

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020  
Bogotá, D.C.

Abogado  
**Álvaro Correa Ordóñez**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



**No. 07-030535- -00005-0000**

Fecha: 2012-03-13 09:00:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 1

|        |            |          |
|--------|------------|----------|
| ASUNTO | Radicación | 07-30535 |
|        | Trámite    | 011      |
|        | Evento     | 378      |
|        | Actuación  | 519      |
|        | Oficio     |          |
|        | Folios     | 008      |

**004090**

Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☐ Cap. I ☒ Cap. II ☐

|                        |                   |
|------------------------|-------------------|
| No. Sol. Internacional | PCT/US2005/030439 |
| Pub. Internacional     | WO 2006/026447    |

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

**1. Documentos estudiados**

|                          |                   |            |
|--------------------------|-------------------|------------|
| <u>Descripción:</u>      | Folios: 145 a 254 | 27/03/2007 |
| <u>Reivindicaciones:</u> | Folios: 255 a 277 | 27/03/2007 |
|                          | Folios: 322 a 331 | 27/03/2007 |
| <u>Figuras:</u>          | Folios: 279 a 316 | 27/03/2007 |
| <u>Prioridad:</u>        | US 60/605,379     | 27/08/2004 |

**2. Análisis de la Prioridad**

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

**3. Objeto de la invención**

**Título de la solicitud: "Producción de proteína fusión de TNFR-Ig".**

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de producir proteínas y polipéptidos en cultivo de células para producción a gran escala.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio suministra un método para la producción de TNFR-Ig en un cultivo celular de producción a gran escala.

Expediente 07-30535 1er Art.45

El objeto de la solicitud definida anteriormente se clasificó en la IPC: C12N 15/62; C12P 21/02.

#### **4. De la solicitud de Patente**

##### **4.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)**

El capítulo reivindicatorio presentado carece de claridad y concisión por cuánto:

- 1) Existen numerosas reivindicaciones independientes que reclaman un método para la producción de TNFR-Fc en un cultivo celular, en donde no es evidente la diferencia entre las características esenciales de dichas reivindicaciones. Se recomienda dejar una única reivindicación independiente de esta categoría y las condiciones opcionales listarlas así o como reivindicación dependiente (reivindicación 1, 2, 31, 32 y 50);
- 2) El método reclamado para la producción de TNFR-Fc en un cultivo celular, de la reivindicación independiente 1, debe ser caracterizado indicando todos los elementos involucrados y las condiciones experimentales empleadas. Así, se debe definir la línea celular, el medio específico de cultivo y las condiciones de cultivo. Indicando además, las condiciones para cada uno de los periodos de cultivo;
- 3) A pesar que la reivindicación 3 menciona algunas de la condiciones de cultivo a modificar, no se establece los rangos de variación de las mismas y por tanto no es posible definir las condiciones de cultivo. Lo mismo aplica para la reivindicación 19;
- 4) Los rangos de variación de temperatura en los distintos conjuntos de condiciones se superponen, por lo que no es clara la diferenciación de los mismos (reivindicaciones 13-17,20);
- 5) Varias reivindicaciones se refieren a resultados a alcanzar con la invención pero no aportan características técnicas de la misma (reivindicaciones 26, 27,34 y última etapa de 1, 2, 31, 32 y 50);
- 6) Deben definirse los componentes suplementarios a aplicar en el cultivo (reivindicación 28);

De esta manera, el capítulo reivindicatorio presentado no cumple con los requisitos establecidos en el art. 30 de la Decisión 486.

#### **5. Determinación del Estado de la Técnica**

Para determinar el estado de la técnica se ha tenido en cuenta la fecha de presentación de la solicitud prioritaria reivindicada con la solicitud: 27/08/2004.

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud, encontrándose los siguientes documentos relevantes a la misma:

| Nº | Documento                                                                               | Título                                                                                                              | Fecha de prioridad |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| D1 | M. Gawlitzek, et.al.<br>BIOTECHNOLOGY AND<br>BIOENGINEERING, VOL. 68,<br>NO. 6: 637-646 | "Ammonium Alters N-Glycan<br>Structures of Recombinant TNFR-<br>IgG: Degradative Versus<br>Biosynthetic Mechanisms" | Junio 20,<br>2000  |

#### Resumen del documento citado:

**D1:** El efecto del amonio en el patrón de glicosilación de la inmunoadhesina recombinante del factor de necrosis tumoral-IgG (TNFR-IgG) producidas por células de ovario de hámster Chino es elucidada en este estudio (resumen, folio 373)

#### **6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)**

##### **Nivel inventivo (artículo 18 D486)**

La reivindicación 1 de la solicitud define un método para la producción de TNFR-Ig 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 TNFR-Ig, donde dicho gen se expresa en condiciones de cultivo celular; 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 aproximadamente 70 mM; 2) una relación molar de glutamina acumulada a asparagina acumulada inferior a aproximadamente 2; 3) una relación molar de glutamina acumulada a aminoácidos totales acumulados inferior a aproximadamente 0.2; 4) una relación molar de ión acumulado inorgánico a aminoácidos totales acumulados de entre alrededor de 0.4 y 1; 5) una cantidad acumulada combinada de glutamina y asparagina por unidad de volumen, superior a aproximadamente 16mM; 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 periodo suficiente para permitir que dichas células se reproduzcan hasta una densidad celular viable dentro de un rango de aprox 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 periodo, en el segundo conjunto de condiciones y durante un segundo periodo, de manera de acumular TNFR-Ig en el cultivo celular.

El documento Gawlitzek, et.al (D1) divulga el efecto de la acumulación de amonio en el cultivo de células que producen TNFR-Ig (resumen). Este documento estudia la variación en la concentración de amonio en el medio de cultivo y su efecto sobre el crecimiento y N-glicosilación celular. Para los ensayos se utiliza un reactor de 10-3 litros, usando células de ovarios de hámster chino transformadas que secretan TNFR-Ig (materiales pág 638). Además, se suministran las condiciones para el cultivo, pH, temperatura, buffer (materiales pág 638). Se destaca la afectación en la N-glicosilación de la molécula TNFR-Ig cuando se adiciona más de 5mM de amonio al medio (fig 3, tabla 1).

La diferencia entre D1 y la materia reclamada en la solicitud en estudio esta dada por que esta última indica que el medio contiene glutamina, y que tiene una característica del medio determinada para la proporción de glutamina y aminoácidos,

o glutamina y asparagina, ó cantidad acumulada de aminoácidos por unidad de volumen, mientras que D1 no menciona explícitamente esta proporción de glutamina/asparagina u otros aminoácidos.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

| Características <b>esenciales</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>D1</b>                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| método para la producción de TNFR-Ig en un cultivo celular de producción de gran escala                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | método para la producción de TNFR-Ig en un cultivo celular de producción en bioreactor (resumen)                                                                                                       |
| células de mamíferos que contienen un gen que codifica TNFR-Ig, donde dicho gen se expresa en condiciones de cultivo celular                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Células de ovario de hámster Chino (columna izq, pág 638)                                                                                                                                              |
| 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 aproximadamente 70 mM; 2) una relación molar de glutamina acumulada a asparagina acumulada inferior a aproximadamente 2; 3) una relación molar de glutamina acumulada a aminoácidos totales acumulados inferior a aproximadamente 0.2; 4) una relación molar de ión acumulado inorgánico a aminoácidos totales acumulados de entre alrededor de 0.4 y 1; | Medio suplementado con glutamina o NH <sub>4</sub> Cl (materiales pág 638), cuyos mejores resultados en la N-glicosilación se encuentran con concentraciones menores a 5mM de amonio (fig 3, tabla 1). |
| el mantenimiento de dicho cultivo en una fase de crecimiento inicial, en un primer conjunto de condiciones de cultivo, durante un primer periodo suficiente para permitir que dichas células se reproduzcan hasta una densidad celular viable dentro de un rango de aprox 20-80% de la densidad celular viable posible                                                                                                                                                                                                                              | Cultivo en crecimiento en bioreactor de 10 litros, a 37°C y pH 7.2, durante 4 días (materiales pág 638; fig 1)                                                                                         |
| el cambio de por lo menos una de las condiciones de cultivo, de manera de aplicar un segundo conjunto de condiciones de cultivo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Cambio a bioreactor de 3 litros e incremento de pH hasta día 10 (materiales, pág 638-639; fig 1)                                                                                                       |
| el mantenimiento de dicho cultivo durante un segundo periodo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Cultivo hasta día 10, medición de TNFR-Ig aislado (materiales, pág 638-639; fig 1)                                                                                                                     |

Tal diferencia no parece conferir efecto al cultivo pues en ambos casos la producción de TNFR-Ig es similar.

El problema técnico objetivo es proveer un método para la producción de TNFR-Ig en un cultivo celular de producción de gran escala usando una cantidad de glutamina ó aminoácidos acumulados controlada.

Sin embargo, a partir de la divulgación de D1 resultaba evidente la ventaja técnica que confería en la producción de TNFR-Ig el hecho de controlar la adición de glutamina, o de amonio en general para obtener valores de N-glicosilación homogéneos entre las moléculas producidas, disminuyendo con esto la variación en el producto biotecnológico.

Adicionalmente, la solicitud también <sup>D1</sup> indica una concentración similar de glutamina, pues la reivindicación 7 de la solicitud reclama que la cantidad acumulada total de glutamina por unidad de volumen, es menor o igual a 4mM.

Por último, se resalta que debido a la falta de divulgación de las condiciones de elaboración del método reclamado, no resulta evidente cual es la diferencia con el estado de la técnica.

De esta manera, el método reclamado para la producción de TNFR-Ig en un cultivo celular de producción de gran escala realizado en la presente invención resulta obvio frente a la información divulgada por D1 e incumple el artículo 18 de la D486.

7. Conclusión

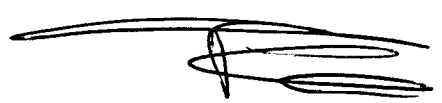
Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

| Item | Documento                                                                      | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------|
| D1   | M. Gawlitzek, et.al. BIOTECHNOLOGY AND BIOENGINEERING, VOL. 68, NO. 6: 637-646 | 1-50                       | Nivel inventivo      |

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de 60 días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.



**JOSE LUIS SALAZAR LÓPEZ**  
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha  
14-MAR. 2012

Elaboró: N.Lamprea *NLB*  
Revisó: Jacqueline Alfonso *OK*