

Doctor

José Luis Salazar

Jefe de División de Nuevas Creaciones (C)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-030529- -00010-0000

Fecha: 2012-11-21 16:24:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 26

Referencia: Expediente No. 07.030.529

Solicitud de Patente de Invención titulada: "Métodos para la producción de polipéptidos en un cultivo celular a gran escala"

Solicitante: Pfizer Ireland Pharmaceuticals

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA NO. 393
DEL 13 DE JULIO DE 2012, OFICIO NO. 12129 (EXAMEN DE FONDO)

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término de prórroga solicitado en mi memorial 07-030529-00008 de fecha 2 de Octubre de 2012:

1. Objeciones del Examinador

1.1 Título

Considera su Despacho que el título de la presente solicitud no corresponde al objeto de la misma y sugiere modificarlo.

1.2 Reivindicaciones

Considera su Despacho que las reivindicaciones 1, 11, 18, 28, 31 y 32 carecen de concisión por cuanto revelan las expresiones "un polipéptido", "células de mamífero", "un gen que codifica anti-ABeta", "un primer conjunto de condiciones de cultivo", "un segundo conjunto de condiciones de cultivo", "un tercer conjunto de condiciones de cultivo" y "componentes suplementarios". Se dice además que el término "aproximadamente" no es claro por impreciso.

1.3 Novedad

El Examinador plantea que, después de realizada la búsqueda de anterioridades, encontró documentos que afectan la novedad de las reivindicaciones 1 a 53 de la presente solicitud.

Particularmente, el Examinador considera que los documentos WO 02101019 (D1) afectan la novedad de la presente solicitud por cuanto:

*"Las características esenciales del método de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual enseña un método para la producción de un polipéptido en un cultivo celular de producción de gran escala, que comprende las etapas de: a) La provisión de un cultivo celular que comprende células de mamíferos que contienen un gen que codifica un polipéptido de interés, donde dicho gen se expresa en condiciones de cultivo celular (Pág. 25, líneas 11-15) y un medio que contiene glutamina (Pág. 32, Tabla 1) y que tiene una cantidad acumulada de aminoácidos por unidad de volumen de 85 mM (medio A) y 63 mM (medio B), una relación molar de glutamina acumulada a asparagina acumulada de 2.2 (medio A) y 1.8 (medio B), una relación molar de ion inorgánico acumulado a aminoácidos totales acumulados de 0.33 (medio A) y 0.38 (medio B), una cantidad acumulada combinada de glutamina y asparagina por unidad de volumen de 16 mM y 24 Mm (Pág. 32, Tabla 1),
b) el mantenimiento de dicho cultivo en una fase de crecimiento inicial a 37°C (Pág. 29, líneas 21-22);
c) el cambio de la temperatura del cultivo de manera de aplicar un segundo conjunto de condiciones de cultivo correspondientes a 2-8°C por debajo (Pág. 29, líneas 28-31); y
d) el mantenimiento de dicho cultivo durante un segundo periodo, en el segundo conjunto*

de condiciones y durante un segundo periodo, de manera de acumular el polipéptido en el cultivo celular (Pág. 30, líneas 3-5).

En consecuencia, la reivindicación 1 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

Las reivindicaciones 2 -49 no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas."

1.4 Nivel Inventivo

Sobre el requisito del nivel inventivo, el Examinador establece que una persona del nivel técnico medio, versada en la materia, ensayaría las soluciones que se proponen en los documentos WO 02101019 (D1), WO 03027248 (D2) y WO 9524484 y llegaría de manera obvia a la solución que se propone en la presente solicitud. Particularmente, el Examinador considera que las reivindicaciones 1-53, 50 y 52 y 51 y 53 carecen de nivel inventivo debido a las enseñanzas contenidas en dichos documentos D1, D2 y D3.

El Examinador establece:

"Teniendo en cuenta que el documento D1 ya divulgaba un método para la producción de un polipeptido en un cultivo celular de producción de gran escala, que comprende las etapas de a) La provisión de un cultivo celular que comprende células de mamíferos que contienen un gen que codifica un polipéptido de interés, donde dicho gen se expresa en condiciones de cultivo celular (Pág. 25, líneas 11-15) y un medio que contiene glutamina (Pág. 32, Tabla 1) y que tiene una cantidad acumulada de aminoácidos per unidad de volumen de 85 mM (medio A) y 63 mM (medio B), una relación molar de glutamina acumulada a asparagina acumulada de 2.2 (medio A) y 1.8 (medio B), una relación molar de ion inorgánico acumulado a aminoácidos totales acumulados de 0.33 (medio A) y 0.38 (medio B), una cantidad acumulada combinada de glutamina y asparagina por unidad de volumen de 16 mM y 24 mM (Pág. 32, Tabla 1), b) el mantenimiento de dicho cultivo en una fase de crecimiento inicial a 37°C (Pág. 29, Líneas 21-22); c) el cambio de la temperatura del cultivo de manera de aplicar un segundo conjunto de condiciones de cultivo correspondientes a 2-8°C per debajo (Pág. 29, líneas 28-31); y d) el mantenimiento de dicho cultivo durante un segundo periodo, en el segundo conjunto de condiciones y durante un segundo periodo, de manera de acumular el polipéptido en el cultivo celular

(Pág. 30, l[neas 3-5) {/que D2 enseña que el polipéptido anti-GDF-8 puede ser producido per métodos conocidos en el estado del arte (Resumen y Pág. 26, párrafo 70), la persona del oficio medianamente versada en la materia habría inferido sin mucho esfuerzo de su parte, utilizar el método divulgado en D1 para obtener un método alternativo para producir el polipéptido anti-GDF-8. La persona de] oficio medianamente versada en la materia se veda motivada a utilizar las enseñanzas de D1 porque D1 enseña que el método es aplicable para la producción a gran escala de polipéptidos, incluyendo el factor de crecimiento transformante beta (Pa9. 9, l[neas 23-25 y Pág. 12, línea 3 a Pág. 14, línea 19), y porque el método de D1 mejora la viabilidad del cultivo celular, produciendo altos rendimientos de] producto deseado (Pág. 3, líneas 1-7).

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en la reivindicación 50 y en la reivindicación 52, es obvia y no tiene Nivel Inventivo.

(...)

La reivindicación 51 consiste en el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o las reivindicaciones 9-33 o las reivindicaciones 35-49, en donde el polipéptido es anti-LewY.

Los documentos D1 y D3 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 51 porque:

D1 divulga un método para la producción de un polipéptidos en un cultivo celular de producción de gran escala, que comprende las etapas de a) La provisión de un cultivo celular que comprende células de mamíferos que contienen un gen que codifica un polipéptidos de interés, donde dicho gen se expresa en condiciones de cultivo celular (Pág. 25, líneas 11-15) y un medio que contiene glutamina (Pág. 32, Tabla 1) y que tiene una cantidad acumulada de aminoácidos por unidad de volumen de 85 mM (medio A) y 63 mM (medio B), una relación molar de glutamina acumulada a asparagina acumulada de 2.2 (medio A) y 1.8 (medio B), una relación molar de ion inorgánico acumulado a aminoácidos totales acumulados de 0.33 (medio A) y 0.38 (medio B), una cantidad acumulada combinada de glutamina y asparagina por unidad de volumen de 16 mM y 24 mM (Pag. 32, Tabla 1), b) el mantenimiento de dicho cultivo en una fase de crecimiento inicial a 37°C (Pág. 29, líneas 21-22); c) el cambio de la temperatura del cultivo de manera de aplicar un segundo conjunto de condiciones de cultivo correspondientes a 2-8°C por debajo (Pág. 29, líneas 28-31); y d) el mantenimiento de dicho cultivo durante un segundo periodo, en el segundo conjunto de condiciones y durante un segundo periodo, de manera de acumular el polipéptidos en el cultivo celular (Pág. 30, líneas 3-5). D1 también enseña que el método es aplicable para la producción a gran escala de polipéptidos, incluyendo anticuerpos (Pág.

9, líneas 23-25 y Pág. 12, línea 3 a Pág. 14, línea 19), y que mejora la viabilidad del cultivo celular, produciendo altos rendimientos del producto deseado (Pág. 3, líneas 1-7).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 51 y el método de D1 consiste en que el polipéptido es anti-LewY.

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja al método reclamado en esta solicitud porque no parece presentar un mayor rendimiento de anti-LewY según lo establecido en la descripción.

El problema técnico objetivo de esta solicitud consiste en la necesidad de un método alternativo para la producción de anti-LewY.

Teniendo en cuenta que el documento D1 ya divulgaba un método para la producción de un polipéptido en un cultivo celular de producción de gran escala, que comprende las etapas de a) La provisión de un cultivo celular que comprende células de mamíferos que contienen un gen que codifica un polipéptido de interés, donde dicho gen se expresa en condiciones de cultivo celular (Pág. 25, líneas 11-15) y un medio que contiene glutamina (Pág. 32, Tabla 1) y que tiene una cantidad acumulada de aminoácidos por unidad de volumen de 85 mM (medio A) y 63 mM (medio B), una relación molar de glutamina acumulada a asparagina acumulada de 2.2 (medio A) y 1.8 (medio B), una relación molar de ion inorgánico acumulado a aminoácidos totales acumulados de 0.33 (medio A) y 0.38 (medio B), una cantidad acumulada combinada de glutamina y asparagina por unidad de volumen de 16 mM y 24 mM (Pág. 32, Tabla 1), b) el mantenimiento de dicho cultivo en una fase de crecimiento inicial a 37°C (Pág. 29, líneas 21-22); c) el cambio de la temperatura del cultivo de manera de aplicar un segundo conjunto de condiciones de cultivo correspondientes a 2-8° C por debajo (Pág. 29, líneas 28-31); y d) el mantenimiento de dicho cultivo durante un segundo periodo, en el segundo conjunto de condiciones y durante un segundo periodo, de manera de acumular el polipéptido en el cultivo celular (Pág. 30, líneas 3-5) y que D3 enseña que el polipéptido anti-LewY puede ser producido por métodos conocidos en el estado del arte (Resumen y Pág. 8 y 9) /a persona del oficio medianamente versada en la materia habría inferido sin mucho esfuerzo de su parte, utilizar el método divulgado en D1 para obtener un método alternativo para producir el polipéptido anti-LewY. La persona del oficio medianamente versada en la materia se ve motivada a utilizar las enseñanzas de D1 porque D1 enseña que el método es aplicable para la producción a gran escala de polipéptidos, incluyendo anticuerpos (Pág. 9, líneas 23-25 y Pág. 12, línea 3 a Pág. 14, línea 19), y porque el método de D1 mejora la viabilidad del cultivo celular, produciendo altos rendimientos del producto deseado (Pág. 3, líneas 1-7).

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en la reivindicación 51 y en la reivindicación 53, es obvia y no tiene nivel inventivo."

2. Argumentos a favor de la patentabilidad de la solicitud

2.1 Título

De acuerdo con la solicitud de su Despacho el título de la presente invención se ha modificado por: "Métodos para la producción de polipéptidos en un cultivo celular a gran escala".

2.2 Reivindicaciones

En relación con las reivindicaciones 1, 2, 18, 28, 31, 32 éstas se objetan por falta de concisión por cuanto las expresiones "un polipéptido", "células de mamíferos", "un gen que codifica anti-ABeta", "un primer conjunto de condiciones de cultivo", "un segundo conjunto de condiciones de cultivo", "un tercer conjunto de condiciones de cultivo" "componentes suplementarios" no serían concisas y dificultan determinar la extensión del objeto que se busca proteger. El solicitante no está de acuerdo con lo planteado por su Despacho. Sin embargo, algunas de las objeciones a las reivindicaciones se han obviado en el nuevo capítulo reivindicatorio.

La palabra "aproximadamente". Esta expresión se ha suprimido del nuevo capítulo reivindicatorio.

La expresión "componentes suplementarios". La reivindicación 28 ahora cita los componentes suplementarios específicos. De acuerdo con esto la reivindicación 30 se ha cancelado.

La expresión "células de mamífero". En relación con esta expresión el solicitante considera que una persona experta en la técnica entendería fácilmente que la materia objeto comprendida por la expresión "células de mamífero" se refiere a una línea celular derivada de un mamífero. La presente especificación (WO 2006/026408) en el párrafo 144 (páginas 27 y 28) describe varias líneas celulares de mamífero representativas. Más aún, la

antecedencia D1 citada en la presente acción oficial, en la página 9, línea 33 a la página 10, renglón 11, lista múltiples líneas celulares de mamífero conocidas por aquellos expertos en la técnica y consideradas como células huéspedes de mamífero adecuadas. Como en D1 (ver página 22, renglones 5-7), la presente descripción ejemplifica la utilización de células de ovario de hamster chino (CHO), que es una línea celular de mamífero comúnmente utilizada y un experto en la técnica reconocería y apreciaría fácilmente que las células CHO son representativas de las líneas celulares de mamífero.

La expresión "condiciones de cultivo". En relación con esta expresión la oficina considera que las expresiones "un primer/un segundo/un tercer conjunto de condiciones de cultivo carecen de concisión. La persona experta en la técnica apreciaría fácilmente las condiciones de un cultivo celular al incluir condiciones tales como temperatura, pH, osmolalidad, oxigenación, nivel de inductante químico y similares. Más aún, la presente especificación, puntualiza que aquellas personas medianamente versadas en la materia pueden seleccionar las temperaturas, pH, etc., adecuados para el primer conjunto de condiciones de cultivo (ver páginas 34 a 37). Un segundo conjunto de condiciones de cultivo se aplica cuando se cambia una o más de las primeras condiciones y un tercer conjunto de condiciones de cultivo se aplica cuando se cambia una o más de las segundas condiciones de cultivo. Por lo tanto, el significado de "condiciones de cultivo celular" (primeras, segundas y terceras) es completamente claro para una persona medianamente versada en la materia.

La expresión "polipéptido". Su Despacho objeta la expresión "polipéptido" por falta de concisión. La presente solicitud explica (ver páginas 31 y 32 párrafo 134) que las técnicas de la invención se han aplicado exitosamente a la producción de diversos polipéptidos que incluyen un anticuerpo contra GDF-8 (ver ejemplos 1, 3, 4, 7-14, 17), un anticuerpo contra Lewis Y (ver ejemplos 5 y 6), un anticuerpo contra A-Beta (ver ejemplo 15), y TNRF-Ig (ver ejemplo 16). Estos ejemplos muestran que el medio de cultivo celular no requiere ser estrechamente hecho a la medida de cada tipo celular específico que produzca una proteína específica o polipéptido en el cultivo celular y entonces las condiciones preferidas establecidas son aplicables a varios diferentes polipéptidos. Una persona medianamente versada con la lectura de la solicitud apreciaría que la invención suministra datos experimentalmente verificados de que el sistema de cultivo descrito es generalmente útil en métodos para la producción eficiente de una variedad de diferentes polipéptidos y proteínas.

2.3 Novedad

La novedad de una solicitud está legalmente definida en el Artículo 16 de la Decisión 486 así: *“una invención se considerará nueva, cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso de la prioridad reconocida...”*

En virtud de la anterior definición, consideramos que los documentos D1 no constituyen documentos del arte previo que afecten la novedad de la presente solicitud.

Como primera anotación es importante anotar que en las reivindicaciones se ha cancelado la reivindicación 30. Por otro lado es importante anotar que las reivindicaciones 1, 2, 31 y 32 son reivindicaciones independientes y que las reivindicaciones 3-29 y 33-54 dependen directamente o indirectamente de las reivindicaciones 1, 2, 31 o 32.

D1 no puede afectar la novedad de las reivindicaciones por lo menos porque D1 no describe cada uno de los elementos citados en las reivindicaciones corregidas. Las reivindicaciones 1, 2, 31 y 32 tal como se corrigieron requieren que el medio de cultivo celular tenga una cantidad de aminoácido acumulada por unidad de volumen mayor de 70 mM, una relación molar de glutamina acumulada a asparagina acumulada menor de 2, y una cantidad total acumulada de histidina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, triptófano, tirosina y prolina por unidad de volumen mayor de 25 mM.

D1 no describe un medio de ninguna clase que tenga una cantidad de aminoácido acumulada por unidad de volumen mayor de 70 mM, una proporción molar de glutamina acumulada a asparagina acumulada menor de 2, y/o una cantidad total acumulada de histidina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, triptófano, tirosina y prolina por unidad de volumen mayor de 25 mM. Por ejemplo, la cantidad total acumulada de los aminoácidos histidina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, triptófano, tirosina y prolina en el Medio A y en el Medio B de D1 se calculan para que sean 13,88 mM y 17,3 mM, respectivamente.

Por lo menos por esta razón, D1 no afecta la novedad de las reivindicaciones independientes 1, 2, 31 y 32. En razón a que las reivindicaciones independientes son novedosas las reivindicaciones dependientes 3-29 y 33-54 también lo son.

2.4 Nivel inventivo

El nivel inventivo de una solicitud se encuentra definido en el Artículo 18 de la Decisión 486 y se establece cuando *“si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”*.

Contrario a lo que plantea el Examinador, el documento del arte previo citado no afecta el nivel inventivo de la presente solicitud por cuanto no es posible derivar la presente invención a partir de las enseñanzas presentadas en los documentos D1, D2 y D3.

Las reivindicaciones 1, 2, 31 y 32 son reivindicaciones independientes. Las reivindicaciones 3 - 29 y 33 - 54 directa o indirectamente dependen de las reivindicaciones independientes 1, 2, 31 o 32. Las reivindicaciones independientes citan un medio de cultivo que contiene glutamina y que tiene un cantidad de aminoácido acumulada por unidad de volumen mayor de 70 mM, una relación molar de glutamina acumulada a asparagina acumulada menor de 2 y una cantidad total acumulada de histidina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, triptófano, tirosina, tirosin y prolina por unidad de volumen en medio mayor de 25 mM.

D1 se relaciona con un método para producir polipéptidos en células animales utilizando un medio que tiene las características dadas en las composiciones de la Tabla 1 (Medio A y Medio B) descritas en las páginas 31 - 33. Como se indicó en la página 26, en los renglones 10-11, el método de D1 esta principalmente relacionado con lograr una mejora en los rendimientos de la producción y la viabilidad de los cultivos celulares al utilizar altas concentraciones de glucosa y principalmente alta osmolalidad.

De acuerdo con D1, las composiciones del Medio A y el Medio B sirven como fórmulas base para experimentos en los cuales números parámetros de cultivo (que incluyen composiciones de medio) se variaron en un intento por identificar las condiciones de cultivo

óptimas. D1 suministra los componentes de estos dos medios en la forma de una lista que incluye cantidades en mg/ml de los componentes. Sin embargo, en contraste a los métodos citados en las presentes reivindicaciones, D1 no contiene referencia específica a la cantidad de aminoácido acumulado o a la proporción molar de glutamina acumulada a asparagina in el medio de cultivo.

Una persona experta no es instruida por D1 sobre la combinación o la modificación del Medio A o el Medio B para obtener un medio que tiene características seleccionadas particulares como se cita en las presentes reivindicaciones. D1 no enseña ni sugiere la importancia de las características de medio particulares reclamadas.

El solicitante ha mostrado que el uso del medio con las características anteriormente mencionadas suministra beneficios que incluyen pero no están limitados a un crecimiento celular, viabilidad, productividad incrementados y niveles de lactato y amoniaco reducidos en el cultivo. Por ejemplo, como se describió en la especificación en la página 28, párrafo 153, página 40, un efecto interesante y inesperado de la proporción Gln/Asn reivindicado de menos de 2 en un medio de cultivo celular es que además de una disminución observada en la acumulación de amoniaco, también se ve una disminución en la acumulación de lactato. Además, se muestra en los ejemplos 3 y 7 que los niveles acumulados de amoniaco y lactato no son solo inferiores de aquellos en los cultivos de control, sino que disminuye de hecho después de la acumulación inicial.

En el ejemplo 3 de la presente especificación, todas las condiciones tuvieron cantidades totales de aminoácidos mayores de 70 mM. Todas las condiciones excepto los controles tuvieron una proporción Gln/Asn totales menores de 2. Las figuras 3 - 12 muestran los datos para este ejemplo. Los datos muestran que las condiciones que tienen Gln/Asn de menos de 2 tuvieron niveles inferiores de amoniaco (por ejemplo, Figura 10) y lactato (por ejemplo, Figura 11) que el control. Las figuras 5 y 6 también muestran amoniaco y lactato reducido con relación al control. Estos efectos son descritos adicionalmente en la página 75.

En el ejemplo 7 de la especificación, todas las condiciones excepto para el control tuvieron Gln/Asn total de menos de 2. Como es claro de las figuras 28 y 29, el control de tanda de alimentación tuvo niveles mucho mayores de lactato y amoniaco que las condiciones que tienen Gln/Asn menores de 2. Estos efectos se describen adicionalmente en las páginas 89 y

90.

La disminución en la acumulación del amoníaco y el lactato se lograron como resultados de los métodos de esta invención suministran un efecto sorprendente asociado con el uso del método químico reivindicado que no podría ser fácilmente contemplado a partir del documento D1. Una persona experta en la técnica leyendo la presente solicitud apreciarían que los solicitantes han suministrado un sistema mejorado para producción a gran escala de proteínas y polipéptidos. Ni D1, ni ninguna combinación de D1 con productos y procesos conocidos en la técnica enseñan las soluciones al problema reivindicado.

Adicionalmente, D1 no hace ninguna sugerencia sobre la cantidad relativa de glutamina para utilizarla en un medio de cultivo celular y de hecho sus enseñanzas se alejan del uso de glutamina en el medio de cultivo para producir un título alto de polipéptidos. Por ejemplo, en el medio A y Medio B optimizante de la tabla 1 de D1, el ejemplo 2 de D1 encuentra que la "evidencia para el efecto principal de la glutamina sobre el título no era fuerte; sin embargo la glutamina pareció actuar con el pH" (D1, página 39, renglones 3-4). El análisis estadístico suministrado en la table 5 de D1 utiliza "título" como un respuesta variable. Los niveles de glutamina so se encontraron variables lo cual influenciaría el título del producto de manera estadísticamente significativa (ver D1, página 38, tabla 5, columna Prob>|T|). Por el contrario, el ejemplo 3 de D1 ofrece solución para agregar glucosa para incrementar la osmolalidad, considerado por D1 como significativamente variable en cultivo celular. De nuevo, en el ejemplo 3, D1 establece que "la glutamina no tiene un impacto significativo en el título" (página 40, renglones 9-10), confirmando la observación del ejemplo 2.

Como se mencionó anteriormente, D1 no suministra indicación de que la proporción molar de la cantidad total acumulada de glutamina y asparagina menor de 2 sería de alguna importancia. Una persona experta en la técnica adicionalmente habrá notado de D1 que la cantidad de glucosa es de importancia capital para lograr un título alto de polipéptido. En lugar de enfocarse en la optimización del índice de glutamina a asparagina, o cualquiera otra de las características de medio citadas en las reivindicaciones independientes, la persona experta habría sido conducida por D1 a modificar la cantidad de glucosa.

Mas aún, a diferencia de la presente invención, D1 no enseña ni sugiere mantener un primer conjunto de condiciones de cultivo para reproducir a una densidad viable en un rango de

aproximadamente 20% - 80% de la densidad celular viable máxima posible y un posterior cambio de al menos una de las condiciones de cultivo tal como lo requiere la reivindicación 1 y se explica adicionalmente en la especificación (páginas 47 a 54 de la presente invención). D1 sugiere que "la fase de crecimiento celular es seguida, generalmente, por un fase de producción de polipéptido" (página 25, línea 12) y que "Durante esta fase, el crecimiento celular tiene generalmente una estabilización", es decir, esta cerca al 100% de la densidad viable máxima posible. No es sin embargo evidente de D1 que cualquier cambio de las condiciones de cultivo se prevea antes de esta fase, es decir, mientras la densidad de la célula viable este en el rango de 20% - 80% de la densidad celular viable máxima posible, tal como se reivindica en la presente solicitud.

Por lo menos por las anteriores razones, las reivindicaciones independientes 1, 2, 31 y 32 poseen nivel inventivo sobre D1.

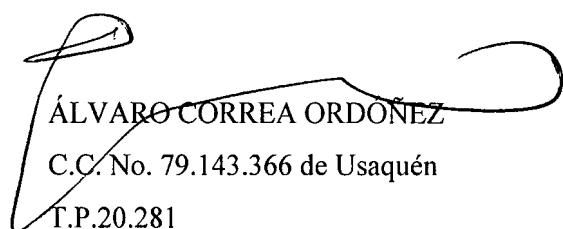
Su Despacho afirma que las reivindicaciones 50 a 53 les falta nivel inventivo sobre D1 en vista de D2 y D3 por cuanto se enseñan anticuerpos de anti-GDF-8 y anti-Lew Y, respectivamente. El solicitante no esta de acuerdo. Las reivindicaciones 50 a 53 dependen de las reivindicaciones 1 - 8, 9 - 33 y 34 - 39. Las enseñanzas de D2 y D3 tal como lo sostiene su oficina no suplementan las deficiencias de D1 tal como se discutió anteriormente. Por lo tanto, al menos por las razones anteriores, las reivindicaciones 50 - 53 poseen nivel inventivo.

3. Solicitudes concedidas en otros países para esta misma invención.

A manera informativa, pongo en conocimiento del Examinador que patentes en los países: Estados Unidos, Canada, China, Japón, Corea, México, Nicaragua, Filipinas, Rusia, Ucrania y Vietnam, equivalentes a la presente solicitud colombiana ha sido otorgadas. Aún cuando entiendo que estas decisiones de ninguna manera obligan al Despacho para decidir de igual forma, considero que por tratarse de una pregunta fáctica la determinación de la existencia de novedad y nivel inventivo, las decisiones de otras oficinas de patentes constituyen un antecedente persuasivo en la materia.

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,


ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ
C.C. No. 79.143.366 de Usaquén
T.P.20.281

Anexos: Capítulo reivindicatorio modificado
 Recibo por reivindicaciones más allá de la décima

BM_RAC/BOGDMS-#1282405-V1-P2007_000034-MEMORIAL_DE_RESPUESTA_A_AUTO_DE_FONDO.DOC

REIVINDICACIONES

1. Un método para la producción de un polipéptido en un cultivo celular de producción de gran escala, que comprende las etapas de:

la provisión de un cultivo celular que comprende:

células de mamíferos que contienen un gen que codifica un polipéptido de interés, donde dicho gen se expresa en condiciones de cultivo celular; y

un medio que contiene glutamina, que tiene una cantidad acumulada de aminoácidos por unidad de volumen mayor que 70 mM; una relación molar de glutamina acumulada a asparagina acumulada inferior a 2, y que tiene una característica de medio seleccionada del grupo que consiste de: 1) una relación molar de glutamina acumulada a aminoácidos totales acumulados inferior a 0,2; 2) una relación molar de ion inorgánico acumulado a aminoácidos totales acumulados de entre 0,4 y 1; 3) una cantidad acumulada combinada de glutamina y asparagina por unidad de volumen, superior a 16 mM; y sus combinaciones; donde la cantidad acumulada de histidina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, triptófano, tirosina y prolina por unidad de volumen en el medio es mayor de 25 mM;

el mantenimiento de dicho cultivo en una fase de crecimiento inicial, en un primer conjunto de condiciones de cultivo, durante un primer período suficiente para permitir que dichas células se reproduzcan hasta una densidad celular viable dentro de un rango de 20%-80% de la densidad celular viable posible máxima si dicho cultivo se mantuviera en el primer conjunto de condiciones de cultivo;

el cambio de por lo menos una de las condiciones de cultivo, de manera de aplicar un segundo conjunto de condiciones de cultivo;

el mantenimiento de dicho cultivo durante un segundo período, en el segundo conjunto de condiciones y durante un segundo período, de manera de acumular el polipéptido en el cultivo celular.

2. Un método para la producción de un polipéptido en un cultivo celular de producción de gran escala, que comprende las etapas de:

la provisión de un cultivo celular que comprende:

células de mamíferos que contienen un gen que codifica un polipéptido de interés, donde dicho gen se expresa en condiciones de cultivo celular; y

un medio que contiene glutamina, que tiene una cantidad de aminoácido acumulada por unidad de volumen mayor de 70 mM una relación molar de glutamina acumulada a asparagina acumulada inferior a 2, y

que tiene dos características del medio seleccionadas del grupo que consiste en: 1) una relación molar de glutamina acumulada a aminoácidos totales acumulados inferior a 0,2; 2) una relación molar de ion inorgánico acumulado a aminoácidos totales acumulados de entre 0,4 y 1; 3) una cantidad acumulada combinada de glutamina y asparagina por unidad de volumen, superior a 16 mM; y sus combinaciones;

en donde la cantidad total acumulada de histidina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, triptófano, tirosina y prolina por unidad de volumen en el medio es mayor de 25 mM

el mantenimiento de dicho cultivo en una fase de crecimiento inicial, en un primer conjunto de condiciones de cultivo, durante un primer período suficiente para permitir que dichas células se reproduzcan hasta una densidad celular viable dentro de un rango de 20%-80% de la densidad celular viable posible máxima si dicho

cultivo se mantuviera en el primer conjunto de condiciones de cultivo;

el cambio de por lo menos una de las condiciones de cultivo, de manera de aplicar un segundo conjunto de condiciones de cultivo;

el mantenimiento de dicho cultivo durante un segundo período, en el segundo conjunto de condiciones y durante un segundo período, de manera de acumular el polipéptido en el cultivo celular.

3. El método de la reivindicación 1, donde dicha condición de cultivo celular, en dicha etapa de cambio de por lo menos una de las condiciones del cultivo, se selecciona del grupo que consiste en: 1) la temperatura; (2) el pH; 3) la osmolalidad; 4) el nivel de inductores químicos; y sus combinaciones.

4. El método de la reivindicación 1, donde la concentración de glutamina inicial de dicho medio es inferior o igual a 10 mM.

5. El método de la reivindicación 1, donde la concentración de glutamina inicial de dicho medio es inferior o igual a 4 mM.

6. El método de la reivindicación 1, donde la cantidad acumulada total de glutamina, por unidad de volumen, de dicho medio, es inferior o igual a 10 mM.

7. El método de la reivindicación 1, donde la cantidad acumulada total de glutamina, por unidad de volumen, de dicho medio, es inferior o igual a 4 mM.

8. El método de la reivindicación 1, donde la glutamina solo se provee en el medio inicial, al comienzo del cultivo celular.

9. El método de la reivindicación 1, donde la densidad inicial de dichas células de mamífero es por lo menos 2×10^5 células/ml.

10. El método de la reivindicación 1, donde la densidad inicial de dichas células de mamífero es por lo menos 2×10^6 células/ml.

11. El método de la reivindicación 1, donde la etapa de provisión comprende la provisión de por lo menos 1000 L de un cultivo.

12. El método de la reivindicación 1, donde la etapa de provisión comprende la provisión de por lo menos 10.000 L de un cultivo.

13. El método de la reivindicación 1, donde dicho primer conjunto de condiciones comprende un primer rango de temperatura que es de 30 a 42 grados Celsius.

14. El método de la reivindicación 1, donde dicho primer conjunto de condiciones comprende un primer rango de temperatura que es de 37 grados Celsius.

15. El método de la reivindicación 1, donde dicho segundo conjunto de condiciones comprende un segundo rango de temperatura que es de 25 a 41 grados Celsius.

16. El método de la reivindicación 1, donde dicho segundo conjunto de condiciones comprende un segundo rango de temperatura que es de 29 a 35 grados Celsius.

17. El método de la reivindicación 1, donde dicho segundo conjunto de condiciones comprende un segundo rango de temperatura que es de 31 grados Celsius.

18. El método de la reivindicación 1, que además comprende una segunda etapa de cambio posterior a dicho primer cambio de por lo menos una de las condiciones de cultivo, que comprende el cambio de por lo menos una de las condiciones de cultivo, de manera de aplicar un tercer conjunto de condiciones al cultivo.

19. El método de la reivindicación 18, donde la segunda etapa de cambio comprende el cambio de por lo menos una condición de cultivo seleccionada del grupo que consiste en: 1) la temperatura; (2) el pH; 3) la osmolalidad; 4) el nivel de inductores químicos; y sus combinaciones.

20. El método de la reivindicación 18, donde dicho tercer conjunto de condiciones comprende un tercer rango de temperatura que es de 27 a 37 grados Celsius.

21. El método de la reivindicación 1, donde dicho primer período es entre 1 y 7 días.

22. El método de la reivindicación 1, donde dicho primer período es de 4 días.

23. El método de la reivindicación 1, donde el total de dicho primer período y dicho segundo período es por lo menos 5 días.

24. El método de la reivindicación 1, donde, en la etapa de mantenimiento de dicho cultivo durante un segundo período, el nivel de lactato disminuye después de que el nivel de lactato en el cultivo alcanza un nivel máximo.

25. El método de la reivindicación 1, donde, en la etapa de mantenimiento de dicho cultivo durante un segundo período, el nivel de amonio disminuye después de que el nivel de amonio en el cultivo alcanza un nivel máximo.

26. El método de la reivindicación 1, donde dicha cantidad total de dicho polipéptido producido es por lo menos 1,5 veces mayor que la cantidad de polipéptido producido en condiciones idénticas, en medio idéntico, pero que carece de dichas características del medio.

27. El método de la reivindicación 1, donde dicha cantidad total de dicho polipéptido producido es por lo menos 2 veces mayor que la cantidad de polipéptido producido en condiciones idénticas, en medio idéntico, pero que carece de dichas características del medio.

28. El método de la reivindicación 1, donde dicho cultivo celular se provee además con componentes suplementarios seleccionados de un grupo que consiste de hormonas y/o otros factores de crecimiento, iones particulares (tales como sodio, cloro, calcio, magnesio y fosfato), amortiguadores, vitaminas, nucleosidos o nucleótidos, elementos en trazas (compuestos inorgánicos usualmente presentes a concentraciones finales muy bajas), aminoácidos, lípidos o glucosa u otra fuente de energía.

29. El método de la reivindicación 28, donde dichos componentes suplementarios se proveen en múltiples intervalos.

30. Un método para la producción de un polipéptido en un cultivo celular de producción de gran escala, que comprende las etapas de:

la provisión de un cultivo celular que comprende:

células de mamíferos que contienen un gen que codifica un polipéptido de interés, donde dicho gen se expresa en condiciones de cultivo celular; y

un medio definido que contiene glutamina, que tiene una cantidad de aminoácido acumulada por unidad de volumen mayor de 70 mM, una relación molar de glutamina acumulada a asparagina acumulada menor de 2, y que tiene unas características de medio seleccionadas del grupo que consiste en: 1) una concentración inicial de aminoácidos mayor de 70 mM; 2) una relación molar de glutamina a aminoácidos totales inferior a 0,2; 3) una relación molar de ion inorgánico a aminoácidos totales de entre 0,4 y 1; y 4) una concentración combinada de glutamina y asparagina superior a 16 mM;

en donde dicha cantidad total acumulada de histidina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, triptófano, tirosina y prolina por unidad de volumen en el medio es mayor de 25 mM;

el mantenimiento de dicho cultivo en una fase de crecimiento inicial, en un primer conjunto de condiciones de cultivo, durante un primer período suficiente para permitir que dichas células se reproduzcan dentro de un rango de 20%-80% de la densidad celular viable posible máxima si dicho cultivo se mantuviera en el primer conjunto de condiciones de cultivo;

el cambio de por lo menos una de las condiciones de cultivo, de manera de aplicar un segundo conjunto de condiciones de cultivo;

el mantenimiento de dicho cultivo durante un segundo período, en el segundo conjunto de condiciones y durante un segundo período, de manera de acumular el polipéptido en el cultivo celular.

31. Un método para la producción de un polipéptido en un cultivo celular de producción de gran escala, que comprende las etapas de:

la provisión de un cultivo celular que comprende:

células de mamíferos que contienen un gen que codifica un polipéptido de interés, donde dicho gen se expresa en condiciones de cultivo celular; y

un medio definido que contiene glutamina, caracterizado por: 1) una concentración inicial de aminoácidos mayor de 70 mM; 2) una relación molar de glutamina a asparagina inferior a 2; 3) una relación molar de glutamina a aminoácidos totales inferior a 0,2; 4) una relación molar de ion inorgánico a aminoácidos totales de entre 0,4 y 1; y 5) una concentración combinada de glutamina y asparagina superior a 16 mM;

en donde la cantidad total acumulada de istidina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, triptófano, tirosina y prolina por unidad de volumen en el medio es mayor de 25Mm;

el mantenimiento de dicho cultivo en una fase de crecimiento inicial, en un primer conjunto de condiciones de cultivo, durante un primer período suficiente para permitir que dichas células se reproduzcan dentro de un rango de 20%-80% de la densidad celular viable posible máxima si dicho cultivo se mantuviera en el primer conjunto de condiciones de cultivo;

el cambio de por lo menos una de las condiciones de cultivo, de manera de aplicar un segundo conjunto de condiciones de cultivo;

el mantenimiento de dicho cultivo durante un segundo período, en el segundo conjunto de condiciones y durante un segundo período, de manera de acumular el polipéptido en el cultivo celular.

32. El método de la reivindicación 1, donde dicho medio comprende un medio que contiene glutamina y que tiene una característica de medio seleccionada del grupo que consiste en:

1) una concentración inicial de aminoácidos mayor de 70 mM; 2) una relación molar de glutamina inicial a asparagina inicial inferior a 2; 3) una relación molar de glutamina inicial a aminoácidos totales iniciales inferior a 0,2; 4) una relación molar de ion inorgánico inicial a aminoácidos totales iniciales de entre 0,4 y 1; y 5) una concentración combinada de glutamina inicial y asparagina inicial superior a 16 mM; y sus combinaciones.

33. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-2 ó 30-32, donde:

los niveles de lactato son inferiores a aquellos niveles observados en condiciones idénticas, en medio idéntico, pero que carece de dicha característica de medio;

los niveles de amonio son inferiores a aquellos niveles observados en condiciones idénticas, en medio idéntico, pero que carece de dicha característica de medio; y

la cantidad total de polipéptido producido es por lo menos tan alta como aquella observada en condiciones idénticas, en medio idéntico, pero que carece de dicha característica de medio.

34. El método de la reivindicación 1, donde dicho cultivo no es suplementado con componentes adicionales durante el transcurso de la producción de dicho polipéptido.

35. El método de la reivindicación 1, donde se sustituye la glutamina con glicilglutamina en dicho cultivo.

36. El método de la reivindicación 1, donde la cantidad total acumulada de histidina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, triptófano, tirosina y prolina, por unidad de volumen en dicho medio, es mayor de 25 mM.

37. El método de la reivindicación 1, donde la cantidad total acumulada de histidina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, triptófano, tirosina y prolina, por unidad de volumen en dicho medio, es mayor de 35 mM.

38. El método de la reivindicación 1, donde dicho medio tiene una característica del medio seleccionada del grupo que consiste en:

(1) una cantidad total acumulada de histidina, por unidad de volumen, mayor de 1,7 mM;

(2) una cantidad total acumulada de isoleucina, por unidad de volumen, mayor de 3,5 mM;

(3) una cantidad total acumulada de leucina, por unidad de volumen, mayor de 5,5 mM;

(4) una cantidad total acumulada de metionina, por unidad de volumen, mayor de 2,0 mM;

(5) una cantidad total acumulada de fenilalanina, por unidad de volumen, mayor de 2,5 mM;

(6) una cantidad total acumulada de prolina, por unidad de volumen, mayor de 2,5 mM;

(7) una cantidad total acumulada de triptófano, por unidad de volumen, mayor de 1,0 mM;

(8) una cantidad total acumulada de tirosina, por unidad de volumen, mayor de 2,0 mM.

39. El método de la reivindicación 1, donde la cantidad total acumulada de serina, por unidad de volumen en dicho medio, es mayor de 10 mM.

40. El método de la reivindicación 1, donde la cantidad total acumulada de asparagina, por unidad de volumen en dicho medio, es mayor de 8 mM.

41. El método de la reivindicación 1, donde la cantidad total acumulada de asparagina, por unidad de volumen en dicho medio, es mayor de 12 mM.

42. El método de la reivindicación 1, donde la cantidad total acumulada de fósforo, por unidad de volumen en dicho medio, es mayor de 5 mM.

43. El método de la reivindicación 1, donde la cantidad total acumulada de glutamato, por unidad de volumen en dicho medio, es menor de 1 mM.

44. El método de la reivindicación 1, donde la cantidad total acumulada de pantotenato de calcio, por unidad de volumen en dicho medio, es mayor de 20 mg/l.

45. El método de la reivindicación 1, donde la cantidad total acumulada de nicotinamida, por unidad de volumen en dicho medio, es mayor de 25 mg/l.

46. El método de la reivindicación 1, donde la cantidad total acumulada de piridoxina y piridoxal, por unidad de volumen en dicho medio, es mayor de 35 mg/l.

47. El método de la reivindicación 1, donde la cantidad total acumulada de riboflavina, por unidad de volumen en dicho medio, es mayor de 2,0 mg/l.

48. El método de la reivindicación 1, donde la cantidad total acumulada de clorhidrato de tiamina, por unidad de volumen en dicho medio, es mayor de 35 mg/l.

49. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o las reivindicaciones 9-32 o las reivindicaciones 34-48, en donde el polipéptido es anti-GDF-8.

50. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o las reivindicaciones 9-32 o las reivindicaciones 34-48, en donde el polipéptido es anti-LewY.

51. El método de la reivindicación 33, en donde el polipéptido es anti-GDF-8.

52. El método de la reivindicación 33, en donde el polipéptido es anti-LewY.

53. El método de la reivindicación 1, 2 o 30, en donde el medio que contiene glutamina tiene una cantidad acumulada de glutamina a asparagina por unidad de volumen mayor de 16 mM; y tiene unas características de medio seleccionadas del grupo que consiste en: i) una relación molar de glutamina acumulada a aminoácido total acumulado menor de 0,2, ii) una relación molar de ión inorgánico acumulado a aminoácido total acumulado entre 0,4 a 1, y combinaciones de los mismos.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 120782
		Bogotá D.C., Noviembre 21 de 2012 - 16:15:38

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE NI 900.034.906 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	111949	25/10/2012		820.000.00
RECIBO DE CA	999999999	112029	25/10/2012		140.000.00
RECIBO DE CA	999999999	118601	15/11/2012		315.000.00
RECIBO DE CA	999999999	118666	15/11/2012		15.000.00

*** Conceptos Pagados ***

TANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
RENTISTICO SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	1.290.000.00
			\$1.290.000.00

SON: **UN MILL & OCHENTA Y DOS CIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-030529- -00010-0000

Fecha: 2012-11-21 16:24:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 26