

Doctor

José Luis Salazar

Jefe de División de Nuevas Creaciones (C)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-030534- -00010-0000

Fecha: 2012-11-23 16:51:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 21

Referencia: Expediente No. 07.030.534

Solicitud de Patente de Invención titulada: "Métodos para producción de anticuerpo anti-ABeta"

Solicitante: Pfizer Ireland Pharmaceuticals

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA NO. 393

DEL 13 DE JULIO DE 2012, OFICIO NO. 12130 (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 07-030534-00008-0000 de fecha día 2 de octubre de 2012:

1. Objeciones del Examinador

1.1 Título

Su Despacho considera que la invención corresponde a un método para la producción de anti-ABeta por lo que se sugiere hacer la corrección.

1.2. Reivindicaciones

Su despacho objeta las reivindicaciones 1, 2, 18, 28, 31, 32 por falta de concisión y se objetan las expresiones "células de mamíferos", "un gen que codifica anti-ABeta", "un primer conjunto de condiciones de cultivo", "componentes suplementarios". Se dice además que el término "aproximadamente" no es claro por impreciso.

1.3. 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 WO02101019 (D1) WO03077858 (D2) y llegaría de manera obvia a la solución que se propone en la presente solicitud. Particularmente, el Examinador considera que las reivindicaciones 1 a 49 carecen de nivel inventivo debido a las enseñanzas contenidas en los documentos D1 y D2.

El Examinador establece:

"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 (P.g. 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 85mM (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 (Pag. 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 D2 enseña que el polipéptido anti-ABeta puede ser producido por métodos conocidos en el estado de la técnica (Pág. 2, líneas 29-32 y Pág. 46, línea 21 a Pág. 47, línea 10), 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-ABeta. La persona del oficio medianamente versada en la materia se vería 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 1 y en las reivindicaciones 2 -49 es obvia y no tiene Nivel inventivo."

2. Argumentos a favor de la patentabilidad de la solicitud

2.1. Título

De acuerdo con la sugerencia de su Despacho el título de la invención se ha modificado por:

"Métodos para producción de anticuerpo anti-ABeta".

2.2. Reivindicaciones

En respuesta a las observaciones de su Despacho el solicitante ha decidido presentar un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se han atendido las observaciones de su Despacho, especialmente aquellas relacionadas con la imprecisión de la expresión "aproximadamente" la cual se ha eliminado.

En las reivindicaciones 37 a 39 se ha eliminado la doble referencia a prolina. Las reivindicaciones 1, 2, 26, 27, 31, 32, 34 y 35 se han corregido para citar "anticuerpo anti-ABeta" en lugar de "anti-ABeta". En la reivindicación 28 se ha hecho una limitación a los componentes suplementarios específicos. La reivindicación 30 se ha cancelado.

En relación con las observaciones de concisión y claridad el solicitante desea manifestar lo

siguiente:

En relación con las reivindicaciones 1, 2, 18, 28, 31, 32 éstas se objetan por falta de concisión por cuanto las expresiones "células de mamíferos", "un gen que codifica anti-ABeta", "un primer 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 "anti-ABeta". Esta expresión se ha modificado por "anticuerpo anti-ABeta" que aunque es claro para un experto, se prefirió hacer la respectiva aclaración.

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 anterioridad 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.

Adicionalmente, el documento D2 citado en la presente acción oficial, suministra evidencia de que un experto consideraría las células CHO como ejemplo de líneas celulares de

mamífero (ver página 38, renglones 27-33, y página 47, renglón 7).

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 versada 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 mas de las primeras condiciones y un tercer conjunto de condiciones de cultivo se aplica cuando se cambia una o mas 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.

2.3. 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 o D2.

En relación con lo anterior el solicitante desea manifestar que su Despacho considera que D1 enseña un método aplicable a producción a gran escala de polipéptidos incluyendo anticuerpos y mejora la viabilidad del cultivo celular dando como resultado altos rendimientos del producto deseado. Su Despacho alega que el método para producir el polipéptido anti-ABeta como se muestra en la reivindicación 1 de la presente solicitud no suministra un efecto técnico inesperado o alguna ventaja sobre D1. El solicitante no esta de acuerdo.

La presente invención esta dirigida a métodos para producir un polipéptido en un cultivo celular de producción a gran escala. El método de la reivindicación 1 cita un medio que contiene glutamina y que tiene una característica de medio seleccionada de: (i) una cantidad acumulada de aminoácidos por unidad de volumen mayor que 70 mM; ii) una relación molar de glutamina acumulada a asparagina acumulada inferior a 2; iii) una relación molar de glutamina acumulada a aminoácidos totales acumulados inferior a 0,2; iv) una relación molar de ion inorgánico acumulado a aminoácidos totales acumulados de entre 0,4 y 1; v) una cantidad acumulada combinada de glutamina y asparagina por unidad de volumen, superior a 16 mM; y sus combinaciones. Las reivindicaciones 3-29 y 33-49 dependen directa o indirectamente de la reivindicación 1. La reivindicación 2 cita un medio que tiene una proporción molar de glutamina acumulada a asparagina acumulada de menos de 2 y dos características de medio seleccionadas de (i) y /iii) - (iv) tal como se discutió anteriormente. Las reivindicaciones 31 y 32 son similares a la reivindicación 1, excepto que estas reivindicaciones citan un medio definido y requieren dos o mas características de medio seleccionadas de (i) - (v), tal como se discutió anteriormente.

D1 ejemplifica el uso de células CHO modificadas con ingeniería genética para secretar anticuerpo de factor anti-tejido recombinante mediante el proceso de cultivar las células que involucra dos o tres fases; una fase de crecimiento inicial donde se produce un tren de semilla; un tren de inóculo opcional en el cual las células se expanden para el inóculo y una fase de cultivo en la cual se produce el polipéptido. D1 describe, además, que las dos formulaciones de medio básico (Medio A y Medio B), indicadas en la tabla 1 de D1 (páginas 31 a 33), se utilizan en estos experimentos. De acuerdo con D1 las composiciones de estos medios sirven como fórmulas base para experimentos en los cuales numerosos parámetros de cultivo celular (que incluyen composiciones de medio) fueron variadas 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.

D1 no enseña ni sugiere el uso de un medio que tenga una o mas de las características del medio citadas en las partes (i) - (v) de la reivindicación 1, como se discutió anteriormente para producir el anticuerpo anti-ABeta como se reivindicó. En particular D1 no suministra concentraciones acumuladas de los componentes de medio. D1 establece que "los niveles de algunos de los componentes, específicamente glutamina y glutamato, se variaron durante los experimentos" (página 31, renglones 24-25). La variación de los niveles de glutamina y

glutamato en una formulación de medio dada alteraría cada una de las características del medio (i) - (v) de la reivindicación 1, por ejemplo, al cambiar las cantidades de estos componentes y sus proporciones de uno con respecto al otro y a otros componentes. Además, D1 establece que "para mantener la viabilidad y la productividad celular se alimentaron cantidades adicionales de algunos componentes del medio de producción en la forma de una mezcla de nutriente concentrada (alimentación en tanda), al recipiente de producción en momentos específicos". D1, sin embargo, no establece que se agregaran "algunos" componentes ni así lo indican las concentraciones de los componentes que resultan de estas adiciones. De esta manera, como uno de los componentes ejemplificados en D1, un experto en la técnica no podría haber encontrado sugerencia en D1 de utilizar las características del medio (i) - (v) citadas en las presentes reivindicaciones.

D1 no enseña los métodos citados en las presentes reivindicaciones. D1 sugiere que en el Medio A y el Medio B optimizantes de la tabla 1 (páginas 31-33) "el principal efecto de la glutamina en título no fue fuerte; sin embargo la glutamina pareció interactuar con el pH" (Ejemplo 2, página 39, líneas 3 - 4). El análisis estadístico suministrado en la tabla 5 de D1 utiliza "Título" como la respuesta variable. No se encontró que fueran variables los niveles de glutamina que influenciarían el título del producto de una manera estadísticamente significativa (Tabla 5, página 38, columna "Prob> |T|"). Adicionalmente, D1 establece que "la glutamina no tuvo un impacto significativo en el título" (Ejemplo 3, página 40, renglones 9-10), confirmando las observaciones del ejemplo 2 de D1. También, D1 establece que la "Fig 4 muestra que 5 mM de glutamato (a 0 mM de glutamina) conduce al nivel mas bajo de acumulación de subproducto" (Ejemplo 4, página 41, líneas 25-26). La figura 4 de D1 sugiere que las cantidades mas bajas de amoníaco se pueden lograr sobre un rango de temperatura probada al reemplazar completamente la glutamina con glutamato. Esta declaración de acuerdo con D1 se confirma además por que "otros investigadores han reportado la generación de cantidades mínimas de lactato y amoníaco luego de la sustitución de la glutamina con glutamato" (Ejemplo 4, página 41, renglones 27-28). Así, la persona medianamente versada en la técnica sería llevada por D1 a reemplazar la glutamina por glutamato para optimizar el medio de cultivo celular. D1, por lo tanto, no enseña ni sugiere nada de lo presentado en las actuales reivindicaciones.

Adicionalmente, existe aún menos sugerencia en D1 de que se debería usar alguna cantidad relativa de glutamina, menos aún se indica de manera específica que la proporción máxima

o la cantidad acumulada mínima de glutamina y asparagina como se definió en las características (ii) o (v), respectivamente, de la reivindicación 1 serían de alguna importancia. La relevancia de los niveles de asparagina tampoco se describe en D1. Las concentraciones de ión inorgánico acumuladas presentes en el medio en D1 no se suministran y la proporción de ión inorgánico acumulado molar a aminoácidos totales acumulados tampoco es conocida.

Además, D1 no enseña ni sugiere mantener un primer conjunto de condiciones de cultivo para reproducir a una densidad de célula viable dentro del rango de 20% - 80% de la densidad de célula viable máxima posible y un cambio posterior de, al menos, una de las condiciones de cultivo tal como se requiere en la reivindicación 1 y se describe en la especificación (Páginas 33-38 en inglés) del texto de la solicitud PCT. D1 sugiere que "la fase de crecimiento celular es generalmente seguida por una fase de producción de polipéptido" (página 25, línea 12) y que "durante esta fase, el crecimiento celular se ha estabilizado," es decir,, esta cerca al 100% de la densidad celular viable máxima posible, tal como se cita en la reivindicación 1, D1 no prevé un cambio de cultivo antes de esta fase, es decir, mientras la densidad de célula viable esta en el rango de 20% - 80% de la densidad de célula máxima posible, como se cita en la reivindicación 1 de la presente solicitud. Así, D1, además, tienes unas enseñanzas alejadas de las de la presente solicitud.

A diferencia de D1, la presente solicitud suministra un gran contenido de información que comprende 17 ejemplos con, al menos, cuatro diferentes polipéptidos, más de 10 específicas formulaciones de medio y 76 figuras presentadas como soporte a las reivindicaciones. Los siguientes ejemplos demuestran ciertos efectos técnicos de las características de medio reivindicadas de la presente solicitud.

El ejemplo 1 de la presente solicitud suministra evidencia experimental de que las características (ii), (iii), (iv) tal como se aplicó en el proceso utilizando el Medio 1 (comparado con el control) produce efectos técnicos superiores, como es evidente a partir de la figura 2 y la página 46, y el párrafo 208. Además, El Ejemplo 1 muestra que las características (i) o (v) también produce efectos técnicos benéficos. Por ejemplo, la curva de crecimiento de la figura 2 que describe la densidad de célula viable en el Medio 3 antes del día 5, muestra una caída en la viabilidad de la célula, pero cuando se suplementa con el Medio 4 después del día 5, la viabilidad de la célula se incrementó y permaneció mas o

menos constante cuando se comparó con la caída observada en el día 4. Una persona experta en la técnica entendería que el ejemplo 1 no solo suministra datos comparativos entre el Medio 1 y el 3, sino también del medio 3 con y sin suplemento al Medio 4. Así, una persona experta entendería del ejemplo 1 que una alta concentración de aminoácido (es decir, característica (i) de la reivindicación 1), o una cantidad acumulada combinada de glutamina (Gln) y asparagina (Asn) (es decir, la característica (v) de la reivindicación 1) puede suministrar viabilidad celular mayor y prolongada.

Los ejemplos 2 y 3 suministran evidencia experimental sobre la cantidad de glutamina a ser utilizada en procesos que aplican el Medio 1 y 4 o 5. El ejemplo 3 y las figuras 3 - 12 suministran una evidencia clara de que las características (ii), (iii), o (iv) contribuyen a un cultivo celular mejorado. En particular, una comparación de las condiciones como en la Tabla 7 del ejemplo 3 revela que la proporción de Gln/Asn menor de 2 da como resultado una mejora sobre las condiciones con una proporción Gln/Asn mayor de 2.

Los ejemplos 10 y 16 suministran evidencia experimental adicional para incrementar más el título del producto al aplicar las características (ii), (iii) o (v) de la reivindicación 1. Por ejemplo, un medio definido que contiene "Medio 1 + 5 mM de Asn * 0,5 mM de cisteína" con 13 mM de Gln como se muestra en la table 17, que cumple con la característica (ii) de la reivindicación 1, muestra un mayor título e proteína (ver, figura 46). El título final en la figura 46 utilizando un medio suplementado con Asn es de aproximadamente 800 µg/ml comparado con un título final de aproximadamente 600 µg/ml cuando se utilizó el Medio 1 sin Asn adicional, es decir, sin aplicar la característica (ii) de la reivindicación 1. La característica (iii) de la reivindicación 1 se ejemplifica de una manera comparativa, por ejemplo, mediante el Medio 9 que comprende 4 mM de Gln total (ver, figuras 41 - 48). Se encontró que este medio conducía a los títulos de productos mas altos (ver, por ejemplo, página 96, párrafo 282 y la figura 46). La característica (v) de la reivindicación 1 se ejemplifica en una comparación del Medio 9 con 4 mM de Gln y 11 mM de Asn (= 15 mM cantidad acumulada combinada) y el Medio 9 con 4 mM de Gln y 21 mM de Asn (=25 mM cantidad acumulada combinada). La figura 46 muestra que el medio 9 produce una mejora adicional sobre el Medio 1 mientras la figura 41 muestra que el medio 9 da como resultado na mayor densidad celular comparada con el Medio 1.

En conclusión las reivindicaciones de la presente invención son inventivas sobre D1 y las

características de medio citadas en las reivindicaciones demuestran suministrar efectos y ventajas técnicas inesperadas.

D2 se citó para describir un método para producir anti-ABeta y en la acción oficial se alega la falta de nivel inventivo sobre D2. D2 no suplementa ninguna de las deficiencias de A1, tal como se discutió anteriormente. Por lo tanto, una combinación de D1 y D2 no hace que a las reivindicaciones les falte nivel inventivo.

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

A manera informativa, pongo en conocimiento del Examinador que patentes en los siguientes países: Estados Unidos, Canadá, Egipto, Guatemala, Honduras, Israel, Corea, México, Nicaragua, Panamá, 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 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_ALM/BOGDMS-#1279829-V1-P2007_000035-MEMORIAL_DE_RESPUESTA_AUTO_DE_FONDO.DOC

REIVINDICACIONES

1. Un método para la producción de anticuerpo anti-ABeta 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 anticuerpo anti-ABeta, donde dicho gen se expresa en condiciones de cultivo celular para producir el anticuerpo anti-ABeta; y

un medio que contiene glutamina, y que tiene una característica del medio seleccionada del grupo que consiste en: 1) una cantidad acumulada de aminoácidos por unidad de volumen mayor que 70 mM; 2) una relación molar de glutamina acumulada a asparagina acumulada inferior a 2; 3) una relación molar de glutamina acumulada a aminoácidos totales acumulados inferior a 0,2; 4) una relación molar de ion inorgánico acumulado a aminoácidos totales acumulados de entre 0,4 y 1; 5) una cantidad acumulada combinada de glutamina y asparagina por unidad de volumen, superior a 16 mM; y sus combinaciones;

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 anticuerpo anti-ABeta en el cultivo celular.

2. Un método para la producción de anticuerpo anti-ABeta 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 anticuerpo anti-ABeta, donde dicho gen se expresa en condiciones de cultivo celular para producir el anticuerpo anti-ABeta; y

un medio que contiene una relación molar de glutamina acumulada a asparagina acumulada inferior a 2;

donde dicho medio contiene glutamina; y

donde dicho medio tiene dos características del medio seleccionadas del grupo que consiste en: 1) un medio que contiene una cantidad de aminoácidos acumulada por unidad de volumen, mayor que 70 mM; 2) una relación molar de glutamina acumulada a aminoácidos totales acumulados inferior a 0,2; 3) una relación molar de ion inorgánico acumulado a aminoácidos totales acumulados de entre 0,4 y 1; 4) una cantidad acumulada combinada de glutamina y asparagina por unidad de volumen, superior a 16 mM; y sus combinaciones;

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 anticuerpo anti-ABeta 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 anticuerpo anti-ABeta producido es por lo menos 1,5 veces mayor que la cantidad de anticuerpo anti-ABeta 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 anticuerpo anti-ABeta producido es por lo menos 2 veces mayor que la cantidad de anticuerpo anti-ABeta 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 del 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 anticuerpo anti-ABeta 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 anticuerpo anti-ABeta, donde dicho gen se expresa en condiciones de cultivo celular para producir anticuerpo anti-ABeta; y

un medio definido que contiene glutamina, y que tiene por lo menos dos características del medio seleccionadas del grupo que consiste en: 1) una concentración inicial de aminoácidos mayor que 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;

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 anticuerpo anti-ABeta en el cultivo celular.

31. Un método para la producción de anticuerpo anti-ABeta 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 anticuerpo anti-ABeta, donde dicho gen se expresa en condiciones de cultivo celular para producir anticuerpo anti-ABeta; y

un medio definido que contiene glutamina, caracterizado por: 1) una concentración inicial de aminoácidos mayor que 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;

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 anticuerpo anti-ABeta 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 que 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 anticuerpo anti-ABeta 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 anticuerpo anti-ABeta.

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 que 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 que 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 que 1,7 mM;

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

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

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

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

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

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

(8) una cantidad total acumulada de tirosina, por unidad de volumen, mayor que 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 que 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 que 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 que 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 que 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 que 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 que 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 que 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 que 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 que 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 que 35 mg/l.

BM_RAC/BOGDMS-#1278837-V1-P2007_000035-NUEVO_CAPÍTULO_REIVINDICATORIO.DOCX

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



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 121826

Bogotá D.C., Noviembre 23 de 2012 - 16:46:47

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	111951	25/10/2012		820.000.00
RECIBO DE CA	999999999	112032	25/10/2012		140.000.00
RECIBO DE CA	999999999	112096	25/10/2012		165.000.00
RECIBO DE CA	999999999	118667	15/11/2012		15.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
38 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	1.140.000.00
			\$1.140.000.00

SON: **UN MILL Y CIENTO CUARENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-030534- -00010-0000

Fecha: 2012-11-23 16:51:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 21

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Noviembre 23 de 2012 - 16:46:49