

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref: Expediente N° 08-124.719

Solicitud de Patente de Invención titulada: "ANTICUERPOS BLOQUEANTES DE LA FUNCIÓN DE LA INTEGRINA $\alpha 5 \beta 1$ HUMANOS Y HUMANIZADOS DE GRAN AFINIDAD CON INMUNOGENICIDAD REDUCIDA".

Solicitante: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

Nuestra Ref.: P2008/000205

MEMORIAL DE ALCANCE

J. IAN RAISBECK, 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 ratificar que la presente solicitud entra en Fase Nacional Capítulo II. Para tal efecto, adjunto copia del Reporte Preliminar Internacional de Patentabilidad junto con su traducción en español, el cual, valga la pena aclarar, no contiene anexos.

Atentamente,

J. IAN RAISBECK
C.C. N°. 79.376.996 de Bogotá
T.P. 135.799

Anexos: Copia del Reporte de Examen Preliminar Internacional.

Bayer HealthCare

Bayer Schering Pharma

4 de noviembre de 2008

FAX/Copia de confirmación

WIPO
34, chemin des Colombettes
CH-1211 Ginebra 20
Suiza

Publicación Internacional N° WO 2007/134878
Solicitante: Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft
y MorphoSys AG
Nuestra Referencia: 53407AWO
De acuerdo con la versión corregida de la publicación

Mediante la presente el solicitante requiere la corrección del solicitante con respecto al segundo solicitante: MorphoSys AG

Se omitió la expresión "para todos los estados designados excepto US", lo que debe ser corregido.

Saludos de rigor

Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft

p.p.

(firmado)

Dr. Walter Klose
Patents & Licensing

p.pa

(firmado)

Dr. Juergen Kosrtucha
Patents & Licensing

Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma



Fax/Confirmation Copy

WIPO
34, chemin des Colombettes
CH-1211 Geneva 20
Switzerland

International Publication Number WO 2007/134876
Applicant: Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft
and MorphoSys AG
Our Ref.: 53407AWO
According to the corrected version of the publication

Applicant herewith asks for correction of the Applicant with regard to the
second applicant MorphoSys AG.

The term "for all designated States except US" is missing and thus should
be corrected.

Yours sincerely

Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft

ppa.

i. V.


Dr. Walter Klose
Patents & Licensing


Dr. Jürgen Kostrucha
Patents & Licensing

November 4, 2008

Dr. Jürgen Kostrucha/lu

Bayer Schering Pharma AG
Patents & Licensing
Oncology
S105/06/628
Postal address:
13342 Berlin, Germany
Visitor's address:
Müllerstraße 178
13353 Berlin, Germany
Tel. +49 30 468-12085
Fax +49 30 468-12058
Juergen.Kostrucha@
bayerhealthcare.com
www.bayerscheringpharma.de

Board of Management:
Andreas Fibig,
Chairman of the Board
Werner Baumann
Andreas Busch
Ulrich Köstlin
Kemal Malik
Bernd Metzner
Gunnar Riemann

Chairman of the
Supervisory Board:
Werner Wenning

Registered Office:
Berlin
Local Court
Charlottenburg
HRB 283 B

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

193
✓

Remitente: EL ORGANISMO DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL

PCT

A
BAYER SCHERING PHARMA KTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
D-13353 Berlin
ALEMANIA

NOTIFICACIÓN DE RECEPCIÓN
DEL REQUERIMIENTO POR EL
ORGANISMO DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL

(Reglas PCT 59.3(e) y 61.1(b), instrucciones de primera
sentencia y administrativas, sección 601(a))

Fecha de envío
(día/mes/año)

25.03.2008

Referencia del Solicitante o Agente

53407AWO

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Referencia Internacional

PCT/EP 2007/004648

Fecha de Presentación Internacional
(día/mes/año)

21 de mayo de 2007 (21.05.2007)

Fecha de Prioridad
(día/mes/año)

24 de mayo de 2006 (24.05.2006)

Solicitante

Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft et al.

1. El solicitante es notificado por la presente que este Organismo de Examen Preliminar Internacional considera la siguiente fecha como la fecha de recepción del Requerimiento de Examen Internacional Preliminar de la Solicitud Internacional.

13 de marzo de 2008 (13.03.2008)

2. Esta fecha de recepción corresponde a:

- ☒ la fecha real de recepción del requerimiento en este Organismo (regla 61.1(b)).
- ☐ la fecha real de recepción del requerimiento por parte de este Organismo (regla 59.3(e)).
- ☐ la fecha en la cual este Organismo, en respuesta a la invitación de corregir falencias en la solicitud (formulario PCT/IPEA/404), ha recibido la correcciones solicitadas.

3. ☒ **ATENCIÓN:** la fecha de recepción es posterior a la expiración de 19 meses de la fecha de prioridad. En consecuencia, con respecto a algunas oficinas, el requerimiento no produce el efecto de postergación en la entrada en la fase nacional hasta 30 meses a partir de la fecha de prioridad (o más tarde en algunas oficinas) (artículo 39(1)) y los actos para entrar en la fase nacional deben entonces ser llevados a cabo en el curso de 20 meses a partir de la fecha de prioridad (o más tarde en algunas oficinas). **No obstante**, con respecto a otras oficinas, el plazo de 30 meses (o más) de todas formas se aplica. Ver el Anexo del formulario PCT/IB/301 y, por detalles acerca de los plazos a aplicar, oficina por oficina, ver *PCT Applicant Guide*, Volume II, National Chapters, y el WIPO.

- ☐ (Si corresponde) Esta notificación confirma la información brindada por teléfono, por facsímil o personalmente el

Se observó que no se presentó ninguna respuesta al informe escrito ni enmiendas según el art. PCT 34. Se hace notar el hecho de que, como resultado, el IPRP reflejará simplemente el contenido del informe escrito de ISA.

4. Solo cuando se aplica el ítem 3 se debe remitir una copia de esta notificación a la Oficina internacional.-

Nombre y Dirección Postal del Organismo competente
para el Examen Preliminar Internacional
European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0; Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Funcionario Autorizado

De Haas, Bart

Tel: (+31 70) 340 4738

194
S

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

Remitente: EL ORGANISMO DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL

A

BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT
D-13353 Berlin
ALEMANIA

PCT

NOTIFICACIÓN DE ENVÍO DEL INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

(regla PCT N° 71.1)

Fecha de envío (día/mes/año) 15.05.2008	
Referencia del Solicitante o Agente 53407AWO	
NOTIFICACIÓN IMPORTANTE	
Referencia Internacional PCT/EP 2007/004648	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año) 21.05.2006
	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 24.05.2006
Solicitante Bayer Schering Pharma AG	

1. Se notifica al solicitante que el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional envía mediante la presente el informe de Examen Preliminar Internacional elaborado para esta Solicitud Internacional, eventualmente, con los anexos correspondientes.
2. Una copia del informe – eventualmente, con los anexos correspondientes – es enviada a la Oficina Internacional para su derivación a todos los organismos seleccionados.
3. A petición de un organismo seleccionado, la Oficina Internacional traducirá el informe (pero no sus anexos) al inglés y lo enviará a tal organismo.
4. **RECORDATORIO**

Para el ingreso en la fase nacional, el solicitante debe proceder, dentro de los 30 meses de la fecha de prioridad (o más tarde en otros organismos), a llevar a cabo ciertos trámites (presentación de traducciones y pago de tasas nacionales) (artículo 39 (1)) (ver también la información brindada por la Oficina Internacional por medio del formulario PCT/IB/301).

Cuando se debe enviar a un organismo seleccionado una traducción de la solicitud internacional, esta traducción debe contener también las traducciones de todos los anexos del informe del Examen Preliminar Internacional. Es responsabilidad del solicitante elaborar tales traducciones y enviarlas directamente al organismo correspondiente seleccionado.

Otros detalles de los plazos y requisitos normativos de los organismos seleccionados se pueden tomar del Manual PCT para solicitantes.

El solicitante es advertido acerca del artículo 33 (5) en el cual se aclara que los criterios de novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial descriptos en el artículo 33 (2) a (4) solo tiene significado para el Examen Preliminar Internacional, y que "cada estado adherido (...) puede disponer atributos adicionales o modificatorios en tal estado para la determinación de la patentabilidad de la invención reivindicada" (ver también artículo 27 (5)). Tales atributos adicionales se pueden referir, por ejemplo, a excepciones de patentabilidad, a requisitos para la revelación de la invención, así como a claridad y apoyo de los reivindicaciones.

nombre y dirección postal del organismo encargado del examen preliminar internacional
Oficina de Patentes Europea
D=80298 Múnich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 qpmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Funcionario Apoderado

Moreno, Ramón

Tel: +49 89 2399 - 2858

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD (Capítulo II del Tratado de Cooperación Internacional en Materia de Patentes)

(Artículo PCT 36 y regla PCT 70)

Referencia del Solicitante o Agente 53407AWO	PROCEDER Ver formulario PCT/IPEA/416)	
Referencia Internacional PCT/EP 2007/004648	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año) 21.05.2007	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 24.05.2006
Clasificación Internacional de Patente (CIP) o Clasificación Nacional y CIP INV. C07K16/28		
Solicitante Bayer Schering Pharma AG		

- Este informe se trata del Examen Preliminar Internacional, confeccionado por el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional según el artículo 35 y enviado al solicitante según el artículo 36.
- Este INFORME comprende, en total, 6 hojas, incluida esta carátula.
- Además, este informe posee ANEXOS; los mismos comprenden:
 - ☐ (remitidos al solicitante y a la Oficina Internacional) en total ☐ hojas; aquí se trata de:
 - ☐ hojas con las descripciones, reivindicaciones, y/o ilustraciones que fueron modificadas y en las cuales se basa este informe y/u hojas con correcciones que aprobó el organismo (ver regla 70.16 y sector 607 de los reglamentos administrativos de PCT).
 - ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores pero que, según opinión del organismo, contienen una modificación por los motivos indicados en el campo N° 1, punto 4, superando el contenido revelado en la Solicitud Internacional en la versión presentada originalmente.
 - ☐ (remitidos solo a la Oficina Internacional) en total (rogamos indicar tipo y cantidad del (los) soporte(s) electrónico(s) que contiene(n), solo en forma legible por computadora, el (los) protocolo de secuencias y/o las tablas correspondientes tal como está indicado en el campo suplementario referido al protocolo de secuencias (ver sector 802 de las normas administrativas).

- Este informe contiene indicaciones acerca de los siguientes puntos:

☒	Campo N° I	Fundamento del informe
☐	Campo N° II	Prioridad
☐	Campo N° III	No realización de ningún dictamen sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial
☐	Campo N° IV	Carencia de unidad de la invención
☒	Campo N° V	Resolución fundada según regla PCT 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y aclaraciones destinadas a apoyar esta resolución.
☐	Campo N° VI	Documentos específicos expuestos
☐	Campo N° VII	Carencias específicas de la solicitud internacional
☐	Campo N° VIII	Observaciones específicas a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la solicitud 2008-03-13	Fecha de confección de este informe 15-05-2008
Nombre y dirección postal del organismo encargado del examen preliminar internacional Oficina de Patentes Europea D=80298 Múnich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 qpmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario Autorizado Ulbrecht, Matthias Tel: +49 89 2399 - 0

196

Campo N° I Fundamento del Informe

1. Con respecto al **idioma**, el informe está basado sobre
- ☒ la solicitud internacional en el idioma en que fue presentada
 - ☐ una traducción del idioma original al siguiente idioma, el que se trata del idioma de la traducción suministrada a los siguientes efectos:
 - ☐ búsqueda internacional (según reglas 12.3 y 23.1 b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según regla 12.4(a))
 - ☐ examen preliminar internacional (según regla 55.2 y 55.3)

2. Con respecto a los **elementos*** de la Solicitud Internacional, el informe se basa en *(las hojas de reemplazo que fueron presentadas al organismo como invitación según el artículo 14 son válidas como "presentadas originalmente" en el marco de este informe y no se adjuntan):*

Descripción, páginas

1-38 en la versión presentada originalmente

Listados de secuencias integrantes de la descripción, páginas

1 – 13 en la versión presentada originalmente

Reivindicaciones, N°

1 – 44 en la versión presentada originalmente

Ilustraciones, hojas

1/20 – 20/20 en la versión presentada originalmente

- ☐ un protocolo de secuencias y/o eventual(es) tabla(s) relacionada(s) – con respecto al protocolo de secuencias, ver campo adicional.
3. ☐ Como consecuencia de las modificaciones caducaron los siguientes documentos:
- ☐ Descripción: páginas
 - ☐ Reivindicaciones N°:
 - ☐ Ilustraciones: hoja/figura
 - ☐ Listado de secuencias (*especificar*):
 - ☐ Eventual(es) tabla(s) perteneciente(s) al listado de secuencias (*especificar*):
4. ☐ Este informe fue elaborado sin tomar en consideración (algunas de) las modificaciones adjuntas a este informe, dado que se considera que las mismas exceden el contenido revelado en el texto presentado originalmente (regla 70.2(c)), tal como se indica en el campo suplementario.
- ☐ Descripción: páginas
 - ☐ Reivindicaciones N°:
 - ☐ Ilustraciones: hojas/figuras
 - ☐ Listado de secuencias (*especificar*):
 - ☐ Eventual(es) tabla(s) perteneciente(s) al listado de secuencias (*especificar*):
5. ☐ Este informe ha sido confeccionado tomando en consideración la rectificación de un **error obvio** autorizada por o notificada a este Organismo según la regla 91 (regla 70.2(e)).

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD**

Referencia Internacional
PCT/EP 2007/004648

197

**Campo N° V Resolución fundada según el artículo 35(2) con respecto a la novedad,
la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y
declaraciones destinadas a apoyar esta resolución**

1. Resolución

Novedad (N)	Sí	Reivindicaciones:	<u>4-15, 18-25, 39, 43, 44</u>
	No	Reivindicaciones:	<u>1-3, 16, 17, 26-38, 40-42</u>
Actividad inventiva (IS)	Sí	Reivindicaciones:	
	No	Reivindicaciones:	<u>1-44</u>
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí	Reivindicaciones:	<u>1-44</u>
	No	Reivindicaciones:	

2. Documentos y aclaraciones (regla 70.7):

ver hoja adjunta

195

9

Con respecto al ítem V

1. Documentos mencionados:

D1: WO 2004/056308 A (PROTEIN DESIGN LABS INC [US]; RAMAKRISHNAN VANITHA [US]; POWERS DAVID) 8 de julio de 2004 (2004.07.08)

D2: US 6 852 318 B1 (VARNER JUDITH A [US]) 8 de febrero de 2005 (2005.02.08)

D3: WO 2005/092073 A (PROTEIN DESIGN LABS INC [US]; RAMAKRISHNAN VANITHA [US]; BHASKAR VINAY) 6 de octubre de 2005 (2005.10.06)

D4: KIM S ET AL.: "REGULATION OF ANGIOGENESIS IN VIVO BY LIGATION OF INTEGRIN ALPHA5BETA1 WITH THE CENTRAL CELL-BINDING DOMAIN OF FIBRONECTIN" AMERICAN JOURNAL OF PATHOLOGY, PHILADELPHIA, PA, US, vol. 156, N° 4, abril 2004 (2004.04)

2. Novedad (Art. PCT 33(2))

2.1 D1 da a conocer dos anticuerpos $\alpha 5\beta 1$ antihumanos humanizados designados HuM200-G4 y HuM200-g2m3G que comprenden secuencias de aminoácidos de cadenas livianas y pesadas acordes con la SEC ID. N° 31 y 32 respectivamente, las que están codificadas por SEC ID. N° 29 y 30 respectivamente (párrafo [197], reivindicaciones 28, 31, 36 y 39). Estos anticuerpos poseen la misma afinidad que el anticuerpo quimérico M200, exhibiendo un K_D de 0.367 ± 0.132 nM (ejemplo 7, en particular, fig. 26). Como las propiedades inhibitorias referidas en la reivindicación 1 parecen estar ligadas a una afinidad con la integrina $\alpha 5\beta 1 \leq 100$ nM y exhiben una inhibición de CNV *in vivo* que requiere tal propiedad inhibitoria, se considera que tales anticuerpos humanizados caen en el alcance de la reivindicación 1. Estos anticuerpos son utilizados, *inter alia*, en el tratamiento de neoplasmas malignos metastáticos (párrafos [147] - [154], reivindicación 46). También se dan a conocer ácidos nucleicos que codifican tales anticuerpos, vectores que comprenden tales ácidos nucleicos y la elaboración de tales anticuerpos usando sistemas de expresión recombinantes, así como composiciones farmacéuticas que comprenden tales anticuerpos (*supra*; párrafos [116] - [121]; reivindicaciones 23, 27, 32, 34, 40 y 43).

En consecuencia, D1 lesiona la novedad en las reivindicaciones 1, 26, 34, 35, 37, 38, 40 y 41.

D2 enseña anticuerpos $\alpha 5\beta 1$ antihumanos humanizados y fragmentos de los mismos que poseen actividad ligadora específica para una integrina $\alpha 5\beta 1$ de al menos 10^{-7} M^{-1} (c. 10, l. 32-64). Estos anticuerpos son utilizados en el tratamiento de cáncer (reivindicaciones 1 y 7-10). Por lo tanto, D2 lesiona la novedad en las reivindicaciones 1, 26, 34 y 41

10

- 2.2 La única característica técnica de la composición acorde con la reivindicación 31 es el anticuerpo anti $\alpha 5\beta 1$ acorde con alguna de las reivindicaciones 1-7 o 23-24. Tales anticuerpos, no obstante, son conocidos por medio de D1 y D2 (cf. V.2.1). Por lo tanto, tal reivindicación carece de novedad sobre D1 y D2 (*supra*).
- 2.3 Los atributos adicionales sugeridos en las reivindicaciones 2, 3, 16, 17, 27-30, 36 y 42 están revelados tanto explícita como implícitamente por alguno de D1 y D2 (*supra*) y, en consecuencia, no configuran novedad. El atributo propuesto por la reivindicación 3 parece ser una propiedad inherente de los anticuerpos ligados a la integrina $\alpha 5\beta 1$ e inhiben angiogénesis.
- 2.4 Los atributos adicionales acordes con las reivindicaciones 32 y 33 no son considerados limitantes y, por lo tanto, son inadecuados para configurar novedad sobre D1 y D2 (*supra*).
- 2.4 Las combinaciones de atributos sugeridas por las reivindicaciones 4-15, 15-25, 39, 43 y 44 no están reveladas en el estado de la técnica. Por lo tanto, estas reivindicaciones son novedosas.
3. *Actividad inventiva (Art. PCT 33(3))*
- 3.1 Las reivindicaciones 9-15 proponen anticuerpos limitados sólo por el atributo estructural de poseer al menos uno de los CDRs especificados. No obstante, un CDR individual no siempre confiere especificidad. Por lo tanto, los anticuerpos o fragmentos de anticuerpos propuestos no parecen resolver un problema técnico significativo, sino simplemente proveen un anticuerpo seleccionado arbitrariamente obtenible mediante experimentación rutinaria. Estas reivindicaciones no ameritan una actividad inventiva.
- 3.2 La reivindicación 39 se refiere a un organismo no humano obtenible mediante una metodología rutinaria utilizando los ácidos nucleicos o vectores de D1 (*supra*). No se asocia ningún efecto técnico con tal organismo que pueda justificar una actividad inventiva.
- 3.3 Las reivindicaciones 43 y 44 se refieren a una aplicación del anticuerpo de D1 o D2 derivable inmediatamente de su especificidad y que no configura una actividad inventiva, dado que no produce ningún efecto técnico previsible.
- 3.4 Las reivindicaciones 4-8 sugieren un anticuerpo caracterizado por al menos un CDR. Un CDR individual no confiere ninguna propiedad específica al anticuerpo. Por lo tanto, tales CDRs son considerados alternativas seleccionadas arbitrariamente de uno de los CDRs presentes, por ejemplo, en el HuM200 de D1. En consecuencia, se deniega una actividad inventiva.

200

11

3.5 Las reivindicaciones 16-28 se refieren a modificaciones rutinarias de variantes del anticuerpo revelado en D1 o D2 que no producen ningún efecto técnico especial. Estas variantes o modificaciones son seleccionadas arbitrariamente y no configuran una actividad inventiva.

3.6 También D3 y D4 parecen ser relevantes en la evaluación de la inventiva en el objeto de las reivindicaciones 1-44.

4. *Aplicabilidad industrial (Art. PCT 33(4))*

Se reconoce la aplicabilidad industrial de los objetos de las reivindicaciones 1-44.

5. *Claridad (Art. PCT 6)*

5.1 Las reivindicaciones 1-3 intentan definir su objeto en términos del resultado a ser logrado, que en el caso presente solo llega a una definición por el problema subyacente y sin definir los atributos estructurales necesarios. En consecuencia, el alcance de tales reivindicaciones no se puede determinar sin un esfuerzo indebido.

5.2 Las reivindicaciones 9-17 se refieren a un fragmento de anticuerpo sin indicar una limitación funcional del mismo. Por lo tanto está cubierto cualquier fragmento de péptido de los anticuerpos referidos en tales reivindicaciones, por ejemplo, incluso aquellos que no poseen ninguna actividad antígenica ligadora, oscureciendo el alcance de tales reivindicaciones.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2007/004648

International filing date (day/month/year)
21.05.2007

Priority date (day/month/year)
24.05.2006

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07K16/28 A61K39/395 A61P35/00 C12N15/63 A01K67/027

Applicant
BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

1. This opinion 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 Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Ulbrecht, Matthias

Telephone No. +49 89 2399-7710



WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2007/004648

202
3

Box No. I Basis of the opinion

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

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

a. type of material:

- ☒ a sequence listing
- ☐ table(s) related to the sequence listing

b. format of material:

- ☒ on paper
- ☒ in electronic form

c. time of filing/furnishing:

- ☒ contained in the international application as filed.
- ☐ filed together with the international application in electronic form.
- ☒ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

4. ☒ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2007/004648

203
14

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>4-15, 18-25, 39, 43, 44</u>
	No: Claims	<u>1-3, 16, 17, 26-38, 40-42</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-44</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-44</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

204
GB

Re item V.

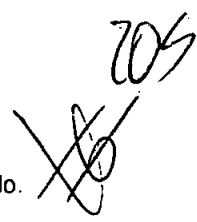
1. *Cited documents:*

- D1: WO 2004/056308 A (PROTEIN DESIGN LABS INC [US]; RAMAKRISHNAN VANITHA [US]; POWERS DAVID) 8 July 2004 (2004-07-08)
D2: US-B1-6 852 318 (VARNER JUDITH A [US]) 8 February 2005 (2005-02-08)
D3: WO 2005/092073 A (PROTEIN DESIGN LABS INC [US]; RAMAKRISHNAN VANITHA [US]; BHASKAR VINAY) 6 October 2005 (2005-10-06)
D4: KIM S ET AL: "REGULATION OF ANGIOGENESIS IN VIVO BY LIGATION OF INTEGRIN ALPHA5BETA1 WITH THE CENTRAL CELL-BINDING DOMAIN OF FIBRONECTIN" AMERICAN JOURNAL OF PATHOLOGY, PHILADELPHIA, PA, US, vol. 156, no. 4, April 2000 (2000-04), XP000943792 ISSN: 0002-9440 cited in the application

2. *Novelty (Art. 33(2) PCT):*

- 2.1 D1 discloses two humanised anti-human $\alpha 5 \beta 1$ antibodies designated HuM200-G4 and HuM200-g2m3G comprising heavy and light chain amino acid sequences according to SEQ ID Nos. 31 and 32, respectively which are encoded by SEQ ID Nos. 29 and 30 respectively (para. [197], claims 28, 31, 36 and 39). These antibodies have the same affinity as the chimeric antibody M200 shown to have a K_D of 0.367 ± 0.132 nM (Example 7, in particular Fig. 26). As the inhibitory properties referred to in claim 1 appear to be linked to an affinity for $\alpha 5 \beta 1$ integrin ≤ 100 nM and as the antibody M200 is shown to inhibit CNV in vivo which requires said inhibitory property, the said humanised antibodies are considered to fall under the scope of claim 1. These antibodies are used inter alia to treat metastatic malignant neoplasm (para. [147] - [154], claim 46). Also disclosed are nucleic acids encoding said antibodies, vectors comprising said nucleic acids and the production of said antibodies using recombinant expression systems as well as pharmaceutical compositions comprising said antibodies (supra; para. [116] - [121]; claims 23, 27, 32, 34, 40 and 43). Consequently, D1 is prejudicial to the novelty of claims 1, 26, 34, 35, 37, 38, 40 and 41.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No. 

PCT/EP2007/004648

D2 teaches humanised anti- $\alpha 5\beta 1$ antibodies and fragments thereof having specific binding activity for an $\alpha 5\beta 1$ integrin of at least 10^{-7} M^{-1} (c. 10, l. 32-44). These antibodies are used in the treatment of cancer (claims 1 and 7-10). Hence, D2 destroys the novelty of claims 1, 26, 34 and 41.

- 2.2 The only technical feature of composition according to claim 31 is the anti- $\alpha 5\beta 1$ antibody according to any of claims 1-7 or 23-24. Such antibodies, however, are known from D1 and D2 (cf. V.2.1). Hence, said claim lacks novelty over any of D1 and D2 (supra).
- 2.3 The additional features suggested by claims 2, 3, 16, 17, 27-30, 36 and 42 are either explicitly or implicitly disclosed by any of D1 and D2 (supra) and therefore do not establish novelty. The feature proposed by claim 3 appears to be an inherent property of antibodies binding to $\alpha 5\beta 1$ integrin and inhibiting angiogenesis.
- 2.4 The additional features according to claims 32 and 33 are not considered limiting and therefore unsuitable to establish novelty over any of D1 and D2.
- 2.5 The combinations of features suggested by claims 4-15, 18-25, 39, 43 and 44 are not disclosed in the art. These claims are thus novel.
3. *Inventive step (Art. 33(3) PCT):*
- 3.1 Claims 9-15 propose antibodies limited only by the structural feature of having at least one of the specified CDRs. However, a single CDR does not even confer a specificity. Hence, the proposed antibodies or antibody fragments do not appear to solve a meaningful technical problem, but merely provide an arbitrarily selected antibody obtainable by routine experimentation. These claims do not merit an inventive step.
- 3.2 Claim 39 refers to a non-human organism obtainable by routine methodology using the nucleic acids or vectors of D1 (supra). No surprising technical effect is associated with said organism which could justify an inventive step.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2007/004648

206
✓

- 3.3 Claims 43 and 44 refer to an application of the antibody of D1 or D2 immediately derivable from its specificity which does not establish an inventive step as it does not produce any unforeseeable technical effect.
- 3.4 Claims 4-8 suggest an antibody characterised by at least one CDR. A single CDR does not confer any specific property to the antibody. Hence, said CDRs are considered an arbitrarily selected alternatives to one of the CDRs present for instance in the HuM200 of D1. Consequently, an inventive step has to be denied.
- 3.5 Claims 18-25 relate to routine modifications or variants of the antibody disclosed by D1 or D2 which do not produce any surprising technical effect. These variants or modifications are arbitrarily selected and do not establish an inventive step.
- 3.6 Also D3 and D4 appear to be relevant for the assessment of the inventiveness of the subject-matter of claims 1-44.

4. *Industrial applicability (Art. 33(4) PCT):*

Industrial applicability of the subject-matter of claims 1-44 is acknowledged.

5. *Clarity (Art. 6 PCT).*

- 5.1 Claims 1-3 attempt to define their subject-matter in terms of a result to be achieved which in the present case only amounts to a definition by the underlying problem without defining the necessary structural features. Consequently, the scope of said claims is not determinable without undue burden.
- 5.2 Claims 9-17 relate to an antibody fragment without providing a functional limitation therefore. Hence, any peptide fragment of the antibodies referred to in said claims are covered e.g. even those not having any antigen binding activity, thereby obscuring the scope of said claims