

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-119382- -00004-0000

Fecha: 2010-03-12 17:30:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE- Folios: 38

Re: Expediente N° 09-119.382

**Solicitud de Patente de Invención Titulada: “NOVEDOSAS MOLÉCULAS DE
ANTICUERPOS Y ÁCIDOS NUCLEICOS QUE SE ENLAZAN CON LA
PROTEÍNA DE TENSIÓN FUNGICA HSP90”**

Solicitante: NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2009/000173

RESPUESTA AL OFICIO No. 368 NOTIFICADO

POR FIJACION EN LISTA No. 10, DE FECHA 15 DE ENERO DE 2010

(EXAMEN DE FORMA ART. 39)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, me permito dar respuesta al auto proferido por ese Despacho, dentro del término legal previsto en el artículo 39 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

2

1. En respuesta a la primera observación del Examinador, me permito aportar al presente memorial la traducción de los anexos del Reporte Preliminar Internacional de Patentabilidad.

2. En respuesta a la segunda observación del Examinador, me permito adjuntar junto al presente memorial un (1) documento de cesión debidamente legalizado, según los artículos 259 y 260 del CPC, en los que consta la cesión de dos (2) inventores al solicitante, junto con su correspondiente traducción, según lo previsto en el Art. 26-k de la Decisión 486.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexo: Traducción de Anexos IPRP
Documento de Cesión

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD (HOJA ANEXA)

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2008/055006

Re Ítem V: Declaración razonada con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y aclaraciones soportando cada declaración

Con respecto a las reivindicaciones 13-27, la patentabilidad puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como patentable aquellas reivindicaciones de uso de un compuesto en tratamiento médico, pero podrá permitir reivindicaciones sobre un producto, en particular aquellas sustancias o composiciones para uso en un primer o adicional tratamiento médico.

1. NOVEDAD

No existen antecedentes que describan scFvs que comprendan un VH con la SEQ ID NO 64 y un VL con la SEQ ID NO 66 y una sustitución o delección de C28 en el VH. La presente solicitud cumple con los criterios del Artículo 33(1) del PCT puesto que la materia de las reivindicaciones 1-30 es novedosa con respecto al Artículo 33(2) del PCT.

2. NIVEL INVENTIVO

2.1. D1 es considerado en ser el antecedente más cercano a la materia de la reivindicación 1, y divulga anticuerpos anti hsp90 con la SEQ ID NO 2 (myc123).

2.2. La materia de la reivindicación 1 difiere de D1 en que el scFv reivindicado tiene una delección o sustitución de C28.

2.3. El efecto de la diferencia es que el scFv exhibe una aglomeración reducida (ejemplo 23, página 49, líneas 18-21 y página 51, líneas 23-25). Los scFvs que carecen de C28 muestran una aumentada formación correcta de enlaces disulfuro y se mantiene la unión al HSP90 (tabla 1).

2.4. El problema por resolverse pueden entonces considerarse como el proporcionar versiones de mycograb mejorados.

2.5. La solución propuesta es scFvs que comprenden un VH con la SEQ ID NO 64 y VL con la SEQ ID NO 66 y una sustitución o delección de C28 en el VH y por ende tiene nivel inventivo por las siguientes razones:

2.6. La sustitución o delección de C28 en el VH ni se propuso ni se sugirió en los antecedentes disponibles. Además, está sorprendentemente asociado con una aglomeración reducida. Por ende, aquel experto no llegaría a este cambio en particular en la SEQ ID NO 64 sin habilidades inventivas.

2.7. Por lo tanto, la presente solicitud cumple con los criterios del Artículo 33(1) del PCT puesto que la materia de las reivindicaciones 1-30 posee nivel inventivo con respecto al Artículo 33(3) del PCT.

Re Ítem VIII: Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

3.1. Con respecto a las reivindicaciones, se resalta que aquellas expresiones como “preferiblemente” o “especialmente” no tienen efecto delimitante alguno sobre el alcance de las reivindicaciones, es decir, las características que siguen tales expresiones serán consideradas totalmente opcionales.

3.2. Las reivindicaciones 24-25 no cumplen con el requisito de claridad del Artículo 6 del PCT, puesto que no está claro cuales son las enfermedades abarcadas por “condiciones que involucran niveles elevados de TNFalfa y/o IL-6”.

REIVINDICACIONES:

1. Un péptido scFv el cual comprende un dominio V_H y un dominio V_L unidos por un espaciador aminoácido, en donde el dominio V_H comprende la secuencia de SEQ ID NO 64 y el dominio V_L comprende la secuencia de SEQ ID NO 66 y en donde el péptido scFv comprende a sustitución o delección de un aminoácido en el dominio V_H sobre la posición correspondiente a C_{28} .
2. Un péptido scFv según la reivindicación 1 en donde la sustitución del aminoácido en el dominio V_H es $C_{28}Y$.
3. Un péptido scFv según la reivindicación 1 ó 2 en donde el espaciador aminoácido comprende la secuencia $(GGGS)_n$.
4. Un péptido scFv según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que además comprende una etiqueta de purificación, preferiblemente una secuencia de 6 residuos de histidina sobre el extremo C.
5. Un péptido scFv según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprenden una secuencia de aminoácidos seleccionados a partir del grupo que consiste de las SEQ ID NOS. 8, 10, 14, 18, y 22 en donde Xaa indica un residuo aminoácido diferente a la cisteína y en donde el residuo de metionina sobre el extremo N puede opcionalmente escindirse, preferiblemente en donde Xaa indica un residuo de tirosina.
6. Una molécula de ácido nucleico la cual comprende una secuencia que codifica un péptido scFv según cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
7. Una molécula de ácido nucleico según la reivindicación 6 que además comprende la secuencia $(taa)_n$ ubicada sobre el extremo 3' de la secuencia que codifica el péptido scFv en donde n es 1 ó 2.
8. Una molécula de ácido nucleico según la reivindicación 6 ó 7 en donde la molécula comprende una secuencia seleccionada a partir del grupo que consiste de SEQ ID NOS. 7, 9, 13, 17, y 21 en donde nnn indica un codón que codifica un aminoácido diferente a un residuo de cisteína.
9. Una molécula de ácido nucleico según cualquiera de las reivindicaciones 6-8 en donde la molécula es una molécula de ADN o ARN.
10. Una composición farmacéutica la cual comprende un péptido scFv según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en combinación con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
11. Una preparación combinada que comprende un péptido scFv según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un agente antimicótico y un agente anticancerígeno.
12. Una composición que comprende un péptido scFv según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un agente antimicótico y un agente anticancerígeno.

13. Un método para el tratamiento de un paciente con una infección micótica el cual comprende administrarle al paciente una cantidad efectiva de un péptido scFv según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

14. Un método según la reivindicación 13 que además comprende el paso de administrarle al paciente una cantidad efectiva de un agente antimicótico.

15. Un péptido scFv según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso en el tratamiento de una infección micótica.

16. El método según la reivindicación 14 ó 15 o el péptido scFv según la reivindicación 15 en donde la infección micótica es debida a un organismo *Cándida*, *Cryptococo*, *Histoplasma*, *Aspergilus*, *Torulopsis*, *Mucormicosis*, *Blastomicosis*, *coccidioidomicosis* o *paracoccidioidomicosis*.

17. La preparación combinada según la reivindicación 11, la composición según la reivindicación 12, el método según la reivindicación 13, 14 ó 16 o el péptido scFv según la reivindicación 15 ó 16 en donde el agente antimicótico es un antimicótico azol, preferiblemente seleccionado a partir del grupo que consiste de: itraconazol, voriconazol, isavuconazol, fluconazol, miconazol, cetoconazol, y posaconazol.

18. La preparación combinada según la reivindicación 11, la composición según la reivindicación 12, el método según la reivindicación 13, 14 ó 16 o el péptido scFv según la reivindicación 14 ó 16 en donde el agente antimicótico es seleccionado a partir del grupo que consiste de: un agente antimicótico de polieno y un agente antimicótico de equinocandina.

19. La preparación combinada, composición, método o péptido scFv según la reivindicación 18 en donde el agente antimicótico de polieno comprende anfotericina B o un derivado de la misma.

20. Un método para tratar un paciente con una enfermedad cancerígena el cual comprende administrarle al paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad efectiva de un péptido scFv según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

21. Un método según la reivindicación 20 que además comprende el paso de administrarle al paciente una cantidad efectiva de por lo menos otro agente anticancerígeno.

22. Un péptido scFv según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para utilizarse en el tratamiento de una enfermedad cancerígena.

23. La preparación combinada según la reivindicación 11, la composición según la reivindicación 12, el método según la reivindicación 20 ó 21 o el péptido según la reivindicación 22 en donde el agente anticancerígeno es seleccionado a partir del grupo que consiste de: doxorubicin, daunorubicin, epirubicin, herceptin, docetaxel, cisplatin, imatinib, paclitaxel, docetaxel, hidroxiurea, 5-fluorouracilo, oxaliplatina, irinotecan, citarabina y raltitrexed.

24. Un método para tratar un paciente con una condición que involucra niveles elevados de TNFalfa y/o IL-6 el cual comprende administrarle al paciente una cantidad efectiva de un péptido scFv según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

25. Un péptido scFv según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para utilizarse en el tratamiento de una condición que involucra niveles elevados de TNFalfa y/o IL-6. X

26. Un método según la reivindicación 24 o un péptido según la reivindicación 25 en donde la condición que involucra niveles elevados de TNFalfa y/o IL-6 es seleccionada a partir del grupo que consiste de: sepsis, SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica) o una enfermedad autoinmune.

27. Un método o un péptido según la reivindicación 26 en donde la enfermedad autoinmune es seleccionada a partir del grupo que consiste de: enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, colitis ulcerativa, y lupus eritematoso sistémico.

28. Una molécula de vector que comprende una secuencia nucleótida según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9.

29. Una célula hospedera la cual comprende una molécula vector según la reivindicación 28.

30. Un método para producir un péptido scFv según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 el cual comprende cultivar una célula hospedera la cual tiene en ella un vector de expresión que a su vez contiene bajo el control de elementos de control de transcripción adecuados, una molécula de ácido nucleico según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9 bajo condiciones suficientes para la expresión de dichos péptidos en la célula hospedera y por lo tanto causando la producción de dicho péptido y recuperando el péptido producido por dicha célula.

HOJA MODIFICADA

PATENT COOPERATION TREATY
PCT
INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 50886-WO-PCT	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/EP2008/055006	International filing date (day/month/year) 24.04.2008	Priority date (day/month/year) 27.04.2007
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07K16/14		
Applicant NOVARTIS AG et al		

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.
3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:
- a. ☒ *sent to the applicant and to the International Bureau* a total of 4 sheets, as follows:
- ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).
- ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.
- b. ☐ *(sent to the International Bureau only)* a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).

4. This report contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the report
- ☐ 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 Article 35(2) 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

Date of submission of the demand 2008-12-18	Date of completion of this report 18.05.2009
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Fax: +31 70 340 - 3016	Authorized officer Siaterli, Maria Telephone No. +31 70 340-8922



472

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2008/055006

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
- ☒ 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 (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):*

Description, Pages

1-50 as originally filed
51 received on 22.04.2009 with letter of 20.04.2009

Sequence listings part of the description, Pages

1-76 as originally filed

Claims, Numbers

1-30 received on 18.12.2008 with letter of 18.12.2008

Drawings, Sheets

1/21-7/21, 9/21-21/21 as originally filed
8/21 received on 22.04.2009 with letter of 20.04.2009

- ☒ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify)*:
 - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify)*:
 - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:
5. ☒ 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 70.2 (e)).
- W23

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No. 10
PCT/EP2008/055006

6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) have been received and taken into account in drawing up this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-30</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-30</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-30</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

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:

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2008/055006

Supplemental Box relating to Sequence Listing

Continuation of Box I, item 2:

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this report was 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 and/or examination
 - ☐ received by this Authority as an amendment* on
2. ☐ 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.
3. Additional comments:
 - * *If item 4 in Box No. 1 applies, the listing and/or table(s) related thereto, which form part of the basis of the report, may be marked "superseded."*

Re Item V Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Concerning claims 13-27 the patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

1 NOVELTY

No available prior art document describes scFv's comprising VH with SEQ ID NO 64 and VL with SEQ ID NO 66 and a substitution or deletion of C28 in the VH. The present application meets the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-30 is new in the sense of Article 33(2) PCT.

2 INVENTIVE STEP

- 2.1 The document D1 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claim 1, and discloses anti hsp90 antibody with SEQ ID NO 2 (myc123).
- 2.2 The subject-matter of claim 1 differs from D1 in that the claimed scFv has a deletion or substitution of C28.
- 2.3 The effect of the difference is that the scFv exhibits reduced aggregation (example 23, page 49, lines 18-21 and page 51, lines 23-25). scFv's lacking C28 show increased correct disulphide bond formation and binding to HSP90 is maintained (table 1).
- 2.4 The problem to be solved may therefore be regarded as the provision of improved mycograb versions.
- 2.5 The proposed solution is scFv's comprising VH with SEQ ID NO 64 and VL with SEQ ID NO 66 and a substitution or deletion of C28 in the VH and involves an inventive step for the following reasons:
- 2.6 The substitution or deletion of C28 in the VH was neither proposed nor suggested in the available prior art. Moreover it is surprisingly associated with reduced aggregation. Thus

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No. **3**

PCT/EP2008/055006

the skilled person would not arrive to this particular change in SEQ ID NO 64 without inventive skills.

- 2.7 Hence, the present application meets the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-30 involves an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

Re Item VIII Certain observations on the international application

- 3.1 With respect to claims it is pointed out that the expressions like "preferably" or especially" have not limiting effect on the scope of the claims, i.e. the feature(s) following such expressions are to be regarded as entirely optional.
- 3.2 Claims 24-25 do not meet the requirement of clarity of Article 6 PCT, because it is unclear which are the diseases encompassed by "conditions involving raised levels of TNFalpha and/or IL-6".

CLAIMS:

1. An scFv peptide comprising a V_H domain and a V_L domain linked by an amino acid spacer, wherein the V_H domain comprises the sequence of SEQ ID NO. 64 and the V_L domain comprises the sequence of SEQ ID NO. 66 and wherein the scFv peptide comprises the substitution or deletion of an amino acid in the V_H domain at the position corresponding to C_{28} .
2. An scFv peptide according to claim 1 wherein the substitution of the amino acid in the V_H domain is $C_{28}Y$.
3. An scFv peptide according to claim 1 or 2 wherein the amino acid spacer comprises the sequence $(GGGS)_n$.
4. An scFv peptide according to any one of the preceding claims further comprising a purification tag, preferably a sequence of 6 histidine residues at the C-terminus.
5. An scFv peptide according to any one of the preceding claims comprising an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO. 8, 10, 14, 18 and 22 wherein Xaa denotes an amino acid residue other than cysteine and wherein the N-terminal methionine residue may optionally be cleaved off, preferably wherein Xaa denotes a tyrosine residue.
6. A nucleic acid molecule comprising a sequence encoding an scFv peptide according to any one of the preceding claims.
7. A nucleic acid molecule according to claim 6 further comprising the sequence $(taa)_n$ located at the 3' end of the sequence encoding the scFv peptide wherein n is 1 or 2.

132

8. A nucleic acid molecule according to claim 6 or 7 wherein the molecule comprises a sequence selected from the group consisting of: SEQ ID NO. 7, 9, 13, 17 and 21 wherein nnn denotes a codon coding for an amino acid other than a cysteine residue.
9. A nucleic acid molecule according to any one of claims 6 to 8 wherein the molecule is a DNA or RNA molecule.
10. A pharmaceutical composition comprising an scFv peptide according to any one of claims 1 to 5 in combination with a pharmaceutically acceptable excipient, diluent or carrier.
11. A combined preparation comprising an scFv peptide according to any one of claims 1 to 5 and an antifungal agent or an anticancer agent.
12. A composition comprising an scFv peptide according to any one of claims 1 to 5 and an antifungal agent or an anticancer agent.
13. A method of treating a patient with a fungal infection comprising administering to the patient an effective amount of an scFv peptide according to any one of claims 1 to 5.
14. A method according to claim 13 further comprising the step of administering to the patient an effective amount of an antifungal agent.
15. An scFv peptide according to any one of claims 1 to 5 for use in the treatment of a fungal infection.
16. The method according to claim 14 or 15 or the scFv peptide according to claim 15 wherein the fungal infection is due to a Candida, Cryptococcus, Histoplasma, Aspergillus, Torulopsis, Mucormycosis, Blastomycosis, Coccidioidomycosis or Paracoccidioidomycosis organism.

16

17. The combined preparation according to claim 11, the composition according to claim 12, the method according to claim 13, 14 or 16 or the scFv peptide according to claim 15 or 16 wherein the antifungal agent is an azole antifungal, preferably selected from the group consisting of: itraconazole, voriconazole, isavuconazole, fluconazole, miconazole, ketoconazole, and posaconazole.

18. The combined preparation according to claim 11, the composition according to claim 12, the method according to claim 13, 14 or 16 or the scFv peptide according to claim 14 or 16 wherein the antifungal agent is selected from the group consisting of: a polyene antifungal agent and an echinocandin antifungal agent.

19. The combined preparation, composition, method or scFv peptide according to claim 18 wherein the polyene antifungal agent comprises amphotericin B or a derivative thereof.

20. A method of treating a patient with a cancer disease comprising administering to the patient in need an effective amount of a scFv peptide according to any one of claims 1 to 5.

21. A method according to claim 20 further comprising the step of administering to the patient an effective amount of at least one other anticancer agent.

22. An scFv peptide according to any one of claims 1 to 5 for use in the treatment of a cancer disease.

23. The combined preparation according to claim 11, the composition according to claim 12, the method according to claim 20 or 21 or the scFv peptide according to claim 22 wherein the anticancer agent is selected from the group consisting of: Doxorubicin, Daunorubicin, Epirubicin, Herceptin, Docetaxel, Cisplatin, Imatinib, Paclitaxel, Docetaxel, Hydroxyurea, 5-fluorouracil, Oxaliplatin, Irinotecan, Cytarabine and Raltitrexed.

480

24. A method of treating a patient with of a condition involving raised levels of TNF α and/or IL-6 comprising administering to the patient an effective amount of a scFv peptide according to any one of claims 1 to 5.

25. An scFv peptide according to any one of claims 1 to 5 for use in the treatment of a condition involving raised levels of TNF α and/or IL-6.

26. A method according to claim 24 or an scFv peptide according to claim 25 wherein the condition involving raised levels of TNF α and/or IL-6 is selected from the group consisting of: sepsis, SIRS and an autoimmune disease.

27. A method or scFv peptide according to claim 26 wherein the autoimmune disease is selected from the group consisting of: Crohn's disease, rheumatoid arthritis, ulcerative colitis and systemic lupus erythematosus.

28. A vector molecule comprising a nucleotide sequence according to any one of claims 6 to 9.

29. A host cell comprising a vector molecule according to claim 28.

30. A method for producing a scFv peptide according to any one of claims 1 to 5 which comprises culturing a host cell having incorporated therein an expression vector containing, under control of suitable transcriptional control elements, a nucleic acid molecule according to any one of claims 6 to 9 under conditions sufficient for expression of said peptides in the host cell thereby causing the production of said peptide and recovering the peptide produced by said cell.

09.173

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido suscrito por MAUREEN C MCGEE
3. en calidad de Notario Público, Estado de New Jersey
4. Lleva el sello de Notario Público Maureen C McGee,

/

CERTIFICO

5. En Trenton, New Jersey
6. El 14 de octubre de 2009
7. Por R. David Roisseau, New Jersey Secretario
8. No. A376991
9. Sello
10. Firma, (Ilegible)

Certificado numero 115512177

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
Jefe de Legalizaciones
BOGOTÁ D.C.
2009 NOV 14 A 11:55

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL ESTADO
CORTE SUPLENTE
DE LA CORTE SUPREMA
DE JUSTICIA
00270000
MAURICE J. GONZALEZ
TRADUCTOR E INTERPRETE
INGLES/ESPAÑOL Y VICEVERSA
RES. NÚM. 1500-1998

Yo, El firmante certifico que el documento aquí adjunto es una copia fiel del documento original para el invento (s) con el título de patente:

MOLECULAS DE ANTICUERPOS Y ACIDOS NUCLEICOS NUEVOS

La firma de los cesionarios tiene fecha de ejecución:

Cesión de Jaimes BURNIE de NOVARTIS AG fecha 23 de mayo de 2008

Cesión de Philipp WECHNER de SANDOZ GMBH fecha 05 de junio de 2008

Cesión de SANDOZ GmbH de NOVARTIS AG fecha 04 de junio de 2008

Fecha: septiembre 29 de 2009

KELLY STRITENBERGER

RECONOCIMIENTO

(Estado de New Jersey)

(Condado de Morris) s.s.:

El 29 de septiembre de 2009, personalmente compareció ante mi Nelly Stritenberger, conocido del suscrito, y conocido del suscrito como la persona descrita en el anterior instrumento y quien lo suscribió, la cual reconoció que suscribió el mismo por su propia voluntad y para los fines expuestos en el mismo.

(sello)

(firmado: MAUREEN C. McGEE)

Notario Público del Estado de New jersey

Mi comisión vence el 23 de julio de 2010

MAUREEN C. MCGEE V.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
INGLES, ESPAÑOL Y FRANCÉS
DESB. MINJUSTICIA 792 1989

CESION

Por buena y onerosa consideración, del cual se acusa recibo suficiente, nosotros

(1) James BURNEIE y (2) Philipp WECHNER

Residentes respectivamente en

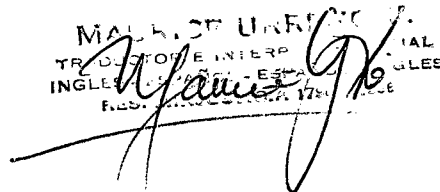
(1) I Gresyloke Drive, Aklerley Edge, Cheshire SK 9 7PY, Reino Unido, Ciudadano del Reino Unido.

(2) Husslstrabe 27c, 6130 Schwaz, Australia, Ciudadano de Australia

Por medio de la presente vendemos y transferimos a NOVARTIS AG, una compañía constituida bajo las leyes de la confederación Suiza, de Lichstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos titulo e interés para todos los países del mundo (Novartis AG, llamados de ahora en adelante colectivamente los CESIONARIOS) en y para (1) todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada:

MOLECULAS DE ANTICUERPOS Y ACIDOS NUCLEICOS NUEVOS

Presentada* en el RO/ EP el 24 de abril de 2008, y de acuerdo con la Solicitud de Patente Internacional PCT/EP2008/055006, (2) dicha solicitud de patente (3) todas las fases nacionales de dicha solicitud de patente internacional, (4) todas las demás solicitudes de patentes en todas las regiones y países que reivindiquen prioridad de la solicitud de patente provisional presentada en la oficina de Patentes Europeas el 27 de abril de 2007 y de acuerdo con las solicitud número 07107140.1 y solicitud de patente provisional presentada en la oficina de Patentes Europeas el 27 de julio de 2007 y de acuerdo con las solicitud número 07113353.2, (5) todas las continuaciones y divisiones de todas las solicitudes de patentes mencionadas (Incluyendo además continuaciones y divisiones como tal, sin límites de continuaciones de continuaciones y continuaciones de divisiones), ((2)-(5) llamados de ahora en adelante colectivamente "solicitudes de patentes"), (6) todas las patentes que sean concedidas de cualquiera de las solicitudes de patentes mencionadas, (7) todos los registros y confirmaciones y certificados de importación basados en una o mas de las patentes mencionadas y (8) todos los reotorgamientos, renovaciones, y extensiones de dichas patentes, emisión de certificados de reexaminación para dichas patentes y certificados de protección adicional basados en dichas patentes incluyendo el derecho a presentar las solicitudes de patentes de dichos inventos y descubrimientos en nombre del CESIONARIO, sus diseños en cualquier o en todos nuestros nombres, en todas las regiones y países para todas las solicitudes de patentes mencionadas bajo el Convenio Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, y todos los demás acuerdos internacionales similares que sean aplicables) así mismo para se conservada y disfrutada por dichos cesionarios, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, proporcionar todos los términos para que todas las patentes puedan ser concedidas, para conservar y disfrutar plenamente y totalmente por nosotros, así mismo como lo harían si esta cesión no hubiera sido vendida y transferida.

MALAYSIAN UNION
TRADE MARK INTERP
INGLES
FED. DE PATENTES


WCH

*Nosotros por medio del presente autorizamos al CESIONARIO y sus representantes para incorporar en este instrumento el número de la solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud cuando esta sea notificada.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios o deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, registros confirmaciones, certificados de importación, re-otorgamientos, renovaciones, extensiones certificados de reexaminación, certificados de protección adicional a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable para el registro del mismo ante la Oficina de Patentes u otra oficina de propiedad industrial, agencia o de cualquier región o país en cuestión, y que nosotros, en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos cualquier solicitud de patente adicional, solicitudes para registros y/o confirmaciones de una o mas de las patentes mencionadas, solicitudes de certificados de importación basada en una o mas de las patentes mencionada, solicitudes de re-otorgamientos renovaciones y extensiones de una o mas de las patentes mencionadas y certificados de protección adicional basados en una o mas de las patentes mencionadas y realizaremos las declaraciones necesarias juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Ejecutado el 23 de mayo de 2008.

James BURNIE (firma ilegible) L.S.

Firmas y direcciones de dos testigos:

Firma ilegible Dorene mattison

Nombre impreso DORENE MATTISON

Dirección impresa 417 KINGS RD. MANCHESTER M32 8GN

Firma ilegible Samantha Watters.

Nombre Impreso SAMANTHA WATTERS

Dirección impresa DIBBLES LODGE, DIXON FURD. BAMFORD, ROCHDALE, OUI 5PP

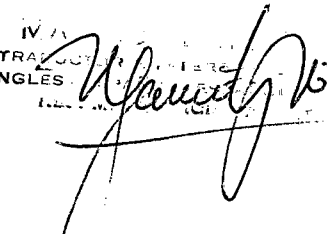
CESION

Por buena y onerosa consideración, del cual se acusa recibo suficiente, nosotros

(1) Philipp WECHNER

Residentes respectivamente en

IV 11
TRANSLATION
INGLES
11/11/08
11/11/08



435

(1) Husslstrabe 27c, 6130 Schwaz, Australia, Ciudadano de Australia

22

Por medio de la presente vendemos y transferimos a NOVARTIS AG, una compañía constituida bajo las leyes de la confederación Suiza, de Lichstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos título e interés para todos los países del mundo (Novartis AG, llamados de ahora en adelante colectivamente los CESIONARIOS) en y para (1) todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada:

MOLECULAS DE ANTICUERPOS Y ACIDOS NUCLEICOS NUEVOS

Presentada* en el RO/ EP el 24 de abril de 2008, y de acuerdo con la Solicitud de Patente Internacional PCT/EP2008/055006, (2) dicha solicitud de patente (3) todas las fases nacionales de dicha solicitud de patente internacional, (4) todas las demás solicitudes de patentes en todas las regiones y países que reivindiquen prioridad de la solicitud de patente provisional presentada en la oficina de Patentes Europeas el 27 de abril de 2007 y de acuerdo con las solicitud número 07107140.1 y solicitud de patente provisional presentada en la oficina de Patentes Europeas el 27 de julio de 2007 y de acuerdo con las solicitud número 07113353.2, (5) todas las continuaciones y divisiones de todas las solicitudes de patentes mencionadas (Incluyendo además continuaciones y divisiones como tal, sin límites de continuaciones de continuaciones y continuaciones de divisiones), ((2)-(5) llamados de ahora en adelante colectivamente "solicitudes de patentes"), (6) todas las patentes que sean concedidas de cualquiera de las solicitudes de patentes mencionadas, (7) todos los registros y confirmaciones y certificados de importación basados en una o mas de las patentes mencionadas y (8) todos los reotorgamientos, renovaciones, y extensiones de dichas patentes, emisión de certificados de reexaminación para dichas patentes y certificados de protección adicional basados en dichas patentes incluyendo el derecho a presentar las solicitudes de patentes de dichos inventos y descubrimientos en nombre del CESIONARIO, sus diseños en cualquier o en todos nuestros nombres, en todas las regiones y países para todas las solicitudes de patentes mencionadas bajo el Convenio Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, y todos los demás acuerdos internacionales similares que sean aplicables) así mismo para se conservada y disfrutada por dichos cesionarios, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, proporcionar todos los términos para que todas las patentes puedan ser concedidas, para conservar y disfrutar plenamente y totalmente por nosotros, así mismo como lo harían si esta cesión no hubiera sido vendida y transferida.

*Nosotros por medio del presente autorizamos al CESIONARIO y sus representantes para incorporar en este instrumento el número de la solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud cuando esta sea notificada.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios o deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, registros confirmaciones, certificados de importación, reotorgamientos, renovaciones, extensiones certificados de reexaminación, certificados de protección adicional a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable para el registro del

MAURITZ URREGO
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL
RES. MINJUSTIA 1790 - 1988

h 36

mismo ante la Oficina de Patentes u otra oficina de propiedad industrial, agencia o de cualquier región o país en cuestión, y que nosotros, en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos cualquier solicitud de patente adicional, solicitudes para registros y/o confirmaciones de una o mas de las patentes mencionadas, solicitudes de certificados de importación basada en una o mas de las patentes mencionada, solicitudes de re-otorgamientos renovaciones y extensiones de una o mas de las patentes mencionadas y certificados de protección adicional basados en una o mas de las patentes mencionadas y realizaremos las declaraciones necesarias juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Ejecutado el 5 de junio de 2008.

Philipp WECHNER (firma ilegible) L.S.

El 05 de junio de 2008, personalmente compareció ante mi Philipp WECHNER, conocido del suscrito, y conocido del suscrito como la persona descrita en el anterior instrumento y quien lo suscribió, la cual reconoció que suscribió el mismo por su propia voluntad y para los fines expuestos en el mismo.

(sello)

(firmado Dr. Bernhard Fritz)
Mag Gert Kossier
Notario Público

SANDOZ
Caso no. 50886

CESION

Por buena y onerosa consideración, del cual se acusa recibo suficiente, nosotros

Sandoz GmbH, una compañía organizada bajo las leyes de Australia, por
Biochemiestrse 10, A -66250 Kundle/Tirol, Australia

Por medio de la presente vendemos y transferimos a NOVARTIS AG, una compañía constituida bajo las leyes de la confederación Suiza, de Lichstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos titulo e interés para todos los países del mundo (Novartis AG, llamados de ahora en adelante colectivamente los CESIONARIOS) en y para (1) todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada:

TRADUCTOR DE JURAMENTO V.
TRADUCTOR DE JURAMENTO OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL - ESPAÑOL - INGLES
REG. MIN. JUSTICIA 1780 - 1988

h37

MOLECULAS DE ANTICUERPOS Y ACISOS NUCLEICOS NUEVOS

Presentada* en el RO/ EP el 24 de abril de 2008, y de acuerdo con la Solicitud de Patente Internacional PCT/EP2008/055006, (2) dicha solicitud de patente (3) todas las fases nacionales de dicha solicitud de patente internacional, (4) todas las demás solicitudes de patentes en todas las regiones y países que reivindiquen prioridad de la solicitud de patente provisional presentada en la oficina de Patentes Europeas el 27 de abril de 2007 y de acuerdo con las solicitud número 07107140.1 y solicitud de patente provisional presentada en la oficina de Patentes Europeas el 27 de julio de 2007 y de acuerdo con las solicitud número 07113353.2, (5) todas las continuaciones y divisiones de todas las solicitudes de patentes mencionadas (Incluyendo además continuaciones y divisiones como tal, sin límites de continuaciones de continuaciones y continuaciones de divisiones), ((2)-(5) llamados de ahora en adelante colectivamente "solicitudes de patentes"), (6) todas las patentes que sean concedidas de cualquiera de las solicitudes de patentes mencionadas, (7) todos los registros y confirmaciones y certificados de importación basados en una o mas de las patentes mencionadas y (8) todos los re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones de dichas patentes, emisión de certificados de reexaminación para dichas patentes y certificados de protección adicional basados en dichas patentes incluyendo el derecho a presentar las solicitudes de patentes de dichos inventos y descubrimientos en nombre del CESIONARIO, sus diseños en cualquier o en todos nuestros nombres, en todas las regiones y países para todas las solicitudes de patentes mencionadas bajo el Convenio Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, y todos los demás acuerdos internacionales similares que sean aplicables) así mismo para se conservada y disfrutada por dichos cesionarios, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, proporcionar todos los términos para que todas las patentes puedan ser concedidas, para conservar y disfrutar plenamente y totalmente por nosotros, así mismo como lo harían si esta cesión no hubiera sido vendida y transferida.

*Nosotros por medio del presente autorizamos al CESIONARIO y sus representantes para incorporar en este instrumento el número de la solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud cuando esta sea notificada.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios o deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, registros confirmaciones, certificados de importación, re-otorgamientos, renovaciones, extensiones certificados de reexaminación, certificados de protección adicional a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable para el registro del mismo ante la Oficina de Patentes u otra oficina de propiedad industrial, agencia o de cualquier región o país en cuestión, y que nosotros, en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos cualquier solicitud de patente adicional, solicitudes para registros y/o confirmaciones de una o mas de las patentes mencionadas, solicitudes de certificados de importación basada en una o mas de las patentes mencionada, solicitudes de re-otorgamientos renovaciones y extensiones de una o mas de las patentes mencionadas y certificados de protección adicional basados en una o mas de las patentes mencionadas y realizaremos las declaraciones necesarias juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios,

INSTRUMENTO DE CANCELACION DE PATENTE
INGLES
1928

178

u otros representantes legales.

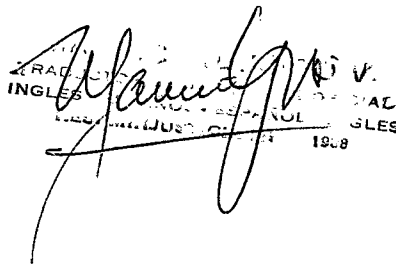
Ejecutado el 4 de junio de 2008.

Sandoz GmbH (firma ilegible) L.S.

Meijnders

Ppa Dr. E, Dolejsi
Representante Legal.

B.R.ZI : 984/2008


The stamp contains the text: "RADIOLÓGICO", "INGLES", "1968", and "GLES".

CO
09/173
90

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MAUREEN C MCGEE
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MAUREEN C MCGEE, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 14TH DAY OF OCTOBER 2009
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO: A376991
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



A handwritten signature, likely of R. David Rousseau, written in ink on a horizontal line.

Certificate Number: 115512177

Verify this certificate at
https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

490

CO
Apogee
77

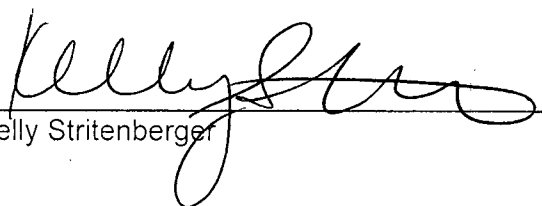
I hereby certify that the attached is a true copy of the original Assignments from the inventor(s) of a patent application entitled:

NOVEL ANTIBODY MOLECULES AND NUCLEIC ACIDS

said Assignments having been executed as follows:

Assignment from James BURNIE to NOVARTIS AG dated 23 May 2008
Assignment from Philipp WECHNER to SANDOZ GmbH dated 05 June 2008
Assignment from SANDOZ GmbH to NOVARTIS AG dated 04 June 2008

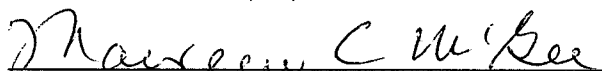
Date: September 29, 2009


Kelly Stritenberger

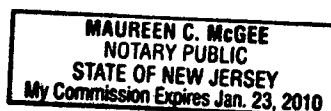
ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey)
) s.s.:
County of Morris)

On this 29th day of September, 2009, personally appeared before me Kelly Stritenberger to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.


Notary Public

(Seal)



ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, we

(1) James BURNIE and (2) Philipp WECHNER,

respectively residing at

- (1) 1 Gresytoke Drive, Alderley Edge, Cheshire SK9 7PY, United Kingdom, citizen of United Kingdom
- (2) Hussistrasse 27c, 6130 Schwaz, Austria, citizen of Austria

do hereby sell, assign and transfer to **Novartis AG**, a company organized under the laws of Switzerland, of Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland and its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest for all countries of the world (Novartis AG hereinafter referred to as the "**ASSIGNEE**") in and to (1) all of our inventions and discoveries described in the patent application(s) entitled

NOVEL ANTIBODY MOLECULES AND NUCLEIC ACIDS

filed* in the RO/ EP on 24 April, 2008, and accorded International Patent Application Number PCT 12P 2008/055006, (2) said patent application(s), (3) all national stages of said international patent application, (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the European Procedure, patent application filed on April 27, 2007 and accorded Application Number 07107140.1 and priority of the European Procedure, patent application filed on 27 July 2007 and accorded Application Number 07113353.2 (5) all continuations and divisions of all of said patent applications (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(5) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (6) all patents that are granted on any of said patent applications, (7) all registrations and confirmations of, and importation certificates based on, one or more of said patents and (8) all reissues, renewals and extensions of said patents, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based on said patents (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of **ASSIGNEE**, their designees or in any or all of our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions and all rights of priority in all countries and regions for all of said patent applications under the International Convention for the Protection of Industrial Property, and all other applicable similar international agreements), the same to be held and enjoyed by said **ASSIGNEE**, their successors, assigns and legal representatives, to the full ends of the terms for which all patents therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made.

*We hereby authorize **ASSIGNEE** and their representatives to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said patent application when notified thereof.

492

29

And we hereby covenant and agree that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEE**, execute and deliver all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, patents, registrations, confirmations, importation certificates, reissues, renewals, extensions, reexamination certificates and supplementary protection certificates in **ASSIGNEE**, their successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of all further documents evidencing this sale, assignment and transfer as may be necessary or desirable for recording the same in the patent office or other intellectual property office, agency or the like of any country or region, that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEE**, execute all additional patent applications, applications for registration and/or confirmation of one or more of said patents, applications for certificates of importation based on one or more of said patents, applications for reissues, renewals and extensions of one or more of said patents and supplemental protection certificates based upon one or more of said patents, and that we will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of **ASSIGNEE**, the successors, assigns or other legal representatives.

Executed this 23 day of May, 2008.

James B. Burnie L.S.
James BURNIE

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me _____ to me known and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

h-43

Name, addresses and signatures of two witnesses:



1. Dorene Mattison

Print Name DORENE MATTISON

Print Address 417 KINGS RD.
MANCHESTER M32 8GN

2. S. Watters

Print Name SAMANTHA WATTERS

Print Address DIGGLES LODGE, DIXON FORD,
BAMFORD, ROCHDALE, OL1 5PP

31

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, we

(1) Philipp WECHNER,

respectively residing at

(1) Husslstrasse 27c, 6130 Schwaz, Austria, citizen of Austria

do hereby sell, assign and transfer to **Sandoz GmbH**, a company organized under the laws of Austria, of Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl/Tirol, Austria and its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest for all countries of the world (Sandoz GmbH hereinafter referred to as the "**ASSIGNEE**") in and to (1) all of our inventions and discoveries described in the patent application(s) entitled

NOVEL ANTIBODY MOLECULES AND NUCLEIC ACIDS

filed* in the RO/EP on 24 April, 2008, and accorded International Patent Application Number PCT/EP2008/055006, (2) said patent application(s), (3) all national stages of said international patent application, (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the European Procedure, patent application filed on April 27, 2007 and accorded Application Number 07107140.1 and priority of the European Procedure, patent application filed on 27 July 2007 and accorded Application Number 07113353.2 (5) all continuations and divisions of all of said patent applications (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(5) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (6) all patents that are granted on any of said patent applications, (7) all registrations and confirmations of, and importation certificates based on, one or more of said patents and (8) all reissues, renewals and extensions of said patents, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based on said patents (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of **ASSIGNEE**, their designees or in any or all of our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions and all rights of priority in all countries and regions for all of said patent applications under the International Convention for the Protection of Industrial Property, and all other applicable similar international agreements), the same to be held and enjoyed by said **ASSIGNEE**, their successors, assigns and legal representatives, to the full ends of the terms for which all patents therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made.

*We hereby authorize **ASSIGNEE** and their representatives to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said patent application when notified thereof.

645

And we hereby covenant and agree that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEE**, execute and deliver all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, patents, registrations, confirmations, importation certificates, reissues, renewals, extensions, reexamination certificates and supplementary protection certificates in **ASSIGNEE**, their successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of all further documents evidencing this sale, assignment and transfer as may be necessary or desirable for recording the same in the patent office or other intellectual property office, agency or the like of any country or region, that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEE**, execute all additional patent applications, applications for registration and/or confirmation of one or more of said patents, applications for certificates of importation based on one or more of said patents, applications for reissues, renewals and extensions of one or more of said patents and supplemental protection certificates based upon one or more of said patents, and that we will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of **ASSIGNEE**, the successors, assigns or other legal representatives.

Executed this 5th day of June, 2008

Philippe Wechner L.S.
Philippe WECHNER

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this 5th day of June, 2008, personally appeared before me Philip WECHNER to me known and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)



Notary Public
Mag. Gert Kössler
als bestellter Substitut des öffentlichen
Notars Dr. Bernhard Fritz
mit dem Amtssitz in Innsbruck

Lab

Beurkundungsregisterzahl: 1618 / 2008

- Die Echtheit der vorstehenden Unterschrift von Herrn Doktor Philipp WECHNER, geboren am 16.11.1977 (sechzehnten November neunzehnhundertsiebenundsiebzig),
- Angestellter, Husslstraße 27 c, A-6130 Schwaz, wird beurkundet. -----
- Innsbruck, am 05.06.2008 (fünften Juni zweitausendacht). -----

3

Gebühr in Höhe von € 13,20 entrichtet.



[Handwritten signature of Mag. Gert Kössler]

Mag. Gert KÖSSLER
als bestellter Substitut des öffentlichen
Notars Dr. Bernhard FRITZ
mit dem Amtssitz in Innsbruck

34



**SANDOZ**

Case No. 50886

1

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which are hereby acknowledged, we

Sandoz GmbH, a company organized under the laws of Austria, of Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl/Tirol, Austria

do hereby sell, assign and transfer to Novartis AG, a company organized under the laws of the Swiss Confederation, of Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, and its successors, assigns and legal representatives, all of our right, title and interest for all countries of the world (Novartis AG hereinafter referred to collectively as the "**ASSIGNEES**") in and to (1) all of our inventions and discoveries described in the patent application(s) titled

NOVEL ANTIBODY MOLECULES AND NUCLEIC ACIDS

filed* in the RO/EP on 24 April, 2008, and accorded International Patent Application Number PCT/EP2008/055006, (2) said patent application(s), (3) all national stages of said international patent application, (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the European Procedure, patent application filed on April 27, 2007 and accorded Application Number 07107140.1 and priority of the European Procedure, patent application filed on 27 July 2007 and accorded Application Number 07113353.2 (5) all continuations and divisions of all of said patent applications (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(5) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (6) all patents that are granted on any of said patent applications, (7) all registrations and confirmations of, and importation certificates based on, one or more of said patents and (8) all reissues, renewals and extensions of said patents, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based on said patents (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of **ASSIGNEE**, their designees or in any or all of our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions and all rights of priority in all countries and regions for all of said patent applications under the International Convention for the Protection of Industrial Property, and all other applicable similar international agreements), the same to be held and enjoyed by said **ASSIGNEE**, their successors, assigns and legal representatives, to the full ends of the terms for which all patents therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made.

*We hereby authorize **ASSIGNEE** and their representatives to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said patent application when notified thereof.

And we hereby covenant and agree that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEE**, execute and deliver all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, patents, registrations, confirmations, importation certificates, reissues, renewals, extensions, reexamination certificates and supplementary protection certificates in **ASSIGNEE**, their successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of all further documents evidencing this sale, assignment and transfer as may be necessary or desirable for recording the same in the patent office or other intellectual property office, agency or the like of any country or region, that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEE**, execute all additional patent applications, applications for registration and/or confirmation of one or more of said patents, applications for certificates of importation based on one or more of said patents, applications for reissues, renewals and extensions of one or more of said patents and supplemental protection certificates based upon one or more of said patents, and that we will make all rightful oaths and

c199

Sandoz N.V. 000001

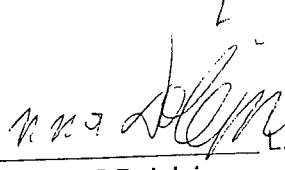
declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of **ASSIGNEE**, the successors, assigns or other legal representatives.

25

Executed this 4th day of June, 2008.

Sandoz GmbH


E. Meijnders
CEO

 L.S.
ppa Dr.E.Dolejsi
Head Legal

Gebühr in Höhe von € 13,20
gem. § 14 TP 13 GebG idF
BGBl. II 128/2007 entrichtet.

B.R.Zl.: 984/2008

Ich bestätige die Echtheit der Firma-
zeichnungen -----

- a) des Herrn Doktor Elmar DOLEJSI,
geboren am 12.10.1960 (zwölfter
Oktober neunzehnhundertsechzig),
in seiner Eigenschaft als Prokurist,
und -----
- b) des Herrn Ernst MEIJNDERS, gebo-
ren am 14.12.1956 (vierzehnter De-
zember neunzehnhundertsechsd-
fünfzig), in seiner Eigenschaft als
Geschäftsführer, -----

je der **Sandoz GmbH** mit dem Sitz in
Kundl und der Geschäftsanschrift 6250
Kundl, Biochemiestraße 10 . -----
Gleichzeitig bestätige ich gemäß § 89a
der Notariatsordnung auf Grund der heu-
te im elektronischen Weg vorgenomme-
nen Einsicht in das Firmenbuch, daß
Herr Doktor Elmar Dolejsi und Herr
Ernst Meijnders berechtigt sind, die un-
ter FN 50587v eingetragene Sandoz
GmbH gemeinsam rechtsverbindlich zu
zeichnen -----

Kufstein, am 4.6.2008 (vierter Juni zwei-
tausendacht). -----

The authenticity of the signatures of Doctor
Elmar **Dolejsi**, as Authorized Signatory, and of
Mister Ernst Niokolas **Meijnders**, as Managing
Director, for "**Sandoz GmbH**", registered
office located in Kundl, Austria, is herewith
confirmed.-----

At the same time I confirm pursuant to Section
89a of the Austrian Notaries Order after hav-
ing today inspected the database of the
Companies Register of Innsbruck Higher
Court as Commercial Court that the above-
named Doctor Elmar **Dolejsi**, as Authorized
Signatory, and the above-named Mister Ernst
Nikolas **Meijnders**, as Managing Director, are
entitled to jointly sign with legal effect for the
above-named "**Sandoz GmbH**" located in
Kundl and registered under No. FN 50587v in
the above-mentioned Companies Register.-----
Kufstein, 4th day of June, 2008.-----



DR. PIUS PETZER
öffentl. Notar
6330 KUFSTEIN, Oberer Stadtplatz 5a

38





2020
Bogotá D.C.,

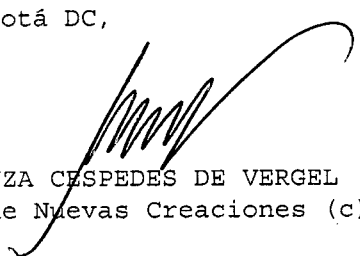
Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

REFERENCIA	Radicación No.	9 119382
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/055006
	Fecha inicio fase nacional	27/11/2009
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	10770
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

16 JUL. 2019


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

jfernand