



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2501822 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 1/02 (2006.01)
C07K 1/36 (2006.01)
C07K 16/00 (2006.01)
C12N 5/00 (2006.01)
C12P 21/00 (2006.01)
C12P 21/02 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.01.29
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.08.16
(86)	European Application Nr.	10782133.2
(86)	European Filing Date	2010.11.17
(87)	The European Application's Publication Date	2012.09.26
(30)	Priority	2009.11.17, US, 261886 P
(84)	Designated Contracting States:	AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(73)	Proprietor	E. R. Squibb & Sons, L.L.C., Route 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08540, US-USA
(72)	Inventor	ARUNAKUMARI, Alahari, 1 Beechwood Drive, PenningtonNew Jersey08534, US-USA DAI, Xiao-Ping, c/o Bristol-Myers Squibb Company519 Route 173, BloomsburyNew Jersey08804, US-USA GARCIA, Javier, c/o Bristol-Myers Squibb Company519 Route 173, BloomsburyNew Jersey08804, US-USA MARTEL, Richard, c/o Bristol-Myers Squibb Company519 Route 173, BloomsburyNew Jersey08804, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Tandberg Innovation AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54) Title **METHODS FOR ENHANCED PROTEIN PRODUCTION**

(56) References
Cited:

WO-A2-2009/023562, YANG JENG-DAR ET AL: "Achievement of high cell density and high antibody productivity by a controlled-fed perfusion bioreactor process", BIOTECHNOLOGY AND BIOENGINEERING, vol. 69, no. 1, 5 July 2000 (2000-07-05), pages 74-82, XP002619089, ISSN: 0006-3592, SUN X ET AL: "High-density transient gene expression in suspension-adapted 293 EBNA1 cells", BIOTECHNOLOGY AND BIOENGINEERING, WILEY & SONS, HOBOKEN, NJ, US, vol. 99, no. 1, 13 July 2007 (2007-07-13), pages 108-116, XP002500586, ISSN: 0006-3592, DOI: DOI:10.1002/BIT.21537, KONSTANTINOV KONSTANTIN ET AL: "The push-to-low

approach for optimization of high-density perfusion cultures of animal cells", ADVANCES IN
BIOCHEMICAL ENGINEERING, BIOTECHNOLOGY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 101, 1
January 2006 (2006-01-01), pages 75-98, XP009107388, ISSN: 0724-6145, DOI:
DOI:10.1007/10_016

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

1. En fremgangsmåte for å øke produksjonen av et protein i en cellekultur, som
5 omfatter:

a) å dyrke celler som produsere proteinet i en perfusjonscellekultur til en celletetthet på minst over rundt 50×10^6 celler/ml; og

b) å overføre cellene til en fed-batch cellekultur, slik at cellene går inn i en produksjons-
fase;

10 hvor cellene er dyreceller.

2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvor cellene er dyrket i perfusjonscellekulturen til en celletetthet på mellom rundt 50×10^6 celler/ml og 150×10^6 celler/ml.

15 **3.** Fremgangsmåten ifølge krav 1 eller 2, hvor cellene er dyrket i perfusjons-
cellekulturen til en celletetthet på minst over rundt 100×10^6 celler/ml.

4. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor
proteinet er et antistoff.

20 **5.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor
proteinet er valgt fra gruppen bestående av enzymer, reseptorer, fusjonsproteiner,
cytokiner, regulatoriske faktorer, hormoner, antigen-bindende midler, terapeutiske
proteiner, og diagnostiske proteiner.

25 **6.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor
perfusjonscellekulturen og fed-batch cellekulturen er dyrket i en enkelt bioreaktor.

30 **7.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor perfusjons-
cellekulturen og fed-batch cellekulturen er dyrket i separate bioreaktorer.

8. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5 og 7, hvor fed-batch
cellekulturen er dyrket i multiple bioreaktorer.

35 **9.** Fremgangsmåten ifølge krav 7 eller 8, som ytterligere omfatter å høste proteinet
fra fed-batch cellekulturen og ikke fra perfusjonscellekulturen.

10. Fremgangsmåten ifølge krav 6, som ytterligere omfatter å høste proteinet fra både perfusjonskulturen og fed-batch cellekulturen.