

~~174~~
172

E **S.** **D.**

1

#20
172

4 Asi mismo, me permito presentar a ese Despacho un nuevo titulo para la presente Invención que cuenta con la precisión necesaria para Identificar claramente el objeto de la solicitud de patente El nuevo titulo es

**"VACUNA ÚTIL PARA LA INMUNIZACIÓN CONTRA AUTO-
PROTEINAS, PARTICULARMENTE CITOQUINAS"**

5 Anexo me permito presentar

- (a) Nuevo Resumen, Objeto y Finalidad de la Invención en el cual se ha modificado el titulo de la solicitud,
- (b) Nueva página 1, **que reemplaza la originalmente presentada bajo el mismo número**, de la descripción en la cual se ha modificado el titulo de la solicitud,
- (c) Nuevo extracto en sus dos formas y tarjeta de propietario, **que reemplazan los originalmente presentados**, el cual incluye el nuevo titulo, y
- (d) Copia del Examen Preliminar Internacional y su traducción

6 Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad

Señor Superintendente,

JOSE ANTONIO LLORERA

T P 101784

Código 231

TRADUCCION OFICIAL No 2004-01-18-015
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

TRASPASO

Legalización de un Traspaso, documento escrito simultáneamente en inglés y en español, en el cual los suscritos Claire ASHMAN, James Scott CROWE, Jonathan Henry ELLIS y Alan Peter LEWIS ceden a Glaxo Group Limited los derechos inherentes a dicha invención llamada "VACUNA"

Lugar y fecha Stevenage, UK

12/12/03

(firma ilegible)

Claire ASHMAN

Lugar y fecha

Stevenage, UK

12 de diciembre

(firma ilegible)

James Scott CROWE

Lugar y fecha Stevenage, UK

12/12/03

(firma ilegible)

Jonathan Henry ELLIS

Lugar y fecha

Stevenage, UK

12 diciembre 2003

(firma ilegible)

Alan Peter LEWIS

Aparece la notanzación del documento en español

173
175

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

1 País Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Este documento público

2 ha sido firmado por James Kerr Milligan

3 actuando como Notario Público

4 y lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

Certificado

5 en Londres 6 el 07 de enero de 2004

7 Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del
Commonwealth

8 No G320504

9 Timbre/Sello

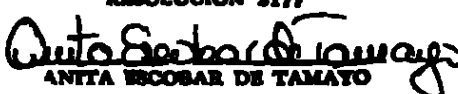
10 Firma (ilegible)

Aparece el Sello de la Oficina de

L D Watt

Asuntos Exteriores y del Commonwealth

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 16 de enero de 2004,
en la ciudad de Santafé de Bogotá, por Anita Escobar de Tamayo, Traductora
Oficial, Res 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
003806

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENSA
LAS FILAS DE LA FUERZA

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
2004 JAN 19 A 11 17
JEFE DE LEGALACIONES
SANTAFE DE BUENOS AIRES

Yo, el infrascrito, **JAMES KERR MILLIGAN**, Notario Publico de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

C E R T I F I C O

QUE la Cesión que se adjunta fue firmada por

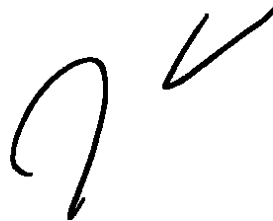
Doña **CLAIRE ASHMAN**, titular de pasaporte británico número **020527581** expedido por la Agencia de Pasaportes del Reino Unido el día 14 de febrero de 1996,

Don **JONATHAN HENRY WELBORE ELLIS**, titular de pasaporte británico número **028550784** expedido por la Agencia de Pasaportes del Reino Unido el día 19 de agosto de 1997,

Dr **JAMES SCOTT CROWE**, titular del carnet de conducir británico número **CROWE501158JS9JC 02** expedido el día 6 de diciembre de 2002, y

Dr **ALAN PETER LEWIS**, titular del carnet de conducir británico número **LEWIS 602113 AP9XB** expedido el día 23 de febrero de 1981

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy seis de enero del año dos mil cuatro



JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



177

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

- 1 **Country** United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

- 2 **Has been signed by** James Kerr Milligan
a été signé par

- 3 **Acting in the capacity of** Notary Public
agissant en qualité de

- 4 **Bears the seal/stamp of** The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

- 5 **at London/à Londres**

6. the/le 07 January 2004

- 7 **by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /**
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth

- 8 **Number/sous No** **G320504**

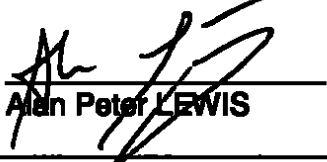
- 9 **Stamp**
timbre.

10 **Signature:** L. D. Wait



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

**If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961
it should be presented to the consular section of the mission representing that country**

ASSIGNMENT	CESION
I/We, Claire ASHMAN, James Scott CROWE, Jonathan Henry ELLIS and Alan Peter LEWIS By means of this document assign to Glaxo Group Limited a company organized under the laws of England and Wales domiciled in Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB (hereinafter referred to as the ASSIGNEE All my (our) rights, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful improvement entitled and as fully set forth and described in "VACCINE" So far as the Republic of Colombia is concerned Place and date STEVENAGE, UK 12/12/03  Claire ASHMAN Place and date STEVENAGE, UK 12/12/03  Jonathan Henry ELLIS	Nosotros, Claire ASHMAN, James Scott CROWE, Jonathan Henry ELLIS and Alan Peter LEWIS por medio de la presente cedo (cedemos) a Glaxo Group Limited una compañía organizada bajo las leyes de Inglaterra y Gales domiciliada en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN Gran Bretaña (de ahora en adelante el CESIONARIO), todos mis (nuestros) derechos, título e interés sobre mi (nuestra) invención tal como describe en "VACUNA" En lo que concierne a la Republica de Colombia Place and date STEVENAGE, UK 12 DECEMBER  James Scott CROWE Place and date STEVENAGE, UK 12 DECEMBER 2003  Alan Peter LEWIS

(FORMA P-104)

EXTRACTO

Solicitud Internacional No
PCT/GB02/00900

21

03-075 597

22

01-09-03

31

0105360 2

32

03-03-01

33

GB

51

74

JOSE ANTONIO LLOREDADA

72

ASHMAN, Claire, CROWE, James, Scott, ELLIS, Jonathan, Henry y LEWIS, Alan, Peter

Dibujo Característico se
puede pegar aquí
6 cms X 6 cms

Título No

Fecha

(57) Reivindicación Número 1

Uso de una proteína recombinante quiménca que tiene epítopes de célula B provenientes de una auto-proteína de una primer especie mamífera y una mutación que da lugar a una secuencia de una proteína análoga de una especie mamífera que es diferente de dicha primer especie mamífera, de tal manera que la proteína es capaz de provocar una respuesta inmune que reconoce la proteína natural de la cual se derivan los epítopes de célula B en la primer especie mamífera, en la elaboración de una vacuna para fraccionar la tolerancia de células B y provocar así una respuesta inmune contra dicha auto-proteína en dicha primer especie mamífera

Continúa al respaldo

71 GLAXO GROUP LIMITED

GREENFORD, MIDDLESEX, INGLATERRA

54 TITULO "VACUNA UTIL PARA LA INMUNIZACIÓN C NTRA AUT -PROTEINAS, PARTICULARMENTE CITOQUINAS"

185.
180

VACUNA ÚTIL PARA LA INMUNIZACIÓN CONTRA AUTO-PROTEINAS, PARTICULARMENTE CITOQUINAS

RESUMEN – OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un polipéptido aislado, útil en la inmunización contra auto-antígenos. En particular, la invención se refiere a una auto-proteína que es capaz de elevar auto-anticuerpos cuando se administra *in vivo*. La invención se refiere particularmente a la conversión de citocinas humanas inmunogénicas en humanas. La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y sus usos en la medicina y los métodos para su producción.

VACUNA UTIL PARA LA INMUNIZACIÓN CONTRA AUT -PROTEINAS, PARTICULARMENTE CITOQUINAS

La presente invención se refiere a un polipéptido aislado, útil en la inmunización contra auto-antígenos. En particular, la invención se refiere a una auto-proteína que es capaz de elevar los auto-anticuerpos cuando se administra *in vivo*. La invención se refiere particularmente a la conversión de citocinas humanas inmunogénicas en humanas. La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y su uso en la medicina y a los métodos para su producción.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El asma es una enfermedad crónica del pulmón originada por inflamación de las vías aéreas inferiores y se caracteriza por recurrentes problemas de respiración. Las vías aéreas de los pacientes son sensibles y se dilatan o inflaman hasta cierto grado todo el tiempo, incluso cuando no existen síntomas. La inflamación da como resultado el angostamiento de las vías aéreas y reduce el flujo de aire hacia el interior y exterior de los pulmones, haciendo difícil la respiración y conduciendo al jadeo, tensión del pecho y tos. El asma se activa por super-sensibilidad hacia alérgenos (por ejemplo, ácaros de polvo, pólenes, moho), irritantes (por ejemplo, humo, emanaciones, olores fuertes), infecciones respiratorias, ejercicio y clima seco. Los activadores irritan las vías aéreas y el revestimiento de las vías aéreas se dilata para volverse incluso más inflamado, el moco obstruye entonces la vía aérea y los músculos

185
182

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia Solicitantes o agentes PG4355	SI SE REQUIERE ACCION POSTERIOR	Ver Notificación de Transmisión de Informe de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)
Solicitud Internacional No PCT/GB02/00900	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 01/03/2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 03/03/2001

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7

C12N15/24

Solicitante

GLAXO GROUP LIMITED

1 Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36

2 Este REPORTE consta de un total de 13 páginas, incluyendo la carátula

☒ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT)

Estos anexos constan de un total 6 de páginas

3 Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems

I	☒	Bases del reporte
II	☐	Prioridad
III	☒	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial
IV	☐	Falta de unidad de invención
V	☒	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación
VI	☐	Ciertos documentos citados
VII	☐	Ciertos defectos en la solicitud internacional
VIII	☐	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 09/09/2002	Fecha de terminación de este reporte 04 06 2003
Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar European Patent Office D-80298 Munich Tel No +49 89 2399-0 Tx 523656 epmu d Fax No +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Pilat, D Teléfono No +49 89 2399 8668

186
183

I Bases del Reporte

- 1 Respecto a los elementos de la solicitud internacional (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70 16 y 70 17)

Descripción, Páginas.

1-50 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No

1-34 como se recibieron el 14/04/2003 con la carta de 28/03/2003

Dibujos, Hojas

1/13-13/13 como se presentaron originalmente

Listado de Secuencia de la Descripción, páginas

1-7, como se presentaron originalmente

- 2 Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23 1 (b))
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48 3 (b))
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55 2 y/o 55.3)

- 3 Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia

- ☒ contenido en la solicitud internacional en forma escrita
☒ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita

4 Las modificaciones han resultado en la cancelación de

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos
☐ los dibujos, Hojas

☐ los dibujos, páginas

- 5 ☒ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70 2 (c))

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte)

6 Observaciones adicionales, si son necesarias

III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

- 1 La cuestión de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (no ser obvio), o ser industrialmente aplicable no se ha examinado en relación con.

- ☐ toda la solicitud internacional
☒ las reivindicaciones Nos 1-5, 29

porque

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos 29 se relaciona con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar Internacional (*especificar*)

ver hoja anexa

- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indican elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*)

- ☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos 1-4 y 6-18 (cada parte) están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa

- ☒ no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos 1-5

2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas

- ☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar
☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar

V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

1 Afirmación

Novedad (N)	Sí	Reivindicaciones 18
	No	Reivindicaciones 6-9, 14-17, 19-23, 27-29
Nivel inventivo (IS)	Sí	Reivindicaciones 18
	No	Reivindicaciones 24, 25, 34
Aplcabilidad industrial (IA)	Sí	Reivindicaciones 6-9, 14-25, 27, 28, 30, 34
	No	Reivindicaciones

2 Citaciones y explicaciones

Ver hoja separada

185
186

Se hace referencia a los siguiente documentos

- D1 WO 96 04306 A (SCHERING CORP) 15 de Febrero de 1996 (1996-02-15)
- D2 MCKENZIE A N J ET AL 'Comparación estructural y localización cromosomal del humano y el ratón α L-13 genes' JOURNAL OF IMMUNOLOGY, THE WILLIAMS AND WILKINS CO BALTIMORE, US, vol 150, no 12, 15 de Junio DE 1993 (1993-06-15), PAGINAS 5436-5444, XP002176473 ISSN 0022-1767
- D3 BUTKAMP JAHANNES ET AL 'La interleucina de ganado vacuno-13 genes Organización genómica, localización cromosomal, y evolución del promotor ' INMUNOGENETICS, vol 49, no 10, 1999, PAGINAS 872-878, XP002198871 ISSN 0093-7711
- D4 HEINZMANN A ET AL 'Variantes genéticas de IL-13señalizado y asma y atopia humana' HUMAN MOLECULAR GENETICS, vol 9, no 4, 1 de Marzo de 2000 (2000-03-01), paginas 549-559, XP002198872 ISSN 0964-6906
- D5 EP-A-0 759 468 (VIRBAC LAB) 26 de Febrero de 1997 (1997-02-26)
- D6 WO 96 02555 A (UNIV IOWA RES FOUND) 1 de Febrero de 1996 (1996-02-01) citado en la solicitud
- D7 WO 93 10235 A (SEBALD WALTER) 27 de Mayo de 1993 (1993-05-27)
- D8 EP-A-0 911 401 (BAYER AG) 28 de Abril de 1999 (1999-04-28)
- D10 WO 96 04388 A (BROWNE MICHAEL JOSEPH, CHAPMAN CONRAD GERARD (GB), CLINKENBEARD HE) 15 de Febrero de 1996 (1996-02-15)
- D12 WO 99 46992 A (GREGORY RICHARD J, GENZYME CORP (US), KAPLAN JOHANNE (US)) 23 de Septiembre de 1999 (1999-09-23)

Los documentos D13 a D15 no fueron citados en el reporte de búsqueda internacional Copias de los documento son anexadas aquí

- D13 DALUM I et al "Anticuerpos terapeuticos producidos por la inmunización contra alfa-TNF" Nature Biotechnology vol 17, Julio de 1999, p 666-669 XP000910155, citado en la solicitud
- D14 WO 98 46642
- D15 Maecker H T et al "La vacunación con DNA de fusión alergénico IL-18 protege contra y reversa la hiperactividad establecida de las vías respiratorias en un modelo de asma murino" , The Journal of Immunology 15 Enero de 2001, vol 166, p 959-965, XP002943717

187

Ad Sección II Prioridad

1 Prioridad (Artículo 8 del PCT)

La fecha de prioridad para la materia objeto reivindicada en las reivindicaciones 14-17, 24, 25 parece no ser válida, en cuanto a que estos aspectos no son revelados de manera directa y no ambigua en el documento de la prioridad presentado

No hay descripción de un IL-13 humano mutado que tiene uno o más de los sustituyente tales como los listados en la reivindicación 14 o que tiene uno o más de las siguientes secuencias como se listan en la reivindicación 17 No hay ninguna base en el documento de la prioridad para los oligonucleótidos inmunostimuladores como se enuncia en las reivindicaciones 24 y 25 En consecuencia, los documentos citados en el reporte de búsqueda como documentos "P" son el arte anterior relevante para estas reivindicaciones

Ad Sección III No establecimiento de opinión

2 Artículo 34 (4)(a)(i) y Regla 67 1 (iv) del PCT

- 2 1 Las reivindicaciones originales 1-5 no fueron buscadas, porque dichas reivindicaciones cubren un número extremadamente grande de posibles compuestos tal que es imposible efectuar una búsqueda significativa de estas reivindicaciones En consecuencia, no será emitida una opinión concerniente a dichas reivindicaciones 1-5

Para la evaluación de la presente reivindicación 29 en la cuestión de si ella es aplicable industrialmente, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes del PCT La patentabilidad también puede ser dependiente de la formulación de las reivindicaciones La EPO, por ejemplo, no reconoce como materia objeto industrialmente aplicable las reivindicaciones de uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones de compuestos conocidos para su primer uso en tratamientos médicos y el uso de tales compuestos para la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico

La reivindicación 29 se refiere a la materia objeto que considerada esta Autoridad es cubierta por lo provisto en la Regla 67 1 (iv) del PCT En consecuencia, no será formulada una opinión con respecto a la aplicación industrial de la materia objeto de esta reivindicación (Artículo 34(4)(a)(i) del PCT)

10r
188

2 2 Modificaciones (Artículo 34(2)(b) del PCT)

Aunque ninguna reivindicación 1 a 5 fue buscada, las reivindicaciones dependientes 6-9, para las cuales se ha llevado a cabo la búsqueda, se refieren a estas reivindicaciones. Por lo tanto, las reivindicaciones 1-4 necesitaron ser evaluadas según el Artículo 34 (2) del PCT.

- 2 2a La reivindicación 4 modificada, presentada con la comunicación fechada el 28 3 03, introduce materia objeto la cual amplía el contenido de la solicitud presentada. La nueva reivindicación 4 caracteriza el uso de un producto que se caracteriza por una combinación específica de características, las cuales no se revelan de forma directa y no ambigua en la solicitud presentada. Esta combinación de características es el resultado de una selección específica entre posibles alternativas reveladas para cada característica las cuales nunca fueron reveladas en combinación en la presente solicitud. De este modo, la reivindicación 4 contraviene el Artículo 34 (2) del PCT.

La misma objeción basada en la misma razón es válida para el producto reivindicado en las reivindicaciones 10 a 13 y 26, 31-32.

- 2 2b Ninguna base se pudo encontrar para la reivindicación 33. De esta manera, esta reivindicación contraviene el Artículo 34 (2) del PCT.

- 2 2c Las restantes modificaciones parecen cumplir con el Artículo 34(2)(b) del PCT y así parecen admisibles.

Entonces las nuevas reivindicaciones 4, 10-13, 26, 31-33 van más allá de la presente revelación como se ha presentado, este reporte de examen preliminar internacional ha sido llevado a cabo como si estas reivindicaciones no hubieran sido presentadas.

Ad Sección V Declaraciones razonadas según la Regla 66.2(a)(II), citas y explicaciones soportando tales declaraciones

3 Novedad (Artículo 33(2) del PCT)

3 1 Comentarios preliminares

Los productos definidos en términos de procesos para su preparación (conocidas como reivindicaciones de "producto por proceso") tienen que ser interpretados en un sentido absoluto, por ejemplo independientemente del proceso, y son admisibles únicamente si el producto por si mismo cumple los requerimientos establecidos en el PCT (e.g. Artículo 33 (1), Artículo 6, del PCT). Adicionalmente, un producto producido por un proceso particular (recombinación) no da necesariamente un producto novedoso e inventivo a menos que dicho proceso le confiera características novedosas e inventivas al producto reivindicado. Lo mismo es valido para productos quiméricos los cuales son caracterizados por medio de un proceso de conexión de dos componentes independientes.

Hasta ahora, ninguno de los procesos ha sido obtenido por medios recombinantes y ningún proceso ha sido obtenido por un proceso quimérico confirmando al producto reivindicado tales características que distingan dicho producto de los productos del estado del arte.

El uso de una proteína interleucina recombinante quimérica en la manufactura de una vacuna "para tratar" como se reivindicó en la reivindicación 9 refiriéndose de nuevo a la reivindicación 1 no puede ser distinguido del uso de IL-13 mutada para la manufactura de un medicamento "para el tratamiento" de asma. Las diferencias entre estos usos se encuentran solamente en el mecanismo de acción en que actúa la composición, por ejemplo, por la competición por los receptores comunes o dando una inmunorespuesta. La simple explicación de un efecto obtenido cuando se usa una composición conocida (solamente identificada por su uso propuesto) no puede conferir novedad a un proceso conocido, si dicha persona experta ya está enterada de la ocurrencia de su efecto deseado en el "tratamiento del asma".

- 3 2** Las nuevas reivindicaciones 6-8 han sido modificadas alegando referirse a un segundo formato médico. Sin embargo, en el presente caso, la redacción aceptada y reconocida es la siguiente "El uso del producto X para la manufactura de una vacuna para tratar la enfermedad Y" no se ha seguido. De hecho, la ruptura de la tolerancia de las células B no es considerada como una aplicación terapéutica, sino que describe solamente un mecanismo de acción fundamental. Así, para poder cumplir con un segundo formato médico, las reivindicaciones 1-3 fallan en la aplicación terapéutica necesaria.

Estas reivindicaciones se refieren, por consiguiente, a el uso de un producto X para la manufactura de una vacuna, por ejemplo, una composición capaz de producir una inmunorespuesta.

195
190

Entonces, D1 divulga la disposición de una composición para generar los anticuerpos para los propósitos del diagnóstico, dicha enseñanza anticipa la materia objeto de las reivindicaciones 6-8 (véase D1 p 19)

- 3 3 En cuanto a las reivindicaciones 10-13, 26, 31-32 nuevamente presentadas contravienen el Artículo 34 (b) del PCT (véase el punto 2 2), no se consideran presentadas La nueva reivindicación 14 por lo tanto se considera una reivindicación independiente

A la luz de las conclusiones hechas en el punto 3 1 y 3 3, la materia objeto reivindicada en las nuevas reivindicaciones 14 a 17 carecen de novedad sobre las siguientes enseñanzas del estado del arte

- 3 3a La identidad del 57% de las partes de la IL-13 de ratón se superpone a la IL-13 humana en 131 aminoácidos El polipéptido IL-13 de ratón también puede ser considerado como un IL-13 humano mutado El polipéptido contiene al menos una mutación la cual es característica de una proteína análoga no humana, esto es polipéptido de ratón, y es capaz de originar anticuerpos en humanos Dicho polipéptido IL-13 de ratón, esto es IL-13 humano mutado, es estructuralmente similar a la proteína IL-13 humana tanto que los anticuerpos se enlazan a la proteína humana IL-13 y a dicho polipéptido IL-13 de ratón (por ejemplo, epítopes LKELIEEL o PLCNGSMVWS o DTKIEVA)
- 3 3b El IL-13 de ratón tiene epítopes de célula B de un auto-antígeno humano (por ejemplo, LRELIEEL) y una mutación que da origen a una secuencia de una proteína análoga de un ratón LKELIEEL tal que la proteína es capaz de originar en un humano una inmunorespuesta que reconoce el IL-13 humano natural
- 3 3c El IL-13 de ratón tiene epítopes de célula B de un auto-proteína humana IL-13 la cual es injertado por sustitución, dentro de una estructura de IL-13 de ratón (e.g. PLCNGSMVWS o DTKIEVA) y una mutación que da origen a una secuencia de una proteína análoga de un ratón tal que la proteína es capaz de originar en un humano una inmunorespuesta que reconoce la IL-13 humana
- 3 3d La formulaciones terapéuticas pueden ser administradas en cualquier formulación de dosis convencional (ver D1, p 25 líneas 16-17)

En consecuencia, las reivindicaciones 6-8, 14-17, 19, 27, 29 carecen de novedad sobre el P600 de ratón revelado en D1 (ver D1 reivindicaciones 11-16, 17)

191

- 3 4 Se requiere que el solicitante note que el contenido de D2 (ver Fig 2, 4), D3 (ver Fig 2 e g epitopes RELIEELSN, FCAALES, KIEVAQFLKDLL y Tabla 1 ganado vacuno/humano) también anticipa una o más de las reivindicaciones 14-17, 19-23 de la presente solicitud
- 3 5 D4 describe variantes genéticas de IL-13 Gln110Arg humana la cual esta implicada con el asma (ver el resumen) En el estudio de caso-control en sujetos Británicos, la Gln110 se asocio significativamente con el asma, en especial con el asma crónica persistente En un segundo estudio de caso-control de sujetos Japoneses, la Gln110 se asocio con asma topica y no topica En vista del contenido de D4, las presentes reivindicaciones 14-17 carecen de novedad
- 3 6 D5 describe interleucina-4 felina y formas mutantes de la misma Estas son usadas para el tratamiento de una variedad de enfermedades Esta enseñanza se anticipa, a las presentes reivindicaciones 14-17, 19-23, por las mismas razones como se desarrollo en el punto 3 3 anterior (ver D5, reivindicaciones 5, 6, 7, 8, 12, 13, 15, 16)
- 3 7 D7 describe muteinas hIL-4 y vectores (ver reivindicaciones 2-6) De forma similar, D8, D9 describen hIL-4 mutantes y D7, además, el uso en terapia del hIL-4 (ver todas las reivindicaciones) Ellas anticipan las presentes reivindicaciones 14-17, 19-22
- 3 8 D10 describe una proteína soluble que tiene actividad antagonista de IL-4 y/o IL-13 que comprende una mutante IL-4 o variantes fusionadas a un dominio constante de inmunoglobulina humana o fragmentos del mismo (ver el resumen) Sin embargo puede esperarse un antagonismo del efecto de IL-4 en linfocitos B o T para tener efectos benéficos en enfermedades alérgicas tales como asma extrínseca IL-13 ha sido recientemente identificada y sus porciones similares en muchas de las propiedades biológicas de IL-4

Las mutantes adecuadas de IL-4 son aquellas en donde al menos uno de los aminoácidos, que aparecen incluidos naturalmente en la IL-4 nativa en cualquiera de las posiciones 120 a 128, es reemplazado por un aminoácido diferente (ver p 1 líneas 10-13, líneas 18-20, p 2 línea 41 a p 3 línea 3, reivindicaciones 1, 2) Las proteínas fusionadas también son generadas en D10 (ver ejemplo 1 IL4Y124D/IgG1 o ejemplo 2 IL4Y124D/IgG4)

192

El uso de una IL-4 y/o IL-13 mutada en la manufactura de un medicamento para el uso en el tratamiento de condiciones que resultan de acciones indeseables de IL-4 y/o IL-13 como se reivindicó en la reivindicación 19 en D10, la cual incluye enfermedades alérgicas mediadas por IgE, tales como asma extrínseca, anticipa la presente reivindicación 9 (ver también el ítem 3 1) En vista de esta enseñanza, las presentes reivindicaciones 6-9, 14-17, 19-23, y 27-29 carecen de novedad

3 9 Ninguno de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional revela una IL-13 humana mutada como se muestra en la figura 9 De esta manera la reivindicación 18 parece novedosa

4 Nivel Inventivo (Artículo 33 (3) del PCT)

4 1 Las reivindicaciones las cuales se refieren a vectores, composiciones farmacéuticas, anfitriones, y métodos para preparar proteínas son bien conocidos en el arte La combinación de estos conocimientos aplicados con cualquier secuencia de aminoácidos conocida u obvia o una secuencia nucleotida (ver punto 3 anterior) como se reivindica en las reivindicaciones 24-25, 30, 34 habría sido considerada por la persona experta de acuerdo con las circunstancias En consecuencia, estas reivindicaciones carecen de nivel inventivo

4 2 El documento D13 citado en la presente solicitud como un antecedente se considera que representa el más relevante estado de la técnica Este describe la inserción de una clase simple de epítopo restringido II MHC en TNF-alfa Esta construcción produce una inmunorrespuesta

La diferencia entre D13 y la presente reivindicación 18 es que esta se refiere a una IL-13 mutada la cual provee una multiplicidad de potenciales epítopos de célula T, los cuales retiene la misma conformación de dicha proteína nativa

El problema resuelto por la presente invención puede ser estimado como el obtener una proteína la cual es adecuada para ser usada como inmunógeno efectivo en poblaciones complejas de razas mezcladas para el tratamiento de alergias

Sin embargo, ninguno de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional, tomado solo en combinación con otro cualquiera, parece sugerir la solución del problema identificado arriba, diseñar una proteína quimérica como se reivindica en la reivindicación 18 En consecuencia, la reivindicación 18 parece involucrar un nivel inventivo La misma conclusión puede ser tomada de D14 o D15

156
193

4 3 La adición de un oligonucleotido inmunoestimulador en una composición farmacéutica es una mera elección que la persona experta podría haber tomado sin actividad inventiva, basado en el contenido de D6, el cual describe oligonucleotidos inmunoestimuladores que contienen dinucleotidos CpG no metilados usados para estimular una inmunorespuesta en un sujeto (ver el resumen) Las reivindicaciones 24, 25 carecen consecuentemente de nivel inventivo

4 4 D12 describe como materia objeto un método para inducir una inmunorepuesta a un auto-antígeno nativo que comprende administrar a un sujeto una cantidad efectiva de un heteroanálogo o el antígeno alterado correspondiente al auto-antígeno nativo y según las condiciones que inducen una inmunorespuesta a el auto-antígeno nativo

La simple identificación de epítopes por medio de comparación de secuencias entre proteínas análogas (e.g. auto y análogas) y el subsecuente uso de estos epítopes análogos con el propósito de obtener una inmunorespuesta contra un auto-antígeno teniendo integrados estos epítopes relacionados es trivial. Por lo tanto, la reivindicación 25 es obvia

5 Comentarios

Claridad (Artículo 6 del PCT)

Se enfatiza que una citocina o un epítope de célula B de ratón pueden también ser derivados de citocina o epítope de célula B humana. El origen primario humano de un producto, i.e. "siendo derivado de" cubre productos que son de origen humano y que han sido mutados para cubrir últimamente el producto de ratón del estado de la técnica

Se ha notado que la redacción de las reivindicaciones 1-3 incluye vacunas que producen una respuesta a enfermedades auto-inmunes

Se resalta que un primer uso médico puede ser permitido solamente si un producto conocido no ha sido aun empleado en terapia

En la nueva reivindicación 27, no se ha proporcionado aplicación terapéutica. La expresión enfermedad mediada por IL-13 se remonta esencialmente a la identificación de un mecanismo de acción que no hace claro el alcance de la protección reivindicada. Más aún, no es claro en que grado ha sido involucrado la IL-13

197
194

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL-HOJA SEPARADA**

Solicitud Internacional No PCT/GB 02/00900

Adicionalmente, se resalta que una proteína análoga no tiene una definición única en el estado de la técnica. Se establecen análogos de proteína en longitud, en actividad, en peso o composición de aminoácidos etc. Por consiguiente, esto hace que el alcance de la protección de las reivindicaciones que emplean tal redacción sea oscuro.

PATENT COOPERATION TREATY

Glaxo SmithKline
Corporate IP
Received BRENTFORD

- 6 JUN 2003

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To

Dalton, Marcus J W
GLAXOSMITHKLINE
Corporate Intellectual Property
CN925 1
980 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9GS
GRANDE BRETAGNE

PCT	RE	ADMIN	John
IPM	N/A	ON	UPDATED ON
ATTY CHECKED/FILE		RE	

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT
(PCT Rule 71.1)Date of mailing
(day/month/year) 04 06 2003Applicant's or agent's file reference
PG4355

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No
PCT/GB02/00900International filing date (day/month/year)
01/03/2002Priority date (day/month/year)
03/03/2001Applicant
GLAXO GROUP LIMITED et al

- 1 The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes if any established on the international application
- 2 A copy of the report and its annexes if any is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices
- 3 Where required by any of the elected Offices the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices

4 REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301)

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

For the purpose of deciding whether the claimed invention is patentable or not, the elected Offices may apply criteria additional to or different from the criteria on which the international preliminary examination report is based (see Articles 27(5), 33(5)). Additional criteria may include e.g. exemptions from patentability and the requirements of enabling disclosure and of clarity and support of claims.

Name and mailing address of the IPEA/

European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2369 0 Tx. 523656 epmu d
Fax: +49 89 2369 4465

Authorized officer

Brandt, M

Tel. +49 89 2369-2828



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

199.
196

Applicant's or agent's file reference PG4355		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No PCT/GB02/00900	International filing date (day/month/year) 01/03/2002	Priority date (day/month/year) 03/03/2001	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12N15/24			
Applicant GLAXO GROUP LIMITED et al			
1 This International preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36 2 This REPORT consists of a total of 13 sheets including this cover sheet. ☒ This report is also accompanied by ANNEXES i.e. sheets of the description claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70 16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT) These annexes consist of a total of 6 sheets			
3. This report contains indications relating to the following items. - I ☒ Basis of the report - II ☐ Priority - III ☒ Non establishment of opinion with regard to novelty inventive step and industrial applicability - IV ☐ Lack of unity of invention - V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty inventive step or industrial applicability citations and explanations supporting such statement - VI ☐ Certain documents cited - VII ☐ Certain defects in the international application - VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 09/09/2002		Date of completion of this report 04.06.2003	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority  European Patent Office D-80298 Munich Tel +49 89 2369 0 Tx: 523656 epmu d Fax +49 89 2369 4465		Authorized officer Pilat, D Telephone No. +49 89 2369 8668 	

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (January 1994)

200
197

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No PCT/GB02/00900

I Basis of the report

- 1** With regard to the elements of the international application (*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 since they do not contain amendments (Rules 70 16 and 70 17)*):

Description, pages

1 50 as originally filed

Claims, No

1 34 as received on 14/04/2003 with letter of 28/03/2003

Drawings, sheets

1/13-13/13 as originally filed

Sequence listing part of the description, pages

1-7, as originally filed

- 2** With regard to the language all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed unless otherwise indicated under this item

These elements were available or furnished to this Authority in the following language , which is

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23 1(b))
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48 3(b))
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55 2 and/or 55 3)

- 3** With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing.

- ☒ contained in the international application in written form
- ☒ filed together with the international application in computer readable form
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

- 4** The amendments have resulted in the cancellation of

201
148

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No PCT/GB02/00900

- ☐ the description pages
- ☐ the claims Nos
- ☐ the drawings sheets

- 5 ☒ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70 2(c))

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report)
see separate sheet

- 6 Additional observations, if necessary

III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

- 1 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

☒ claims Nos 1 5 29

because

☒ the said international application or the said claims Nos 29 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*)
see separate sheet

☐ the description claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims 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

☒ no international search report has been established for the said claims Nos 1-5

- 2 A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard

V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement

392
199

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No PCT/GB02/00900

1 Statement

Novelty (N)	Yes	Claims	18
	No	Claims	6 9,14-17,19-23 27-29
Inventive step (IS)	Yes	Claims	18
	No	Claims	24,25,34
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	6-9 14-25 27 28 30,34
	No	Claims	

**2 Citations and explanations
see separate sheet**

209
700

INTERNATIONAL PRELIMINARY

International application No

PCT/GB02/00900

EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET

Reference is made to the following documents

- D1 WO 96 04306 A (SCHERING CORP) 15 February 1996 (1996-02-15)
- D2 MCKENZIE A N J ET AL 'Structural comparison and chromosomal localization of the human and mouse IL-13 genes' JOURNAL OF IMMUNOLOGY, THE WILLIAMS AND WILKINS CO BALTIMORE, US, vol 150, no 12, 15 June 1993 (1993-06-15), pages 5436-5444, XP002176473 ISSN 0022-1767
- D3 BUITKAMP JOHANNES ET AL 'The cattle interleukin-13 gene Genomic organization, chromosomal location, and evolution of the promoter ' IMMUNOGENETICS, vol 49, no 10, 1999, pages 872-878, XP002198871 ISSN 0093-7711
- D4 HEINZMANN A ET AL 'Genetic variants of IL-13 signalling and human asthma and atopy ' HUMAN MOLECULAR GENETICS, vol 9, no 4, 1 March 2000 (2000-03-01), pages 549-559, XP002198872 ISSN 0964-6906
- D5 EP-A-0 759 468 (VIRBAC LAB) 26 February 1997 (1997-02-26)
- D6 WO 96 02555 A (UNIV IOWA RES FOUND) 1 February 1996 (1996-02-01) cited in the application
- D7 WO 93 10235 A (SEBALD WALTER) 27 May 1993 (1993-05-27)
- D8 EP-A-0 911 401 (BAYER AG) 28 April 1999 (1999-04-28)
- D10 WO 96 04388 A (BROWNE MICHAEL JOSEPH ,CHAPMAN CONRAD GERALD (GB), CLINKENBEARD HE) 15 February 1996 (1996-02-15)
- D12 WO 99 46992 A (GREGORY RICHARD J ,GENZYME CORP (US), KAPLAN JOHANNE (US)) 23 September 1999 (1999-09-23)

The document D13 to D15 were not cited in the international search report
Copies of the documents are appended hereto

- D13 DALUM I et al "Therapeutic antibodies elicited by immunization against TNF-alpha" Nature Biotechnology vol 17, July 1999, p 666-669 XP000910155, cited in the application
- D14 WO98 46642
- D15 Maecker H T et al " Vaccination with allergen-IL-18 fusion DNA protects against and reverses established, airways hyperactivity in a murine asthma model", The Journal of Immunology 15 January 2001, vol 166, p 959-965,

XP002943717

Ad Section II Priority

1 Priority (Article 8 PCT)

The priority date for the claimed subject-matter of claims 14-17,24,25 appears to be invalid, insofar as these aspects are not directly and unambiguously disclosed in the priority document filed

There is no description of a mutated human IL-13 having one or more of the substitutions as listed in claim 14 or having one or more of the following sequence as listed in claim 17 There is neither a basis in the priority document for immunostimulatory oligonucleotides as recited in claims 24 and 25 As a consequence, the documents cited in the search report as "P" documents is relevant prior art for these claims

Ad Section III Non-establishment of opinion

2 Article 34 (4)(a) (i) and Rule 67 1 (iv) PCT

- 2 1 Original claims 1-5 were not searched, because said claims covered an extremely large number of possible compounds such as to render a meaningful search of these claims impossible As a consequence, no opinion will be issued concerning said claim 1-5

For the assessment of the present claim 29 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment

Claims 29 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67 1(iv) PCT Consequently, no opinion will be formulated

395
702

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No PCT/GB02/00900

with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims
(Article 34(4)(a)(i) PCT)

2 2 Amendments (Article 34(2)(b) PCT)

Although claim 1-5 were not searched, dependent claims 6-9, for which a
searched has been carried out, refers to these claims. As such, claims 1-4 needed
to be assessed with regard to Article 34 (2) PCT

2 2a Amended claim 4, filed with the letter dated 28 3 03, introduces subject-matter
which extends beyond the content of the application as filed. New claim 4
characterizes the use of a product characterized by a specific combination of
features, which was not directly and unambiguously disclosed in the application as
filed. This combination of features is the result of a specific selection among
possible alternatives disclosed for each and every feature which was never
disclosed in combination in the present application. Thus, claim 4 contravenes
Article 34 (2) PCT.

The same objection based on the same rationale is valid for the product claimed
in claims 10 to 13 and 26, 31-32.

2 2b No basis could either be found for claim 33. Thus, this claim contravenes Article
34 (2) PCT.

2 2c The remaining amendments appear to comply with Article 34(2)(b) PCT and thus
seems admissible.

Since new claims 4, 10-13, 26, 31-33 go beyond the present disclosure as filed,
this international preliminary examination report has been carried as if these
claims had not been filed.

**Ad Section V Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii), citations and
explanations supporting such statement**

3 Novelty (Article 33 (2) PCT)

296
703

3.1 Preliminary comments

Products defined in terms of processes for their preparation (known as "product-by-process" claims) have to be interpreted in an absolute sense, i.e. independently of the process, and are admissible only if the products themselves fulfil the requirements set forth in the PCT (e.g. Article 33 (1), Article 6, PCT). Further, a product produced by a particular process (recombinant) does not necessarily render the product novel and inventive unless said process confers novel and inventive features to the product claimed. The same is valid for chimeric products which are characterized by means of a process of linking two independent components.

At present, neither the process of being obtained by recombinant means nor the process of being obtained by a chimeric process confers to the claimed product features which distinguish said product from prior art products.

The use of a chimeric recombinant interleukin protein in the manufacture of a vaccine "for treating" as claimed in claim 9 referring back to claim 1 cannot be distinguished from the use of mutated IL-13 for the manufacture of a medicament "for the treatment" of asthma. The difference between these uses lies solely in the mechanism of action the composition acts, i.e. either by competition for common receptors or by eliciting an immune response. The mere explanation of an effect obtained when using a known composition (only identified by its intended use) cannot confer novelty to a known process, if said skilled person is already aware of the occurrence of its desired effect "treatment of asthma".

- 3.2 New claims 6-8 have been amended to allegedly refer to a second medical format. However, in the present case, the accepted and recognized wording is the following: "use of product X for the manufacture of a vaccine for treating disease Y" has not been followed. Indeed, breaking B-cell tolerance is not considered as a therapeutic application, but describes only an underlying mechanism of action. Thus, in order to comply with a second medical format, claims 1-3 are missing the necessary therapeutic application. These claims refer, accordingly, to the use of product X for the manufacture of a vaccine, i.e. a composition capable to elicit an immune response.

207
764

Since, D1 discloses the provision of a composition for generating antibodies for diagnostic purposes, said teaching anticipates the subject-matter of claims 6-8 (see D1 p 19)

- 3 3 Insofar as the newly submitted claims 10-13, 26, 31-32 contravene Article 34 (b) PCT (see point 2 2), they are not considered to be filed. New claim 14 is therefore considered to be an independent claim.

In the light of the conclusion drawn in points 3 1 and 3 3, the subject-matter claimed in new claim 14 to 17 lack novelty over the following prior art teaching

- 3 3a Mouse IL-13 shares 57% identity in 131 aa overlap to human IL-13. Mouse IL-13 polypeptide may also be considered as a human mutated IL-13. The polypeptide contains at least one mutation which is characteristic of an analogous non-human protein, i.e. mouse polypeptide, and is capable of raising antibodies in human. Said mouse IL-13 polypeptide, i.e. mutated human IL-13, is structurally similar to the human IL-13 protein so that antibodies bind both the human IL-13 protein and said mouse IL-13 polypeptide (e.g. epitopes LKELIEEL or PLCNGSMVWS or DTKIEVA).
- 3 3b Mouse IL-13 has B cell epitopes from a human self-antigen (e.g. LRELIEEL) and a mutation that gives rise to a sequence of an analogous protein of a mouse LKELIEEL such that the protein is able to raise in human an immune response that recognizes the natural human IL-13.
- 3 3c Mouse IL-13 has B cell epitopes of a human IL-13 self-protein which is grafted by substitution, into a framework of a mouse IL-13 (e.g. PLCNGSMVWS or DTKIEVA) and a mutation that gives rise to a sequence of an analogous protein of a mouse such that the protein is able to raise in human an immune response that recognizes human IL-13.
- 3 3d Therapeutic formulations may be administered in any conventional dosage formulation (see D1, p 25 lines 16-17).

Consequently, claims 6-8, 14-17, 19, 27, 29 lack novelty over mouse P600.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No PCT/GB02/00900

disclosed in D1 (see D1 claims 11-16,17)

- 3 4 The applicant is requested to note that the content of D2 (see Fig 2, 4), D3 (see Fig 2 e.g. epitopes RELIEELSN, FCAALESL, KIEVAQFLKDLL and Table 1 cattle/human) anticipates one or more of the claims 14-17, 19-23 of the present application as well
- 3 5 D4 describes genetic variants of human IL-13 Gln110Arg which is involved in asthma (see abstract) In case-control study of British subjects, the Gln110 significantly associated with asthma, especially chronic unremitting asthma In a second case-control study of Japanese subjects, Gln110 associated with atopic and also non-atopic asthma In view of the content of D4, present claims 14-17 lack novelty
- 3 6 D5 describes feline interleukin-4 and mutant forms thereof These are used for therapeutical treatments of a variety of diseases This teaching anticipates, for the same reasons as developed in point 3 3 above, present claims 14-17, 19-23, (see D5, claims 5,6,7,8,12,13,15,16)
- 3 7 D7 describes hIL-4 mutants and vectors (see claims 2-6) Similarly, D8, D9 describes hIL-4 mutants and D7, moreover, hIL-4 for use in therapy (see all claims) They anticipate present claims 14-17, 19-22
- 3 8 D10 describes a soluble protein having IL-4 and/or IL-13 antagonist activity comprising an IL-4 mutant or variant fused to a human immunoglobulin constant domain or fragment thereof (see abstract) Antagonism of the effect of IL-4 on T or B-lymphocytes can therefore be expected to have beneficial effects on allergic diseases such as extrinsic asthma IL-13 has been recently identified and shares similarity in many of the biological properties of IL-4
Suitable IL-4 mutants are those wherein at least one amino acid, naturally occurring in wild-type IL-4 at any one of position 120 to 128 inclusive, is replaced by a different natural amino acid (see p 1 lines 10-13, lines 18-20, p 2 line 41 to p 3 line 3, claims 1,2) Fusion proteins are also generated in D10 (see example 1 IL4Y124D/IgG1 or example 2 IL4Y124D/IgG4)
The use of a mutated IL-4 and/or IL-13 in the manufacture of a medicament for

209
706

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No PCT/GB02/00900

the use in the treatment of conditions resulting from undesirable actions of IL-4 and/or IL-13 as claimed in D10 claim 19, which embraces IgE mediated allergic diseases, such as extrinsic asthma, anticipates present claim 9 (see also item 3 1) In view of this teaching, present claims 6-9, 14-17, 19-23, and 27-29 lack novelty

3 9 None of the document cited in the international search report discloses a mutated human IL-13 as shown in Figure 9 Thus claim 18 seems novel

4 Inventive step (Article 33 (3) PCT)

4 1 Claims which refer to vectors, pharmaceutical compositions, hosts, and methods for preparing a proteins are well known in the art The combination of these known applications with either a known or obvious amino acid sequence or a nucleotide sequence (see points 3 above) as claimed in claims 24-25, 30, 34 would have been considered by the skilled person in accordance with circumstances As a consequence, these claims lack an inventive step

4 2 Document D13 cited in the present application as background art is considered to represent the most relevant state of the art It described the insertion of a single class II MHC-restricted epitope in TNF-alpha This construct elicited an immune response

The difference between D13 and present claim 18 is that it relates to a mutated IL-13 which provides a multiplicity of potential T cell epitopes, which retains the same conformation as said native protein

The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as to obtain a protein which is suitable to be used as effective immunogens in complex outbred populations for treating allergies

However, none of the document cited in the international search report, taken alone or in any combination, seems to suggest to solve the problem identified above, to design a chimera protein as claimed in claim 18 Accordingly, claim 18 seems to involve an inventive step The same conclusion may be drawn starting from D14 or D15

4 3 The addition of an immunostimulatory oligonucleotide in pharmaceutical

210
207

compositions is a mere choice the skilled person would have envisaged without inventive activity, based on the content of D6, which describes immunomodulatory oligonucleotides containing unmethylated CpG dinucleotides used for stimulating an immune response in a subject (see abstract) Claims 24,25 lack accordingly an inventive step

- 4 4 D12 describes a method of inducing an immune response to a native self-antigen in a subject-matter comprising administering to the subject an effective amount of a heterologous or altered antigen corresponding to the native self-antigen and under the conditions that induce an immune response to the native self-antigen. The mere identification of epitopes by means of sequence comparisons between analogous (e.g. self and analogous) proteins and the subsequent use of these analogous epitopes for the purpose of obtaining an immune response against a self antigen having integrated these foreign related epitopes is trivial. Thus, claim 25 is obvious.

5 Remarks

Clarity (Article 6 PCT)

It is emphasized that a mouse cytokine or B-cell epitope may also be derived from human cytokine or B-cell epitope. The human primary origin of a product, i.e. "being derived from" covers product that are of human origin and have been mutated to ultimately encompass prior art mouse product.

It has been noticed that the wording of the claims 1-3 includes vaccine which are eliciting auto-immune diseases.

It is underlined that a first medical use may be allowable only if a known product has not yet been used in therapy.

In new claim 27, no therapeutic application has been provided. The expression IL-13 mediated disease amounts essentially to the identification of a mechanism of action which renders the scope of protection claimed unclear. It is not even clear to what extent IL-13 has to be involved.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No PCT/GB02/00900

It is in addition stressed that an analogous protein does not have a unique definition in the art. Is said protein analogous in length, in activity, in weight or amino acid composition etc. Accordingly it renders the scope of protection of claims using such a wording obscure.