalle los dos procedimientos usados para identificar las mejores líneas celulares: viabilidad celular y sensibilidad a BoNT/A. Para tener un ensayo robusto, las líneas con viabilidad comprometida deben ser eliminadas. Ejemplo 1 (página 173) describe el método usado para determinar las líneas susceptibles a BoNT/A detallando el medio utilizado para cultivar y diferenciar las células, y como proceder con los tratamientos de BoNT/A. También describe en detalle como analizar la respuesta de las nuevas líneas celulares clonales midiendo la cantidad de SNAP25(197) producido tras el tratamiento con toxina. La Tabla 1 (página 178) contiene los resultados obtenidos con los 18 clones en los

ensayos de viabilidad y susceptibilidad a toxina y, junto con el texto, explica cómo identificar los mejores clones para el ensayo celular. De los 18 clones, solo 8 permanecieron viables tras varios subcultivos, y estos fueron sometidos a análisis con ensayos de dosis-respuesta para diferenciarlos entre ellos y con la línea celular materna SiMa (página 180). Los resultados se presentan en la Tabla 2 (página 183) y el texto que acompaña que explica detalladamente cómo obtener las curvas dosis-respuesta, como analizar los datos, y como comparar las líneas celulares clonales en términos de EC_{50} y de señal máxima. Este tipo de ensayos también se repitió con el producto BOTOX® (página 187) y los resultados se presentan en la Tabla 3 confirmando cuales son las mejores líneas clonales para desarrollar un ensayo celular capaz de medir la actividad de BoNT/A en BOTOX®. Con la información detallada en la solicitud, una persona del oficio normalmente versada en la materia no tendría problema en identificar las líneas celulares clonales con susceptibilidad a la BoNT/A y con buena viabilidad.

Además de explicar clara y detalladamente cómo obtener e identificar estas líneas celulares clonales, la solicitud también contiene información de cómo caracterizar dichas líneas mediante perfiles de expresión genética (Ejemplo III, pagina 194; ejemplo IV, pagina 202; ejemplo V, página 221).

A lo anterior, debe agregarse que el artículo 29 de la Decisión 486 establece que “cuando la invención se refiere 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”.

Con la información y métodos detallados en la solicitud y aquí ampliados, una persona normalmente versada en la materia, no tendría problema en identificar las líneas celulares clonales que describe esta patente.

3. Hay diferencias claras entre esta solicitud y la patente citada en la referencia D1 (EP 1718756 A4, "Botulinum toxin screening assays". En primer lugar, la patente D1 no habla de células clonales derivadas de la línea materna SiMa, ni caracteriza las células obtenidas en cuanto a perfiles de expresión genética. En las reivindicaciones de la presente solicitud de patente no se mencionan células que expresan exógenos FGFR3, pero para clarificar este punto creemos adecuado modificar la reivindicación 1 de la siguiente forma:

1. Una línea celular clonal establecida que comprende células susceptibles de intoxicación por una BoNT/A, donde las células presentan una diferencia de al menos 1.5 veces en los niveles de expresión genética de tres o más genes, en comparación con los niveles de expresión de estos genes en células de la línea celular SiMa original DSMZ ACC 164 y donde los niveles de expresión genética se seleccionan del grupo de ADAMTS9, ASCL1, BASP1, DOK5, DPYD, GNB4, GNG11, GTSF1, MAOA, MINA, MSN, PEG3, PLK2, PRSS12, RNF182, SLC44A5, SPARC, TFPI2 y TPTE y donde la línea celular clonal no ha sido transfectada con exógeno FGFR3 y comprende células susceptibles de intoxicación por BoNT/A en alrededor de 100 pM o menos de una BoNT/A.

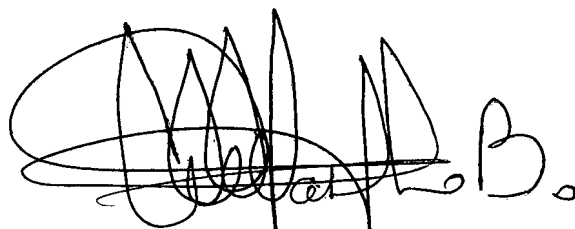
Creemos firmemente que esta modificación distingue aún más claramente la presente solicitud de la patente citada en D1.

4. En cuanto al artículo citado en D2 "Obtención y caracterización de una línea celular diploide de riñón humano" las diferencias son también muy claras. En primer lugar, los autores del artículo obtienen células primarias a partir de un cultivo de riñón fetal humano normal. Su objetivo es conseguir una línea celular inmortalizada a partir de subcultivos, esperando que las células adquieran inmortalidad de manera espontánea. Los autores no clonan esta supuesta línea celular por lo tanto, en principio, podemos considerarla

como heterogénea. Los autores del artículo no describen ninguno de los métodos especificados en la presente solicitud (Ejemplo I) para derivar líneas clonales con excepcional susceptibilidad a la toxina botulínica a partir de una línea ya inmortal establecida. D2 claramente no divulga los métodos usados en la presente solicitud. En consecuencia podemos concluir definitivamente que los métodos utilizados en D2 son diferentes de los métodos utilizados en la presente solicitud y por lo tanto una persona del oficio normalmente versada en la materia no usaría ninguno de los métodos de D2 para generar líneas celulares clonales que puedan ser utilizadas en ensayos de BoNT/A.

En los términos anteriores doy respuesta al requerimiento del Oficio 326 Notificado en esta solicitud.

Atentamente,



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

7

Se reivindica lo siguiente:

1. Una línea celular clonal establecida que comprende células susceptibles de intoxicación por una BoNT/A,

donde las células presentan una diferencia de 1.5 veces en los niveles de expresión genética de tres o más genes, en comparación con los niveles de expresión de estos genes en células de la línea celular SiMa original DSMZ ACC 164 y

donde los niveles de expresión genética se seleccionan del grupo de ADAMTS9, ASCLI, BASPI, DOK5, DPYD, GNB4, GNGII, GTSFI, MAOA, MINA, MSN, PEG3, PLK2, PRSS12, RNF182, SLC44A5, 15 SPARC, TFPI2 y TPTE y

donde la línea celular clonal no ha sido transfectada con exógeno FGFR3 y comprende células susceptibles de intoxicación por BoNT/A en alrededor de 100 pM o menos de una BoNT/A.

2. La línea celular clonal establecida de la Reivindicación 1, donde las células presentan una diferencia de 2.0 veces en los niveles de expresión genética de uno o más genes en comparación con los niveles de expresión de estos genes en células de la línea celular SiMa original DSMZ ACC 164, una diferencia de 3.0 veces en los niveles de expresión genética de uno o más genes en comparación con los niveles de expresión de estos genes en células de la línea celular SiMa original DSMZ ACC 164 o una diferencia de 4.0 veces en los niveles de expresión genética de uno o más genes en comparación con los niveles de expresión de estos genes en células de la línea celular SiMa original DSMZ ACC 164.
- 7

3. La línea celular clonal establecida de la Reivindicación 1, donde los niveles de expresión genética se miden antes de la diferenciación de la célula o después de la diferenciación de la célula.

4. La línea celular clonal establecida de la Reivindicación 1, donde la célula de una línea celular clonal presenta alrededor de 100 pM o menos de una BoNT/A en al menos 5 o más pasajes celulares.