

1

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERC

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-135216- -00006-0000

Fecha: 2013-01-17 16:20:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 25

Re: PI.-F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "ANTICUERPOS ANTI-CD44 QUIMÉRICOS Y HUMANIZADOS QUE MEDIAN LA CITOTOXICIDAD DE CÉLULAS DE CÁNCER".-Clase C07K 16/30.-Expediente número 09-135.216.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 23 de Octubre de 2012.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el Señor Examinador bajo los acápites de Excepciones a la Patentabilidad, Claridad de las reivindicaciones y Novedad, me permito presentar los siguientes argumentos técnicos y las siguientes modificaciones en el capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión, por medio de lo cual se superan completamente dichas objeciones.

3. **MODIFICACIONES EN EL CAPÍTULO REIVINDICATORIO**

Inicialmente me permito manifestar que como parte de la respuesta a las objeciones realizadas por ese Despacho, el solicitante ha decidido presentar un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual está compuesto por 6 reivindicaciones cuyo sustento en la descripción de la solicitud y en el capítulo reivindicatorio presentado originalmente se analiza a continuación:

- Las nuevas reivindicaciones 1 y 2 corresponden a las reivindicaciones 19 y 20 actualmente presentadas, así como a las reivindicaciones 52 y 53 presentadas originalmente;
- La nueva reivindicación 3 corresponde básicamente a la reivindicación 21 actualmente presentada (reivindicación 54 original), en la cual sin embargo se ha especificado adicionalmente que el anticuerpo monoclonal comprende una secuencia de amino ácidos de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO:7 o SEQ ID NO:9, lo anterior de conformidad con, por ejemplo, la Figura 22 de la solicitud; y
- Las nuevas reivindicaciones 4, 5 y 6 corresponden básicamente a las reivindicaciones 55, 56 y 57 originalmente presentadas, respectivamente, en las cuales, sin embargo, se ha eliminado cualquier alusión al uso de las composiciones allí reveladas.

Visto lo anterior, me permito manifestar que las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión no amplían de manera alguna el alcance de la solicitud presentada originalmente, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

4. EXCEPCIONES A LA PATENTABILIDAD

De acuerdo con el señor Examinador el objeto de las reivindicaciones 1 a 15 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486 de 2000.

En respuesta a lo anterior y de conformidad con lo mencionado en el numeral 3 del presente memorial, me permito manifestar que el solicitante ha decidido eliminar las reivindicaciones 1 a 15 actualmente presentadas, con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

5. CLARIDAD DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

El señor Examinador afirma en su Concepto técnico que los anticuerpos revelados en las reivindicaciones 16 a 21 no están bien caracterizados y que debe presentarse su estructura completa, esto es, deben mencionarse las secuencias de la cadena ligera y las secuencias de la cadena pesada, las secuencias de la región variable de la cadena ligera y las secuencias de la región variable de la cadena pesada ó las secuencias de los 3 CDR de la cadena ligera y las secuencias de los 3 CDR de la cadena pesada.

En respuesta a lo anterior me permito señalar que el nuevo capítulo reivindicatorio se encuentra dirigido específicamente a proteger:

- a) un anticuerpo humanizado que se une específicamente al mismo epítipo o epítopos de CD44 humano como el anticuerpo monoclonal aislado producido por la línea de células de hibridoma H460-16-2 que tiene el acceso ATCC No. PTA-4621, y que está caracterizado porque comprende una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias de amino ácidos de la región determinante de complementariedad de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO:2 y SEQ ID NO:3; y una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias de amino ácidos de la región determinante de complementariedad de SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO:6; o un fragmento de unión a CD44 humano del mismo;
- b) un anticuerpo humanizado que se une específicamente al mismo epítipo o epítopos de CD44 humano como el anticuerpo monoclonal aislado producido por la línea de células de hibridoma H460-16-2 que tiene el acceso ATCC No. PTA-4621, y que está caracterizado porque comprende una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias de amino ácidos de la región

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

determinante de complementariedad de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO:2 y SEQ ID NO:3; y una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias de amino ácidos de la región determinante de complementariedad de SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO:6; y las regiones estructurales de dominio variable de las cadenas pesada y ligera de un anticuerpo humano o una región menos variable de consenso de anticuerpo humano; o un fragmento de unión a CD44 humano del mismo;

- c) un anticuerpo humanizado que se une específicamente a CD44, caracterizado porque el anticuerpo monoclonal comprende una secuencia de amino ácidos de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO:7 o SEQ ID NO:9, y una secuencia de amino ácidos de región variable de cadena ligera seleccionada de SEQ ID NO:8, o un fragmento de unión a CD44 humano del mismo; y
- d) composiciones que comprenden cualquiera de los anticuerpos anteriormente mencionados, el cual está opcionalmente conjugado con un miembro seleccionado del grupo que consiste de porciones citotóxicas, enzimas, compuestos radiactivos, citocinas, interferones, porciones objetivo o indicadoras y células hematógenas, e incluyen un portador farmacéuticamente aceptable.

De lo anterior es claro que los anticuerpos revelados en dicho nuevo capítulo reivindicatorio se encuentran caracterizados adecuadamente por las secuencias de las tres regiones determinantes de complementariedad (CDR's) de la cadena ligera y las secuencias de las tres regiones determinantes de complementariedad (CDR's) de la cadena pesada (nuevas reivindicaciones 1 y 2), así como por las secuencias de la región variable de la cadena ligera y las secuencias de la región variable de la cadena pesada (nueva reivindicación 3).

Visto lo anterior me permito señalar que el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000, toda vez que es claro, conciso y encuentra pleno sustento en la descripción de la solicitud.

6. **CLARIDAD DE LA DESCRIPCIÓN**

El señor Examinador solicita en su Concepto Técnico que se allegue a ese Despacho una copia física y una copia digital del Listado de Secuencias de la solicitud de patente en cuestión.

Atendiendo a lo anterior me permito señalar que el Anexo ii del presente memorial corresponde a las copias física y digital (CD) de dicho Listado de Secuencias, con lo cual se responde a cabalidad a la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

7. NOVEDAD DE LA SOLICITUD

Finalmente, de acuerdo con el señor Examinador la solicitud de patente en cuestión carece de novedad en vista de las enseñanzas del documento **US 2006/0216233 (D1)**. En este sentido, el señor Examinador argumenta básicamente que las características esenciales del anticuerpo monoclonal de la reivindicación 16 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual revela el hibridoma depositado con la ATCC con número de acceso PTA-4621 y en donde el anticuerpo monoclonal se une de forma específica al epítipo o epítopos. Adicionalmente, de acuerdo con el señor Examinador las reivindicaciones independientes 17 a 21 no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de la reivindicación 16, por lo que se considera que tampoco son nuevas.

En respuesta a lo anterior, atentamente me permito presentar ante ese Despacho las siguientes consideraciones técnicas:

- El nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión se encuentra dirigido a proteger un anticuerpo monoclonal producido por la línea de células de hibridoma H460-16-2 que tiene el acceso ATCC No. PTA-4621, y que está caracterizado porque comprende una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias de amino ácidos de la región determinante de complementariedad de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO:2 y SEQ ID NO:3; y una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias de amino ácidos de la región determinante de complementariedad de SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO:6 (o un fragmento de unión a CD44 humano del mismo); ó que está caracterizado porque el anticuerpo monoclonal comprende una secuencia de amino ácidos de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO:7 o SEQ ID NO:9, y una secuencia de amino ácidos de región variable de cadena ligera seleccionada de SEQ ID NO:8, o un fragmento de unión a CD44 humano del mismo, así como las composiciones que comprenden tales anticuerpos y un portador farmacéuticamente aceptable.
- Por su parte, el documento D1 básicamente divulga un anticuerpo monoclonal producido mediante el hibridoma depositado con el acceso ATCC No. PTA-4621, así como anticuerpos quiméricos basados en la secuencia de amino ácidos de las regiones variables de cadena pesada y cadena ligera del anticuerpo monoclonal con depósito PTA-4621.

Sin embargo, a partir de la atenta lectura de dicha anterioridad es claro que allí no se divulgan las regiones determinantes de complementariedad del anticuerpo monoclonal con depósito PTA-4621 que se definen específicamente en las nuevas reivindicaciones 1 y 2 para las regiones variables de cadena pesada y ligera de dicho anticuerpo, así como tampoco se divulgan las

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

secuencias de amino ácidos de las regiones variables de cadena pesada y ligera de dicho anticuerpo monoclonal reveladas en la nueva reivindicación 3, razón por la cual la materia revelada en dichas reivindicaciones y sus dependientes de ninguna manera se encuentra divulgada en el documento D1.

- Lo anterior es concordante con lo mencionado en la Opinión escrita realizada por la Autoridad de Búsqueda Internacional para la solicitud de patente en cuestión en fase Internacional (**Anexo III**), toda vez que en dicho documento se afirma explícitamente que las reivindicaciones 52 a 54 (las cuales corresponden a las nuevas reivindicaciones 1 a 3) son novedosas frente a las enseñanzas del documento US 2006/0216233, el cual corresponde al documento D1 mencionado por el señor Examinador en su Concepto Técnico.

Visto lo anterior, me permito manifestar ante ese Despacho que el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión presenta un inequívoco carácter novedoso frente a las enseñanzas del documento D1, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000.

8. **CONCLUSIÓN**

Teniendo en cuenta las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión, y de conformidad con los argumentos técnicos presentados para demostrar la novedad de dicho nuevo capítulo reivindicatorio frente a las enseñanzas del estado de la técnica anterior, resulta completamente claro que se han superado las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico, y por lo tanto, dicha invención es merecedora del privilegio de patente solicitado.

9. Anexo al presente memorial me permito presentar:

- i) Copia del nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud, el cual está compuesto por seis (6) reivindicaciones y reemplaza al documento actualmente presentado;
- ii) Copias física y digital (CD) del Listado de secuencias de la solicitud de patente;
y
- iii) Copia de la Opinión Escrita efectuada por la Autoridad de Búsqueda Internacional en relación con la patentabilidad de la solicitud de patente en cuestión.

REIVINDICACIONES

1. Anticuerpo humanizado que se une específicamente al mismo epítipo o epítopos de CD44 humano como el anticuerpo monoclonal aislado producido por la línea de células de hibridoma H460-16-2 que tiene el acceso ATCC No. PTA-4621, caracterizado porque comprende:

una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias de amino ácidos de la región determinante de complementariedad de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO:2 y SEQ ID NO:3; y una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias de amino ácidos de la región determinante de complementariedad de SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO:6; o un fragmento de unión a CD44 humano del mismo.

2. Anticuerpo humanizado que se une específicamente al mismo epítipo o epítopos de CD44 humano como el anticuerpo monoclonal aislado producido por la línea de células de hibridoma H460-16-2 que tiene el acceso ATCC No. PTA-4621, caracterizado porque comprende:

una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias de amino ácidos de la región determinante de complementariedad de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO:2 y SEQ ID NO:3; y una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias de amino ácidos de la región determinante de complementariedad de SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO:6; y las regiones estructurales de dominio variable de las cadenas pesada y ligera de un anticuerpo humano o una región menos variable de consenso de anticuerpo humano; o un fragmento de unión a CD44 humano del mismo.

3. Anticuerpo humanizado que se une específicamente a CD44, caracterizado porque el anticuerpo monoclonal comprende una secuencia de amino ácidos de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO:7 o SEQ ID NO:9, y una secuencia de amino ácidos de región variable de cadena ligera seleccionada de SEQ ID NO:8, o un fragmento de unión a CD44 humano del mismo.

4. Una composición que comprende en combinación:

un anticuerpo humanizado o un fragmento de unión a CD44 humano de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3;

un conjugado de dicho anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo con un miembro seleccionado del grupo que consiste de porciones citotóxicas, enzimas, compuestos radiactivos, citocinas, interferones, porciones objetivo o indicadoras y células hematógenas; y una cantidad necesaria de un portador farmacéuticamente aceptable.

5. Una composición que comprende en combinación un anticuerpo humanizado o un fragmento de unión a CD44 humano de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y una cantidad necesaria de un portador farmacéuticamente aceptable.

6. Una composición que comprende en combinación:

un conjugado de un anticuerpo humanizado o un fragmento de unión a CD44 humano de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 con un miembro seleccionado del grupo que consiste de porciones citotóxicas, enzimas, compuestos radiactivos, citocinas, interferones, porciones objetivo o indicadoras y células hematógenas; y,

una cantidad necesaria de un portador farmacéuticamente aceptable.

Flüpp. an in Reine AG
 Ex. 04-133.210

64. 04-155,210

44

LISTADO DE SECUENCIAS

5 <110> YOUNG, DAVID S. F.
FINDLAY, HELEN P.
HAHN, SUSAN E.
CECHETTO, LISA M.
MC CONKEY, FORTUNATA

<120> MEDIACIÓN DE CITOTOXICIDAD DE CÉLULAS QUE EVIDENCIAN EXPRESIÓN SUPERFICIAL DE
CD44

10 <130> 2056.091

<140> 11/807,887
<141> 2007-05-30

15 <150> 11/364,013
<151> 2006-02-28

<150> 10/810,165
<151> 2004-03-26

<150> 10/647,818
<151> 2003-08-22

20 <150> 10/603,000
<151> 2003-06-23

<150> 09/727,361
<151> 2000-11-29

25 <150> 09/415,278
<151> 1999-10-08

<160> 68

<170> PatentIn version 3.3

30 <210> 1
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido
sintético

35 <400> 1
Arg Tyr Trp Met Ser
1 5

40 <210> 2
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

45

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

5

<400> 2

Glu Val Asn Pro Asp Ser Thr Ser Ile Asn Tyr Thr Pro Ser Leu Lys
1 5 10 15

Asp

10

<210> 3

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

<400> 3

Pro Asn Tyr Tyr Gly Ser Arg Tyr His Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10 15

20

<210> 4

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

25

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

<400> 4

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

30

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

35

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

<400> 5

Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser
1 5

40

45

<210> 6
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 5
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido
 sintético
 <400> 6
 10 Gln Gln Gly Ser Thr Leu Pro Phe Thr
 1 5
 <210> 7
 <211> 124
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
 sintético
 <400> 7
 20 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30
 25 Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Val Trp Val
 35 40 45
 Gly Glu Val Asn Pro Asp Ser Thr Ser Ile Asn Tyr Thr Pro Ser Leu
 50 55 60
 30 Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 35 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Pro Asn Tyr Tyr Gly Ser Arg Tyr His Tyr Tyr Ala Met Asp
 100 105 110
 40 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 45

<210> 8
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 5
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético
 <400> 8
 10 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Tyr
 20 25 30
 15 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 20 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 25 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ser Thr Leu Pro Phe
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105
 30
 <210> 9
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 35 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético
 <400> 9
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 40 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30
 45 Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Val Trp Ile
 35 40 45

5 Gly Glu Val Asn Pro Asp Ser Thr Ser Ile Asn Tyr Thr Pro Ser Leu
 50 55 60

10 Lys Asp Gln Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

15 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

20 Thr Arg Pro Asn Tyr Tyr Gly Ser Arg Tyr His Tyr Tyr Ala Met Asp
 100 105 110

25 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

30 <210> 10
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

35 <400> 10
 atgragwcac akwcycaggt cttt 24

40 <210> 11
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

45 <400> 11
 atggagacag acacactcct gctat 25

50 <210> 12
 <211> 29
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

	<400> 12 atggagwcag acacactsct gytatgggt	29
5	<210> 13 <211> 32 <212> ADN <213> Secuencia Artificial	
10	<220> <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético	
	<220> <221> modificada_base <222> (27) <223> Inosina	
15	<400> 13 atgaggrccc ctgctcagwt tyttggnwtc tt	32
20	<210> 14 <211> 31 <212> ADN <213> Secuencia Artificial	
	<220> <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético	
25	<400> 14 atgggcwtca agatgragtc acakwyycwg g	31
30	<210> 15 <211> 29 <212> ADN <213> Secuencia Artificial	
	<220> <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético	
35	<400> 15 atgagtgtgc ycactcaggt cctggsqgt	29
40	<210> 16 <211> 31 <212> ADN <213> Secuencia Artificial	
	<220> <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético	
45		

	<400> 16 atgtggggay cgktttyamm cttttcaatt g	31
5	<210> 17 <211> 28 <212> ADN <213> Secuencia Artificial	
	<220> <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético	
10	<400> 17 atggaagccc cagctcagct tctcttcc	28
	<220> <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético	
15	<210> 18 <211> 26 <212> ADN <213> Secuencia Artificial	
	<220> <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético	
20	<220> <221> modificada_base <222> (6) <223> Inosina	
25	<220> <221> modificada_base <222> (12) <223> Inosina	
	<220> <221> modificada_base <222> (18) <223> Inosina	
30	<400> 18 atgagmmkt cnmttcantt cytggg	26
	<220> <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético	
35	<210> 19 <211> 26 <212> ADN <213> Secuencia Artificial	
	<220> <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético	
40	<220> <221> modificada_base <222> (12) <223> Inosina	
45		

<220>
<221> modificada_base
<222> (24)
5 <223> Inosina

<400> 19
atgagkthcy cngctcagyt yctnrg 26

10 <210> 20
<211> 25
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador
15 sintético

<400> 20
atggtrtccw casctcagtt ccttg 25

20 <210> 21
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador
25 sintético

<400> 21
atgtatatat gtttgtgtgc tatttct 27

30 <210> 22
<211> 29
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador
35 sintético

<400> 22
atgaagttgc ctgtaggct gttggtgct 29

40 <210> 23
<211> 29
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador
45 sintético

	<400> 23 atggatttgc argtgcagat twtcagctt	29
5	<210> 24 <211> 27 <212> ADN <213> Secuencia Artificial	
10	<220> <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético	
	<400> 24 atggtyctya tvtccttget gttctgg	27
15	<210> 25 <211> 27 <212> ADN <213> Secuencia Artificial	
20	<220> <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético	
	<400> 25 atggtyctya tvtttrctgct gctatgg	27
25	<210> 26 <211> 21 <212> ADN <213> Secuencia Artificial	
30	<220> <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético	
	<400> 26 actggatggt gggaagatgg a	21
35	<210> 27 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia Artificial	
40	<220> <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético	
	<400> 27 atggcctgga ytycwctywt mytct	25
45		

5	<210> 28 <211> 23 <212> ADN <213> Secuencia Artificial <220> <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético	
10	<220> <221> modificada_base <222> (15) <223> Inosina	
15	<400> 28 agctcytcwg wgganggygg raa	23
20	<210> 29 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia Artificial <220> <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético	
25	<400> 29 atgrasttsk ggytmarctk grttt	25
30	<210> 30 <211> 26 <212> ADN <213> Secuencia Artificial <220> <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético	
35	<400> 30 atgraatgsa setgggtywt yctctt	26
40	<210> 31 <211> 29 <212> ADN <213> Secuencia Artificial <220> <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético	
45	<400> 31 atggactcca ggctcaattt agttttcct	29

<210> 32
 <211> 26
 <212> ADN
 <213> .Secuencia Artificial
 5
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador
 sintético
 <400> 32
 10 atggctgtcy trgbgctgyt cytctg 26
 <210> 33
 <211> 29
 <212> ADN
 <213> .Secuencia Artificial
 15
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador
 sintético
 <400> 33
 20 atggvttggs tgtggamctt gcyattcct 29
 <210> 34
 <211> 26
 <212> ADN
 <213> .Secuencia Artificial
 25
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador
 sintético
 <400> 34
 30 atgaaatgca gctggrtyat sttctt 26
 <210> 35
 <211> 26
 <212> ADN
 <213> .Secuencia Artificial
 35
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador
 sintético
 <400> 35
 atggrcagrc ttacwtyytc attcct 26
 40
 <210> 36
 <211> 26
 <212> ADN
 <213> .Secuencia Artificial
 45

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador
sintético

5 <400> 36
atgatggtgt taagtcttct gtacct 26

<210> 37
<211> 26
<212> ADN
10 <213> .Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador
sintético

15 <400> 37
atgggatgga gctrtatcat sytctt 26

<210> 38
<211> 23
<212> ADN
20 <213> .Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador
sintético

25 <400> 38
atgaagwtgt ggbtraactg grt 23

<210> 39
<211> 25
<212> ADN
30 <213> .Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador
sintético

35 <220>
<221> modificada_base
<222> (15)
<223> Inosina

<400> 39
atggratgga scknrtctt tmtct 25

40 <210> 40
<211> 25
<212> ADN
<213> .Secuencia Artificial

45

	<220>		
	<223>	Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético	
5			
	<400>	40	
	atgaacttyg	ggytsagmtt grttt	25
	<210>	41	
10	<211>	25	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia Artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético	
15			
	<400>	41	
	atgtacttgg	gactgagctg tgtat	25
	<210>	42	
20	<211>	23	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia Artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético	
25			
	<400>	42	
	atgagagtgc	tgattctttt gtg	23
	<210>	43	
30	<211>	28	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia Artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético	
35			
	<400>	43	
	atggattttg	ggctgatttt ttttattg	28
	<210>	44	
40	<211>	26	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia Artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético	
45			

<220>
 <221> modificada_base
 <222> (21)
 <223> Inosina
 5 <400> 44
 ccagggrecca rkkgatarac ngrtgg 26

<210> 45
 <211> 124
 10 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 45
 Glu Val Lys Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

15 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 20 35 40 45

Gly Glu Val Asn Pro Asp Ser Thr Ser Ile Asn Tyr Thr Pro Ser Leu
 50 55 60

25 Lys Asp Gln Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Asp
 65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Lys Val Ser Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95

30 Thr Arg Pro Asn Tyr Tyr Gly Ser Arg Tyr His Tyr Tyr Ala Met Asp
 100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

35 <210> 46
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

40 <400> 46
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

45

Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Tyr
20 25 30

5 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

10 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Lys
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Ser Thr Leu Pro Phe
85 90 95

15 Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

20 <210> 47
<211> 75
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

25 <400> 47
gttgctacgc gtgtccactc cgaggtgaag ctgctcgagt ctggaggtgg cctggtgcag 60
cctggaggct ccctg 75

30 <210> 48
<211> 35
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

35 <220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 48
cccagaaagc ttacctgagg aaacggtgac tgagg 35

40 <210> 49
<211> 58
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

45

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

5 <400> 49
 gttgctacgc gtgtccactc cgaggtgcag cttgtcgagt ctggaggtgg cctggtgc 58

<210> 50
 <211> 58
 <212> ADN
 10 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

15 <400> 50
 ctggaggtgg cctggtgcag cctggaggct ccctgagact ctctgtgca gcctcagg 58

<210> 51
 <211> 29
 <212> ADN
 20 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

25 <400> 51
 gggaaagggc tagtgtgggt tggagaagt 29

<210> 52
 <211> 25
 <212> ADN
 30 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

35 <400> 52
 ccacactagc cctttccctg gagcc 25

<210> 53
 <211> 57
 <212> ADN
 40 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

45 <400> 53
 tacgctgtac ctgcaaatga acagcctgag agctgaagac acagccgtgt attactg 57

5	<210> 54	
	<211> 56	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
10	<220>	
	<223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético	
	<400> 54	
	atttgcaggt acagcgtatt tttggcggtg tctctggaga tggatgaatct atcctt	56
15	<210> 55	
	<211> 42	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
20	<220>	
	<223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético	
	<400> 55	
	cccagaaagc ttacctgagg aaacgggtgac caggggttcct tg	42
25	<210> 56	
	<211> 44	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
30	<220>	
	<223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético	
	<400> 56	
	ctggagggtgg cctgggtgcag cctggaggct cctgagact ctcc	44
35	<210> 57	
	<211> 29	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
40	<220>	
	<223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético	
	<400> 57	
	gggaaagggc tagtgtggat tggagaagt	29
45	<210> 58	
	<211> 50	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	

	<220>		
	<223>	Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético	
5	<400>	58	
		atttgcagggt acagcgtatt ttggcggttg tctctggaga tggatgaattg	50
	<210>	59	
	<211>	37	
10	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia Artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético	
15	<400>	59	
		tcccaggcgc gcgatgtgat atccagatga cacagac	37
	<210>	60	
	<211>	68	
20	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia Artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético	
25	<400>	60	
		ctgccaggat ccaactgagg aagcaaagtt taaattctac tcacgtttta ttccaactt	60
		tgtccccg	68
	<210>	61	
30	<211>	54	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia Artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético	
35	<400>	61	
		tcccaggcgc gcgatgtgat atccagatga cacagtctcc atcctccctg tctg	54
	<210>	62	
40	<211>	52	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia Artificial	
	<220>		
	<223>	Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético	
45			

	<400> 62	
	ctccatcctc cctgtctgcc tctgtgggag acagagtcac catcacttgc ag	52
5	<210> 63	
	<211> 30	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
10	<223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético	
	<400> 63	
	cagaaaccag gtaaagctcc taaactcctg	30
15	<210> 64	
	<211> 30	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
20	<223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético	
	<400> 64	
	caggagttta ggagctttac ctggtttctg	30
25	<210> 65	
	<211> 41	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
30	<223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético	
	<400> 65	
	cagcctgcag cctgaagata ttgccactta ctattgccaa c	41
35	<210> 66	
	<211> 43	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
40	<223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético	
	<400> 66	
	totttcaggct gcaggctgct aatggtgaaa gtaaaatctg ttc	43
45		

<210> 67
<211> 50
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

5 <220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 67
10 gtttaaattc tactcacgtt ttatttccaa ctttgtcccc tggccgaacg 50

<210> 68
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

15 <220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador
sintético

<400> 68
20 taagtcctg atctataatg c 21

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia		Fecha: ____/____/____/ AAAA MM DD	Recorrido:
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ • Convenio: ☐			
Radicador			Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	09-135216-6		
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:

folio 16 Sobre Manera con CD

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITYRECEIVED SEP 04 2008
PCTWRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

To: SINGLEHURST, JOHN C. c/o Finlayson & Singlehurst 70 Gloucester Street 4th Floor OTTAWA, Ontario Canada, K2P 0A2		Date of mailing (day/month/year) 3 September 2008 (03-09-2008)																
Applicant's or agent's file reference 2056I.091		FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below																
International application No. PCT/CA2008/000978	International filing date (day/month/year) 23 May 2008 (23-05-2008)	Priority date (day/month/year) 30 May 2007 (30-05-2007)																
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC IPC: <i>C07K 16/30</i> (2006.01), <i>A61K 39/395</i> (2006.01), <i>A61K 47/48</i> (2006.01), <i>A61K 51/10</i> (2006.01), <i>A61P 35/00</i> (2006.01), <i>A61P 37/04</i> (2006.01), <i>C07K 16/28</i> (2006.01), <i>C07K 16/46</i> (2006.01), <i>C12P 21/08</i> (2006.01), <i>G01N 33/574</i> (2006.01), <i>G01N 33/577</i>																		
Applicant ARIUS RESEARCH, INC.																		
1. This opinion contains indications relating to the following items : <table><tr><td>☒ Box No. I</td><td>Basis of the opinion</td></tr><tr><td>☐ Box No. II</td><td>Priority</td></tr><tr><td>☒ Box No. III</td><td>Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</td></tr><tr><td>☐ Box No. IV</td><td>Lack of unity of invention</td></tr><tr><td>☒ Box No. V</td><td>Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</td></tr><tr><td>☒ Box No. VI</td><td>Certain documents cited</td></tr><tr><td>☒ Box No. VII</td><td>Certain defects in the international application</td></tr><tr><td>☒ Box No. VIII</td><td>Certain observations on the international application</td></tr></table> 2. FURTHER ACTION If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1b/s(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered. If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later. For further options, see Form PCT/ISA/220. 3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.			☒ Box No. I	Basis of the opinion	☐ Box No. II	Priority	☒ Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability	☐ Box No. IV	Lack of unity of invention	☒ Box No. V	Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement	☒ Box No. VI	Certain documents cited	☒ Box No. VII	Certain defects in the international application	☒ Box No. VIII	Certain observations on the international application
☒ Box No. I	Basis of the opinion																	
☐ Box No. II	Priority																	
☒ Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability																	
☐ Box No. IV	Lack of unity of invention																	
☒ Box No. V	Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement																	
☒ Box No. VI	Certain documents cited																	
☒ Box No. VII	Certain defects in the international application																	
☒ Box No. VIII	Certain observations on the international application																	
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 001-819-953-2476	Date of completion of this opinion 25 July 2008 (25-07-2008)	Authorized officer Jacinth Abraham 819- 934-7598																

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/CA2008/000978

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of:

 ☒ the international application in the language in which it was filed

 ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

 a. type of material
 ☒ a sequence listing
 ☐ table(s) related to the sequence listing

 b. format of material
 ☒ on paper
 ☒ in electronic form

 c. time of filing/furnishing
 ☒ contained in the international application as filed.
 ☒ filed together with the international application in electronic form
 ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table(s) relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments :

 No statement as required in item 4 was furnished.

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/CA2008/000978

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application
☒ claim Nos. 1 - 21, 23 - 28, 30 - 37 and 41 - 48

because:

- ☒ the said international application, or the said claim Nos. 1 - 21, 23 - 28, 30 - 37 and 41 - 48 relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

Claims 1 - 21, 23 - 28, 30 - 37 and 41 - 48 are directed to a method for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, are not required to be searched nor is a written opinion required by this Authority. Regardless, this Authority has established a written opinion based on the alleged effect or purpose/use of the product defined in claims 1 - 21, 23 - 28, 30 - 37 and 41 - 48.

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claim Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ no international search report has been established for said claims Nos.

- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rule 13ter.1(a) or (b).

- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

- ☐ See Supplemental Box for further details.

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/CA2008/000978

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims <u>52 - 54</u>	YES
	Claims <u>1 - 51 and 55 - 58</u>	NO
Inventive step (IS)	Claims <u>52 - 54</u>	YES
	Claims <u>1 - 51 and 55 - 58</u>	NO
Industrial applicability (IA)	Claims <u>1 - 58</u>	YES
	Claims <u>None</u>	NO

2. Citations and explanations :

Reference is made to the following documents:

D1 = US 2006/0216233 A1, (ARIUS RESEARCH INC.), 28 September 2006. (Cited in the description as US Patent Application No. 11/364,013).

The claimed invention is directed to antibodies, including humanized and chimeric antibodies, that recognize the epitope bound by a monoclonal antibody produced by the hybridoma cell line deposited with the ATCC as PTA-4621, and to the use of these antibodies to treat human breast, prostate, lung, ovarian or colon cancer, as well as to detect cancer cells by determining expression of CD44.

D1, a previous patent application by the Applicant, discloses the cloning and sequencing of the variable heavy (V_H) and light (V_L) chain regions of an anti-CD44 monoclonal antibody produced by a hybridoma cell line deposited with the ATCC as PTA-4621 (the monoclonal antibody is also referred to as PTA-4621, for convenience), and the generation of two chimeric antibodies based on the monoclonal antibody. The disclosure of D1 also encompasses any monoclonal antibody, chimeric antibody, humanized antibody or ligand that binds the same epitope or epitopes as that bound by the parent PTA-4621 antibody, and which competitively inhibit binding of the parent PTA-4621 monoclonal antibody to their common epitope on CD44. The PTA-4621 antibody is a cancerous disease modifying antibody (CDMAB) antibody cytotoxic to breast cancer, ovarian cancer and melanoma cells. It also reduces tumour burden and prevents tumour growth in breast cancer models. Moreover, the CD44 antigen recognized by the PTA-4621 antibody is found on several cancer cells including prostate and colon. The chimeric antibodies generated demonstrate improved cytotoxic activity compared to the parent PTA-4621 monoclonal antibody. Complement-dependent cytotoxicity (CDC) and antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) are disclosed as mechanisms that mediate the anti-cancer effects of antibodies. D1 discloses methods of reducing tumour burden or treating cancers comprising the administration of the PTA-4621 monoclonal antibody or antigen-binding fragments, and its disclosure encompasses such methods comprising the administration of the chimeric or humanized forms. Binding assays that detect expression of CD44 on cells using these antibodies are also disclosed.

Continued in a supplemental box.

International application No.
PCT/CA2008/000978

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

Application No. <u>Patent No.</u>	Publication date <u>(day/month/year)</u>	Filing date <u>(day/month/year)</u>	Priority date (valid claim) <u>(day/month/year)</u>
E - US 2008/0124327 A1	29 May 2008 (29-05-2008)	22 October 2007 (22-10-2007)	

Kind of non-written disclosure

Date of non-written disclosure
(day/month/year)

Date of written disclosure
referring to non-written disclosure
(day/month/year)

Box No. VII **Certain defects in the international application**

The following defects in the form or contents of the international application have been noted :

Claims 52 - 54 do not comply with Rule 11.12 of the PCT. Each sheet shall be reasonably free from erasures and shall be free from alterations, overwritings and interlineations. References to SEQ ID NOs in these claims have a dark shade over the print that nearly obscures the letters.

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made :

Claims 1, 8, 15, 22, 29, 36 - 40, 48 - 51 and 55 - 58 are broader in scope than the teaching of the description and do not comply with Article 6 of the PCT. There is support in the description only for a monoclonal antibody produced by the hybridoma deposited with the ATCC as PTA-4621 that is a cancerous disease modifying antibody (CDMAB), as well for chimeric and humanized antibodies generated with the amino acid sequences of the V_H region, V_L region and complementarity determining regions (CDRs) of the PTA-4621 monoclonal antibody (please see the description, the paragraph bridging pages 28 and 29; and Examples 9 and 10). There is no support in the description for any other cancerous disease modifying antibody (CDMAB), or for any other monoclonal antibody that binds the same epitope as that bound by the monoclonal antibody produced by the hybridoma deposited with the ATCC as PTA-4621. Therefore the "CDMAB" in claims 1, 8, 15, 22, 29, 36 - 40, 50, 51 and 55 - 58; the "monoclonal antibody" of claim 49; and the "isolated monoclonal antibody" (other than that produced by hybridoma PTA-4621) of claims 50 and 51, and in claims 36, 37 and 48; are broader in scope than the antibodies taught and supported by the description.

Claims 1, 4, 5, 8, 11, 12, 15, 18, 19, 22, 25, 26, 29, 32, 33, 36 - 40, 50, 51 and 55 - 58 do not comply with Article 6 of the PCT. The claims shall be clear and concise. The abbreviation "CDMAB" in these claims lacks clarity, and must be defined as "cancerous disease modifying antibody" at least on first occurrence in each independent claim. It also appears that this abbreviation is erroneously stated as "CDMBAD" in claim 39. Also, the monoclonal antibodies whose use is claimed in claims 22 and 29 are not defined; the preamble of these claims only defines an epitope of an antigen, but fails to identify or define the monoclonal antibodies whose use is sought.

Claims 1, 8, 15, 36 and 37 do not comply with Article 6 of the PCT. The claims shall be clear and concise. The term "reduction" in the preamble of claims 1, 8, 15, 36 and 37 lacks clarity, as it does not clearly define what aspect of a tumour is reduced - for example: tumour burden, tumour size or tumour aggressiveness. Also, the phrase "human breast ... colon tumor in a mammal" (emphasis added) causes a lack of clarity as it denotes a human tumor in a non-human mammal, or xenografts of a human tumor in a non-human mammal (claims 1, 8 and 15).

Claims 6, 7, 13, 14, 20, 21, 27, 28, 34, 35, 46, 47 and 54 are broader in scope than the teaching of the description and do not comply with Article 6 of the PCT. There is support in the description only for a monoclonal antibody produced by the hybridoma deposited with the ATCC as PTA-4621, and for chimeric and humanized forms of the PTA-4621 monoclonal antibody (please see the description, the paragraph bridging pages 28 and 29; and Examples 9 and 10). There is no support in the description for a humanized or a chimeric antibody that is also a monoclonal antibody. Therefore, the "monoclonal antibody is a humanized antibody" (in claims 6, 13, 20, 27, 34 and 46), the "monoclonal antibody is a chimeric antibody" (in claims 7, 14, 21, 28, 35 and 47), and a humanized antibody that is a monoclonal antibody (claim 54), are broader in scope than the antibodies taught and supported by the description.

Claims 22, 29, 39 and 54 are unclear and do not comply with Article 6 of the PCT. The following expressions lack a proper antecedent basis:

"said mammal" (claim 22, lines 7 & 8; and claim 29, lines 7 & 9)

"said chimeric antibody of CDMBAD" (claim 39, lines 10 - 11)

"said monoclonal antibody" (claim 54, lines 1 - 2).

Claims 23 - 28 and 30 - 35 do not comply with Rule 6.4(b) of the PCT as they are improperly dependent on claims 22 and 29, respectively. Any dependent claim shall be construed as including all the limitations contained in the claim to which it refers. Claims 23 - 28 and 30 - 35 are directed to a method, while claims 22 and 29 from which they respectively depend are directed to a use.

Claim 40 does not comply with Article 6 of the PCT. The claim shall be clear and concise. The objective of the binding assay of this claim differs from its conclusion causing a lack of clarity. The preamble is directed to a binding assay to "determine a presence of cells in a primate tissue sample", while the last line of the claim is directed to the presence of "cancerous cells".

Claims 48, 50 and 51 do not comply with Article 6 of the PCT. The claims shall be clear and concise. There are two different "isolated monoclonal antibody" in these claims, causing a lack of clarity as to which of these two is subsequently referred to by the term "said isolated monoclonal antibody" in claims 48 (line 10), 50 (lines 4 - 5 and 6) and 51 (lines 3 - 4 and 5). Further, the entity to which binding of the PTA-4621 monoclonal antibody is inhibited by the provided isolated monoclonal antibody, in the first step of the method of claim 48, must be specified.

Claim 54 does not comply with Article 6 of the PCT. The claims shall be clear and concise. The inclusion of the term "selected" in this claim causes a lack of clarity, as this term does not appear to apply to the phrase in which it is found.

Continued in a supplemental box.

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of: V

Novelty (Article 33(2) of the PCT)

Claims 1 - 51 and 55 - 58 are not novel and do not comply with Article 33(2) of the PCT. D1 discloses a monoclonal antibody produced by the hybridoma deposited with the ATCC as PTA-4621, and chimeric antibodies based on the V_H and V_L region amino acid sequences of the PTA-4621 monoclonal antibody. The disclosure of D1 also encompasses any monoclonal antibody, chimeric antibody, humanized antibody or ligand that binds the same epitope or epitopes as that bound by the parent PTA-4621 antibody, and which competitively inhibit binding of the parent PTA-4621 monoclonal antibody to their common epitope on CD44. The monoclonal and chimeric antibodies of D1 are used in methods of reducing tumour burden and treating cancer by CDC or ADCC in models of breast cancer. The monoclonal and chimeric antibodies are also used in binding assays to detect the expression of CD44 on normal and cancerous cells. Thus, the monoclonal antibodies of claims 49 - 51 that bind the same epitope as that bound by the PTA-4621 antibody are not novel over the monoclonal antibody PTA-4621 disclosed by D1. It follows that methods of reducing tumour burden or treating cancer with the PTA-4621 monoclonal antibody or an antibody that binds the epitope bound by the PTA-4621 monoclonal antibody including chimeric and humanized forms not represented by newly disclosed amino acid sequence (claims 1 - 21, 23 - 28, 30 - 35 and 41 - 48), use of such antibodies to reduce tumour burden (claims 22 and 29), a process for reducing tumour burden with these antibodies (claims 36 and 37), and binding assays to detect normal and cancerous cells that express CD44 with these antibodies (claims 38 - 40), are anticipated by D1. The compositions of claims 55 - 57 are not novel over D1 when these claims are dependent on the antibody of claims 1 - 3, 6 - 8, 17, 49 and 50, and the assay kit of claim 58 is anticipated by the PTA-4621 antibody and the chimeric antibodies disclosed in D1.

Claims 52 - 54 are novel and comply with Article 33(2) of the PCT. Document D1 is considered the closest prior art and discloses a monoclonal antibody produced by the hybridoma deposited with the ATCC as PTA-4621, and chimeric antibodies based on amino acid sequence of the V_H and V_L regions of the PTA-4621 monoclonal antibody. The humanized antibodies of claims 52 and 53 comprise newly identified CDRs from the PTA-4621 monoclonal antibody, which CDRs are defined by newly disclosed amino acid sequences, and the humanized antibody of claim 54 comprises novel V_H and V_L region amino acid sequences. Therefore, the humanized antibodies of claims 52 - 54 are novel over the prior art.

Inventive Step (Article 33(3) of the PCT)

In view of the opinion with respect to lack of novelty in the claims according to PCT Article 33(2), claims 1 - 51 and 55 - 58 are also considered, by extension, to lack an inventive step in view of PCT Article 33(3).

Industrial Applicability (Article 33(4) of the PCT)

The subject matter of claims 1 - 58 is considered to be industrially applicable and thus complies with the requirements of Article 33(4) of the PCT. Although the methods per se defined in claims 1 - 21, 23 - 28, 30 - 37 and 41 - 48 relate to subject matter for which this Authority is not required to establish a written opinion, the use of the products referred to therein for cancer treatment and diagnosis appears to represent subject matter that has industrial applicability.

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of: VIII

Claim 58 does not comply with Article 6 of the PCT. The claim shall be clear and concise. The "means" for detecting the binding of the monoclonal antibody of the kit to a polypeptide must be defined in terms of specific components. The term "means" does not serve to clearly define components of a kit. Further, the expression "particular cut-off level" lacks clarity, and is not indicative of the threshold expression of a polypeptide whose expression differentiates cancer cells from normal cells.

A minor error results in "a the" in claim 8.

The description does not comply with Article 5 of the PCT. All documents referred to in the description of an application must be available to the public. Reference to the document on page 21 (line 3), page 22 (lines 13, 27 & 30), page 23, (lines 11 & 12), page 24 (lines 5 & 22), page 25 (line 5), page 26 (line 9 & 17), page 27 (lines 4 & 6), page 53 (line 3), page 54 (line 5), page 60 (lines 14), page 63 (line 11), and page 70 (line 20), must be replaced by its corresponding patent number or publication number.

The description does not comply with Article 5 of the PCT. The documents referred to on pages 5 and 6 are not fully identified and therefore not accessible by the public. Applicant must fully identify the documents. A document so referred to should be identified by country, number and date for published patent documents, or by title, author, date, and source for non-patent documents.