

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Ref.

EXPEDIENTE

NC2021/0016588

SOLICITANTE

EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.

SOLICITUD DE PATENTE EN FASE NACIONAL (PCT).

RESPUESTA A REQUERIMIENTO

El suscrito GERMAN A. CUBILLOS MENDOZA, abogado en ejercicio, con C.C. N° 19'397.479 de Bogotá y T.P. N°38.422 del C.S. de la J. actuando en mi calidad de apoderado de la sociedad Eisai R&D Management Co., Ltd., por el presente, doy respuesta a su Oficio N°12307 del 12 de Julio de 2024 en los siguientes términos:

Objeciones del Despacho

1. **“3. Reivindicaciones relativas a un uso”** (Art 14 D 486 de 2000)”

Cancelo la reivindicación 19 del capítulo reivindicatorio.

2. **“4.1.Titulo”**

El título de la invención quedará así: “ANTICUERPO ANTI-EPHA4 HUMANIZADO Y COMPOSICIONES QUE LO COMPRENDEN”

3. **“4.2. Reivindicaciones”**

3.1. Ese Despacho afirma que: *“La reivindicación 1 no es clara, porque enuncia que el anticuerpo comprende una cadena pesada y ligera pero no define en términos estructurales estas, es decir especificar en que secuencias consisten;”*

3.1.2. Atendiendo a sus recomendaciones, hemos eliminado de la nueva reivindicación 1, el escrito *“en el que el anticuerpo anti-EphA4 comprende cadenas pesada y ligera”*.

3.2. Ese Despacho afirma que *“Las reivindicaciones 1 y 12 carecen de concisión, porque reclaman un anticuerpo anti-EphA4 en más de una reivindicación independiente. Se recomienda presentar solo una reivindicación independiente por categoría inventiva de producto, incluyendo las modalidades particulares en reivindicaciones dependientes.”*

3.2.1. La nueva reivindicación 10, (anterior reivindicación 12), se ha modificado de manera que se vuelva una reivindicación dependiente de la nueva reivindicación 1,

3.2.2. Respetuosamente consideramos que la nueva reivindicación 10, (anterior reivindicación 12) que comprende la cadena pesada como se establece en la SEQ ID NO 59 y la cadena ligera como se establece en la SEQ ID NO 60, resulta ser una modalidad particular de la invención.

3.2.3. La reivindicación 1 por su parte define de manera concreta las características técnicas esenciales del anticuerpo reclamado, es decir establece las secuencias de las CDRs que definen el anticuerpo de la invención y lo diferencian del estado de la técnica.

3.2.4 De igual manera me permito manifestar al Examinador(a) sobre el hecho de que realizar modificaciones en las regiones marco es una alternativa plenamente conocida para la persona normalmente versada en la materia, quien estaría en capacidad de comprender fácilmente el alcance de la nueva reivindicación 10.

3.2.5. Por otra parte considero que el solicitante está en pleno derecho de buscar protección de la totalidad de su concepto inventivo con el fin de evitar que terceros puedan sacar provecho del mismo, por lo que resulta indispensable proteger también aquellas variantes que puedan ser obtenidas por modificaciones sencillas que puedan llevarse a cabo por medio de técnicas bien conocidas en la técnica actual.

4. Afirma ese Despacho: *“Las reivindicaciones 3 y 4 no son claras porque pretenden definir el anticuerpo por resultados a alcanzar (...)”*

4.1. Canelo las reivindicaciones 3 y 4.

5. Afirma ese Despacho que *“La reivindicación 16 no es clara, porque no define la línea celular a la que pertenece la célula huésped y dado el amplio alcance, podría incluso comprender células totipotenciales capaces de generar un organismo completo. Se sugiere restringir las líneas celulares sustentadas en la descripción.”*

“En consecuencia es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.”

5.1. Frente a la supuesta falta de claridad de la nueva reivindicación 14 (anterior reivindicación 16), respetuosamente, consideramos que un inventor está en su derecho

de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de este, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad.

5.2. Es decir, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud.

5.3. Así, para el presente caso, el concepto inventivo abarca los anticuerpos de la invención en cualquier modalidad que los contenga (ácidos nucleicos que codifiquen los anticuerpos reclamados, vectores de clonación o de expresión y células huésped), por lo que la patentabilidad de estas reivindicaciones recae únicamente en la novedad y nivel inventivo de los anticuerpos que se encuentran en las modalidades de invención, más no en los ácidos nucleicos, vectores, células huésped y composiciones como tal, y mucho menos en los ingredientes específicos que puedan contener dichas composiciones.

5.4. De esta forma, la persona medianamente versada en la materia se encuentra en total capacidad de desarrollar una secuencia de ácido nucleico que codifique el anticuerpo de la presente invención, mediante la definición de los codones necesarios para la obtención de cada uno de los aminoácidos de las secuencias de la presente invención y su posterior síntesis con métodos comunes del estado de la técnica.

5.5. Así mismo, esta persona estaría en total capacidad de diseñar y producir dicho ácido nucleico en un vector conocido en el estado de la técnica, y reconocería las posibles células huésped para producir el anticuerpo reclamado.

5.6. Es decir, la nueva Reivindicación 14 de la presente invención, es clara para la persona medianamente versada en la materia, pues esta persona utilizaría sin ningún problema los conocimientos comunes de la técnica para obtener el anticuerpo reclamado, bien sea mediante su síntesis directa o mediante el uso de ácidos nucleicos, vectores, o células huésped, e igualmente entendería que estas modalidades se caracterizan porque se traducen, finalmente, en los anticuerpos de la presente invención.

5.7. Por lo expuesto anteriormente, considero que los ácidos nucleicos aislados que codifican para dichos anticuerpos, los vectores de clonación o expresión que comprenden dichos ácidos nucleicos, cualquier célula huésped que comprenda dichos vectores de clonación o expresión y composiciones de la nueva Reivindicación 14, se encuentran debidamente caracterizados, y su alcance se puede determinar de manera clara, por lo que considero superada la objeción del Examinador.

6. Dibujos

Estoy presentando las Figuras debidamente numeradas y referenciadas, correspondientes a 01-03 (Figura 16), 01-05(Figura 12), 01-08(Figura 21), 01-09(Figura 22), 01-10(Figura 23) y 01-24(Figura 8).

7. “Nivel Inventivo”.

7.1 Afirma ese Despacho:

“La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo anti-EphA4 divulgado en D1, consiste en las secuencias de aminoácidos de las CDR’s, reclamadas para la región variable de cadena pesada y ligera del anticuerpo anti-EphA4.”

“No hay evidencia de que el incluir específicamente las secuencias reclamadas para las CDR’s, proporcione un anticuerpo que se una a EphA4, con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que anticuerpos monoclonales completamente humanos que se unan a EphA4 (Resumen, Reiv.1, Figs. 4 y 5), que exhiben actividad efectiva de bloqueo de la interacción efrina A1/EphA4 (Fig.6) ya habían sido previstos en dicho documento.”

“Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el anticuerpo anti-EphA4 conocido en D1 con el fin de proporcionar otro anticuerpo anti-EphA4 alternativo?”

“Sin embargo, el incluir metodologías para identificar y producir anticuerpos y fragmentos de estos ya está divulgado en D1(Pág.18, Párrs. [0173] –[0174]) que se refiere al diseño de anticuerpos específicos que se unen a EphA4, así como un método para detectar efrina EphA4 en una muestra biológica (Reiv.18, Pág.30, Párr.[0281], Ejemplos.4, 5 y 8), para estudiar el efecto del anticuerpo en la inhibición de la unión entre EphA4 y efrina.”

“En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a aplicar las metodologías de diseño de anticuerpos anti-EphA4 de D1 para identificar anticuerpos alternativos a los allí divulgados, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.”

“Adicionalmente, D1 menciona que el anticuerpo anti-EphA4 es completamente humano (Resumen, Reiv. 1, Figs. 4 y 5), y que exhibe una actividad efectiva bloqueando la interacción efrina A1/Epha4 (Fig 6), la invención de D1 también abarca varios anticuerpos monoclonales anti-Epha4 completamente humanos con distintas actividades, donde las IgG1 m101, m105 y m119 reconocen específicamente el dominio de unión al ligando de EphA4 (Pág.14, Párr.[0136], Pág 17, Párr. [0165], igualmente divulga los ácidos nucleicos que codifican las secuencias de aminoácidos de los dominios variables de cadena pesada y ligera del anticuerpo anti-EphA4 (Pág. 21, Párrs. [0201] – [0202], las células hospederas, vectores, y cultivo de estas (Pág. 14, Párr. [0135], Pág. 21, Párr. [0204]). ”

7.1.1 Contrario a lo afirmado por el Examinador, como se puede observar a partir de la descripción de la presente solicitud, el Anticuerpo B tiene secuencias de CDR definidas en la nueva reivindicación 1, y es un anticuerpo ejemplar de la invención reivindicada.

7.1.2. La presente descripción demuestra claramente que el Anticuerpo B tiene una actividad de mejora de la escisión de EphA4 (véase Ejemplo 3 (Figura 13) y Ejemplo 11 (Figura 21)).

Por otro lado, de la lectura del Ejemplo 8 de D1, queda claro que el anticuerpo de D1 no tiene actividades de mejora de la escisión de EphA4.

7.1.3. En el ejemplo 3 de la presente solicitud, las neuronas del hipocampo de rata fueron tratadas con el anticuerpo de la presente solicitud (etiquetado como "Anticuerpo B" o IgG a 2, 6,7 o 20 nM.

7.1.4. La transferencia de tipo Western generada a partir de esta muestra (Figura 13) revela una clara reducción de EphA4 de longitud completa en neuronas del hipocampo de rata tratadas con el anticuerpo de la presente solicitud, en comparación con la IgG de control.

7.1.5. Esta disminución en EphA4 de longitud completa fue acompañada por un aumento en la intensidad de la señal del fragmento C-terminal de EphA4, lo que indica que esta reducción en EphA4 de longitud completa se debe a la escisión de EphA4 inducida por el anticuerpo.

7.1.6. Esta reducción de EphA4 inducida por el anticuerpo se puede observar a concentraciones por debajo de las utilizadas en D1, por ejemplo, en células tratadas con 20 nM del Anticuerpo B, una marcada reducción en la señal de la banda EphA4 de longitud completa y un aumento del fragmento C-terminal de EPHA4 en comparación con las células tratadas con la IgG de control.

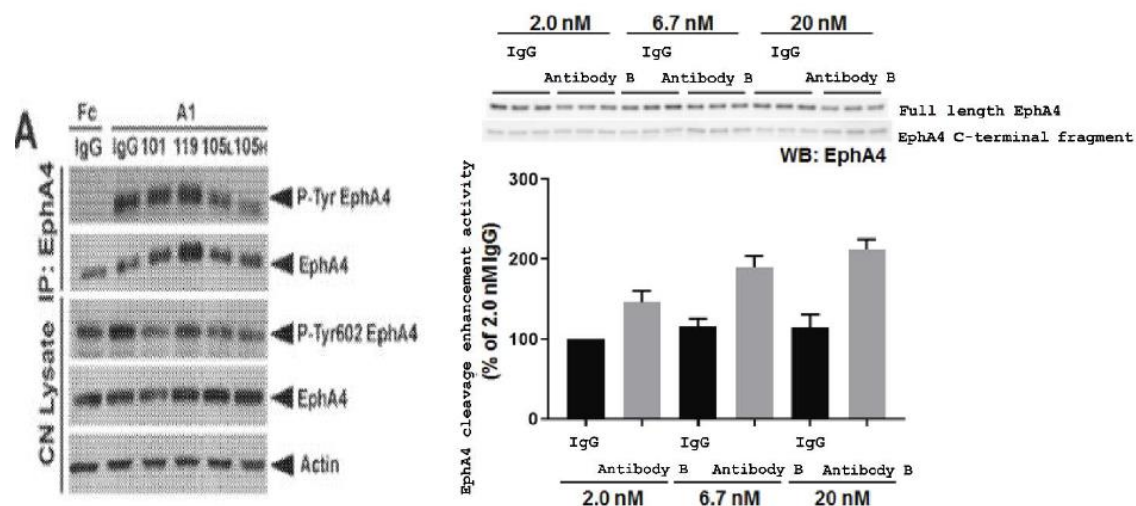
7.1.7. En el ejemplo 8 de D1, las neuronas corticales fueron tratadas con una IgG de control y los anticuerpos anti-EphA4 m101, m105 y m119 a una concentración de 5 µg/ml y una condición en la que se agregó m105 a 2 µg/ml (etiquetado como m105I), correspondiente a una molaridad de 33.3 nM o 13.3 nM respectivamente (calculada para una IgG con 150,000 g/mol).

7.1.8. La Figura 10A de D1 (reproducida a continuación) muestra la transferencia de tipo Western generada a partir de los lisados celulares (etiquetados como lisados CN) y generada después de que la proteína EphA4 se inmuno-precipitó con un anticuerpo EphA4 (IP etiquetado: EphA4).

7.1.9. Aunque m105 pudo atenuar la activación de EphA4 (como se muestra por una reducción de la fosforilación de EphA4 inducida por Efrina), ni para m101, ni para m105, ni para m119 es un cambio de señal para EPHA4 observado en la transferencia de tipo

Western en comparación con la IgG de control en el lisado CN (ver Fig. 10 A, reproducida a continuación).

7.1.10. Esto sugiere que la administración de m101, m105 y m119 puede no estar acompañada de una disminución en EphA4 de longitud completa en las células.



7.1.11. Por otra parte, D1 no enseña ni sugiere que el anticuerpo descrito en el mismo tenga la actividad de mejora de la escisión de EphA4.

7.1.12. Más importante aún, en la fecha de prioridad de la presente solicitud, la persona versada en la técnica nunca ha reconocido si existe un anticuerpo que tenga dicha actividad de mejora de la escisión de EphA4 y, por lo tanto, que un anticuerpo como el de la presente invención podría realmente obtenerse.

7.1.13. En consecuencia, el anticuerpo reivindicado no podría haber sido fácilmente concebido por un experto en la materia, y el efecto de la invención reivindicada es notable más allá de las expectativas del experto en la materia.

7.1.14. Como quiera que para la fecha de prioridad de la presente invención, la actividad de mejora de la escisión de EphA4 de un anticuerpo, era desconocida, habría sido extremadamente difícil obtener el anticuerpo que tuviera la mejora de la escisión de EphA4.

7.2. Afirma ese Despacho:

“Las reivindicaciones dependientes 2 a 11 y 14 a 18 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel

inventivo al anticuerpo anti-EphA4 de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.”

7.2.1. Puesto que la nueva reivindicación 1 del nuevo capítulo reivindicatorio es inventiva lo son también las nuevas reivindicaciones 2 a 9 dependientes (anteriores reivindicaciones 2 a 11) y las nuevas reivindicaciones 12 a 16 (anteriores reivindicaciones 14 a 18)

7.3. Afirma ese Despacho:

“ La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 12 y el anticuerpo anti-EphA4 divulgado en D1, consiste en las secuencias de aminoácidos de las cadenas pesada y ligera del anticuerpo anti-EphA4.”

“No hay evidencia de que el incluir específicamente las secuencias reclamadas para las cadenas pesada y ligera, proporcione un anticuerpo que se una a EphA4, con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que anticuerpos monoclonales completamente humanos que se unan a EphA4 (Resumen, Reiv.1, Figs. 4 y 5), que exhiben actividad efectiva de bloqueo de la interacción efrina A1/EphA4 (Fig.6) ya habían sido previstos en dicho documento.”

“Por lo tanto ,el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el anticuerpo anti-EphA4 conocido en D1 con el fin de proporcionar otro anticuerpo anti-EphA4 alternativo?”

“Sin embargo, el incluir metodologías para identificar y producir anticuerpos y fragmentos de estos y por consiguiente modificar la estructura del anticuerpo en la secuencia de sus cadenas pesadas y ligeras ya está divulgado en D1(Pág.18, Párrs.[0173] –[0174]) que se refiere al diseño de anticuerpos específicos que se unen a EphA4, así como un método para detectar efrina EphA4 en una muestra biológica (Reiv.18, Pág.30, Párr.[0281], Ejemplos.4, 5 y 8), para estudiar el efecto del anticuerpo en la inhibición de la unión entre EphA4 y efrina.”

“En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a aplicar las metodologías de diseño de anticuerpos anti-EphA4 de D1 para identificar anticuerpos alternativos a los allí divulgados, para así llegar al objeto de la reivindicación 12. Por lo cual se considera obvia.”

“Adicionalmente, D1 menciona los ácidos nucleicos que codifican las secuencias de aminoácidos de los dominios variables de cadena pesada y ligera del anticuerpo anti-EphA4 (Pág. 21, Párrs. [0201] – [0202], las células hospederas, vectores, y cultivo de estas (Pág. 14, Párr. [0135], Pág. 21, Párr. [0204]). ”

7.3.1. Contrario a lo afirmado por el Examinador, como se puede observar a partir de la descripción de la presente solicitud, el Anticuerpo B tiene secuencias de cadena pesada y ligera en la nueva reivindicación 10 (antes reivindicación 12), y por lo tanto es un anticuerpo ejemplar de la invención reivindicada.

7.3.2. La presente descripción demuestra claramente que el Anticuerpo B tiene una actividad de mejora de la escisión de EphA4 (véase Ejemplo 3 (Figura 13) y Ejemplo 11 (Figura 21)).

Por otro lado, de la lectura del Ejemplo 8 de D1, queda claro que el anticuerpo de D1 no tiene actividades de mejora de la escisión de EphA4.

7.3.3. En el ejemplo 3 de la presente solicitud, las neuronas del hipocampo de rata fueron tratadas con el anticuerpo de la presente solicitud (etiquetado como "Anticuerpo B" o IgG a 2, 6,7 o 20 nM.

7.3.4. La transferencia de tipo Western generada a partir de esta muestra (Figura 13) revela una clara reducción de EphA4 de longitud completa en neuronas del hipocampo de rata tratadas con el anticuerpo de la presente solicitud, en comparación con la IgG de control.

7.3.5. Esta disminución en EphA4 de longitud completa fue acompañada por un aumento en la intensidad de la señal del fragmento C-terminal de EphA4, lo que indica que esta reducción en EphA4 de longitud completa se debe a la escisión de EphA4 inducida por el anticuerpo.

7.3.6. Esta reducción de EphA4 inducida por el anticuerpo se puede observar a concentraciones por debajo de las utilizadas en D1, por ejemplo, en células tratadas con 20 nM del Anticuerpo B, una marcada reducción en la señal de la banda EphA4 de longitud completa y un aumento del fragmento C-terminal de EPHA4 en comparación con las células tratadas con la IgG de control.

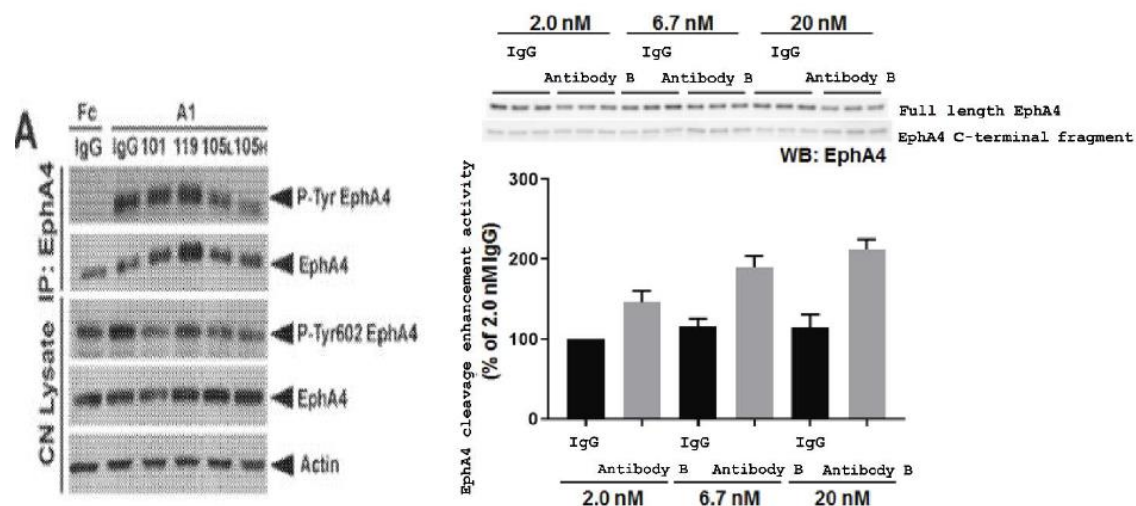
7.3.7. En el ejemplo 8 de D1, las neuronas corticales fueron tratadas con una IgG de control y los anticuerpos anti-EphA4 m101, m105 y m119 a una concentración de 5 µg/ml y una condición en la que se agregó m105 a 2 µg/ml (etiquetado como m105I), correspondiente a una molaridad de 33.3 nM o 13.3 nM respectivamente (calculada para una IgG con 150,000 g/mol).

7.3.8. La Figura 10A de D1 (reproducida a continuación) muestra la transferencia de tipo Western generada a partir de los lisados celulares (etiquetados como lisados CN) y generada después de que la proteína EphA4 se inmuno-precipitó con un anticuerpo EphA4 (IP etiquetado: EphA4).

7.3.9. Aunque m105 pudo atenuar la activación de EphA4 (como se muestra por una reducción de la fosforilación de EphA4 inducida por Efrina), ni para m101, ni para m105, ni para m119 es un cambio de señal para EPHA4 observado en la transferencia de tipo

Western en comparación con la IgG de control en el lisado CN (ver Fig. 10 A, reproducida a continuación).

7.3.10. Esto sugiere que la administración de m101, m105 y m119 puede no estar acompañada de una disminución en EphA4 de longitud completa en las células.



7.3.11. Por otra parte, D1 no enseña ni sugiere que el anticuerpo descrito en el mismo tenga la actividad de mejora de la escisión de EphA4.

7.3.12. Más importante aún, en la fecha de prioridad de la presente solicitud, la persona versada en la técnica nunca ha reconocido si existe un anticuerpo que tenga dicha actividad de mejora de la escisión de EphA4 y, por lo tanto, que un anticuerpo como el de la presente invención podría realmente obtenerse.

7.3.13. En consecuencia, el anticuerpo reivindicado no podría haber sido fácilmente concebido por un experto en la materia, y el efecto de la invención reivindicada es notable más allá de las expectativas del experto en la materia.

7.3.14. Como quiera que para la fecha de prioridad de la presente invención, la actividad de mejora de la escisión de EphA4 de un anticuerpo, era desconocida, habría sido extremadamente difícil obtener el anticuerpo que tuviera la mejora de la escisión de EphA4.

7.4. Afirma ese Despacho:

“Las reivindicaciones dependientes 13 a 18 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al anticuerpo anti-EphA4 de la reivindicación 12, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.”

7.4.1. Puesto que la nueva reivindicación 10 (anterior reivindicación 12 del nuevo capítulo reivindicatorio es inventiva lo son también las nuevas reivindicaciones 11 a 16 dependientes (anteriores reivindicaciones 13 a 18).

8. Adicionalmente queda demostrado en el Ejemplo 13 de la presente descripción que el Anticuerpo B tiene una actividad de supresión de la fosforilación de tau en ratones Tau Tg.

En vista de que un anticuerpo que tiene la actividad de mejora de la escisión de EphA4 era desconocido en la fecha de prioridad de la presente solicitud, el efecto (de suprimir la fosforilación de Tau en un cerebro de ratón) proporcionado por el Anticuerpo B es notable más allá de las expectativas del experto en la materia.

9. Adicionalmente el Anticuerpo B dio como resultado un mayor número de espinas en las neuronas del hipocampo en comparación con las neuronas tratadas con un anticuerpo de control (Ejemplo 10, Figura 20). El efecto no se enseñó ni se sugirió en D1 y es notable más allá de las expectativas del experto en la materia.

10. Por lo anteriormente dicho, considero que las objeciones presentadas por ese Despacho han sido superadas, por lo que solicito respetuosamente se conceda la patente.

11. Anexos.

1.1. Recibo de pago por concepto de modificación voluntaria al capítulo reivindicatorio presentada el 15 de noviembre de 2024, con radicado N° NC2024/0015466

Señora Directora ,

GERMAN A. CUBILLOS MENDOZA
C.C. N° 19'397.479 de Bogotá
T.P. N° 38.422 del C.S. de la J.
Código 3667
hernandonannetti@gmail.com