

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
31 mars 2005 (31.03.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2005/028513 A3

- (51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07K 16/24, A61P
35/00, 37/06, 37/08, 29/00 // C12N 5/12
- (21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2004/050436
- (22) Date de dépôt international :
15 septembre 2004 (15.09.2004)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :
0350543 16 septembre 2003 (16.09.2003) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : NEO-
VACS [FR/FR]; 59 avenue Victor Hugo, F-75016 Paris
(FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BIZZINI,
Bernard [FR/FR]; 65 rue du Roc, F-81000 Albi (FR). LE
BUANEC, Hélène [FR/FR]; 29 rue Poliveau, F-75005
Paris (FR). ZAGURY, Daniel [FR/FR]; 1 avenue Frédéric
Le play, F-75007 Paris (FR).
- (74) Mandataires : CATHERINE, Alain etc.; c/o Cabinet
Harle et Phelip, 7 rue de Madrid, F-75008 Paris (FR).
- (81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Publiée :
— avec rapport de recherche internationale
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues
- (88) Date de publication du rapport de recherche
internationale: 21 juillet 2005
- En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: HIGH-YIELD METHOD FOR THE PRODUCTION OF HUMAN ANTIBODIES BLOCKING THE BIOLOGICAL
ACTIVITY OF A HUMAN CYTOKINE

(54) Titre : PROCEDE A HAUT RENDEMENT POUR L'OBTENTION D'ANTICORPS HUMAINS NEUTRALISANT L'AC-
TIVITE BIOLOGIQUE D'UNE CYTOKINE HUMAINE

(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical composition comprising an active principal of natural human antibodies
of the isotype IgG, blocking the activity of a human cytokine selected from VEGF, IFN α , IL-4, TNF α and TGF β , said antibody
blocking at least 50 % of the maximum biological activity induced by a quantity ranging from 0.006 ng to 0.05 ng of said cytokine
<i>in vitro</i>.

(57) Abrégé : L'invention concerne une composition pharmaceutique comprenant, à titre de principe actif, des anticorps naturels
humains d'isotype IgG, neutralisant l'activité d'une cytokine humaine choisie parmi le VEGF, l'IFN α l'IL-4, le TNF α , et le TGF β ,
lesdits anticorps neutralisants inhibant au moins 50 % du maximum d'activité biologique induite par une quantité allant de 0,006 ng
à 0,05 ng de ladite cytokine *in vitro*.

WO 2005/028513 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter national Application No
PCT/FR2004/050436

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ZAGURY D ET AL: "Toward a new generation of vaccines: The anti-cytokine therapeutic vaccines" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE. WASHINGTON, US, vol. 98, no. 14, 3 July 2001 (2001-07-03), pages 8024-8029, XP002186083 ISSN: 0027-8424 See paragraphs : "natural anti-cytokine abs", Third sentence; and "vaccination procedures" -----	1-8, 10-17
P, X	FR 2 838 444 A (NEOVACS) 17 October 2003 (2003-10-17) the whole document -----	12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR2004/050436

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

- 2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

see supplemental sheet PCT/ISA/210

- 3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- 1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

- 2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

- 3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

- 4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 - No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box II.2

Claims 1 to 7 relate to a product defined by reference to a desirable attribute or property, namely the ability of the antibody to inhibit at least 50% of the maximum biological activity induced by a cytokine *in vitro*. The claims cover all products that exhibit this attribute or property, and yet only very few such products are supported in accordance with PCT Article 6 and/or disclosed in accordance with PCT Article 5. In the present case the claims are so lacking in support and the disclosure in the application is so inadequate that it is not possible to carry out a meaningful search covering the full scope of the claims. Irrespective of this, the claims also lack clarity because they attempt to define the product in terms of the result which is to be achieved. This lack of clarity too is such that it is impossible to carry out a meaningful search covering the full scope of the claims. The search was therefore only carried out in respect of the parts of the claims that appear to be clear, supported and adequately disclosed, namely the first part of claim 1 with the exception of the part referred to above.

Claims 8 to 12 relate to a method defined by reference to a desirable attribute or property, namely point (ii) in claim 8 ("proteinic carrier molecules in which at least 40% of the proteins..."). The claims cover all products that exhibit this attribute or property, and yet only very few such products are supported in accordance with PCT Article 6 and/or disclosed in accordance with PCT Article 5. In the present case the claims are so lacking in support and the disclosure in the application is so inadequate that it is not possible to carry out a meaningful search covering the full scope of the claims. Irrespective of this, the claims also lack clarity because they attempt to define the product in terms of the result which is to be achieved. This lack of clarity too is such that it is impossible to carry out a meaningful search covering the full scope of the claims. The search was therefore only carried out in respect of the parts of the claims that appear to be clear, supported and adequately disclosed, namely a stable immunogenic product comprising immunogenic proteinic heterocomplexes composed of associations between (i) antigenic protein molecules selected from among VEGF, IFN α , IL-4, TNF α and TGF β , and (ii) proteinic carrier molecules joined to the antigenic proteins by a covalent bond.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). The applicant is advised that it is not normally the policy of the EPO in its capacity as International Preliminary Examining Authority to carry out a preliminary examination for subject matter that has not been searched. This applies whether or not the claims were amended after receipt of the search report or in the course of the procedure under PCT Chapter II. The applicant is reminded that if the application proceeds to the regional phase before the EPO an additional search may be carried out in the course of the examination (cf. EPO Guidelines, Part C, VI, 8.5) on the condition that the problems that led to the declaration under PCT Article 17(2) have been resolved.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/FR2004/050436

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2838444	A	17-10-2003	FR 2838444 A1	17-10-2003
			AU 2003260031 A1	20-10-2003
			CA 2480996 A1	16-10-2003
			EP 1492814 A2	05-01-2005
			WO 03084979 A2	16-10-2003

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem: Internationale No
PCT/FR2004/050436

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE		
CIB 7	C07K16/24 //C12N5/12	A61P35/00 A61P37/06 A61P37/08 A61P29/00
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 C07K A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	ZAGURY ET AL.: "Anti-IFNalpha immunization raises the IFNalpha-neutralizing capacity of serum - an adjuvant to retroviral tritherapy" BIOMED. AND PHARMACOTHER, vol. 53, 1999, pages 90-92, XP002277611 Paris Introduction, Material and methods, et plus specifiquement le paragraphe "IFNalpha neutralizing capacity" Results ----- -/--	1, 3-12, 14
<input checked="" type="checkbox"/>	Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents	<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe
° Catégories spéciales de documents cités:		
<p>*A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>*E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>*L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>*O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>*P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p>		<p>*T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>*X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>*Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>*Z* document qui fait partie de la même famille de brevets</p>
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
11 avril 2005		17/05/2005
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Vadot, P

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem: Internationale No
PCT/FR2004/050436

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>ZAGURY D ET AL: "Toward a new generation of vaccines: The anti-cytokine therapeutic vaccines" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE. WASHINGTON, US, vol. 98, no. 14, 3 juillet 2001 (2001-07-03), pages 8024-8029, XP002186083 ISSN: 0027-8424 See paragraphs : "natural anti-cytokine abs", Third sentence; and "vaccination procedures"</p>	<p>1-8, 10-17</p>
P, X	<p>FR 2 838 444 A (NEOVACS) 17 octobre 2003 (2003-10-17) le document en entier</p>	<p>12</p>

Cadre II Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 2 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. Les revendications n^{os} se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:

2. Les revendications n^{os} se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
voir FEUILLE ANNEXÉE PCT/ISA/210

3. Les revendications n^{os} sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre III Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 3 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.

2. Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.

3. Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n^{os}

4. Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n^{os}

Remarque quant à la réserve

- Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre II.2

Les revendications 1-7 présentes ont trait à un produit défini en faisant référence à une caractéristique ou propriété souhaitable, à savoir que l'anticorps inhibe au moins 50% du maximum d'activité biologique induite par une cytokine in vitro.

Les revendications couvrent tous les produits présentant cette caractéristique ou propriété, alors que la demande ne fournit un fondement au sens de l'Article 6 PCT et/ou un exposé au sens de l'Article 5 PCT que pour un nombre très limité de tels produits. Dans le cas présent, les revendications manquent de fondement et la demande manque d'exposé à un point tel qu'une recherche significative sur tout le spectre couvert par les revendications est impossible. Indépendamment des raisons évoquées ci-dessus, les revendications manquent aussi de clarté. En effet, on a cherché à définir le produit au moyen du résultat à atteindre. Ce manque de clarté est, dans le cas présent, de nouveau tel qu'une recherche significative sur tout le spectre couvert par les revendications est impossible. En conséquence, la recherche n'a été effectuée que pour les parties des revendications dont l'objet apparaît être clair, fondé et suffisamment exposé, à savoir la première partie de la revendication 1 à l'exclusion de la partie ci-dessus citée.

Les revendications 8-12 présentes ont trait à une méthode défini en faisant référence à une caractéristique ou propriété souhaitable, à savoir: point (ii) revendication 8 "des molécules protéiques porteuses, dans lesquels moins de 40 pour cent des protéines".

Les revendications couvrent tous les produits présentant cette caractéristique ou propriété, alors que la demande ne fournit un fondement au sens de l'Article 6 PCT et/ou un exposé au sens de l'Article 5 PCT que pour un nombre très limité de tels produits. Dans le cas présent, les revendications manquent de fondement et la demande manque d'exposé à un point tel qu'une recherche significative sur tout le spectre couvert par les revendications est impossible. Indépendamment des raisons évoquées ci-dessus, les revendications manquent aussi de clarté. En effet, on a cherché à définir le produit au moyen du résultat à atteindre. Ce manque de clarté est, dans le cas présent, de nouveau tel qu'une recherche significative sur tout le spectre couvert par les revendications est impossible. En conséquence, la recherche n'a été effectuée que pour les parties des revendications dont l'objet apparaît être clair, fondé et suffisamment exposé, à savoir un produit immunogène stable comprenant des hétérocomplexes immunogènes protéiques constitués d'associations entre (i) des molécules de protéines antigéniques, choisies parmi VEGF, l'IFNalpha, l'IL-4, le TNFalpha, et le TGFbeta et (ii) des molécules protéiques porteuses liées aux protéines antigéniques par une liaison covalente.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II. Si la demande devait être poursuivie dans la phase régionale devant l'OEB, il est rappelé au déposant qu'une recherche pourrait être effectuée durant la procédure d'examen devant l'OEB (voir Directive OEB C-VI, 8.5) à condition que les problèmes ayant conduit à la déclaration conformément à l'Article 17(2) PCT aient été résolus.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem Internationale No
PCT/FR2004/050436

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2838444	A	17-10-2003	FR 2838444 A1	17-10-2003
			AU 2003260031 A1	20-10-2003
			CA 2480996 A1	16-10-2003
			EP 1492814 A2	05-01-2005
			WO 03084979 A2	16-10-2003
