

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 05-129963-00002-0000
Fax: 2000-05-20 17:23:41 Dep. 2000 NUECREACIONES
Tel. 11 PATENTEYB
Evo: 379 FASENACIONALU
Axi 444 RESPUESTAREQUE Folios: 27

Expediente No. 05-129.963

Solicitud de Patente de Invención titulada: "MUTAGENESIS POR REVISION".

Solicitante: BIOREN, INC.

RESPUESTA AL OFICIO No. 3818 NOTIFICADO
POR ELACION EN LISTA No. 130. DE FECHA 31 DE MARZO DE 2006
(EXAMEN DE FORMA)

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 emanado de ese Despacho, dentro del término legal previsto en el Artículo 39 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En respuesta a la primera observación del Examinador, me permito aportar el Reporte del Examen Preliminar Internacional junto con su correspondiente traducción de los anexos.
2. En respuesta a la segunda observación del Examinador, me permito aportar junto al presente memorial el documento debidamente legalizado en que consta la cesión de los inventores al solicitante, junto con su correspondiente traducción, según lo previsto en el Art. 26-k de la Decisión 486.

OLARTE RAISBECK

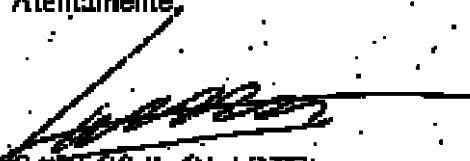
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

3. En respuesta a la tercera observación del Examinador, me permito adjuntar copia auténtica del poder a mí conferido por la sociedad solicitante, según lo previsto en los Artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil.

4. En respuesta a la cuarta observación del Examinador, me permito adjuntar al presente memorial, copia de la respuesta de la Oficina Internacional a la solicitud de cambio de nombre presentada ante dicha Oficina (Formato PCT/IB/345). Sin embargo, como podrá observar el Despacho, la solicitud fue extemporánea, razón por la cual la Oficina Internacional se limitó a instruir al solicitante que las actuaciones en relación con esta modificación debían realizarse directamente ante las Oficinas Nacionales designadas ("Any further proceedings concerning the above-mentioned international application should now take place before the designated Offices concerned").

Ahora, entro a explicar específicamente la diferencia entre el nombre del solicitante internacional y el colombiano. En la solicitud internacional, el inventor, el Sr. Roberto Crea había cedido sus derechos a su propia compañía R Crea & Co., el solicitante para efectos de la solicitud internacional. En el caso colombiano, tal como consta en la cesión anexa, el Sr. Crea cedió sus derechos directamente a Biuran, Inc., el solicitante colombiano.

Atentamente,


CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Adjuntos: Reporte de Examen Preliminar Internacional junto con su traducción
Documento de Cesión
Copia auténtica del Poder
Copia del Formato PCT/IB/345

BRI

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: BRI-001PC
Solicitud Internacional No.: PCT/US2004/020306
Fecha de presentación internacional: 25.06.2004
Fecha de prioridad: 27.06.2003
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: C12N 15/10, C07K 16/24.
Solicitante: R. CREA & CO et. al.

1. El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y es transmitido al solicitante según el Artículo 36.
2. Este REPORTE consta de un total de 7 hojas, incluida la presente hoja de portada.
3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden.

- a. ☐ (remitido al solicitante y a la oficina internacional) un total de hojas, descritas a continuación:

☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).

☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario.

- b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

24/182

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos:

- | | | |
|-------------------------------------|---------------|--|
| ☒ | Recuadro I | Base de este informe |
| ☐ | Recuadro II | Prioridad |
| ☒ | Recuadro III | Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial |
| ☐ | Recuadro IV | Falta de unidad de Invención |
| ☒ | Recuadro V | Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración |
| ☐ | Recuadro VI | Ciertos documentos citados |
| ☐ | Recuadro VII | Defectos en la Solicitud Internacional |
| ☐ | Recuadro VIII | Observaciones relativas a la solicitud internacional |

Fecha de radicación de la demanda: 03.05.2005
Fecha de elaboración de este reporte: 08.11.2005

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:
Oficina de Patentes Europea
D-80298 - Munich
Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d
Fax: +49-89 2399 - 4465.

Funcionario Autorizado: Schwachtgen, J-L
Tel: + 49 89 2399-8933

\$ 123

Recuadro I. Base de este informe

1. Por lo que respecta al idioma, este informe se ha establecido sobre la base de la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó, salvo indicación en contra señalada a continuación.

- ☐ Este informe está basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el de una traducción proporcionada a los fines de:
- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23.1 (b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Por lo que respecta a los elementos* de la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de *(las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe)*:

Descripción, Páginas

1 - 28 tal como se presentaron inicialmente

Reivindicaciones, Números

1 - 65 tal como se presentaron inicialmente

Dibujos, hojas

1/21 - 21/21 tal como se presentaron inicialmente

☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) - ver Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias

3. ☐ Las modificaciones ha ocasionado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban

más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2(c)).

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida".

Recuadro No. III. Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial

1. Las preguntas con respecto a si el invento reivindicado parece ser novedoso, implica una actividad inventiva (no ser evidente), o ser susceptible de aplicación industrial, por lo que respecta.

- ☐ al conjunto de la solicitud internacional,
- ☒ a las reivindicaciones Nos. 58

debido a que:

- ☐ la solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos. en cuestión se refieren al objeto, respecto del cual no requiere examen preliminar internacional (especifique):
- ☐ a descripción, reivindicaciones, o los dibujos (indíquese cuales a continuación) o tales reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa (especifique):
- ☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa.
- ☒ no se ha emitido informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. 58
- ☐ la lista de de secuencias nucleótidas y/o de aminoácidos no cumplen la norma estándar prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas por que:

La lista en papel

- ☐ no se presentó
- ☐ no cumple con la norma estándar

775

La lista en formato legible por ordenador

- ☐ no se presentó
- ☐ no cumple con la norma estándar
- ☐ las tablas relativas a las listas de secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos, si únicamente se han presentado en formato legible por ordenador, no cumplen con los requisitos técnicos previstos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ Ver recuadro suplementario para más detalles.

Recuadro No. V Declaración razonada según el Artículo 35 (2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones 20-23, 40-44
	No: Reivindicaciones 1-19, 24-39, 45-57, 59-65
Nivel Inventivo (NI)	Si: Reivindicaciones
	No: Reivindicaciones 1-65
Aplicación Industrial (AI)	Si: Reivindicaciones 1-57, 59-65
	No: Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada.

Ítem V

Declaración razonada con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial; citas y explicaciones soportando dicha declaración

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 01/44463 A (GENENTECH INC) 21 de junio de 2001

D2: HANES J & PLÜCKTHUN A: "Selección in vitro y evolución de proteínas funcionales usando *display* ribosomal" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE, WASHINGTON, US, no. 94, 13 de mayo de 1997, páginas 4937-4942, XP002077149 ISSN: 0027-8424

2. La presente solicitud no cumple con los criterios establecidos en el Artículo 33(1) del PCT puesto que la materia de las reivindicaciones 1-19, 24-39, 45-57, 59-65 no es novedosa a la luz del Artículo 33(2) del PCT.

D1 divulga (las referencias en paréntesis aplican a este documento):

D1 divulga un método de generar una biblioteca de análogos polipeptídicos en donde un aminoácido predeterminado aparece en cada posición en una región definida del polipéptido, el cual comprende:

seleccionar una región definida de la secuencia de aminoácidos del polipéptido;

determinar un residuo de aminoácidos para que sea sustituido sobre cada posición de aminoácidos dentro de la región definida;

sintetizar polinucleótidos por separado que codifiquen la región definida, los

polinucleótidos colectivamente representan posibles polinucleótidos variantes según los siguientes criterios:

i) cada polinucleótido contiene sobre cada posición de codón en la región definida, tanto un codón requerido para el residuo aminoácido del polipéptido o un codón para el residuo aminoácido predeterminado, y

ii) cada polinucleótido contiene no más de un codón para el residuo aminoácido predeterminado,

por lo tanto generando así una biblioteca de polinucleótidos en donde el residuo aminoácido predeterminado aparece sobre cada posición de aminoácido dentro de la región definida.

(página 16, líneas 20-27); página 19, líneas 6-21; página 24, líneas 18-20; página 25, líneas 10-25, página 32, líneas 5-10).

Los polinucleótidos son sintetizados como una biblioteca de despliegue (*display*) en fagos ordenados (página 20, líneas 9-29).

El método puede utilizarse para mejorar la afinidad de un anticuerpo al mutagenizar los CDRs o FRs (página 16, líneas 28-36, página 28, líneas 12-19).

Por lo tanto, la divulgación en D1 anticipa todas las características técnicas de la materia dentro de las reivindicaciones 1-19, 24-39, 45-57, y 59-65 de la presente solicitud.

Contrario al argumento del solicitante, la divulgación de D1 no está limitado a dos o más sustituciones de aminoácidos, sino que vislumbra la realización específica donde un conjunto de codones limitado sin vacilación que codifica para más residuos de aminoácidos es producido utilizando unidades *synthon* trinucleótidas (página 31, líneas 5-10). Esta realización permite una relación de barrido de tipo silvestre a residuo 1:1 en cada posición de barrido y corresponde al alcance de las presentes reivindicaciones 1-19, 24-39, 45-57, y 59-65.

3. La presente solicitud no cumple con los criterios del Artículo 33(1) del PCT, puesto que la materia de las reivindicaciones 20-23 y 40-44 no tienen nivel inventivo según el Artículo 33(3) del PCT.

La materia de las reivindicaciones 20-23 y 40-44 difiere de la divulgación encontrada en D1, lo cual se considera el antecedente más cercano en el sentido que los polipéptidos son clasificados utilizando (*display*) despliegue ribosomal.

El problema a resolverse puede entonces ser considerado como la proporción de un método más para identificar un péptido que tenga una función o estructura deseada.

La solución propuesta en las reivindicaciones 20-23 y 40-44 de la presente solicitud no puede considerarse que tengan nivel inventivo según el Artículo 33(3) del PCT.

Se describe el despliegue ribosomal en el antecedente D2 proporcionando las mismas ventajas vistas en la presente solicitud para la identificación de un péptido mutagenizado con una estructura o función deseada. Aquella persona capacitada en la materia podría entonces considerarlo como una opción obvia el de incluir esta característica en el método descrito en el antecedente D1 con el propósito de resolver el problema propuesto.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

RECD 10 NOV 2005

WIPO

PCT

Applicant's or agent's file reference BR-001PC		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/18
International application No. PCT/US2004/020308		International filing date (day/month/year) 25.08.2004	Priority date (day/month/year) 27.08.2003	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC G12N15/10, G07K1/10				
Applicant R. CREA & CO. et al.				
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 36 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 7 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 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 70.15 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 computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 602 of the Administrative Instructions).				
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 36(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 09.05.2005		Date of completion of this report 08.11.2005		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-85399 Munich Tel: +49 89 2369-0 Fax: +49 89 2369-4466 Fax: +49 89 2369-4466		Authorized Officer Schwabacher, J-L Telephone No. +49 89 2369-4466		

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2004/020306

179

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, unless otherwise indicated under this item.

☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:

- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
- ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
- ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

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

1-28 as originally filed

Claims, Numbers

1-45 as originally filed

Drawings, Sheets

1/21-21/21 as originally filed

☐ 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):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2004/020306

Box No. 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. 58

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

☐ 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. 58

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

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

☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2004/020308

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 20-28, 40-44
No: Claims 1-19, 24-39, 45-57, 59-65

Inventive step (IS)

Yes: Claims
No: Claims 1-65

Industrial applicability (IA)

Yes: Claims 1-57, 59-65
No: Claims

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

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

International application No. **782**
182

PCT/US2004/020308

Re Item V

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

1. Reference is made to the following documents:

D1: WO 01/44463 A (GENENTECH INC) 21 June 2001 (2001-06-21)

**D2: HANES J & PLÜCKTHUN A: "In vitro selection and evolution of functional
proteins by using ribosome display" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL
ACADEMY OF SCIENCES OF USA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE,
WASHINGTON, US, no. 94, 13 May 1997 (1997-05-13), pages 4937-4942,
XP002077149 ISSN: 0027-8424**

2. The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-19, 24-39, 45-57, 59-65 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.

The document D1 discloses (the references in parentheses applying to this document):

D1 discloses a method of generating a library of polypeptide analogs in which a... predetermined amino acid appears at each position in a defined region of the polypeptide comprising:

selecting a defined region of the amino acid sequence of the polypeptide;
determining an amino acid residue to be substituted at each amino acid position within the defined region;

synthesizing individual polynucleotides encoding the defined region, the polynucleotides collectively representing possible variant polynucleotides according to the following criteria:

i) each polynucleotide containing at each codon position in the defined region, either a codon required for the amino acid residue of the polypeptide or a codon for the predetermined amino acid residue, and

ii) each polynucleotide containing no more than one codon for the predetermined

amino acid residue,

thereby generating a library of polynucleotides in which the predetermined amino acid residue appears at each amino acid position within the defined region.

(page 16, lines 20-27; page 19, lines 6-21; page 24, lines 18-20; page 25, lines 10-25; page 32, lines 5-10).

The polynucleotides are synthesized as arrayed phage display library (page 20, lines 9-29).

The method can be used for improving the affinity of an Antibody by mutagenizing the CDRs or FRs (page 16, lines 28-36, page 28, lines 12-19).

The disclosure in D1, thus, anticipates all the technical features of the subject-matter of claim 1-19, 24-39, 45-57, 59-65 of the present application.

Contrary to the applicant's argument, the disclosure of D1 is not limited to two or more amino acid substitutions, but envisages the specific embodiment where a limited codon set without wobble that codes for additional amino acid residues is produced using trinucleotide synthon units (page 31, lines 5-10). This embodiment enables wild-type to residue scanning ratio of 1:1 at each scanned position and corresponds to the scope of present claims 1-19, 24-39, 45-57, 59-65.

3. The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 20-23 and 40-44 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

The subject-matter of claims 20-23 and 40-44 differs from the disclosure in document D1, which is regarded as being the closest prior art in that polypeptides are screened using ribosome display..

The problem to be solved may therefore be regarded as the provision of a further method of identifying a peptide having a desired function or structure.

The solution proposed in claims 20-23 and 40-44 of the present application cannot be considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT).

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

International application No. **75/40**

PCT/US2004/020306

Ribosome display is described in document D2 as providing the same advantages as in the present application for the identification of a mutagenized peptide having a desired structure or function. The skilled person would therefore regard it as an obvious option to include this feature in the method described in document D1 in order to solve the problem posed.

1.05
17

SUSCRITO Y JURAMENTADO ANTE MI, EN MI PRESENCIA, HOY ENERO 25, 2008,
NOTARIO PUBLICO EN Y PARA WASHINGTON D.C.. (FIRMAD) NOTARIO PUBLICO,
ALBERT L. THEMES, MI COMISION EXPIRA 6/4/2009.

APOSTILLE

(Convención de la Haya, Octubre 5, 1961)

1. PAIS: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

ESTE DOCUMENTO PUBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR ALBERT L. THEMES

3. ACTUANDO EN SU CALIDAD DE NOTARIO PUBLICO EN Y PARA EL DISTRITO DE
COLUMBIA.

4. LLEVA EL SELLO/ESTAMPILLA DE ALBERT L. THEMES, NOTARIO PUBLIC EN Y
PARA EL DISTRITO DE COLUMBIA.

CERTIFICADO

5. EN WASHINGTON D.C.

6. EL DIA ENERO 25, 2008

7. POR EL SECRETARIO DE DISTRITO DE COLUMBIA

8. NR. 151394.

9. SELLO/ESTAMPILLA: DISTRITO DE COLUMBIA

10. FIRMADO

(HAY FIRMA) PATRICIA ELWOOD.

CERTIFICADO DE AUTENTICIDAD: El suscrito Traductor e Interprete Oficial juramentado, y debidamente registrado en el Ministerio de Relaciones Exteriores, con el presente certifica que esta es una traducción auténtica, verdadera, y precisa al idioma Castellano, del documento en Inglés, anexo.

Oficina: Carrera 15 Nr. 99-13 Of. 411. Telefax (57 1) 218 2308. Tel. (57 1) 623 2925.

iresaen@hotmail.com Bogota - Colombia.

Fidel Antonio Murcia
FIDEL ANTONIO MURCIA MURCIA
Traductor e Interpreté Oficial
Resolución No. 488/94 Ministerio de Justicia



186
BOGOTÁ D.C. FEBRERO 17, 2006.

TRADUCCION OFICIAL

(TA DE TRADUCCIÓN: SE TRATA DE UN PODER, EN IDIOMA CASTELLANO E INGLÉS, CONFERIDO POR BIOREN INC. A CARLOS R. OLARTE Y OTROS, CON FECHA ENERO 23, 2006, CON EL SIGUIENTE DOCUMENTO TITULADO "ASSIGNMENT" Y APOSTILLE EN IDIOMA INGLÉS):

CO-1

CESION

Para valiosa consideración prestada a mi(nosotros) por BIOREN INC. una compañía constituida bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América cuya dirección de la oficina principal es 100 Glenn Way, Suite Nr.1, San Carlos, California 94070, Estados Unidos de América, yo(nosotros) con el presente vendemos y cedemos a la mencionada BIOREN INC. todo mi(nuestro) derecho, título e interés en y para mi(nuestro) invento para una nueva y útil mejora en LOOK-THROUGH MUTAGENESIS hasta donde interese a la República de Colombia, como se establece completamente en la especificación, y yo(nosotros) con el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a la mencionada BIOREN INC, en concordancia con esta cesión.

En fe de lo cual yo(nosotros) firmamos

SAN MATEO, CALIFORNIA (USA) ENERO 8, 2006.

(HAY FIRMA)

(AL REPALDO)

CON EL PRESENTE CERTIFICO QUE ESTE ES EL DOCUMENTO ORIGINAL (FIRMADO).





187
137

Apostille

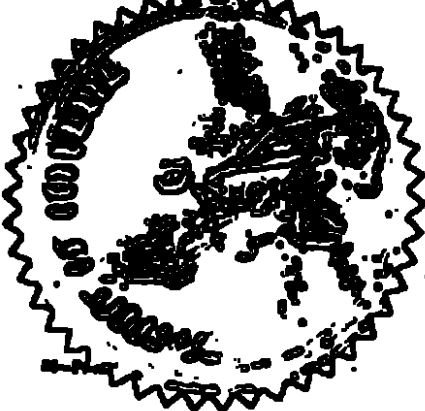
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *District of Columbia*
United States of America
2. This public document has been signed by ALBERT L. THEMES
3. acting in the capacity of ~~NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT OF COLUMBIA~~
~~ALBERT L. THEMES, PUBLIC IN AND FOR THE~~
4. bears the seal/stamp of ~~DISTRICT OF COLUMBIA~~

CERTIFIED

5. at Washington, D.C.
25 JANUARY 2006
6. the _____ day of _____
7. by Secretary of the District of Columbia
8. No. 151394

9. Seal/Stamp



10. Signature
PATRICIA ELWOOD

Patricia Elwood

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by BIOREN, INC. a corporation organized under the laws of the State of Delaware, United States of America whose full post office address is 100 Glenn Way, Suite #1, San Carlos, California 94070, United States of America. I (we) do hereby sell and assign to the said BIOREN, INC., all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in LOOK-THROUGH MUTAGENESIS so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said BIOREN, INC. in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

SAN MATEO, CALIFORNIA (U.S.A.) - JANUARY 8, 2006
Place, date and signature - Roberto CREA

Roberto CREA

I HEREBY CERTIFY THAT THIS
IS THE ORIGINAL DOCUMENT

JAMI SWANK 1-25-06

Subscribed and sworn to before me, in my presence, this

25 day of JAN 2006, a Notary Public

In and for the State of Maryland

Albert L. Themes

Notary Public

My commission expires

6/14, 2009

ALBERT L. THEMES
NOTARY PUBLIC DISTRICT OF COLUMBIA
My Commission Expires June 14, 2009

20189

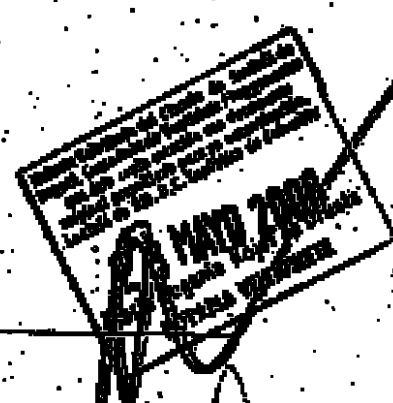
APOSTILLA

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

1. District of Columbia (Distrito de Columbia)
Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por ALBERT L. THEMES
3. en calidad de NOTARIO PÚBLICO PARA EL DISTRITO DE COLUMBIA
4. lleva el sello de ALBERT L. THEMES, NOTARIO PÚBLICO, D.C.
- CERTIFICA
5. en Washington, D.C.
6. el día 13 de ABRIL de 2006
7. por el Secretario del Distrito de Columbia
8. No. 155272
9. Sello (ilegible)
10. Firma (Patricia Elwood)
PATRICIA ELWOOD

Documento traducido del inglés al español.
Roberto M. Olarte García
Traductor e Interpreté Oficial
Lic. 0041/96 del Ministerio de Justicia

ROBERTO M. OLARTE GARCÍA
Lic. 0041/96 del
Ministerio de Justicia


ROBERTO M. OLARTE GARCÍA
Traductor e Interpreté Oficial
Lic. 0041/96 del
Ministerio de Justicia

Sellos:

POR MEDIO DE LA PRESENTE SE CERTIFICA QUE ESTE ES EL DOCUMENTO ORIGINAL.

(firma ilegible) 94/11/06

Suscrito y juramentado ante mí este 11 de abril de 2006, Notario Público de Washington, D.C., (firma ilegible)

Notario Público

Mi comisión vence el 14 de junio de 2009

ALBERT L. THEMES

NOTARIO PÚBLICO - DISTRITO DE COLUMBIA

Mi comisión vence el 14 de junio de 2009

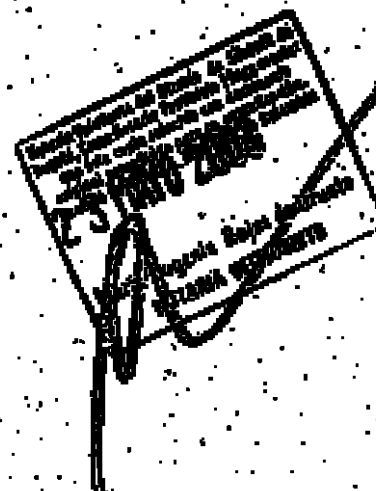
Documento traducido del inglés al español.

Roberto M. Olarte García

Traductor e Interpreté Oficial

Lic. 0041/96 del Ministerio de Justicia

22 190
ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e Interpreté Oficial
Resolución No. 0041
Ministerio de Justicia, 2006



191
23
Suscrito y juramentado ante mí este 11 de abril de 2006, Notario Público de
Washington, D.C., (firma ilegible)

Notario Público

Mi comisión vence el 14 de junio de 2009

ALBERT L. THEMES

NOTARIO PÚBLICO – DISTRITO DE COLUMBIA

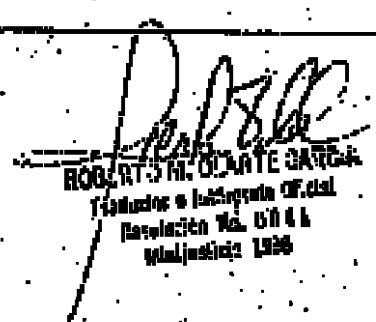
Mi comisión vence el 14 de junio de 2009

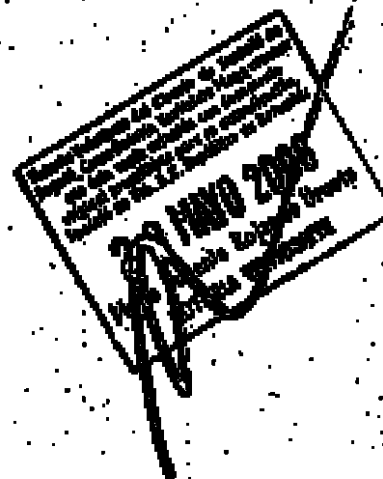
Documento traducido del inglés al español.

Roberto M. Olarte García

Traductor e Intérprete Oficial

Lic. 0041/96 del Ministerio de Justicia


ROBERTO M. OLARTE GARCÍA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Ministerio de Justicia





192
24

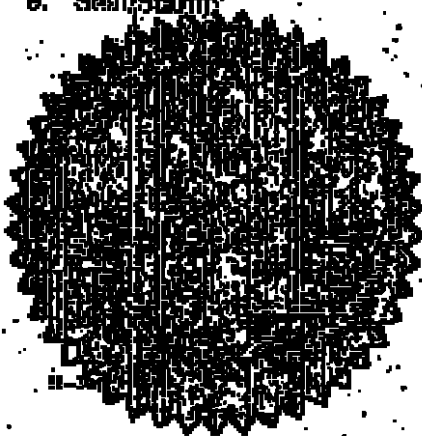
Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. District of Columbia
United States of America
2. This public document has been signed by ALBERT L. THEMES
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT
OF COLUMBIA
4. Issues the seal/stamp of ALBERT L. THEMES, NOTARY PUBLIC, D.C.

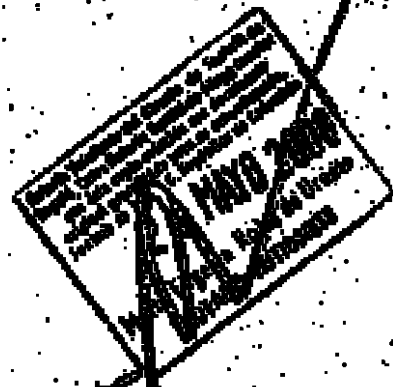
CERTIFIED

5. at Washington, D.C.
6. this 13th day of APRIL 2006
7. by Secretary of the District of Columbia
8. No. 155222
9. Seal/Stamp



10. Signature

Patricia Elwood
PATRICIA ELWOOD



[Handwritten signature]

POWER OF ATTORNEY

The undersigned, HIOREN, INC., a corporation organized under the laws of the State of Delaware, United States of America of 100 Glenn Way, Suite #1, San Carlos, California 94070, United States of America

declares that it hereby grants to

CARLOS R. OLARTE and/or
J. IAN RAISBECK and/or
ANA MARIA PRIORI and/or

a full and sufficient power of attorney in apply to the proper national officers and authorities for the issue of:

Trademark registrations, renewals, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, deposit of commercial marks, changes of address, Letters Patent, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address, to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated, to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections, pay imposts, apply for certifications, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the manner of all claims and demands that may be presented in connection with the marks, and to do everything that may be required, before administrative or judicial officers of any class giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in ST. LOUIS

On 23 JANUARY 2006

HIOREN, INC.

[Handwritten signature: James M. Warner]
JAMES M. WARNER
SENIOR CORPORATE COUNSEL

PODER

La abajo firmada,

domiciliada en

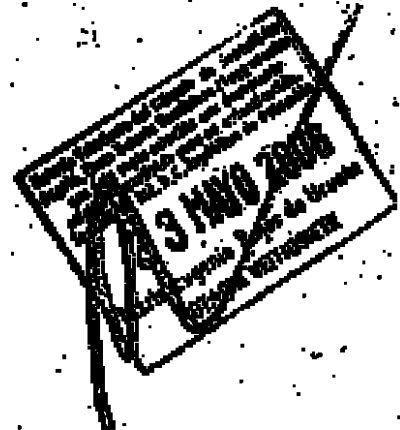
declara por el presente otorgar a

CARLOS R. OLARTE y/o
J. IAN RAISBECK y/o
ANA MARIA PRIORI y/o

poder especial amplio y bastante para rechar de los oficios y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de:

a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, procesar, declaraciones, apelaciones y reclamos, oír impuestas, solicitar resoluciones, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatorios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Hecho y firmado en



MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

On this date,

The undersigned Notary Public certifies:

1. That **JAMES MICHAEL WANNER**

of legal age and domiciled in
PFIZER INC., 575 Maryville Centre Drive, St. Louis, Missouri 63141, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as **Senior Corporate Counsel**
of **BIOKEN, INC.**

3. That **BIOKEN, INC.**,
having its principal place of business located in
San Carlos, California, United States
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

POWER OF ATTORNEY

NOTARY PUBLIC (Signature):

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscribo certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en
of America

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentran dentro de los que
comprenden su objeto social.

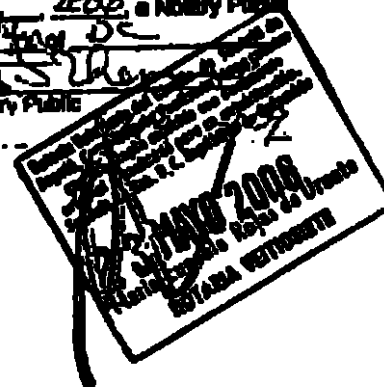
4. Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

Subscribed and sworn to before me, in my presence, this
4 day of 11 2006, a Notary Public
in and for the State of California

Notary Public

ALBERT L. THEMES
NOTARY PUBLIC DISTRICT OF COLUMBIA
My Commission Expires June 14, 2009



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

COMMUNICATION IN CASES FOR WHICH
NO OTHER FORM IS APPLICABLE

PC 33161

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

REMILLARD, Jané, E.
Lahive & Cockfield, LLP
28 State Street
Boston, MA 02109
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 18 February 2006 (10.02.2006)	REPLY DUE see paragraph 1 below
Applicant's or agent's file reference BRJ-001PC	International filing date (day/month/year) 23 June 2004 (25.06.2004)
International application No. PCT/US2004/020306	
Applicant: R. CREA & CO.	

- ☐ REPLY DUE within _____ month(s) days from the above date of mailing
☐ NO REPLY DUE, however, see below
☐ IMPORTANT COMMUNICATION
☒ INFORMATION ONLY

2. COMMUNICATIONS

The International Bureau has received, on 30 January 2006 (30.01.2006), a notification concerning the change of address of the agent.

However, please be advised that the International Bureau has not recorded the said change (except for the purpose of correspondence with the International Bureau) nor sent Form PCT/IB/306 (Notification of the Recording of a Change under PCT Rule 92bis) to designated Offices, since the time limit 27 December 2005 (17.12.2005) has expired (see PCT Rule 92bis and PCT Administrative Instructions, Section 422).

Any further proceedings concerning the above-mentioned international application should now take place before the designated Offices concerned.

RECEIVED
LAHIVE & COCKFIELD
DOCKET DEPT.

FEB 21 2006

RETRIEVED

FORWARDED

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 26, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.87.20	Authorized officer Bernard THORAX (Fax 338-87-20) Telephone No. (41-22) 338.82.13
--	---

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 196

2020
Bogotá D.C.,

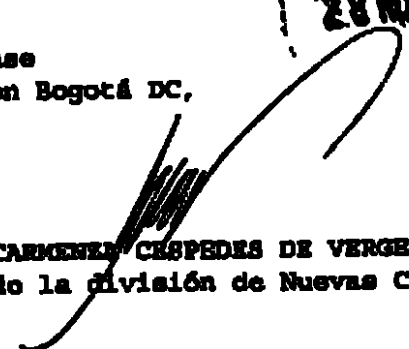
Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
BIOREN INC

REFERENCIA	Radicación No.	05 129963
	Solicitud internacional	US2004/020306
	Fecha inicio fase nacional	27/01/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1919
	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.

28 NOV. 2006

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,


ALIX CARMENES CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa10