

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Cra. 7 # 74 – 64 Oficina 506
Tel: (571) 3132408 – 3132423 - 3132410 - 3131759
Fax: (571) 3131647 - 3132367
E-mail: mail@rubiolawyers.com
Apartado Aéreo 21848
Bogota, D.C. -Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-063336- -00006-0000

Fecha: 2012-08-01 15:05:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 14

Doctor

Jefe División de Nuevas Creaciones

José Luis SALAZAR LOPEZ

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

REF:	Expediente No.	07-063336
	Patente de Invención:	"MÉTODOS PARA LA PRODUCCIÓN DE ANSAMITOCINAS"
	Fase Nacional:	PCT/US2005/044783
	Clasificación Int.:	C12P 17/18; A61K 39/395, 39/40; C12P 17/14
	Titular:	IMMUNOGEN, INC.

RESPUESTA A REQUERIMIENTO OFICIO No. 07249 NOTIFICADO POR FIJACION EN LISTA DE 9 DE MAYO DE 2012

HUMBERTO RUBIO CAMACHO, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 17'192.062 de Bogotá, abogado graduado portador de la Tarjeta Profesional No. 50.007 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando en carácter de Apoderado de IMMUNOGEN, INC, domiciliado en 830 Winter Street, Waltham, Massachusetts, Estados Unidos de America; encontrándome dentro de la debida oportunidad procesal para dar respuesta al auto proferido por su Despacho, mediante Oficio No. 07249, notificado por fijación en lista de 9 de Mayo de 2012, me permito:

Manifiestar:

1.- En el informe pericial emitido sobre la presente invención, se han formulado las objeciones que a continuación resumimos:

a.- De las Reivindicaciones:

- Se plantea que las reivindicaciones 1-6, 8, 11, 14, 34, 53,68, 70 y 72 no son concisas ya que utilizan la expresión "un microorganismo productor de ansamitocina", "un solvente inmiscible en agua no aromático", "un solvente orgánico", "tratar el medio de cultivo ", "una resina", "una cepa derivada del mismo", "tratamiento enzimático", "tratamiento

químico", "un nutriente adicional", "agente de enlace celular", "un anticuerpo", lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger.

- Para "un microorganismo productor de ansamitocina", "una cepa derivada del mismo, no se menciona la cepa a la que se hace referencia, con su respectivo número de depósito.
- Para "un solvente inmiscible en agua no aromático", "un solvente orgánico", no se menciona la naturaleza del solvente, número de átomos.
- Para "tratar el medio de cultivo", "desactivar el microorganismo", "tratamiento químico", no se especifican las condiciones en que se llevan a cabo estos pasos en el correspondiente proceso.
- Para "agente de enlace celular", "un anticuerpo", no se especifica la naturaleza del agente y en el caso del anticuerpo no se especifica la secuencia de aminoácidos de las cadenas pesadas y ligeras, CDR.

- El capítulo reivindicatorio no es claro ya que utiliza el término "aproximadamente", ya que es impreciso y no permite distinguir la invención del estado de la técnica.

- Se requiere definir las condiciones de las etapas de concentración, filtración.

- Se sugiere aclarar las cepas en las reivindicaciones 11 y 12.

- Las reivindicaciones 53 y 54 no están soportadas en la descripción y deben eliminarse.

b. Unidad de Invención:

- No se cumple el requisito de unidad de invención ya que existen los siguientes 11 grupos inventivos:

1. Reivindicación 1 y reivindicaciones 9-12 y 17-52.
2. Reivindicación 2 y reivindicaciones 9-12 y 17-52.
3. Reivindicación 3 y reivindicaciones 9-12 y 17-52.
4. Reivindicación 5 y reivindicaciones 9-12 y 17-52.
5. Reivindicación 6 y reivindicaciones 9-12 y 17-52.
6. Reivindicación 8 y reivindicaciones 9-12, 17, 18 y 17-52.
7. Reivindicaciones 55-67.
8. Reivindicaciones 68-69.
9. Reivindicaciones 70-71.
10. Reivindicaciones 72-73.
11. Reivindicaciones 53-54.

En el caso de los grupos 1-10 no hay unidad de invención ya que todas estas reivindicaciones se refieren a un proceso para preparar ansamitocinas, que es un producto conocido a partir de D1. Puesto que el producto no es el concepto inventivo común a todos los procedimientos reivindicados, entonces dichos procedimientos no guardan unidad de

invención entre sí. Tampoco se encuentran otras características que puedan considerarse como elementos técnicos particulares.

En consecuencia se sugiere presentar las solicitudes divisionales necesarias para superar esta situación.

c. Análisis de Patentabilidad:

Los siguientes documentos se consideraron relevantes para la patentabilidad de la presente invención.

D1: US 2002015984

D2: US 4,361,650

D3: US 5,208,020

- Análisis de la Novedad:

Grupo inventivo 6

La reivindicación 8 consiste en un proceso para preparar ansamitocinas purificadas que comprende las etapas de: 1) cultivar un microorganismo productor de ansamitocinas en un medio de cultivo líquido; 2) extraer las ansamitocinas del medio de cultivo mediante extracción de fase sólida sobre una resina; 3) eluir las ansamitocinas desde la resina mediante elusión isocrática o de gradiente con un solvente orgánico combinado con agua; 4) concentrar las ansamitocinas eluidas; y 5) purificar de manera opcional las ansamitocinas por medio de uno de a), b), c) y d), donde

- a) Cromatografía de adsorción sobre gel de sílice o alúmina,
- b) Cristalización,
- c) Cromatografía de adsorción sobre gel de sílice o alúmina seguida por cristalización, y
- d) Cristalización seguida por cromatografía de adsorción sobre gel de sílice o alúmina.

Según el reporte de examen, las características esenciales del proceso de la invención 8 se han divulgado previamente en D2, documento que enseña un proceso para preparar ansamitocinas purificadas que comprende las etapas de: i) cultivar un microorganismo productor de ansamitocinas en un medio de cultivo líquido; ii) extraer las ansamitocinas del medio de cultivo mediante extracción de fase sólida sobre una resina; iii) eluir las ansamitocinas desde la resina mediante elusión isocrática o de gradiente con un solvente orgánico combinado con agua; iv) concentrar las ansamitocinas eluidas bajo presión reducida; y v) purificar de manera opcional las ansamitocinas por medio de adsorción sobre gel de sílice o alúmina.

Grupo inventivo 11

La reivindicación 53 consiste en un complejo de maitansinoide con agente de enlace celular preparado mediante el enlace de un maitansinoide derivado a partir de una ansamitocina preparada de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para un agente de enlace celular.

Según el reporte de examen, las características esenciales del complejo de la reivindicación 53 han sido divulgadas previamente en D3, el cual enseña un complejo de maitansinoide con agente de enlace celular, donde el agente de enlace celular es un anticuerpo monoclonal.

En consecuencia se concluye que la reivindicación 53 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D3. Como la reivindicación 54 tampoco menciona una característica que haga nuevo al complejo de la reivindicación 53, se considera que esta tampoco es nueva.

Análisis del Nivel Inventivo:

Grupo inventivo 2

La reivindicación 2 consiste en un proceso para preparar ansamitocinas purificadas que comprende las etapas de: 1) cultivar un microorganismo productor de ansamitocinas en un medio de cultivo líquido; 2) tratar el medio de cultivo para facilitar la extracción de solvente de ansamitocinas; 3) extraer las ansamitocinas a partir del medio de cultivo con un solvente inmiscible en agua no aromático; 4) concentrar las ansamitocinas extraídas; y 5) purificar de manera opcional las ansamitocinas por medio de uno de a) cristalización y b) cristalización seguida cromatografía de adsorción sobre gel de sílice o alúmina.

Según el reporte de examen, el documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 2 porque divulga un proceso para preparar ansamitocinas purificadas que comprende las etapas de: i) cultivar un microorganismo productor de ansamitocinas en un medio de cultivo líquido; ii) tratar el medio de cultivo para facilitar la extracción de solvente de ansamitocinas; iii) extraer las ansamitocinas a partir del medio de cultivo con un solvente hidrocarburo aromático; iv) concentrar las ansamitocinas extraídas; y v) purificar las ansamitocinas por cristalización.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 2 y el proceso de D1 consiste en que la presente invención utiliza un solvente no aromático para la extracción de ansamitocinas en la etapa 3.

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja al proceso reivindicado en la solicitud, porque no parece presentar un mayor rendimiento en la obtención de ansamitocinas purificadas según lo establecido en la descripción.

El problema técnico de esta solicitud consiste en la necesidad de un proceso alternativo para preparar las ansamitocinas purificadas al ya conocido en D1.

Teniendo en cuenta que D1 ya divulgaba un proceso para preparar ansamitocinas purificadas, una persona del oficio medianamente versada en la materia habría inferido sin mucho esfuerzo la utilización de otros solventes inmiscibles en agua, del tipo no aromático, para obtener un proceso alternativo para prepara ansamitocinas purificadas.

De manera que la reivindicación 2 de la presente solicitud, y sus dependientes 9-16 y 17-52 es obvia y no tiene nivel inventivo.

2.- En contestación a las observaciones anteriores, manifestamos lo siguiente:

Acompañamos a esta respuesta un nuevo juego de reivindicaciones (1-34), todas las cuales están sustentadas en el contenido de la solicitud originalmente presentada.

Esta elección se basa en el sexto grupo inventivo señalado por el examinador para la presente solicitud en el reporte del examen de patentabilidad. Me reservo el derecho de presentar una o más solicitudes de patente divisionales para las restantes reivindicaciones originales no elegidas en esta oportunidad, conforme a lo expresamente autorizado en el Artículo 36 de la Decisión 486.

Con esta enmienda se supera la objeción de falta de unidad de invención encontrada por el examinador para las reivindicaciones originales.

Las nuevas reivindicaciones que se adjuntan, se corresponden en gran medida con las correspondientes a la patente análoga otorgada en el territorio de los Estados Unidos con el número US 7,432,088, la cual adjuntamos a esta respuesta como referencia. Adicionalmente incluimos una nueva reivindicación (la número 33), la cual es una modalidad más estrecha de la reivindicación 1 de la patente concedida US 7,432,088, y especifica que el medio de cultivo contiene una resina hidrofóbica. La nueva reivindicación 34 detalla las resinas hidrofóbicas específicas útiles en la invención reivindicada. El párrafo 34 de la solicitud internacional correspondiente a esta solicitud colombiana (publicada con el número WO 2006/078368), proporciona el soporte necesario para estas resinas específicas.

a.- De las reivindicaciones:

- Falta de claridad y concisión alegadas:

1. El examinador ha objetado la frase la expresión “un microorganismo productor de ansamitocina”, como que carece de claridad.

Queremos hacer notar que el concepto inventivo de la presente solicitud no está limitado a un proceso para preparar ansamitocinas usando una cepa particular productora de ansamitocinas, más bien la invención está dirigida más generalmente a un nuevo e inventivo proceso de purificación para las ansamitocinas. Es decir, entendemos que una persona versada en la materia reconocerá que el proceso de purificación reivindicado se puede llevar a cabo usando cualquier microorganismo capaz de producir las ansamitocinas de la estructura reivindicada. No existe razón de carácter objetivo para objetar un proceso que puede generalizarse a la purificación de ansamitocinas producidas microbiológicamente y reducirlo a una cepa particular, cuando este aspecto no es esencial para el proceso que se reivindica en la presente solicitud.

Por otra parte debe también tenerse en cuenta la información pertinente que se proporciona en la descripción (incluyendo las referencias citadas en la misma) para poder determinar el alcance que esta expresión engloba. Por ejemplo, la descripción y las referencias que se incorporan a la misma describen en detalles los métodos de analizar las ansamitocinas, divulgan las estructuras precisas de las ansamitocinas reivindicadas, así como los microorganismos ejemplares que producen tales ansamitocinas. Adicionalmente, una persona con conocimientos en la técnica correspondiente podrá entender que una cepa derivada de estos microorganismos será aquella que se obtenga a partir del parental tipo salvaje por cualquier medio conocido en la técnica, tal como cultivo prolongado o mutagénesis, siempre y cuando se mantenga en la progenie la característica deseada de que el microorganismo mantiene su capacidad de producir las ansamitocinas reivindicadas.

2. También se han objetado las frases “solvente inmiscible en agua no aromático” y “solvente orgánico” por falta de claridad, ya que en opinión del examinador la descripción no menciona a que solventes se refiere.

De nuevo discrepamos de esta objeción, ya que estas expresiones incluyen conceptos genéricos bien conocidos por aquellos con conocimientos en la técnica en cuestión.

Por otra parte, sobre la base de la estructura divulgada de la ansamitocina, y la resina hidrofóbica usada para su purificación, cualquier persona versada en la materia podría ser capaz de determinar que tipos de solventes orgánicos y que mezclas de solventes orgánicos y agua se podrían usar en los métodos reivindicados para eluir los productos de ansamitocinas deseados a partir de la resina hidrofóbica.

Más aún, el Ejemplo 8 de la descripción describe las condiciones específicas para eluir el producto de ansamitocina deseado, a partir de una resina hidrofóbica ejemplar usando un solvente. En consecuencia, en vistas de las condiciones específicas descritas en el Ejemplo 8, y la descripción de la estructura específica de la ansamitocina a purificarse (a saber en las reivindicaciones 1 y 2), entendemos que el lenguaje de las reivindicaciones es

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS
Expediente No. 07-063336
Página 7 de 10

claro para una persona con conocimientos en la materia, y que esta objeción no es pertinente.

3. Se han objetado por falta de claridad las frases “tratar el medio de cultivo”, “desactivar el microorganismo”, “tratamiento químico”, ya según el examinador no se especifican las condiciones en que se llevan a cabo estos pasos en el correspondiente proceso.

4. También las expresiones “agente de enlace celular”, “un anticuerpo”, se consideran falta de claridad ya que no se especifica la naturaleza del agente y en el caso del anticuerpo no se especifica la secuencia de aminoácidos de las cadenas pesadas y ligeras, CDR.

Sobre las objeciones 3 y 4 anteriores, debido a que las reivindicaciones donde ellas aparecían se han eliminado de la presente solicitud, estas objeciones no tienen lugar.

5. En cuanto a la objeción sobre el término “aproximadamente” de las reivindicaciones originales, nótese que el mismo se ha eliminado en las nuevas reivindicaciones que se adjuntan con vistas a superar dicha objeción.

6. En referencia a la objeción contra las reivindicaciones 53 y 54 por no estar soportadas en la descripción escrita, en las reivindicaciones que se adjuntan dichas reivindicaciones no parecen, por lo que esta objeción queda sin lugar también.

b.- Unidad de invención:

Para conformar el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud se ha elegido el grupo inventivo 6 para continuar la tramitación de la misma, entre los grupo mencionados por el examinador en el examen de patentabilidad. Debido a que la nueva reivindicación 33 también está dirigida a la extracción de ansamitocinas en fase sólida, ambas reivindicaciones independientes 1 y 33 comparten el mismo concepto inventivo que es usar una resina sólida para extraer las ansamitocinas del medio de cultivo, de aquí que las reivindicaciones del nuevo capítulo reivindicatorio guardan la debida unidad de invención.

c. Análisis de Patentabilidad:

- Falta de Novedad alegada:

El examinador ha concluido en su reporte de patentabilidad que la reivindicación 8 se ha divulgado previamente en el documento D2, específicamente en la columna 13, líneas 52-68 hasta la columna 14, líneas 1-20 y en la columna 18, líneas 10-20 de este documento.

Puesto que las demás reivindicaciones pertenecientes a otros grupos inventivos ya no forman parte de la presente solicitud, nos detendremos a analizar el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de las reivindicaciones que integran el capítulo reivindicatorio que aquí se adjunta (grupo inventivo 6).

En cuanto a la supuesta falta de novedad de la reivindicación original 8 (nueva reivindicación 1), nótese que la porción citada por el examinador divulga la extracción en fase sólida *específicamente y exclusivamente* a la purificación de los compuestos de fórmula III, los cuales son **hidroxiansamitocinas**. En contraste, las reivindicaciones enmendadas del nuevo capítulo reivindicatorio que se adjunta están dirigidas a la extracción en fase sólida de **20-metoxiansamitocinas**, usando una resina hidrofóbica. En consecuencia la porción citada del documento D2 no divulga ni sugiere la purificación de las ansamitocinas de la presente invención, mucho menos su extracción en fase sólida usando una resina hidrofóbica. Por lo tanto, las reivindicaciones como se han enmendado son nuevas sobre lo divulgado en D2, con respecto a la estructura de las ansamitocinas purificadas. Además, mientras que la porción citada puede sugerir usar adsorbentes para la captura de las ansamitocinas (aunque de la Fórmula III), este documento no divulga o sugiere el uso de una resina hidrofóbica como se reivindica en la presente solicitud.

Además, respetuosamente afirmamos que las reivindicaciones según se han enmendado no solo son nuevas sobre D2 sino también inventivas, al menos en vista de los Ejemplos mostrados en este documento. Los únicos ejemplos de realización que se proporcionan en D2 que ejemplifican la extracción en fase sólida de ansamitocinas sobre una resina, ocurren después que dos extracciones líquido-líquido se habían llevado a cabo. Véase como referencia el Ejemplo 26. En otras palabras, el material aplicado a la resina fue un extracto “purificado” producido luego de **dos rondas de extracción con solvente**.

En vistas de los ejemplos de D2, consideramos que una persona versada en la materia habría reconocido como crítica la ejecución de las etapas de extracción con solvente antes de la etapa la extracción en fase sólida usando una resina. No existiría ninguna razón o motivación para realizar directamente la extracción en fase sólida sobre el medio de cultivo usando una resina hidrofóbica, según lo reivindicado. Esto además se apoya por el hecho de que el Ejemplo 26 de la referencia emplea no solo una etapa de extracción con solvente antes de la extracción en fase sólida sobre la resina hidrofóbica si no dos, lo que indica que las extracciones con solventes se realizaron para el propósito de la purificación, no solamente para romper las células microbianas (ya que un experto en la materia hubiera reconocido que un simple paso de extracción con solvente sería suficiente para la lisis celular).

Finalmente llamamos la atención sobre el hecho de que la diferencia entre un proceso conocido y otro alternativo no necesariamente tiene que provocar un efecto técnico inesperado o una ventaja para que se le reconozca su nivel inventivo. Si el estado de la técnica no indica una posible combinación de documentos que lleven de forma obvia a

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Expediente No. 07-063336

Página 9 de 10

las características técnicas reivindicadas, también podemos decir que el proceso frente al que estamos involucra un salto inventivo, y este es el caso de la presente solicitud.

En consecuencia afirmamos que la materia reivindicada en la solicitud no es solo nueva, sino también inventiva a la luz del estado de la técnica citado durante el examen de patentabilidad.

Solicito que, sobre la base de las nuevas reivindicaciones que aquí se adjuntan, se proceda a la concesión de la patente colombiana correspondiente.

Por lo anteriormente expuesto consideramos que la presente solicitud es novedosa tiene nivel inventivo, las nuevas reivindicaciones definen la materia que se desea proteger siendo claras, concisas y debidamente sustentadas en la descripción y no está comprendida en el estado de la técnica, conforme lo establece el Art. 14, 16 y 30 de la Decisión 486.

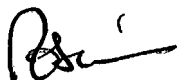
ANEXO:

- (i) Capítulo reivindicatorio.

PETICIÓN:

Conforme a lo anterior, una vez atendidos los requerimientos y exigencias del examinador y al tener en cuenta el nuevo capítulo reivindicatorio que se presenta, así como los argumentos expuesto, solicito muy respetuosamente a su Despacho, continuar el trámite de rigor y *de ser el caso se hagan las correspondientes observaciones con al ánimo de hacer lo pertinente dentro del presente trámite*, teniendo en cuenta que la presente solicitud cumple con las exigencias establecidas en la D486.

Atentamente,



HUMBERTO RUBIO CAMACHO

C.C. 17'192.062 de Bogotá

T.P. 50.007 Consejo Superior
de la Judicatura

COD. 4134

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar ansamitocinas purificadas que comprende las etapas de:

5 1) cultivar un microorganismo productor de ansamitocina en un medio de cultivo líquido;

2) extraer las ansamitocinas a partir del medio de cultivo mediante extracción de fase sólida sobre una resina hidrofóbica;

10 3) eluir las ansamitocinas a partir de la resina mediante elusión isocrática o de gradiente usando un solvente orgánico o un solvente orgánico combinado con agua;

4) concentrar las ansamitocinas extractadas; y

5) purificar de manera opcional las ansamitocinas por medio de uno de a), b), c) y d), donde:

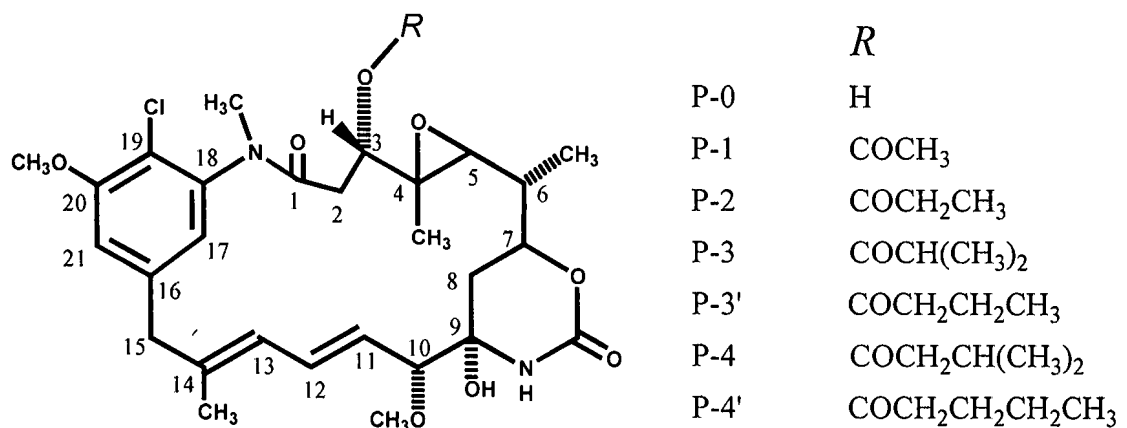
a) cromatografía de adsorción sobre gel de sílice o alúmina,

15 b) cristalización,

c) cromatografía de adsorción sobre gel de sílice o alúmina seguida por cristalización, y

d) cristalización seguida por cromatografía de adsorción sobre gel de sílice o alúmina;

20 y donde dicha ansamitocina tiene la siguiente estructura:



donde R es H, COCH₃, COCH₂CH₃, COCH(CH₃)₂, COCH₂CH₂CH₃,
COCH₂CH(CH₃)₂ o COCH₂CH₂CH₂CH₃.

25

2. El proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque el

microorganismo productor de ansamitocina es *Actinosynnema spp.*

3. El proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque el microorganismo productor de ansamitocina es *Actinosynnema pretiosum*.

4. El proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque el microorganismo productor de ansamitocina es *Actinosynnema pretiosum* ATCC 31565 o una cepa derivada del mismo.

5. El proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque el microorganismo productor de ansamitocina es *Actinosynnema pretiosum* PF4-4 (ATCC PTA-3921) o una cepa derivada del mismo.

6. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque la extracción se lleva a cabo a un pH desde 6 hasta 7.

7. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque la extracción se lleva a cabo a una temperatura desde 30° hasta 45°C.

8. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque dicho cultivo está en medios de cultivo a un pH en el rango desde 6.5 hasta 8.

9. El proceso según la reivindicación 8, caracterizado porque el pH está en el rango de 7 hasta 7.4.

10. El proceso según la reivindicación 9, caracterizado porque el pH es de 7.2.

11. El proceso según la reivindicación 8, caracterizado porque la temperatura está en el rango desde 15° hasta 35°C.

12. El proceso según la reivindicación 8, caracterizado porque la temperatura está en el rango desde 25° hasta 30°C.

13. El proceso según la reivindicación 8, caracterizado porque la temperatura es de 28°C.

14. El proceso según la reivindicación 13, caracterizado porque la temperatura es de 28°C y el pH es de 7.2.

15. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque se proporciona por lo menos un nutriente adicional durante dicho cultivo.

16. El proceso según la reivindicación 15, caracterizado porque el nutriente adicional es una fuente de carbono.

17. El proceso según la reivindicación 15, caracterizado porque el nutriente

adicional es una fuente de carbono seguida por una fuente de carbono y un nutriente de proteína.

18. El proceso según la reivindicación 15, caracterizado porque se proporciona además durante el cultivo un alcohol o un aldehído que facilita la formación de una
5 cadena lateral de éster C-3 de la ansamitocina.

19. El proceso según la reivindicación 16, caracterizado porque se proporciona además durante el cultivo un alcohol o un aldehído que facilita la formación de una cadena lateral de éster C-3 de la ansamitocina.

20. El proceso según la reivindicación 17, caracterizado porque se proporciona
10 además durante el cultivo un alcohol o un aldehído que facilita la formación de una cadena lateral de éster C-3 de la ansamitocina.

21. El proceso según la reivindicación 16, caracterizado porque la fuente de carbono es glucosa.

22. El proceso según la reivindicación 17, caracterizado porque la fuente de
15 carbono es glucosa.

23. El proceso según la reivindicación 17, caracterizado porque el nutriente de proteína es harina de semilla de algodón o harina de soya.

24. El proceso según la reivindicación 19, caracterizado porque el aldehído o alcohol se selecciona a partir del grupo que consiste de isobutanol, isobutiraldehído, n-
20 butanol, n-butiraldehído, n-propanol, n-propionaldehído, isopropanol, isopropionaldehído, pentanol, valeraldehído, isopentanol, e isovaleraldehído.

25. El proceso según la reivindicación 20, caracterizado porque el aldehído o alcohol se selecciona a partir del grupo que consiste de isobutanol, isobutiraldehído, n-
25 butanol, n-butiraldehído, n-propanol, n-propionaldehído, isopropanol, isopropionaldehído, pentanol, valeraldehído, isopentanol, e isovaleraldehído.

26. El proceso según la reivindicación 15, caracterizado porque el cultivo está a un pH desde 6.5 hasta 8.

27. El proceso según la reivindicación 15, caracterizado porque el cultivo está a un pH desde 7 hasta 7.4.

30 28. El proceso según la reivindicación 15, caracterizado porque el cultivo está a un pH de 7.2.

29. El proceso según la reivindicación 15, caracterizado porque el cultivo está a una temperatura desde 15° hasta 35°C.

30. El proceso según la reivindicación 15, caracterizado porque el cultivo está a una temperatura desde 25° hasta 30°C.

5 31. El proceso según la reivindicación 15, caracterizado porque el cultivo está a una temperatura de 28°C.

32. El proceso según la reivindicación 15, caracterizado porque el cultivo está a una temperatura de 28°C y a un pH de 7.2.

33. Un proceso para preparar ansamitocinas purificadas que comprende las
10 etapas de:

1) cultivar un microorganismo productor de ansamitocina en un medio de cultivo líquido que contiene una resina hidrofóbica;

2) separar la resina por filtración o centrifugación;

3) eluir las ansamitocinas con un solvente orgánico o uno o más solventes
15 orgánicos combinado con agua;

4) concentrar las ansamitocinas extraídas; y

5) purificar de manera opcional las ansamitocinas por medio de uno de a), b), c) y
d), donde:

a) cromatografía de adsorción sobre gel de sílice o alúmina,

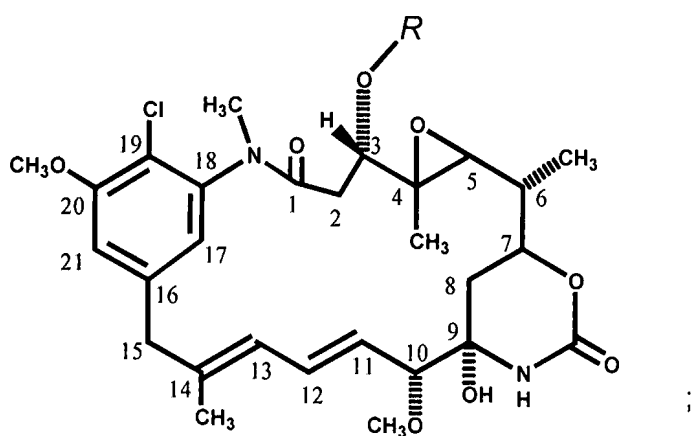
20 b) cristalización,

c) cromatografía de adsorción sobre gel de sílice o alúmina seguida por
cristalización, y

d) cristalización seguida por cromatografía de adsorción sobre gel de sílice o
alúmina;

25

y donde dicha ansamitocina tiene la siguiente estructura:



donde R es H, COCH₃, COCH₂CH₃, COCH(CH₃)₂, COCH₂CH₂CH₃, COCH₂CH(CH₃)₂ o COCH₂CH₂CH₂CH₃.

- 5 34. El proceso de las reivindicaciones 1 ó 33, donde la resina se selecciona a partir del grupo que consiste de Amberlite™ XAD-4, Amberlite™ XAD-16, Diaion® HP20, Diaion® HP21, Sepabeads® SP825, Sepabeads® SP850, Sepabeads® SP70 y Sepabeads® SP700.