

As. 134.978

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 15-303022-00004-0000
Fecha: 2016-06-01 15:46:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 31

64

Señor

**DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

E.

S.

D.

REF: Expediente No. 15.303022-

RESPUESTA A EXAMEN DE FORMA

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 485 notificado por fijación en lista el 2 de febrero de 2016.

IPRP

Estamos adjuntando copia del IPRP. Sin embargo, no adjuntamos traducción ya que dicho reporte no contiene anexos correspondientes a modificaciones hechas en fase internacional. Cabe anotar que se debe presentar traducción únicamente cuando se han realizado modificaciones en fase internacional.

Resumen

La invención proporciona anticuerpos anti-ácido teicoico de pared y conjugados antibióticos de ellos, y métodos para su uso.

Un aspecto de la invención consiste en un anticuerpo monoclonal anti-WTA aislado, que comprende una cadena liviana (L) y una cadena pesada (H), donde la cadena L comprende CDR L1, CDR L2 y CDR L3, y la cadena H comprende CDR H1, CDR H2 y CDR H3, en donde CDR L1, CDR L2 y CDR L3, y CDR H1, CDR H2 y CDR H3 comprenden las secuencias de aminoácidos de las CDR de cada uno de los Ab 4461 (SEC. ID NRO. 1-6), 4624 (SEC. ID NRO. 7-12), 4399 (SEC. ID NRO. 13-18) y 6267 (SEC. ID NRO. 19-24), respectivamente, como se muestra en las Tablas 6A y 6B.

El anticuerpo es útil en el tratamiento de enfermedades infecciosas.

Excepciones de patentabilidad

Las reivindicaciones 96 a 99 han sido eliminadas del pliego reivindicatorio. Sin embargo, las reivindicaciones 100 a 106 se mantienen ya que dichas reivindicaciones no se dirigen a métodos de tratamiento. La reivindicación 107 es un kit el cual es permitido dentro de las categorías patentables de la legislación colombiana.

Reivindicaciones

Presentamos un nuevo pliego reivindicatorio en donde se superan todas y cada una de las objeciones de su despacho. Presentamos sin embargo las siguientes aclaraciones.

Los porcentajes de identidad se mantienen en las reivindicaciones ya que se encuentran debidamente sustentados en la descripción como sigue:

En una forma de realización, el anticuerpo monoclonal anti-WTA aislado comprende una región variable de cadena pesada que comprende una región variable de cadena pesada (VH), en donde la VH comprende al menos un 95% de identidad de secuencia respecto de la longitud de la región VH seleccionada de la secuencia VH de SEC. ID NRO.26, SEC. ID NRO.28, SEC. ID NRO.30, SEC. ID NRO.32 de los anticuerpos 4461, 4624, 4399 y 6267, respectivamente. En una forma de realización, este anticuerpo comprende además una región variable de cadena L (VL), en donde la VL comprende al menos un 95% de identidad de secuencia respecto de la longitud de la región VL seleccionada de la secuencia VL de SEC. ID NRO.25, SEC. ID NRO.27, SEC. ID NRO.29, SEC. ID NRO.31 de los anticuerpos 4461, 4624, 4399 y 6267, respectivamente. En otras formas de realización, la identidad de secuencia es 96%, 97%, 98%, 99% ó 100%.

Los fragmentos antigénicos también cuentan con sustento en la descripción como sigue:

En otra forma de realización, los anticuerpos anti-WTA beta y anti-WTA alfa de la presente invención son fragmentos de unión a antígeno que carecen de la región Fc, preferentemente F(ab')₂ o F(ab). De esta forma, la presente invención proporciona conjugados de anticuerpo-antibiótico en donde el anticuerpo WTA es un F(ab')₂ o F(ab).

En cuanto a las objeciones de las reivindicaciones 13, 40, 41 y 42, los anticuerpos de la invención han sido caracterizados por sus secuencias de aminoácidos de los CDR's.

En cuanto al conjugado anticuerpo-antibiótico, vemos que dicho conjugado se encuentra claramente definido a lo largo de las reivindicaciones relevantes. Específicamente, el anticuerpo ha sido definido por todas y cada una de sus secuencias de los CDR's y el antibiótico por sus respectivas formulas estructurales en donde los sustituyentes en dichas formulas también se encuentran claramente definidos.

Las reivindicaciones 55 a 59 se refieren a ligadores de péptido los cuales se encuentran claramente definidos.

Unidad de Invención

Con respecto al pliego reivindicatorio inicial, la reivindicación 1 ha sido restringida a un anticuerpo específico caracterizado por sus respectivas CDR's. De igual forma se ha hecho con la nueva reivindicación 6. La nueva reivindicación 11 también define una serie de anticuerpos por sus respectivas CDR's.

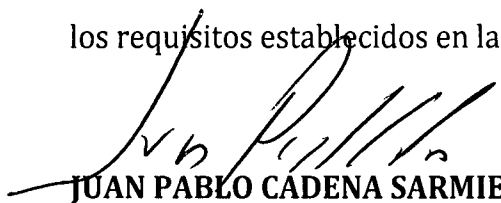
En vista de lo anterior, y teniendo en cuenta que la invención ha sido drásticamente restringida en su reivindicación 1, solicitamos dar por superada la objeción por unidad de invención. Deseamos resaltar que aunque esta no es la etapa legal para evaluar este requisito, el solicitante ha restringido las reivindicaciones con el fin de aclarar el alcance de la invención para la etapa legal de examen de patentabilidad.

Ahora bien, si su despacho aun tuviera dudas con respecto a la unidad de invención de la solicitud, solicitamos hacer uso del artículo 45 para trasladar la objeción respectiva una vez el solicitante haya solicitado de **forma explícita** llevar a cabo el examen de patentabilidad después de publicada la solicitud:

Artículo 45.- *Si la oficina nacional competente encontrara que la invención no es patentable o que no cumple con alguno de los requisitos establecidos en esta Decisión para la concesión de la patente, lo notificará al solicitante. Este deberá responder a la notificación dentro del plazo de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación. Este plazo podrá ser prorrogado por una sola vez por un período de treinta días adicionales*

Tal como establece el artículo 45, si la oficina nacional encontrara que la invención no cumple con **alguno de los requisitos** establecidos en la decisión, deberá notificar al solicitante. Dentro de dichos requisitos claramente está el requisito de Unidad de Invención.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.


JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41

58

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo monoclonal aislado anti-WTA (ácido teicoico de pared) que comprende una cadena (L) ligera y una cadena pesada (H), en el que:

la cadena L que comprende CDR L1 comprende la secuencia KSSQSIFRTSRNKNLLN (SEQ ID NO: 99), CDR L2 que comprende la secuencia WASTRKS (SEQ ID NO: 100), y CDR L3 que comprende la secuencia QQYFSPPYT (SEQ ID NO: 101)

y la cadena H que comprende CDR H1 que comprende la secuencia SFWMH (SEQ ID NO: 102), CDR H2 que comprende la secuencia FTNNEGTTTAYADSVRG (SEQ ID NO: 103), y CDR H3 que comprende la secuencia GEGGLDD (SEQ ID NO: 118)

2. El anticuerpo monoclonal aislado anti-WTA de la reivindicación 1 que comprende una región variable de cadena pesada (VH), en el que la VH comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 95% de identidad de secuencia sobre la longitud de la secuencia de VH SEQ ID NO.156.

3. El anticuerpo de la reivindicación 2, que comprende además una región variable de cadena ligera (VL), en el que el VL comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 95% de identidad de secuencia sobre la longitud de la secuencia de VL SEQ ID NO. 119.

4. El anticuerpo monoclonal aislado anti-WTA de la reivindicación 1 que comprende una región variable de cadena ligera (VL), en el que la VL comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 95% de identidad de secuencia sobre la longitud de la secuencia de VL SEQ ID NO. 119.

5. El anticuerpo monoclonal anti-WTA aislado de la reivindicación 1 que comprende una región de cadena ligera variable (VL) y una región variable de cadena pesada (VH), en el que la VL comprende la secuencia SEQ ID NO 119 y la VH comprende la secuencia SEQ ID NO.156.

6. Un anticuerpo monoclonal anti-WTA aislado que comprende una cadena (L) ligera y una cadena pesada (H), en el que:

la cadena L que comprende CDR L1 comprende la secuencia de RASQTISGWLA (SEQ ID NO: 33), CDR L2 comprende la secuencia KASTLES (SEQ ID NO: 34), y CDR L3 que comprende la secuencia QQYKSYSFN (SEQ ID NO: 35);

y la cadena H que comprende CDR H1 comprende la secuencia SYDIN (SEQ ID NO: 36), CDR H2 comprende la secuencia WMNANSNGNTGYAQKFQG (SEQ ID NO: 37), y CDR H3 comprende la secuencia SSILVRGALGRYFDL (SEQ ID NO: 38).

7. El anticuerpo monoclonal aislado anti-WTA de la reivindicación 6 que comprende una región variable de cadena pesada (VH), en el que la VH comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 95% de identidad de secuencia sobre la longitud de la secuencia de VH SEQ ID NO.112.

8. El anticuerpo de la reivindicación 7, que comprende además una región variable de cadena ligera (VL), en el que la VL comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 95% de identidad de secuencia sobre la longitud de la secuencia de VL SEQ ID N° 111.

9. El anticuerpo monoclonal aislado anti-WTA de la reivindicación 6 que comprende una región variable de cadena ligera (VL), en el que la VL comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 95% de identidad de secuencia sobre la longitud de la secuencia de VL SEQ ID N° 111.

10. El anticuerpo monoclonal anti-WTA aislado de la reivindicación 6 que comprende una región de cadena ligera variable (VL) y una región variable de cadena pesada (VH), en el que la VL comprende la secuencia de SEQ ID N° 111 y la VH comprende la secuencia SEQ ID NO.112.

11. Un anticuerpo monoclonal anti-WTA aislado que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:

(A) CDR L1 que comprende la secuencia RASQTISGWLA (SEQ ID NO: 39), CDR L2 que comprende la secuencia KASTLES (SEQ ID NO: 40), y CDR L3 que comprende la secuencia QQYKSYSFN (SEQ ID NO: 41); y CDR H1 que comprende la secuencia SYDIN (SEQ ID NO: 42), CDR H2 que comprende la secuencia WMNANSNGTGYAQKFQG (SEQ ID NO: 43), y CDR H3 que comprende la secuencia SSILVRGALGRYFDL (SEQ ID NO: 44);

(B) CDR L1 que comprende la secuencia RASQFVSRTSLA (SEQ ID NO: 45), CDR L2 que comprende la secuencia ETSSRAT (SEQ ID NO: 46), y CDR L3 que comprende la secuencia HKYGSGPRT (SEQ ID NO: 47); y CDR H1 que comprende la secuencia NYDFI (SEQ ID NO: 48), CDR H2 que comprende la secuencia WMNPNSYNTGYGQKFQG (SEQ ID NO: 49), y CDR H3 que comprende la secuencia AVRQQLLSEY (SEQ ID NO: 50);

(C) CDR L1 que comprende la secuencia RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 51), CDR L2 que comprende la secuencia DASSRAT (SEQ ID NO: 52), y CDR L3 que comprende la secuencia QKYGSTPRP (SEQ ID NO: 53); y CDR H1 que comprende la secuencia SYDIN (SEQ ID NO: 54), CDR H2 que comprende la secuencia WMNPNSGNTNYAQRFGG (SEQ ID NO: 55), y CDR H3 que comprende la secuencia ERWSKDTGHYYYGMDV (SEQ ID NO: 56);

(D) CDR L1 que comprende la secuencia RASLDITNHLA (SEQ ID NO: 57), CDR L2 que comprende la secuencia EASILQS (SEQ ID NO: 58), y CDR L3 que comprende la secuencia EKCNSTPRT (SEQ ID NO: 59); y CDR H1 que comprende la secuencia NYDIN (SEQ ID NO: 60), CDR H2 que comprende la secuencia WMNPSSGRTGYAPKFRG (SEQ ID NO: 61), y CDR H3 que comprende la secuencia GGGYYDSSGNYHISGLDV (SEQ ID NO: 62);

(E) CDR L1 que comprende la secuencia RASQSVGAIYLA (SEQ ID NO: 63), CDR L2 que comprende la secuencia GVSNRAT (SEQ ID NO: 64), y CDR L3 que comprende la secuencia QLYTSSRALT (SEQ ID NO: 65); y CDR H1 que comprende la secuencia AYAMN (SEQ ID NO: 66), CDR H2 que comprende la secuencia SITKNSDSLYYADSVKG (SEQ ID NO: 67), y CDR H3 que comprende la secuencia LAARIMATDY (SEQ ID NO: 68);

(F) CDR L1 que comprende la secuencia RASQGIRNGLG (SEQ ID NO: 69), CDR L2 que comprende la secuencia PASTLES (SEQ ID NO: 70), y CDR L3 que comprende la secuencia LQDHNYPPT (SEQ ID NO: 71); y CDR H1 que comprende la secuencia YYSMI (SEQ ID NO: 72), CDR H2 que comprende la secuencia SIDSSSRYYTDSVKG (SEQ ID NO: 73), y CDR H3 que comprende la secuencia DGDDILSVYRGSGRPFYD (SEQ ID NO: 74);

(G) CDR L1 que comprende la secuencia RASQGIRNGLG (SEQ ID NO: 75), CDR L2 que comprende la secuencia PASTLES (SEQ ID NO: 76), y CDR L3 que comprende la secuencia LQDHNYPPT (SEQ ID NO: 77); y CDR H1 que comprende la secuencia YYSMI (SEQ ID NO: 78), CDR H2 que comprende la secuencia SIDSSSRYYTDSVKG (SEQ ID NO: 79), y CDR H3 que comprende la secuencia DGDDILSVYQSGRPFYD (SEQ ID NO: 80);

(H) CDR L1 que comprende la secuencia RASQSVRTNVA (SEQ ID NO: 81), CDR L2 que comprende la secuencia GASTRAS (SEQ ID NO: 82), y CDR L3 que comprende la secuencia LQYNTWPRT (SEQ ID NO: 83); y CDR H1 que comprende la secuencia TNDMS (SEQ ID NO: 84), CDR H2 que comprende la secuencia TIIGIDTTHYADSVRG (SEQ ID NO: 85), y CDR H3 que comprende la secuencia NSGIYSF (SEQ ID NO: 86).

(I) CDR L1 que comprende la secuencia RASQDIGSSLA (SEQ ID NO: 87), CDR L2 que comprende la secuencia ATSTLQS (SEQ ID NO: 88), y CDR L3 que comprende la secuencia QQLNNYVHS (SEQ ID NO: 89); y CDR H1 que comprende la secuencia DYAMG (SEQ ID NO: 90), CDR H2 que comprende la secuencia VVTGHSYRTHYADSVKG (SEQ ID NO: 91), y CDR H3 que comprende la secuencia RIWSYGDDSFVD (SEQ ID NO: 92);

(J) CDR L1 que comprende la secuencia RASQSIGDRLA (SEQ ID NO: 93), CDR L2 que comprende la secuencia WASNLEG (SEQ ID NO: 94), y CDR L3 que comprende la secuencia QQYKSQWS (SEQ ID NO: 95); y CDR H1 que comprende la secuencia SYAMN (SEQ ID NO: 96), CDR H2 que comprende la secuencia YISSIETIYYADSVKG (SEQ ID NO: 97), y CDR H3 que comprende la secuencia DRLVDVPLSSPNS (SEQ ID NO: 98);

(K) CDR L1 que comprende la secuencia RASQFTNHLYN (SEQ ID NO: 105), CDR L2 que comprende la secuencia VASNLQS (SEQ ID NO: 106), y CDR L3 que comprende la secuencia QQSYRTPYT (SEQ ID NO: 107); y CDR H1 que comprende la secuencia SGYYN (SEQ ID NO: 108), CDR H2 que comprende la secuencia YILSGAHTDIKASLGS (SEQ ID NO: 109), y CDR H3 que comprende la secuencia SGVYSKYSLDV (SEQ ID NO: 110).

12. El anticuerpo monoclonal anti-WTA aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o 6-11, en el que el anticuerpo es un fragmento de unión a antígeno que carece de una región Fc.

13. El aislado anti-WTA anticuerpo monoclonal de la reivindicación 11, en el que el anticuerpo es un F(ab) o F(ab')₂.

14. El anticuerpo monoclonal aislado anti-WTA de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o 6-11, en el que el anticuerpo comprende además una región constante de cadena pesada y/o una región constante de cadena ligera, en donde la región constante de la cadena pesada y/o la cadena ligera de la región constante comprenden uno o más aminoácidos que están sustituidos con residuos de cisteína.

15. El anticuerpo monoclonal aislado anti-WTA de la reivindicación 13, en el que la región constante de cadena pesada comprende la sustitución de aminoácidos A118C, y/o la cadena ligera de la región constante comprende la sustitución de aminoácidos V205C, en el que la numeración es de acuerdo a la numeración de la UE.

16. El anticuerpo monoclonal aislado anti-WTA de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o 6-11, en el que el anticuerpo se une a WTA beta.

17. El anticuerpo monoclonal aislado anti-WTA de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o 6-11, en el que el anticuerpo se produce en una célula huésped en cultivo celular.

18. El anticuerpo monoclonal aislado anti-WTA de la reivindicación 17, donde la célula huésped es una célula de ovario de hámster chino (CHO).

19. Un anticuerpo que se une al mismo epítipo que el anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18.

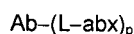
20. Un ácido nucleico aislado que codifica un anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-18.

21. Un vector que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 20.

22. Una célula aislada huésped que comprende un ácido nucleico que codifica un anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-18.

23. Un método de producción de un anticuerpo que comprende cultivar una célula huésped de la reivindicación 22 en condiciones adecuadas para la expresión del ácido nucleico; y recuperar el anticuerpo producido por la célula.

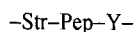
24. Un compuesto conjugado de anticuerpo-antibiótico que comprende un anticuerpo anti-WTA de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, unidos covalentemente por un enlazador peptídico a un antibiótico de tipo rifamicina.
25. El compuesto conjugado anticuerpo-antibiótico de la reivindicación 24, en el que el anticuerpo anti-WTA se une a *Staphylococcus aureus*.
26. El compuesto conjugado anticuerpo-antibiótico de la reivindicación 25, en el que el anticuerpo anti-WTA se une a la metilina-resistente a *Staphylococcus aureus* (MRSA).
27. El conjugado anticuerpo-antibiótico de cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26, en el que el antibiótico tipo rifamicina es un antibiótico de tipo rifalazil.
28. El compuesto conjugado anticuerpo-antibiótico de cualquiera de las reivindicaciones 24 a 27, en el que el antibiótico tipo rifamicina comprende una amina cuaternaria unida al conector peptídico.
29. El compuesto conjugado anticuerpo-antibiótico de cualquiera de las reivindicaciones 24 a 28, en el que el enlazador peptídico se une a una cisteína o una cisteína modificada del anticuerpo anti-WTA.
30. El compuesto conjugado anticuerpo-antibiótico de cualquiera de las reivindicaciones 24 a 29, en el que el péptido enlazador es una endopeptidasa de *S. aureus* o un enlazador escindible cisteína proteasa.
31. El compuesto conjugado anticuerpo-antibiótico de la reivindicación 30, en el que el enlazador peptídico es una estafopaina B o un enlazador estafopaina A escindible.
32. El compuesto conjugado anticuerpo-antibiótico de la reivindicación 30, en el que el péptido enlazador es una proteasa catépsina B enlazador escindible humana.
33. El compuesto conjugado anticuerpo-antibiótico de la reivindicación 32, en el que el péptido enlazador es un enlazador dipéptido val-cit.
34. El compuesto conjugado de anticuerpo antibiótico de la reivindicación 24 que tiene la fórmula:



en donde:

Ab es el anticuerpo anti pared ácido teicoico;

L es el enlace peptídico con la fórmula:



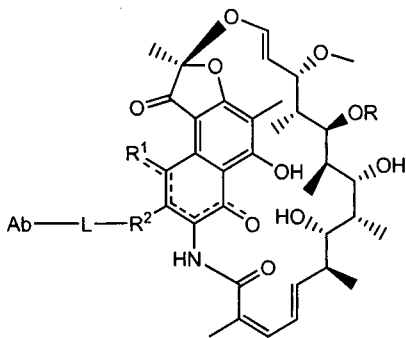
En donde Str es una unidad extensora; Pep es un péptido de dos a doce residuos de aminoácidos, e Y es una unidad espaciadora;

abx es el de antibiótico tipo rifamicina; y

p es un número entero de 1 a 8.

35. El compuesto conjugado anticuerpo-antibiótico de la reivindicación 34, en el que p es 2-4.

36. El compuesto conjugado de anticuerpo antibiótico de la reivindicación 24 que tiene la Fórmula I:



en donde:

las líneas discontinuas indican un enlace opcional;

R es H, alquilo C₁-C₁₂, o C(O)CH₃;

R¹ es OH;

R² es CH=N- (heterociclilo), en el que el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de C(O)CH₃, alquilo C₁-C₁₂, heteroarilo de C₁-C₁₂, heterociclilo C₂-C₂₀, arilo C₆-C₂₀, y carbociclilo C₃-C₁₂;

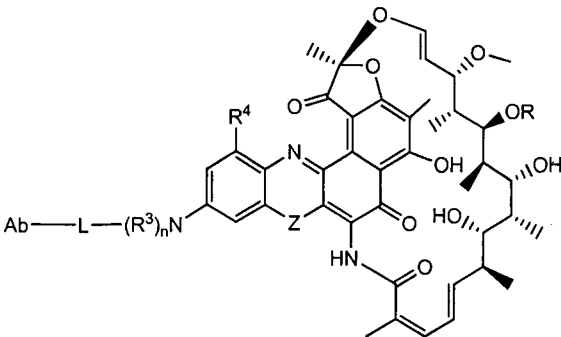
o R¹ y R² forman un heteroarilo de cinco o seis miembros fusionados o heterociclilo, y opcionalmente la formación de un anillo heteroarilo espiro o fusionado de 6 miembros, heterociclilo, arilo, o carbociclilo en el que el heteroarilo de seis miembros, heterociclilo, arilo o anillo carbociclilo está sustituido opcionalmente por H, F, Cl, Br, I, alquilo C₁-C₁₂, u OH;

L es el enlazador peptídico unido a R² o el heteroarilo fusionado heterociclilo formado por R¹ y R²; y

Ab es el anticuerpo anti pared ácido tecicoico; (WTA)

37. El compuesto conjugado anticuerpo-antibiótico de la reivindicación 36, en el que la fórmula se selecciona del grupo que consiste en:

a)



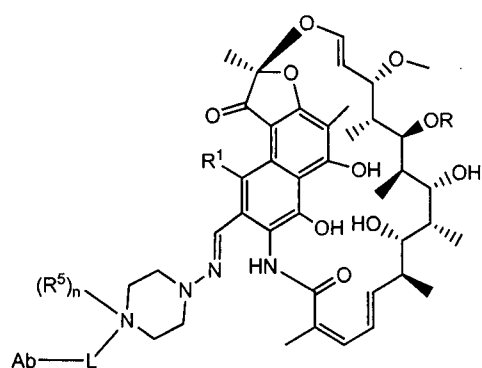
R³ se selecciona independientemente de H y alquilo C₁-C₁₂;

n es 1 o 2;

R⁴ se selecciona de H, F, Cl, Br, I, alquilo C₁-C₁₂, y OH; y

Z se selecciona entre NH, N (alquilo C₁-C₁₂), O y S;

b)

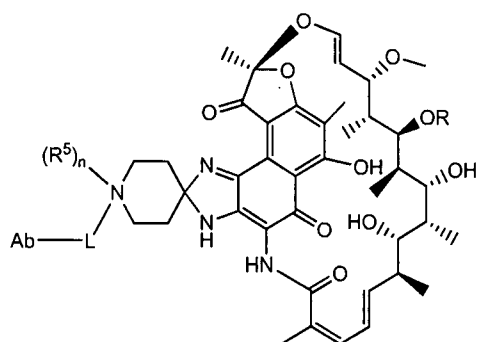


en donde

R^5 se selecciona de H y alquilo C1-C12; y

n es 0 o 1;

c)

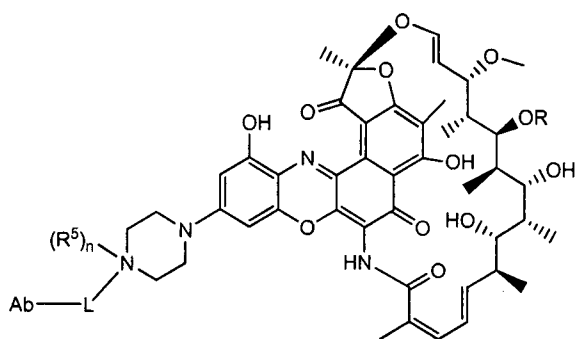


en donde

R^5 se selecciona de H y alquilo C1-C12; y

n es 0 o 1;

d)



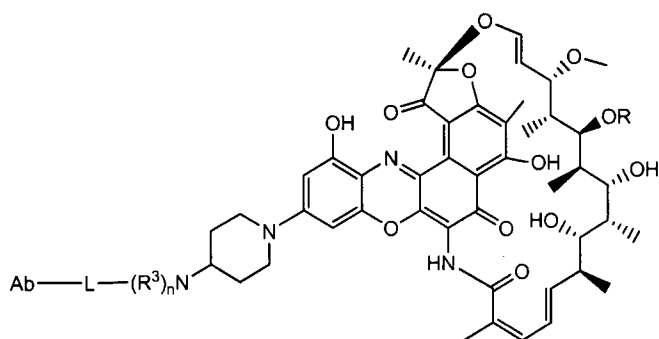
11

en donde

R^5 se selecciona independientemente de H y alquilo C₁-C₁₂; y

n es 0 o 1;

e)

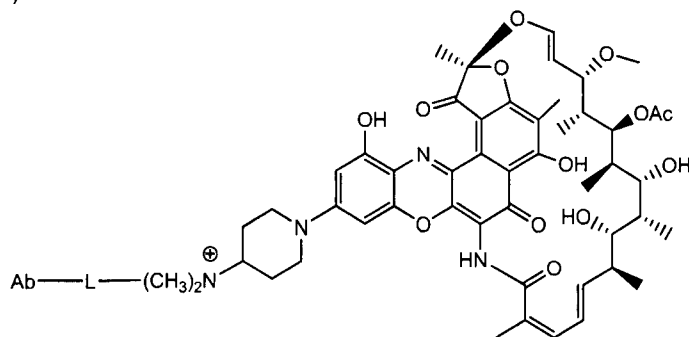


en donde

R^3 se selecciona independientemente de H y alquilo C₁-C₁₂; y

n es 1 o 2; y

f)

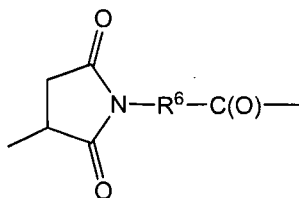


38. El compuesto conjugado de anticuerpo-antibiótico de la reivindicación 24, en donde el ligador de péptido tiene la fórmula:

—Str—Pep—Y—

donde Str es una unidad extensora adherida de forma covalente a el anticuerpo de anti-ácido teicoico de pared (WTA); Pep es un péptido de dos a doce residuos aminoácidos, y Y es una unidad separadora adherida de forma covalente a el antibiótico del tipo rifamicina.

39. El conjugado de anticuerpo - antibiótico de la reivindicación 38, en donde Str tiene la fórmula:



en donde R^6 se selecciona del grupo que consiste de alquileo C_1-C_{10} -, -carbociclo C_3-C_8 -, -O-(alquilo C_1-C_8)-, -arileno-, -alquileo C_1-C_{10} -arileno-, -arileno-alquileo C_1-C_{10} -, -alquileo C_1-C_{10} -(carbociclo C_3-C_8)-, -(carbociclo C_3-C_8)-alquileo C_1-C_{10} -, -heterociclo C_3-C_8 -, -alquileo C_1-C_{10} -(heterociclo C_3-C_8)-, -(heterociclo C_3-C_8)-alquileo C_1-C_{10} -, $-(CH_2CH_2O)_r$ -, y $-(CH_2CH_2O)_r-CH_2$ -, y r es un entero que varía de 1 a 10.

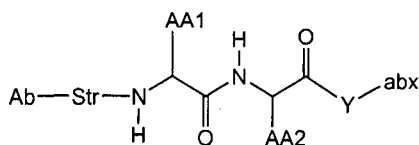
40. El conjugado de anticuerpo - antibiótico de la reivindicación 39, en donde R^6 es $-(CH_2)_5$ -.

41. El conjugado de anticuerpo - antibiótico de la reivindicación 38, en donde Pep comprende dos a doce residuos aminoácidos independientemente seleccionados de glicina, alanina, fenilalanina, lisina, arginina, valina, y citrulina.

42. El conjugado de anticuerpo - antibiótico de la reivindicación 41, en donde el Pep se selecciona de valina-citrulina (val-cit, vc); fenilalanina-lisina (fk); GGAFAGGG (SEQ ID NO: 126); tpm-cit; GPImeLFF (SEQ ID NO: 129); valina-citrulina-fenilalanina (val-cit-phe); GGAFa (SEQ ID NO: 131); y LAFG (SEQ ID NO: 128).

43. El conjugado de anticuerpo - antibiótico de la reivindicación 38, en donde Y comprende para-aminobencilo o para-aminobenciloxicarbonilo.

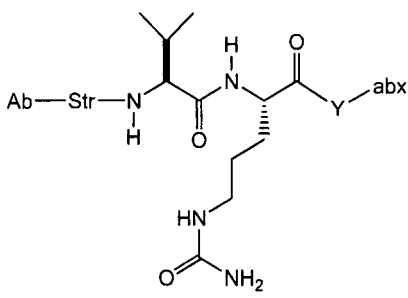
44. El conjugado de anticuerpo - antibiótico de la reivindicación 24 tiene la fórmula:



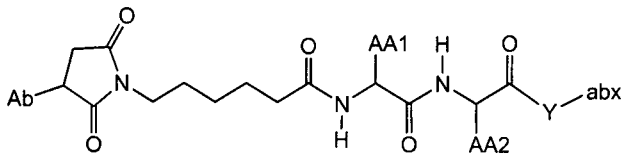
donde AA1 y AA2 se seleccionan independientemente de una cadena lateral de aminoácidos.

45. El conjugado de anticuerpo - antibiótico de la reivindicación 44, en donde la cadena lateral de aminoácidos se selecciona independientemente de H, $-CH_3$, $-CH_2(C_6H_5)$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$, $-CHCH(CH_3)CH_3$, y $-CH_2CH_2CH_2NHC(O)NH_2$

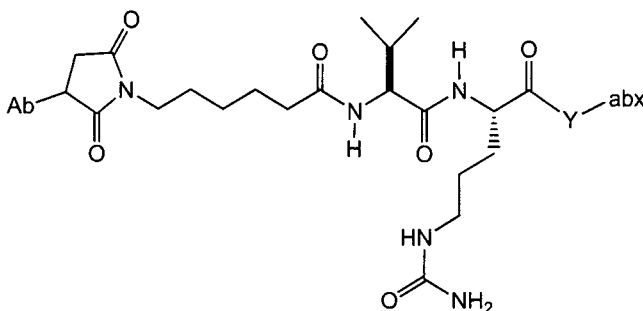
46. El conjugado de anticuerpo - antibiótico de la reivindicación 44 tiene la fórmula:



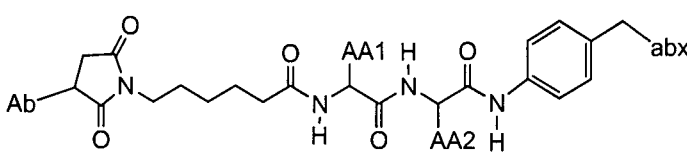
47. El conjugado de anticuerpo - antibiótico de la reivindicación 44 tiene la fórmula:



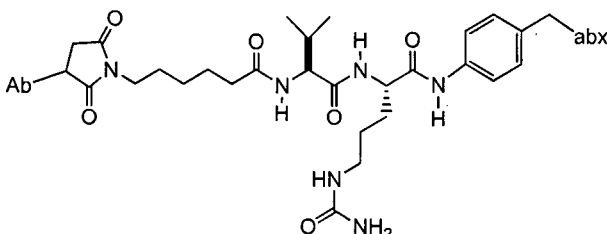
48. El conjugado de anticuerpo - antibiótico de la reivindicación 44 tiene la fórmula:



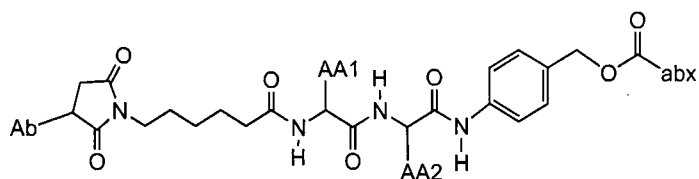
49. El conjugado de anticuerpo - antibiótico de la reivindicación 44 tiene la fórmula:



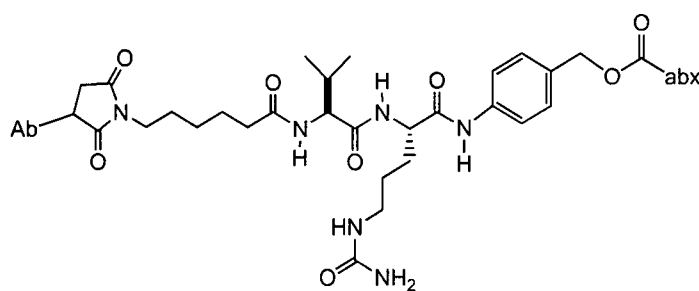
50. El conjugado de anticuerpo - antibiótico de la reivindicación 49 tiene la fórmula:



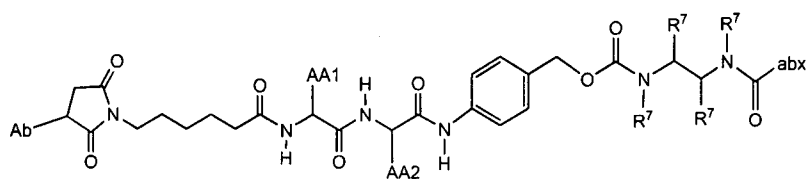
51. El conjugado de anticuerpo - antibiótico de la reivindicación 44 tiene la fórmula:



52. El conjugado de anticuerpo - antibiótico de la reivindicación 51 tiene la fórmula:

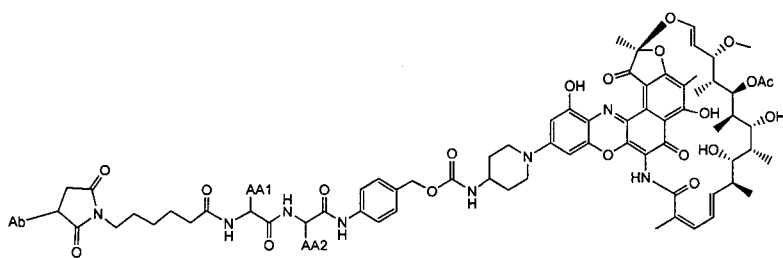


53. El conjugado de anticuerpo - antibiótico de la reivindicación 44 tiene la fórmula:

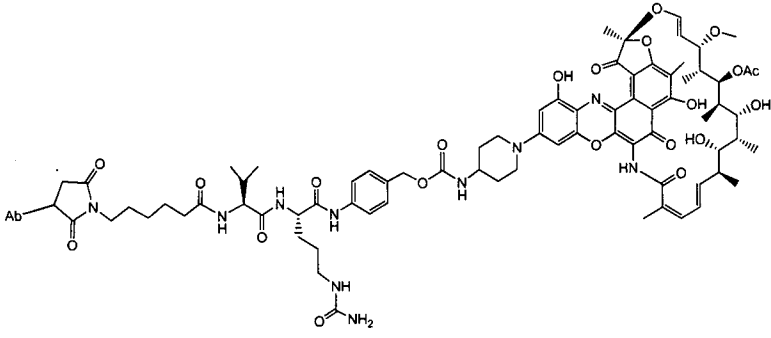


donde R⁷ se selecciona independientemente H y alquilo C₁-C₁₂.

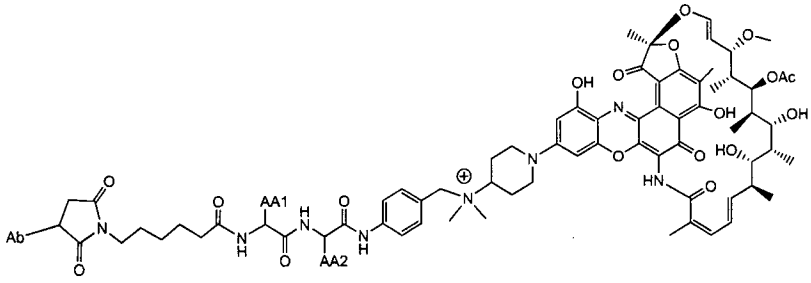
54. El compuesto conjugado de anticuerpo-antibiótico de la reivindicación 44 tiene la fórmula:



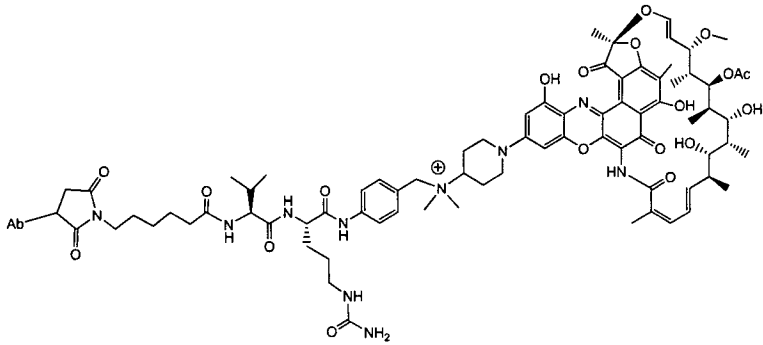
55. El compuesto conjugado de anticuerpo-antibiótico de la reivindicación 54 tiene la fórmula:



56. El compuesto conjugado de anticuerpo-antibiótico de la reivindicación 44 tiene la fórmula:



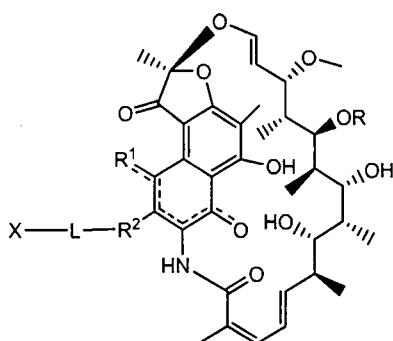
57. El compuesto conjugado de anticuerpo-antibiótico de la reivindicación 56 tiene la fórmula:



58. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto conjugado de anticuerpo-antibiótico de una cualquiera de las reivindicaciones 24-57, y un portador farmacéuticamente aceptable, deslizante, diluyente, o excipiente.

59. Un proceso para elaborar el compuesto conjugado de anticuerpo-antibiótico de una cualquiera de las reivindicaciones 24-57 que comprende conjugar un antibiótico del tipo rifamicina con un anticuerpo de anti-ácido teicoico de pared (WTA).

60. Un intermediario ligador de antibiótico tiene la Fórmula II:



II

en donde:

las líneas punteadas indican un enlace opcional;

R es H, alquilo C₁-C₁₂, o C(O) CH₃;

R¹ es OH;

R² es CH=N-(heterociclilo), en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos independientemente seleccionados de C(O)CH₃, alquilo C₁-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂, heterociclilo C₂-C₂₀, arilo C₆-C₂₀, y carbociclilo C₃-C₁₂;

o R₁ y R₂ forman un heteroarilo o heterociclilo fusionado de cinco o seis miembros, y opcionalmente forman un anillo heteroarilo, heterociclilo, arilo, o carbociclilo de seis miembros espiro o fusionado, en donde el anillo heteroarilo, heterociclilo, arilo, o carbociclilo de seis miembros espiro o fusionado se sustituye opcionalmente con H, F, Cl, Br, I, alquilo C₁-C₁₂, o OH;

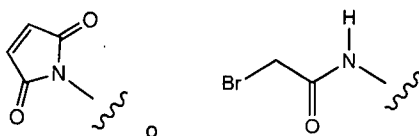
L es un ligador de péptido adherido a R² o el heteroarilo o heterociclilo fusionado formado por R¹ y R²; y tiene la fórmula:

-Str-Pep-Y-

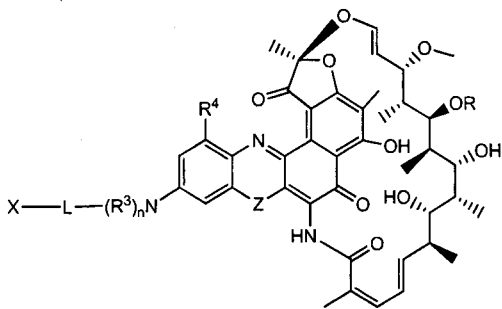
donde Str es una unidad extensora; Pep es un péptido de dos a doce residuos aminoácidos, y Y es una unidad separadora; y

X es un grupo funcional reactivo seleccionado de maleimida, tiol, amino, bromuro, bromoacetamido, yodoacetamido, p-toluenosulfonato, yoduro, hidroxilo, carboxilo, disulfuro piridilo, y N-hidroxisuccinimida.

61. El intermediario ligador de antibiótico de la reivindicación 60, en donde X es



62. El intermedio ligador de antibiótico de la reivindicación 60 tiene la fórmula:



en donde

R³ se selecciona independientemente H y alquilo C₁-C₁₂;

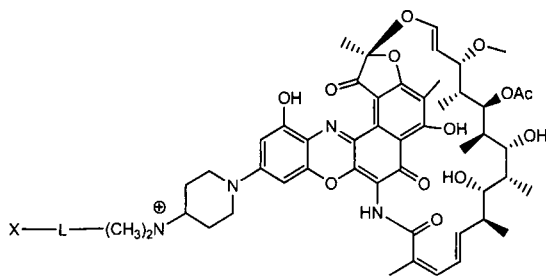
n es 1 o 2;

R⁴ se selecciona de H, F, Cl, Br, I, alquilo C₁-C₁₂, y OH; y

Z se selecciona de NH, N(alquilo C₁-C₁₂), O y S.

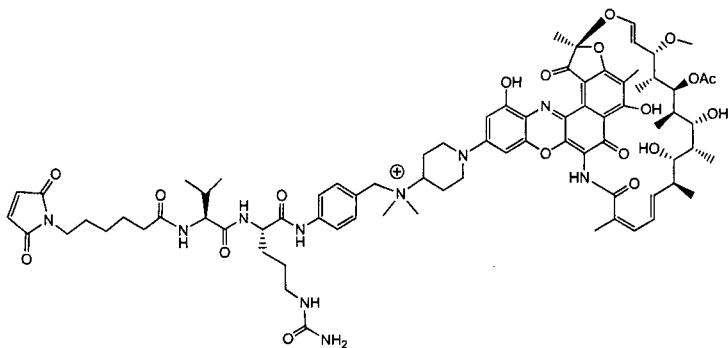
63. El intermedio ligador de antibiótico de la reivindicación 62 tiene la fórmula seleccionada del grupo que consiste de:

a)



y

b)



64. Un método para matar *Staphylococcus aureus* intracelular en las células anfitrionas de un paciente infectado con *Staphylococcus aureus* sin matar las células anfitrionas que comprende administrar un conjugado de anti-WTA antibiótico de una cualquiera de las reivindicaciones 24-57.
65. El método de la reivindicación 64, en donde se matan las células bacterianas persistentes.
66. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 64-65, que comprende adicionalmente administrar un segundo agente terapéutico.
67. El método de la reivindicación 66, en donde el segundo agente terapéutico es un antibiótico.
68. El método de la reivindicación 67, en donde el antibiótico se selecciona de la clase estructural que consiste de (i) aminoglicósidos; (ii) beta-lactamas; (iii) macrólidos/péptidos cíclicos; (iv) tetraciclinas; (v) fluoroquinolonas/fluoroquinolonas; y (vi) oxazolidinonas.
69. El método de la reivindicación 67, en donde el antibiótico se selecciona del grupo que consiste de clindamicina, novobiocina, retapamulina, daptomicina, GSK-2140944, CG-400549, sitafloxacin, teicoplanina, triclosán, naptiridona, radezolid, doxorubicina, ampicilina, vancomicina, imipenem, doripenem, gemcitabina, dalbavancina, y azitromicina.
70. Un equipo para tratar una infección bacteriana, que comprende:
- a) la composición farmacéutica de la reivindicación 58; e
 - b) instrucciones de uso.

PATENT COOPERATION TREATY

SSB/SAU/EC

RECEIVED

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

SEP 15 2015

PCT

GENENTECH, INC.
LEGAL DEPT.

To:

Genentech, Inc.
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

07.09.2015

Applicant's or agent's file reference
P4960R2-WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2014/040324

International filing date (day/month/year)
30.05.2014

Priority date (day/month/year)
31.05.2013

Applicant
Genentech, Inc.

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

4. REMINDER

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

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

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

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



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

Authorized Officer

Moreno, Ramon

Tel. +49 89 2399-2658



20
20

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 P4960R2-WO	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/416																	
International application No. PCT/US2014/040324	International filing date (day/month/year) 30.05.2014	Priority date (day/month/year) 31.05.2013																
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07K16/12																		
Applicant Genentech, Inc.																		
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 <u>12</u> 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/or sheets containing rectifications authorized by this Authority, unless those sheets were superseded or cancelled, and any accompanying letters (see Rules 46.5, 66.8, 70.16, 91.2, and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets containing rectifications, where the decision was made by this Authority not to take them into account because they were not authorized by or notified to this Authority at the time when this Authority began to draw up this report, and any accompanying letters (Rules 66.4bis, 70.2(e), 70.16 and 91.2). ☐ superseded sheets and any accompanying letters, where this Authority either considers that the superseding sheets contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, or the superseding sheets were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box (see Rule 70.16(b)). b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in the form of an Annex C/ST.25 text file, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3ter of Annex C of the Administrative Instructions).																		
4. This report contains indications relating to the following items: <table style="width: 100%; border: none;"><tr><td style="width: 10%;">☒ Box No. I</td><td>Basis of the report</td></tr><tr><td>☒ Box No. II</td><td>Priority</td></tr><tr><td>☐ Box No. III</td><td>Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</td></tr><tr><td>☐ Box No. IV</td><td>Lack of unity of invention</td></tr><tr><td>☒ Box No. V</td><td>Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</td></tr><tr><td>☒ Box No. VI</td><td>Certain documents cited</td></tr><tr><td>☐ Box No. VII</td><td>Certain defects in the international application</td></tr><tr><td>☒ Box No. VIII</td><td>Certain observations on the international application</td></tr></table>			☒ Box No. I	Basis of the report	☒ Box No. II	Priority	☐ Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability	☐ Box No. IV	Lack of unity of invention	☒ Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement	☒ Box No. VI	Certain documents cited	☐ Box No. VII	Certain defects in the international application	☒ Box No. VIII	Certain observations on the international application
☒ Box No. I	Basis of the report																	
☒ Box No. II	Priority																	
☐ Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability																	
☐ Box No. IV	Lack of unity of invention																	
☒ Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement																	
☒ Box No. VI	Certain documents cited																	
☐ Box No. VII	Certain defects in the international application																	
☒ Box No. VIII	Certain observations on the international application																	
Date of submission of the demand 30.03.2015	Date of completion of this report 07.09.2015																	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized officer Sirim, Pinar Telephone No. +49 89 2399-7732																	



21

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2014/040324

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
- ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a) and (b))
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

1-195 as originally filed

Sequence listings, SEQ ID NO

1-180 as originally filed

Claims, Numbers

1-107 as originally filed

Drawings, Sheets

1/57-57/57 as originally filed

- ☒ a sequence listing - 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*):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):

22
22

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2014/040324

5. ☐ This report has been established:
- ☐ taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.1(d-*bis*) and 70.2(e)).
 - ☐ without taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.4*bis* and 70.2(e)).
6. ☒ With regard to top-up searches (Rules 66.1*ter* and 70.2(f)):
- ☒ A top-up search was carried out by this Authority on 30.04.2015 (all discovered documents are listed in the Supplemental Box Relating to Top-up Search).
 - ☐ Additional relevant documents have been discovered during the top-up search.
 - ☐ No top-up search was carried out by this Authority because it would serve no useful purpose.
7. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) has/have been received and taken into account in establishing this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

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

Box No.	II	Priority
1.	☐	This report has been established as if no priority had been claimed due to the failure to furnish within the prescribed time limit the requested: ☐ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 66.7(a)). ☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 66.7(b)).
2.	☐	This report has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rule 64.1). Thus for the purposes of this report, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3.	Additional observations, if necessary: <u>see separate sheet</u>	

23

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2014/040324

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-107</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-107</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-107</u>
	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

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

24
24

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2014/040324

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 opinion has been established on the basis of a sequence listing:
 - a. ☒ forming part of the international application as filed:
 - ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - ☐ on paper or in the form of an image file.
 - b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search and/or examination:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
 - ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
 - d. ☐ furnished to this Authority as an amendment* under PCT Article 34 on :
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file, and preferably identified as "Amended" at the first line of text.
 - ☐ on paper or in the form of an image file.
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

- * If item 4 in Box No. I applies, the sequence listing, which forms part of the basis of the report, may be marked "superseded."

25
25

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

International application No.

PCT/US2014/040324

Re Item II

Priority

see item VI

Re Item V

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

1 Remarks as regards the provisions of Rule 39.1 and 67.1 PCT

The subject-matter of claims 96-106 relates to /embraces subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claim.

The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

Patentability, in particular novelty and inventive step, of said claims has been assessed on the basis of a purpose-limited product claim taking into account the alleged effects of the compound/composition.

2 Subject-matter of the application

The present application relates to anti-wall teichoic acid ("anti-WTA") antibodies conjugated to rifamycin-type antibiotics via peptide linkers and to the use of the resultant antibody-antibiotic conjugates in the treatment of infectious diseases.

3 Documents

D1 WO 2004/050846 A2 (BIOSYNEXUS INC [US]; KOKAI-KUN
JOHN FITZGERALD [US]; KRISTIAN SASCHA A) 17 June 2004
(2004-06-17)

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

International application No.

PCT/US2014/040324

D3 WO 2005/081711 A2 (SEATTLE GENETICS INC [US];
DORONINA SVETLANA O [US]; SENTER PETER D [U] 09
September 2005 (2005-09-09), cited in the application

D4 US 6 322 788 B1 (KIM STANLEY ARTHUR [US]) 27 November
2001 (2001-11-27), cited in the application

4 Inventive step

The subject-matter of claims 1 to 107 lacks an inventive step for the following reasons:

- 4.1 Claims 91-95 relate to an antibiotic-linker intermediate wherein a peptide linker termed L is covalently attached to a reactive functional group termed X and to a specific rifamycin-type antibiotic moiety. It is further specified that the linker is composed of a peptide of two to twelve amino acid residues (Pep) attached to a stretcher unit (Str) and a spacer unit (Y). It is also specified that the functional group X may, among others, be maleimide or 2-bromoacetoamide. It is noted that claims 91-95 do not relate to any antibody at all, let alone to anti-WTA antibodies.

On page 87 of the application it is explicitly stated that peptide linkers according to the claimed formula -Str-Pep-Y- (Str=stretcher, Pep=peptide, Y=spacer) have been described in a US-family member of document D3. It is apparent that D3 also discloses such linkers. In table 8 of D3 it is suggested to attach various antibiotics, including rifampin, to the drug-linker-conjugates (see e.g. pages 87-101, page 220, last paragraph and table 8).

Therefore, no inventive step can be acknowledged for the subject-matter of claims 91 to 95.

- 4.1.1 In response to this objection, the Applicant pointed out that the compounds of Table 8, listing the antibiotic "rifampin" as one of several antibiotics, are meant to be included in a multidrug therapy wherein the compounds of table 8 are combined with an antibody-drug conjugate (see page 228, line 38 of D3).
- 4.1.2 However, the inventive step objection for claims 91 to 95 in light of D3 is still maintained for the following reasons:

Firstly, the passage on page 45 lists ansamitocins as one possible drug conjugate compound for generating antibody-drug conjugates. Rifamycin-type or rifalazin-type antibiotics like ansamitocins are subclasses of the ansamycin family. Hence, in view of D3 it comes within the scope of the skilled person to attach any other rifamycin-type antibiotic to the drug-linker conjugates of D3 without applying any inventive skills.

Secondly, in the absence of any data demonstrating a surprising and/or beneficial effect over the prior art compositions, the selection of a rifamycin-type antibiotic to the generate antibody-drug conjugates as presently claimed is just an obvious alternative to the antibody-drug conjugates of prior art, e.g. D3, because the skilled person would change the type of antibiotic depending on the bacteria to be targeted.

Therefore, the subject-matter of claims 91-95 at least does not involve an inventive step.

- 4.2 Claims 1-48 relate to free anti-WTA antibodies and to polypeptides of the heavy or light chain variable of such anti-WTA antibodies as well as to nucleic acid encoding said polypeptides.

D1 proposes methods for the generation of anti-WTA antibodies and the uses thereof for preventing staphylococcal (e.g. *S. aureus*) colonization.

Taking D1 as the closest state of the art, the technical problem to be solved may be seen as "the provision of anti-WTA antibodies".

As a solution to this problem, the present application provides the anti-WTA antibodies as characterised in present claims 1-48. Out of these antibodies claimed, only two have been tested for their efficacy in the treatment of *S. aureus* infection, namely mAb 4497 and mAb 7578 which according to Figure 6B seems to correspond to mAb 4624. It was shown, that these tested antibodies have not been efficacious in the treatment of *S. aureus* infections (see e.g. for the antibodies mAb 4497 and mAb 7578/4624, the passages on page 110 page 129, page 131/132, page 136/137 Figure 8B; Figure 7B; Figure 20).

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

International application No.

PCT/US2014/040324

Thus, given the fact that D1 already gives both a clear motivation and instructions to generate *S. aureus* anti-WTA antibodies, and given the fact that the anti-WTA antibodies, as far as tested, did not show any effect in the treatment of *S. aureus* infections, no inventive step can be acknowledged for the antibodies of claims 1-48. In the light of the prior art at hand, in particular D1, the provision of anti-WTA antibodies which do not show any unexpected properties comes within the scope of the skilled person without the exercise of any inventive activity.

- 4.2.1 In response to this objection, the Applicant argues that in paragraph [012] of D1 reference is made to a prior art document, namely Takeda et al, which teaches against the utility of anti-teichoic acid antibodies (see paragraph [012]). Moreover, D1 only discloses a prophetic example (in Example 5) of how to make antibodies that bind WTA. The Applicant concludes that it is doubtful that D1 provides any further motivation to generate anti-WTA antibodies, because D1 discloses neither any polyclonal nor human anti-WTA antibodies specific to the alpha- or beta forms of WTA and effective in the treatment of *S. aureus* infections.

The Applicant submits that in contrast to D1, the present application discloses the generation of specific anti-WTA alpha and anti-WTA beta antibodies and also discloses that these antibodies could also be successfully conjugated to antibiotics to form AACs which were then shown to be efficacious in reducing Staphylococcal counts and infection *in vitro* and *in vivo*.

- 4.2.2 It is still considered that D1 gives both motivation and instructions to generate *S. aureus* anti-WTA antibodies. D1 summarizes on page 5 the prior art and concludes that (from the prior art) the role of antibodies against *S. aureus* has not been clear "and that there is a need in the art for polyclonal and monoclonal antibodies" (emphasize added by the Applicants of D1). In addition, it is noted again that the naked anti-WTA antibodies, as far as tested, did not show any effect in the treatment of *S. aureus* infections. The present claims encompass antibodies for which no efficacy in the treatment of *S. aureus*, has been shown.

INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)

International application No.

PCT/US2014/040324

Therefore, no inventive step can be acknowledged for the antibodies of claims 1-48.

- 4.2.3 In addition, it is noted that the provision of only **one** of the two immunoglobulin chains or variable regions thereof without the provision of the other immunoglobulin chain or variant region thereof is regarded as an obvious selection of a polypeptide without any assigned function or apparent surprising technical effect because such a polypeptide would not solve any technical problem based on which a possible inventive step argument could be based. In fact, the provision of such a polypeptide would even not allow the specific binding of any antigen. The same view applies to claims relating to nucleic acids encoding only one immunoglobulin chain or variable regions thereof, to antibody variants wherein the immunoglobulin chain has 95% identity to a specific sequence or claims, e.g. claim 31, which do not characterise the antibodies by specific V_H and V_L pairs.
- 4.3 Claims 49-90, and 97-107 relate antibody-antibiotic conjugates comprising any of the antibodies of claims 1 to 48 are covalently attached to a specific antibiotic moiety methods for to produce said conjugates and pharmaceutical compositions and kits comprising said conjugates. Claim 96 relates to a method for treating bacterial infection based on the administration of a antibody-antibiotic conjugate without limiting the antibody to any of the antibodies of claims 1-48.

Either of the documents D3 or D4 discloses antibody-antibiotic conjugates comprising peptide linkers. In particular, D3 discloses antibody-drug conjugates comprising the antibiotic rifampin as the drug moiety of the conjugates (see above).

Taking D1 as the closest state of the art, the technical problem to be solved may be seen as "improving the selectivity and efficiency of an anti-WTA antibody". By combining the teachings of D1 and D3, the skilled person would arrive at the presently claimed conjugates without exercising any inventive activity.

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

International application No.

PCT/US2014/040324

Therefore, no inventive step can be acknowledged for the subject-matter of present claims 49-58, 60-71, 74-90, and 96-107. The same applies to claims 59, 72 and 73 which refer to any of the antibody-antibiotic conjugates of the previous claims and further defines specific cleavable peptide sequences. Here, the claims are not limited to a particular antibody-antibiotic conjugate which as been shown effective in the treatment of *S. aureus* infections. Therefore, the subject-matter of claims 59, 72 and 73 does also not involve an inventive step.

The same applies also to claims 56 to 58 wherein it is further specified that the linker is a Staphopain B cleavable linker or a *S. aureus* endopeptidase cleavable linker. Furthermore, as technical features of such linkers are not recited in the claims and in the application only limited number of such linkers have been disclosed also no inventive step can be acknowledged for these claims in view of D1 and D3.

4.4 Remarks on unity of invention

It should be noted that in principle claims which are not limited to any of the specific anti-WTA antibodies of claims 1 to 48 or claims which do not refer to anti-WTA antibodies at all lack unity of invention a priori. Although for the sake of efficiency at the present stage a non-unity objection will not be explicitly raised, such an objection may, however, be expected during national phase examination.

Re Item VI

Certain documents cited

D9 WO 2013/168965 A2 (MOGAM BIOTECH RES INST [KR];
PUSAN NAT UNIV IND COOP FOUND [KR]) 14 November 2013
(2013-11-14)

The intermediate D9, cited in the International Search Report as P-document, has been published prior to the international filing date but later than the priority date claimed. Under the PCT, novelty is only considered in respect of documents before the priority date and therefore no comments will be made regarding D9 in preliminary examination. The document has been included here for information, and may be relevant during national phase examination.

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

International application No.

PCT/US2014/040324

Re Item VIII

Certain observations on the international application

In several claims, e.g. claims 1 or 2 the claimed antibodies have been designated by arbitrary laboratory names which do not have a well-recognized meaning in the art. The SEQ ID NOs. of their respective CDR sequences have been placed in parentheses. However, features which are put between parentheses cannot be construed as limiting or defining the subject-matter of the claim. This means that the subject-matter of these claims is unclear.

Designations like GSK-2140944 or CG-400549 do have a well-recognized meaning in the art and leaves the reader in doubt as to the meaning of the technical feature to which it refers, thereby rendering the definition of the subject-matter of claims referring to it unclear (e.g. claim 106; Art. 6 PCT). Even if this designation may relate to a registered trade mark it is still an arbitrary designation, which is unclear; structural parameters should be provided instead in order to clearly defined the claimed subject-matter.

The term "rifamycin-type" or "rifalazil-type" antibiotic does not have a well-recognized meaning in the art and leaves the reader in doubt as to the meaning of the technical feature to which it refers, thereby rendering the definition of the subject-matter of the claims referring to it unclear. The same view applies to claim 105 wherein the antibiotics have been characterized by reference to chemicals from general structural classes. It is also noted that not for all antibiotics falling under the claimed scope any effect on *S. aureus* growth inhibition has been shown.

Claims referring to the "stretcher" or "Str" unit and to the "spacer" or "Y" unit without further specifying these units also lack clarity.

It appears that the CDR sequences of the antibodies of part (a) and (b) of claim 14 are identical.