

CAVELIER

A B O G A D O S

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-025476- -00007-0000

Fecha: 2015-06-26 17:16:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 10

Señor Director
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 523

Referencia : Expediente No. **13.025.476**
Asunto : Solicitud de Patente para: **"MÉTODO PARA PRODUCIR ADMTS13 RECOMBINANTE EN CULTIVO CELULAR"**
Solicitante : BAXTER HEALTHCARE S.A.; BAXTER INTERNATIONAL INC.
Fecha de solicitud : 7 de Febrero de 2013

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **1394** notificado por fijación en lista el 17 de Febrero de 2015.

2. Mediante memorial del 14 de Mayo de 2015 se solicitó oportunamente plazo para responder la acción oficial mencionada.

3. Mediante oficio No. **1394** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio se refieren a la claridad del pliego reivindicatorio, a la novedad de las reivindicaciones 1 a 27 y 30 a 39 en vista del documento D1: WO 2009/086309, y al nivel inventivo de las reivindicaciones 28 y 29 en vista de los documentos D1 y D2: US4767704.

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficialna 852 - Tel: (57-4) 520 4760 / (57-4) 326 0789 / (57) 317 365 8863 / (57) 318 532 2365- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

4. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

4.1. Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 22 reivindicaciones.

El nuevo pliego reivindicatorio corresponde esencialmente al anterior, pero se han eliminado los resultados a alcanzar, se ha especificado el tipo de células involucradas en el método de acuerdo con lo especificado en la descripción, se han definido de forma más precisa todos los rangos, se han fusionado las reivindicaciones 9 y 10, se han eliminado las reivindicaciones 11, 23 a 27 y 30 a 39.

4.2. Argumentos a favor de la claridad del pliego reivindicatorio

En primer lugar, y como se mencionó anteriormente, se ha especificado en la reivindicación 1 que las células provienen de una línea de células humanas, de una línea de células de hámster o de una línea de células murinas. La forma de obtener las células de las líneas de células mencionadas hace parte del conocimiento habitual de la persona versada en la materia, por lo que no resulta necesario especificar más este paso para que el técnico medio pueda reproducir la invención. Adicionalmente, la descripción ejemplifica el uso de varios tipos de líneas de células para la expresión de una proteína ADAMTS13, por lo que, teniendo en cuenta la naturaleza de la expresión recombinante de proteínas, una persona versada en la materia entenderá que el método definido en la reivindicación 1 puede ser llevado a cabo exitosamente utilizando cualquier célula proveniente de una línea de células de hámster o de una línea de células murinas.

En respuesta a la objeción a la reivindicación 1 por definir la invención a través de un resultado a alcanzar mediante la misma, se ha eliminado el fragmento "en donde al menos 1500 Unidades de actividad de FRETS-VWF73 por litro suplementada con medio de cultivo de células basales por litro está presente en el sobrenadante de cultivo recuperado" de la misma.

Ahora con respecto a la objeción a las reivindicaciones 13 a 15, nuevas reivindicaciones 11 a 13, es preciso mencionar que la producción por lotes, en continuo o de forma quimiostática son técnicas ampliamente conocidas en el campo técnico y que cualquier persona versada en la materia podría implementar fácilmente con sus conocimientos habituales. Por otro lado, estas reivindicaciones son dependientes de las reivindicaciones que las anteceden, por lo que únicamente restringen el alcance de las mismas, y de ninguna forma amplían su alcance; es decir, las reivindicaciones 11 a 13 únicamente cubrirán procesos que además comprendan todas las etapas de la reivindicación 1, y no cualquier proceso por batches, en continuo o quimiostático.

Por otro lado, haciendo referencia a la objeción hecha a las reivindicaciones 18 a 21, nuevas reivindicaciones 16 a 19, es preciso aclarar que la densidad celular controlada durante el proceso no corresponde a un resultado a alcanzar, sino a un parámetro del proceso. A este respecto, el capítulo 2.6.5.9 de la "GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD" de su Despacho admite la definición de un procedimiento a través de sus parámetros, siempre que el proceso no pueda ser definido de otra forma y los parámetros puedan ser medidos sin ambigüedad. Este es el caso del presente proceso, ya que la densidad molecular puede ser medida y controlada mediante técnicas bien conocidas en el estado de la técnica.

El anterior caso se repite exactamente en la reivindicación 28, nueva reivindicación 21, ya que la concentración de amonio es también un parámetro bien conocido y medible mediante técnicas del estado de la técnica, y su control puede ser fácilmente realizado por un técnico medianamente versado en la materia.

Adicionalmente, las reivindicaciones 23 a 27 y 30 a 39 han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio, por lo que las objeciones dirigidas a éstas no prosperan en la presente solicitud modificada.

Por su parte, la reivindicación 9 ha sido modificada para especificar qué sales de cobre se proporcionan, excluyendo además los términos "quelatos de cobre" y "combinación de los mismos". De esta forma, el alcance de la reivindicación 9 se encuentra ahora bien delimitado por un número conciso de posibilidades.

Además, se han eliminado, del nuevo pliego reivindicatorio, los términos "al menos", "una o más" y "a menos", reemplazándolos con rangos concretos, con el fin de definir la invención de manera precisa e inequívoca.

En consecuencia de lo anterior, se considera que las objeciones formuladas en cuanto a la falta de claridad de las reivindicaciones han sido superadas.

4.3. Argumentos a favor de la novedad de la presente solicitud

La reivindicación 1 establece claramente que durante el cultivo de las células "el contenido de NH_4^+ del sobrenadante del cultivo celular se mantiene a una concentración debajo de 10mM". El control del contenido de amonio durante el cultivo, que es un parámetro importante del método reivindicado, no se encuentra divulgado ni sugerido en el documento D1.

Se debe llamar la atención del Despacho, que el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina se ha pronunciado en diversas oportunidades en relación a la forma de evaluar la novedad. En la interpretación 36-IP-2010 el Tribunal ha dicho que "*El Tribunal ha tomado como referencia criterios de las Cámaras de Recursos de la Oficina Europea de Patentes (OEP), mediante los cuales "la falta de novedad de una invención se configurará si su objeto deriva clara, precisa y directamente del estado de la técnica, y si en éste son conocidas todas las características de aquélla"*. En el presente caso se

observa que el objeto reivindicado no se deriva clara, precisa y directamente del estado de la técnica dado que:

- Del estado de la técnica no puede desprenderse que durante el paso de cultivo de las células se controle el contenido de amonio manteniéndolo por debajo de 10mM.

Dado que no es posible derivar clara, precisa y directamente de la anterioridad la presente invención con todas sus características técnicas, entonces la presente solicitud goza de novedad.

De acuerdo con los argumentos anteriormente explicados, la nueva reivindicación independiente 1 es novedosa sobre el estado de la técnica. Como consecuencia de lo anterior, las reivindicaciones dependientes 2 a 22 son también novedosas en virtud de su dependencia.

4.4. Argumentos a favor del nivel inventivo de la presente

Como se mencionó anteriormente, el documento D1 no enseña ni divulga el control del contenido de amonio durante el cultivo de las células por debajo de 10 mM, como lo requiere la nueva reivindicación 1.

La presente invención está basada en el sorprendente descubrimiento que suplementar el medio de cultivo con cobre y mantener la concentración de amonio por debajo de 10 mM incrementa la productividad específica y volumétrica de un cultivo de células ADAMTS13, por ejemplo la expresión de ADAMTS13 por volumen de cultivo o por célula. Este resultado se encuentra evidenciado en el ejemplo 4 de la descripción, el cual fue realizado manteniendo la concentración de amonio por debajo de 10 mM. Específicamente los datos reportados en las figuras 5G a 5K muestran un incremento importante en la productividad volumétrica (5H y 5I) y en la productividad específica (5J y 5K) cuando el cultivo es suplementado con cobre y mantenido bajo condiciones de una baja concentración de amonio.

CAVELIER

A B O G A D O S

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que resuelve la presente invención sobre el estado de la técnica puede ser considerado así: “cómo aumentar la productividad de expresión de ADAMTS13 en un cultivo celular”. Como se mencionó anteriormente, la reivindicación 1 presenta una solución efectiva a este problema.

El documento D1 no hace mención alguna a la concentración de amonio durante el cultivo de las células, por lo que no comprende sugerencia alguna que permita derivar de forma obvia la solución propuesta en la presente solicitud.

Por su parte, el documento D2 enseña adicionar sales de amonio para aumentar la producción de polipéptidos recombinantes. Esta enseñanza es exactamente contraria a la presente solicitud, por lo que alejaría a una persona versada en la materia de la solución propuesta en la reivindicación 1.

Por lo tanto, ninguna posible combinación de los documentos D1 y D2 resultaría suficiente para derivar de forma obvia el proceso de la reivindicación 1 con todas sus características esenciales.

Como consecuencia de lo anterior, la reivindicación independiente 1 es inventiva sobre el estado del arte citado. Consecuentemente, las reivindicaciones 2 a 22 son también inventivas en virtud de su dependencia de la reivindicación 1.

De acuerdo a todos los argumentos presentados, la presente solicitud cumple a cabalidad con los requerimientos exigidos en la Decisión 486 y las objeciones formuladas por el Examinador se ven superadas.

5. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 1394, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto

el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

6. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 22 reivindicaciones

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. 23.555

mgm
COLO-13936-0841-0050-8
SML\SML\ID-281128\WPC13936
No. M-2015-281128\SML

REIVINDICACIONES

1. Un método para producir una composición ADAMTS13 (rA13) recombinante, caracterizado porque el método comprende las etapas de:

- (a) proporcionar un medio de cultivo de células basales;
 - (b) suplementar el medio de cultivo de células basales con cobre para proporcionar una concentración de cobre final de 1.0 µg/L a 20.0 µg/L;
 - (c) proporcionar células que comprenden un ácido nucleico que codifica una proteína rA13;
 - (d) cultivar células en el medio de cultivo de células suplementadas con cobre de manera que rA13 se expresa y excreta de las células en un cultivo de sobrenadante, en donde el contenido de NH_4^+ del sobrenadante del cultivo celular se mantiene a una concentración debajo de 10mM; y
 - (e) recuperar al menos una porción del cultivo sobrenadante,
- en donde las células son células de un mamífero, seleccionadas entre células de una línea de células humanas, de una línea de células de hámster o de una línea de células murinas.

2. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado el medio de cultivo de células basales es un medio de cultivo libre de proteína animal.

3. El método de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el medio de cultivo de células basales es un medio de cultivo libre de proteína.

4. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el medio de cultivo de células basales es un medio de cultivo libre químicamente definido.

5. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la concentración final de cobre del medio de cultivo de células basales suplementado es entre 2 µg/L y 20 µg/L de cobre.

6. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la concentración final de cobre del medio de cultivo de células basales suplementado es al menos entre 4 µg/L y 20 µg/L de cobre.

7. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la concentración final de cobre del medio de cultivo de células basales suplementado es entre 1 µg/L y 6 µg/L de cobre.

8. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la concentración final de cobre del medio de cultivo de células basales suplementado es entre 2 $\mu\text{g/L}$ y 4 $\mu\text{g/L}$ de cobre.
9. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque el medio de cultivo de células basales suplementado con cobre se proporciona como una sal de cobre seleccionada del grupo que consiste de sulfato de cobre, acetato de cobre, carbonato de cobre, cloruro de cobre, hidróxido de cobre, nitrato de cobre y óxido de cobre.
10. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque las células de mamífero son células CHO.
11. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque cultivar las células comprende cultivación por lotes de las células.
12. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque cultivar las células comprende cultivación continua de las células.
13. El método de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque la cultivación continua de células se realiza en modo quimiostático.
14. El método de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque la cultivación continua de células se realiza en modo de perfusión.
15. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque las células se cultivan en entre 100 L y 200 L del medio de cultivo suplementado a base de células basales.
16. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado porque la densidad celular se mantiene entre 1.0×10^6 células por mL y 4.0×10^6 células por mL durante la etapa de cultivar las células.
17. El método de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque la densidad celular se mantiene entre 1.5×10^6 células por mL y 3.5×10^6 células por mL durante la etapa de cultivar las células.
18. El método de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque la

densidad celular se mantiene entre 1.0×10^6 células por mL y 2.5×10^6 células por mL durante la etapa de cultivar las células.

19. El método de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque la densidad celular se mantiene entre 3.0×10^6 células por mL y 4.0×10^6 células por mL durante la etapa de cultivar las células.

20. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizado porque la etapa de recuperar al menos una porción del cultivo sobrenadante comprende filtración o centrifugación para remover las células de la porción del sobrenadante del cultivo.

21. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, caracterizado porque el contenido de NH_4^+ del sobrenadante de cultivo celular se mantiene a una concentración por debajo de 5 mM

22. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones a 1 a 21, caracterizado porque el método comprende además una etapa de enriquecimiento de rA13.