

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS

A B O G A D O S

Carrera 11A No 94-76 - Of 305 - PO Box 94948, Bogotá, D.C - Colombia

Tels (571) 6162051 - Fax (571) 6161889

www.escobaruribe.com - info@escobaruribe.com

[Handwritten signature]

2946/PCT.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-031001- -00002-0000
Fec: 2008-09-15 14:09:26 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEYII
Evs: 370 FASENACIONALI
Act 329 CTOINFORMACION Fotos 20

Re: Expediente No. 06.031.001
Solicitud de patente a nombre de
Novartis AG y University of Zürich

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 94-76, of. 305, obrando como apoderada de las sociedades Novartis AG y University of Zürich, domiciliadas en Zürich, Suiza y Basilea, Suiza, solicitantes de la patente de la referencia, atentamente me permito presentar copia del examen preliminar internacional junto con sus anexos y traducción al español.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C.39.779.452 de Usaquén
T.P. 68228

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES PCT

INFORME EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL (II Capitulo de Tratado de Coop ración d Patent s) (PCT artículo 36 y regla 70)

240

Referencia del solicitante o agente PN/4-33349A/UNZ	PARA PROSEGUIR Ver notificación de la transmisión del examen preliminar Internacional (formato PCT/IPEA/416)	
No Solicitud Internacional PCT/EP2004/010489	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 17/09/2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 19/09/2003
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07K16/18, C07K16/08		
Solicitante NOVARTIS AG et al		

1.	Este examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad encargada del Examen Preliminar Internacional y es transmitida al solicitante de acuerdo con el artículo 36
2.	Este INFORME consiste de un total de 5 páginas, incluyendo esta hoja
3.	Este reporte también se acompaña con los siguientes anexos, que comprenden a ___ enviados al solicitante y a la Oficina Internacional, un número total de ___ hojas, de la siguiente forma ___ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y que son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta autoridad (ver regla 70 16 y sección 607 de las instrucciones administrativas) ___ hojas que fueron presentadas con esta solicitud inicial, pero que dicha autoridad consideran que contienen modificaciones que van más allá de la revelación de la solicitud internacional como fue presentada, como se indica en el ítem 4, casilla 4 No 1 y la casilla suplementaria b ___ (enviado a la Autoridad Internacional únicamente) un total de (indicar tipo y número de carreras (s) electrónicas (s)), ___, que contienen una lista de secuencias o tablas relacionadas con la misma, leibles únicamente en computador, como se indica en la casilla suplementaria relacionada con la lista de secuencias /ver sección 802 de las instrucciones administrativas)
4.	Este informe contiene indicaciones que se relacionan con los siguientes puntos I <u> X </u> Base del Informe II <u> </u> Prioridad III <u> X </u> El no-establecimiento de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial IV <u> </u> Falta de unidad de invención V <u> X </u> Declaración motivada bajo el Art 35(2) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial, citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración VI <u> X </u> Ciertos documentos citados VII <u> </u> Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII <u> </u> Ciertas observaciones en la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 05/07/2005	Fecha en que se completó este informe 02/09/2005
Nombre y dirección de la autoridad encargada del examen preliminar internacional: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel +49 89 2399 – o Tx 523656 epmu d Fax +49 89 2399 - 4465	Oficial autorizado Lechner, O Teléfono No +49 89 2399-

INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No. PCT/EP2004/010489

I. BASE DEL INFORME

- 1 Con respecto al idioma, este reporte se basa en la solicitud internacional en el idioma en que este fue presentado, a menos que se indique otra cosa de acuerdo con este ítem

☐ Este reporte se basa en las traducciones del idioma original en el siguiente idioma, que es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de

- ☐ búsqueda internacional (de acuerdo con las Regla 12 3 y 23 1(b))
- ☐ publicación de la solicitud internacional (de acuerdo con la Regla 12 4)
- ☐ examen preliminar internacional (de acuerdo con las Reglas 55 2 y/o 55 3)

- 2 Con respecto a los elementos* de la solicitud internacional, este reporte se basa en: *(reemplazo de las hojas que han sido suministradas a la Oficina de recepción en respuesta a una invitación de acuerdo con el Artículo 14 se refieren a en este reporte como "presentadas originalmente" y no se anexan a este reporte)*

Descripción, Páginas:

1-36 como se presentó originalmente

Reivindicaciones, Números:

1-19 como se presentó originalmente

☒ una lista de secuencias y/o cualquier tabla(s) relacionada – ver Casilla Complementaria
Relacionada con la Lista de Secuencias

- 3 Las correcciones han resultado en la cancelación de

- ☐ La descripción, páginas
- ☐ Las reivindicaciones, Nos
- ☐ Los dibujos, hojas/figuras
- ☐ La lista de secuencias (*Especifique*)
- ☐ Cualquier tabla(s) relacionada con la lista de secuencias (*especifique*)

- 4 ☐ Este reporte ha sido emitido como si (algunas de) las correcciones no hubieran sido hechas, ya que ellas han sido consideradas que van más allá de la descripción como se presentó, como se indicó en la Casilla Complementaria (Regla 70 2(c))

- ☐ La descripción, páginas
- ☐ Las reivindicaciones, Nos
- ☐ Los dibujos, hojas/figuras
- ☐ La lista de secuencias (*Especifique*)
- ☐ Cualquier tabla(s) relacionada con la lista de secuencias (*especifique*)

* si el ítem 4 aplica, algunas o todas de estas hojas pueden ser marcadas "reemplazado"

**INFORME DEL EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/EP2004/010489

212

III. El no-establecimiento de opinión en relación con la novedad, nivel Inventivo y aplicación Industrial

- 1 Las preguntas de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel intensivo (no ser obvia), o ser aplicable industrialmente no se han examinado con respecto a.

- ☐ La solicitud internacional completa,
☒ Las reivindicaciones Nos 1-8, 10, 12-19 (todo en parte)

En razón a

☒ La dicha solicitud internacional, o las dichas reivindicaciones Nos 18, 19 (todo en parte) relacionadas con la siguiente materia objeto que no requiere un examen preliminar internacional (especifique)

☐ La descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique elementos particulares adelante*) o dichas reivindicaciones Nos. no son tan claras que no se puede formar un concepto significativo (*especifique*)

☐ Las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos son de esta forma inadecuadamente soportadas por la descripción que no se puede formar un concepto significativo

☒ No se ha establecido reporte de búsqueda internacional para las dichas reivindicaciones Nos. 1-8, 10, 12-19 (todo en parte).

☐ El listado de secuencias de aminoácido y/o nucleótido no cumplen con el estándar suministrado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que

- | | |
|---------------------------------|--|
| La forma escrita | ☐ no se ha suministrado |
| | ☐ no cumple con el estándar |
| La forma legible por computador | ☐ no se ha suministrado |
| | ☐ no cumple con el estándar |

☐ Las tablas relacionadas con las listas de secuencias de aminoácido y/o nucleótido, si solo en la forma legible por computador, no cumple con los requerimientos técnicos suministrado en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas

☐ Ver hoja separada para detalles adicionales

213/4

**INFORME DEL EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/EP2004/010489

V. Declaración motivada, bajo el Art. 35(2) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha declaración

Declaración

Novedad	SI.	Reivindicaciones	2-9, 11
	NO.	Reivindicaciones	1, 10, 12-19
Nivel inventivo	SI	Reivindicaciones	3, 5, 6, 7, 8, 9, 11
	NO:	Reivindicaciones	1, 2, 4, 10, 12-19
Aplicación Industrial	SI	Reivindicaciones	1-17(c f hoja de sep)
	NO.	Reivindicaciones	

- 2 Citaciones y Explicaciones (Regla 70)
- Ver hoja separada

VI. Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (regla 70 10)
- y/o
- 2 Revelaciones no escritas (regla 70 9)
- Ver hoja separada

**INFORME DEL EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/EP2004/010489

27A 6

Continuación de Box I, artículo 2:

1. Respecto a cualquier secuencia nucleótido y/o aminoácido revelado en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional fue llevado a cabo con base en la lista de secuencias

a un tipo de materia:

☒ lista de secuencias

☐ tabla relacionada con la lista de secuencias

b. Formato del material

☒ en formato escrito

☒ en formato de computador legible

c. Tiempo de presentación

☒ contenido en la solicitud internacional como fue presentado

☐ presentado con la solicitud internacional en computador y legible a computador

☒ allegado subsiguientemente a esta autoridad para los propósitos de la búsqueda

☒ recibido por la autoridad como una enmienda en

2 ☐ En adición, en caso de que haya mas de una copia o versión de la lista de secuencias o/y tabla relacionada presentada, las requeridas opiniones relacionadas con que la información en la subsiguiente o adicionales copias son idénticas de aquellas de la solicitud como fue presentada y que no van mas allá de la solicitud como fue presentada, fueron proporcionadas

3. Comentarios adicionales son necesarios

257

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJA SEPARADA)**

Solicitud internacional No.
PCT/EP2004/010489

Ítem III

1. Concepto de sin fundamento con respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial (Regla 67.1 PCT)

Las reivindicaciones 18, 19 que se relacionan con la materia objeto considerada por esta autoridad para ser cubierta por lo previsto en la Regla 67.1 (iv), PCT. Por consiguiente, no se formulará concepto con respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i), PCT).

2. Claridad (Artículo 6, PCT)

1. Las reivindicaciones 1, 10, 12-19 no son claras en el sentido del Artículo 6, PCT. Las reivindicaciones intentan definir la materia objeto en términos del resultado a ser alcanzado, es decir unir moléculas que son capaces de unir el polipéptido NogoA humano con un $K_d < 1$ microM, es decir en términos de características funcionales. Aunque estas características funcionales se pueden ensayar con los métodos descritos en la presente solicitud, la persona experta no puede entender la definición de la materia objeto reivindicada, debido a que los compuestos reivindicados no se limitan por cualquier definición estructural y por lo tanto no limitan el número de compuestos a ser ensayados para que exista la actividad de modulación. La reivindicación no suministra ningún criterio para discriminar entre los compuestos conocidos y novedosos. Así, la falta de claridades para tal un alcance que una búsqueda significativa sobre el alcance completo de dichas reivindicaciones no se puede llevar a cabo.

Por consiguiente, la búsqueda y examen se ha llevado a cabo para aquellas partes de las reivindicaciones que parecen ser claras en vista de la descripción, a saber aquellas partes que se relacionan con anti-NogoA/Nig/Nig-D20 mAb.

2. Las reivindicaciones 4-8, 10, 12-19 no son claras en el Artículo 6, PCT. En lo que se relaciona con "equivalentes directos" no se encuentra definición para dicha expresión ni

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJA SEPARADA)**

Solicitud internacional No.
PCT/EP2004/010489

en las reivindicaciones ni en la descripción. Una búsqueda significativa sobre el alcance completo de dichas reivindicaciones no se puede llevar a cabo

Por consiguiente, la búsqueda y examen se ha llevado a cabo para aquellas partes de las reivindicaciones que parecen ser claras en vista de la descripción, a saber mAb 3A6 como se define por las secuencias CDR específicas de las cadenas VL Y VH (SeqID 8-13).

Ítem v

1 Se hace referencia a los siguientes documentos.

D1 FIEDLER M ET AL: "Un fragmento IN-1 F(ab) construido por ingeniería con afinidad mejorada para el Inhibidor de crecimiento axonal NogoA permite la detección immunoquímica y muestra actividad neutralizante mejorada" PROTEIN ENGINEERING NOV 2002, vol. 15 no 11, Noviembre 2002 (2002-11), páginas 931-941, xp002321233 ISSN: 0269-2139.

2. Novedad (Artículo 33 (2), PCT)

2.1 D1 describe la maduración de un fragmento IN-1 F(ab) por vía de proteína construido por ingeniería. Su K_d para el complejo con el fragmento NogoA recombinante es ~1 μM , 8 veces mayor que el fragmento IN-1 F(ab) no mutado. El fragmento F(ab) construido por ingeniería parece ser bien adecuado para la detección específica de NogoA y, más importante su efecto neutralizante depende de la concentración en la actividad inhibidora del NogoA es significativamente mejorada en cultivos de célula

Así, en vista de las enseñanzas de D1, la materia objeto de las reivindicaciones 1, 10, 12-19, según se examinó (c. f. Ítem III anterior) no parece ser novedoso en el sentido del Artículo 33 (2), PCT.

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJA SEPARADA)**

Solicitud internacional No.
PCT/EP2004/010489

2139

2.2 Parecería que ningún documento está comprendido en la técnica anterior disponible que describa el anti-NogoA mAb 3A6 según se define por la SecIDs 2, 3, 8-13, 14-19. Por lo tanto la materia objeto de las reivindicaciones 2-9, 11 parecería ser novedosa en el sentido del Artículo 33(2), EPC.

3. Nivel Inventivo Artículo 33(3), PCT)

La materia objeto de las reivindicaciones 3, 5, 6, 7, 8, 9, 11 parecería involucrar un nivel inventivo en el sentido del Artículo 33 (3), PCT por las siguientes razones

D1 se considera el estado de la técnica más cercano y describe la afinidad de maduración de un fragmento IN-1 F(ab) por vía de proteína construida por ingeniería. Su Kd para el complejo con los fragmentos recombinantes NogoA es ~1 microM, 8 veces mayor que el fragmento IN-1 F(ab) no mutado. El fragmento F(ab) construido por ingeniería parece ser bien adecuado para la detección específica del NogoA y, más importante su efecto neutralizante depende de la concentración en la actividad inhibidora del NogoA es significativamente mejorada en cultivos de celulares

La materia objeto de las reivindicaciones 3, 5, 9, 11, según se examinó (c.f. ítem III anterior), difiere de D1 en que este describe el anti-NogoA mAb 3A6 que tiene una afinidad de 0.14-2.7 nM. Por lo tanto, el problema técnico es suministrar un anti-NogoA Ab con afinidad mejorada. La solución reivindicada es el anti-NogoA mAb 3A6 según se define por la SeqID 2, 3, 9-13, 14-19

Aunque los experimentos no compran directamente el mAb 3A6 con el Ab de la técnica anterior más cercana, es razonable esperar que un mAb con 500-1000 veces afinidad mejorada también podría mostrar una actividad biológica específica mayor

Así, la materia objeto de las reivindicaciones 3, 5, 9, 11, y sus reivindicaciones dependientes 6-8 (todas según se examinó, c.f. ítem III anterior) parecería que involucran un nivel inventivo en el sentido del Artículo 33 (3), PCT.

218/6

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJA SEPARADA)**

Solicitud internacional No.
PCT/EP2004/010489

Con relación a la materia objeto de las reivindicaciones 2, 4 la solicitud no suministra ningún dato que muestre que el aB que consiste de solo el CDR-H1-3 O CDR-L1-3 O las regiones hipervariables CDR-H1, -H2 y -H3 de las cuales cada una de las regiones hipervariables es al menos 50% homóloga a su equivalente etc. podrían tener el efecto técnico deseado. Así, no se puede reconocer nivel inventivo en el sentido del Artículo 33 (3), PCT para la materia objeto de las reivindicación 2, 4.

4. observaciones adicionales importantes

- 4.1 La reivindicación 3, 8, 10, 12-19:** La solicitud suministra soporte para un anti-NogoA/Nig/nig-D20 Ab con un $K_d < 1000$ nM caracterizado por el CDR-H1-3 y CDR-L1-3 (SecID 8-13). Sin embargo no hay soporte para un Ab que comprende sitios de unión a antígeno del que cada una de las regiones hipervariables es al menos 50% homóloga a sus regiones hipervariables equivalentes el CDR-H1-3 y CDR-L1-3 que se unen al NogoA, NIG y Nig-D20 con una constante de disociación < 1000 nM que suministra en la solicitud (Artículo 6, PCT).
- 4.2 Las vagas declaraciones en la descripción en la p23, §2** implican que la materia objeto para la que se busca protección puede ser diferente a aquella definida por las reivindicaciones, resultando por lo tanto en falta de claridad (Artículo 6, PCT) cuando se usa para interpretarlas
- 4.3 Las abreviaturas utilizadas dentro de las reivindicaciones,** por ejemplo NIG, NIG-20D se deben deletrear en la primera aparición, y luego introducirlas al reemplazar la abreviatura en paréntesis después del término que se abrevia (Artículo 6, PCT Guías 5.31).

29/

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJA SEPARADA)**

Solicitud internacional No.
PCT/EP2004/010489

Ítem VI

1 Ciertos documentos citados

Se dirige la atención del solicitante al WO 2004/052932 que describe al parecer Ab con las mismas secuencias aa como mAb 3A6. La WO2004/052932 tiene una prioridad válida de 02.12.2002 y se publicó en 24 06.2004

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PN4-33349AUNZ		FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/PEAA16
International application No. PCT/EP2004/010489	International filing date (day/month/year) 17.09.2004	Priority date (day/month/year) 19.09.2003	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07K16/18, C07K16/08			
Applicant NOVARTIS AG et al.			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 9 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 70.16 and Section 807 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 802 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 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 05.07.2005		Date of completion of this report 02.09.2005	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523656 epmu d Fax +49 89 2399 - 4465		Authorized Officer Lechner, O Telephone No. +49 89 2399- 8687 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/010489

Box No. 1 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

1-36 as originally filed

Claims, Numbers

1-19 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/EP2004/010489

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. 1-8, 10, 12-19 (all in part)

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 18, 19 (in part) 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. 1-8, 10, 12-19 (all in part)

☐ 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

27/5

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/010489

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	2-9, 11
	No: Claims	1, 10, 12-19
Inventive step (IS)	Yes: Claims	3, 5, 6, 7, 8, 9, 11
	No: Claims	1, 2, 4, 10, 12-19
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-17 (c.f. sep sheet)
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/010489

Supplemental Box relating to Sequence Listing

Continuation of Box I, item 2:

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this report has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☒ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☒ in written format
 - ☒ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☒ contained in the international application as filed
 - ☐ filed together with the international application in computer readable form
 - ☒ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search and/or examination
 - ☒ received by this Authority as an amendment on
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table(s) relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional observations, if necessary:

Item III

1. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability (Rule 67.1, PCT)

Claims 18, 19 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 with respect to the industrial applicability of the subject matter of these claims (Article 34(4)(a)(i), PCT).

2. Clarity (Article 6, PCT)

1. Claims 1, 10, 12-19 are unclear in the sense of Article 6, PCT. The claims attempt to define the subject-matter in terms of the result to be achieved, i.e. binding molecules which is capable of binding to the human NogoA polypeptide...with a $K_d < 1$ microM, i.e. in terms of functional features. Although these functional features can be tested with the methods disclosed in the present application, the skilled person cannot understand the definition of the claimed subject-matter, because the claimed compounds are not limited by any structural definition and therefore no limits to the number of compounds to be tested for the modulating activity exist. The claim does not provide any criterion to discriminate between known and novel compounds. Thus, the lack of clarity is to such an extent that a meaningful search over the entire scope of said claims cannot be carried out.

Consequently, the search and examination has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear in view of the description, namely those parts relating to anti-NogoA/Nig/Nig-D20 mAb.

2. Claims 4-8, 10, 12-19 are unclear in the sense of Article 6, PCT as far as relating to "direct equivalents". No definition for said expression is to be found either in the claims nor the description. A meaningful search over the entire scope of said claims cannot be carried out.

Consequently, the search and examination has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear in view of the description, namely mAb 3A6 as defined by the specific CDR sequences of the VL AND VH chains (SeqID 8-13).

Item V

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

International application No.

PCT/EP2004/010489

1 Reference is made to the following documents:

D1 FIEDLER M ET AL: "An engineered IN-1 F(ab) fragment with improved affinity for the NogoA axonal growth inhibitor permits immunochemical detection and shows enhanced neutralizing activity." PROTEIN ENGINEERING. NOV 2002, vol. 15, no. 11, November 2002 (2002-11), pages 931-941, XP002321233 ISSN: 0269-2139

2. Novelty (Article 33(2), PCT)

2.1 D1 describes the affinity maturation of a IN-1 F(ab) fragment via protein engineering. Its Kd for the complex with the recombinant NogoA fragment is ~ 1 microM, 8-times higher than that of the unmutated IN-1 F(ab) fragment. The engineered F(ab) fragment appears to be well suited for the specific detection of NogoA and, most importantly, its concentration-dependent neutralizing effect on the NogoA inhibitory activity is significantly enhanced in cell culture.

Thus, in view of the teachings of D1, the subject matter of **claims 1, 10, 12-19**, as far as examined (c.f. item III above), would not appear to be novel in the sense of **Article 33(2), PCT**.

2.2 It would appear that no documents are comprised in the available prior art disclosing the anti-NogoA mAb 3A6 as defined by SeqIDs 2, 3, 8-13, 14-19. Therefore, the subject matter of **claims 2-9, 11** would appear to be novel in the sense of **Article 33(2), EPC**.

3 Inventive step (Article 33(3), PCT)

The subject matter of **claims 3, 5, 6, 7, 8, 9, 11** would appear to involve an inventive step in the sense of **Art. 33(3), PCT** for the following reasons:

D1 is considered to be the closest prior art and describes the affinity maturation of a IN-1 F(ab) fragment via protein engineering. Its Kd for the complex with the recombinant NogoA fragment is ~ 1 microM, 8-times higher than that of the unmutated IN-1 F(ab) fragment. The engineered F(ab) fragment appears to be well suited for the specific detection of NogoA and, most importantly, its concentration-dependent neutralizing effect on the NogoA inhibitory activity is significantly enhanced in cell culture.

The subject matter of **claims 3, 5, 9, 11**, as far as examined (c.f. item III above), differs from D1 in that it discloses the anti-NogoA mAb 3A6 having an affinity of 0.14 - 2.7 nM. Therefore, the technical problem is to provide an anti-NogoA Ab with enhanced affinity. The claimed solution is the anti-NogoA mAb 3A6 as defined by SeqID 2, 3, 9-13, 14-19.

Although the experiments do not directly compare mAb 3A6 with the Ab of the closest prior art, it is reasonable to expect that a mAb with 500-1000-fold enhanced affinity would also show a higher specific biological activity.

Thus, the subject matter of **claims 3, 5, 9, 11** and their dependent **claims 6-8** (all as far as examined, c.f. item III above) would appear to involve an inventive step in the sense of **Article 33(3), PCT**.

Concerning the subject matter of **claims 2, 4** the application does not provide any data showing that an Ab consisting of only the CDR-H1-3 OR CDR-L1-3 OR the hypervariable regions CDR-H1, -H2 and -H3, of which each of the hypervariable regions are at least 50% homologous to their equivalent etc. would have the desired technical effect. Thus, no inventive step in the sense of **Art. 33(3), PCT** can be acknowledged for the subject matter of **claims 2, 4**.

4 further important remarks

- 4.1 Claim 3, 8, 10, 12-19:** The application provides support for an anti-NogoA/Nig/Nig-D20 Ab with a $K_d < 1000$ nM characterized by the CDR-H1-3 and CDR-L1-3 (SeqID 8-13). However, no support for an Ab comprising antigen binding sites of which each of the hypervariable regions are at least 50% homologous to their equivalent hypervariable regions the CDR-H1-3 and CDR-L1-3 binding to NogoA, NIG and Nig-D20 with a dissociation constant < 1000 nM is provided in the application (**Art. 6, PCT**).
- 4.2** The vague statements in the description on p 23, §2 imply that the subject-matter for which protection is sought may be different to that defined by the claims, thereby resulting in lack of clarity (**Article 6, PCT**) when used to interpret them.
- 4.3** Abbreviations used within the claims, e.g. NIG, NIG-20D should be spelled out at first occurrence, and then introduced by placing the abbreviation in parentheses after the term being abbreviated (**Art. 6, PCT, Guidelines 5.31**).

item VI

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

International application No.

PCT/EP2004/010489

1 Certain documents cited

The applicants attention is drawn to WO2004/052932 apparently disclosing Ab with the same aa sequences as mAb 3A6. WO2004/052932 has a valid priority of 02.12.2002 and was published on 24.06.2004.