

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
31. Januar 2002 (31.01.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/08291 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07K 16/46,
A61K 39/395, A61P 35/00, 37/00

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: JUNG, Gundram [DE/DE]; Schwabstrasse 30,
72108 Rottenburg-Wendelsheim (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/08147

(74) Anwälte: OTTEN, Hajo usw.; White, Weller & Partner,
Postfach 105462, 70047 Stuttgart (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
14. Juli 2001 (14.07.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

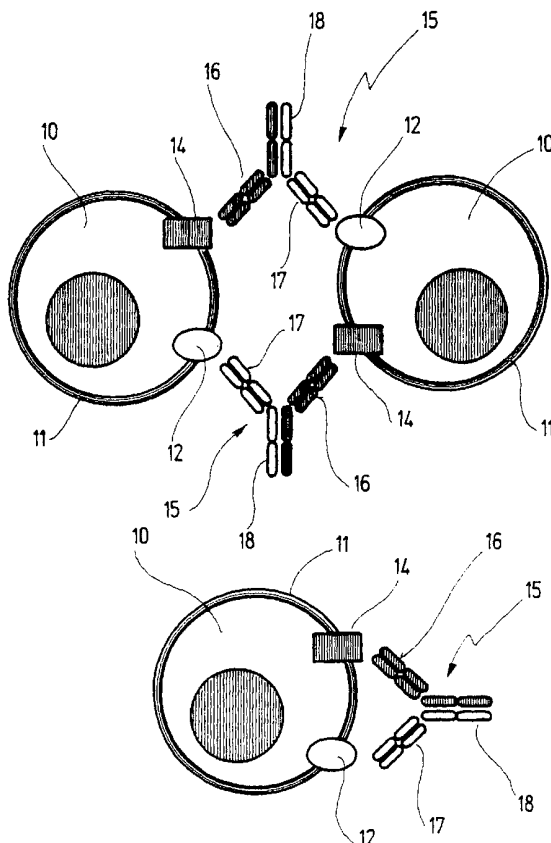
(30) Angaben zur Priorität:
100 34 607.3 20. Juli 2000 (20.07.2000) DE

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, 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, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: MULTI-SPECIFIC REAGENT FOR SELECTIVE STIMULATION OF CELL SURFACE RECEPTORS

(54) Bezeichnung: MULTISPEZIFISCHES REAGENZ ZUR SELEKTIVEN STIMULIERUNG VON ZELLOBERFLÄCHEN-
REZEPTOREN



(57) Abstract: The invention relates to a multi-specific reagent (15) comprising at least one first binding site (17) for a cell surface receptor (12) which requires a multimer ligand bond for the stimulation thereof. The reagent (15) comprises a second binding site (16) for a target antigen (14) which is expressed on the same cell (10) as the cell surface receptor (12).

(57) Zusammenfassung: Ein multispezifisches Reagenz (15) weist zumindest eine erste Bindungsstelle (17) für einen Zelloberflächenrezeptor (12) auf, der zu seiner Stimulierung einer multimeren Ligandenbindung bedarf. Das Reagenz (15) weist eine zweite Bindungsstelle (16) für ein Targetantigen (14), das auf derselben Zelle (10) exprimiert ist wie der Zelloberflächenrezeptor (12).

WO 02/08291 A3



(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts:**

20. Juni 2002

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/08147

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07K16/46 A61K39/395 A61P35/00 A61P37/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

BIOSIS, EMBASE, WPI Data, PAJ, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 48527 A (GENENTECH, INC.) 30 September 1999 (1999-09-30) examples claims	1-8,11, 12
X	--- F. EMMRICH ET AL.: "Selective stimulation of human T lymphocyte subsets by heteroconjugates of antibodies to the T cell receptor and to subset-specific differentiation antigens." EUROPEAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 18, no. 4, April 1988 (1988-04), pages 645-648, XP001053418 Weinheim, Germany cited in the application the whole document --- -/--	1-3,5,6, 11,12



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 February 2002

Date of mailing of the international search report

20/02/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Nooij, F

II INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/08147

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 010 902 A (LEDBETTER ET AL.) 4 January 2000 (2000-01-04) examples claims ---	1-3,5,6, 11,12
X	EP 0 336 379 A (ONCOGEN LTD.) 11 October 1989 (1989-10-11) examples claims ---	1-3,5,6, 11,12
A	A. ASHKENAZI ET AL.: "Safety and antitumor activity of recombinant soluble Apo2 ligand." THE JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, vol. 104, no. 2, July 1999 (1999-07), pages 155-162, XP000973369 New York, NY, USA page 157, right-hand column, line 16 -page 158, left-hand column, line 12 ---	1-12
A	T. GRIFFITH ET AL.: "Functional analysis of TRAIL receptors using monoclonal antibodies." THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 162, 1 March 1999 (1999-03-01), pages 2597-2605, XP000918935 Baltimore, MD, USA cited in the application page 2600, left-hand column, line 1 -right-hand column, line 5 ---	1-12
A	J. DHEIN ET AL.: "Induction of apoptosis by monoclonal antibody anti-Apo-1 class switch variants is dependent on cross-linking of Apo-1 cell surface antigens." THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 149, no. 10, 15 November 1992 (1992-11-15), pages 3166-3173, XP002024490 Baltimore, MD, USA cited in the application abstract ---	1-12
A	WO 00 29431 A (TANOX, INC.) 25 May 2000 (2000-05-25) example V claims -----	1-12

ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210

Continuation of box I.1

Although Claims Nos. 6-10 and 12 (all partly, as long as an in vivo method is being described) relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound or composition.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/08147

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9948527	A	30-09-1999	AU 3365999 A EP 1064027 A1 WO 9948527 A1	18-10-1999 03-01-2001 30-09-1999
US 6010902	A	04-01-2000	AT 133866 T AU 629204 B2 AU 3242389 A CN 1036988 A ,B DD 297769 A5 DD 295312 A5 DD 295398 A5 DE 68925593 D1 DE 68925593 T2 DK 159489 A EP 0336379 A2 ES 2083960 T3 FI 891528 A GR 3019224 T3 HU 51338 A2 IE 72187 B1 IL 89823 A JP 1304356 A JP 2613106 B2 NO 178699 B NZ 228560 A PT 90195 A ,B YU 68589 A1 KR 205833 B1 ZA 8902448 A	15-02-1996 01-10-1992 05-10-1989 08-11-1989 23-01-1992 31-10-1991 31-10-1991 21-03-1996 13-06-1996 05-10-1989 11-10-1989 01-05-1996 05-10-1989 30-06-1996 28-04-1990 26-03-1997 31-07-1994 07-12-1989 21-05-1997 05-02-1996 25-10-1991 10-11-1989 31-10-1991 01-07-1999 27-12-1989
EP 336379	A	11-10-1989	AT 133866 T AU 629204 B2 AU 3242389 A CN 1036988 A ,B DE 68925593 D1 DE 68925593 T2 DK 159489 A EP 0336379 A2 ES 2083960 T3 FI 891528 A GR 3019224 T3 HU 51338 A2 IE 72187 B1 IL 89823 A JP 1304356 A JP 2613106 B2 KR 205833 B1 NO 178699 B NZ 228560 A PT 90195 A ,B US 6010902 A YU 68589 A1 ZA 8902448 A DD 297769 A5 DD 295312 A5 DD 295398 A5	15-02-1996 01-10-1992 05-10-1989 08-11-1989 21-03-1996 13-06-1996 05-10-1989 11-10-1989 01-05-1996 05-10-1989 30-06-1996 28-04-1990 26-03-1997 31-07-1994 07-12-1989 21-05-1997 01-07-1999 05-02-1996 25-10-1991 10-11-1989 04-01-2000 31-10-1991 27-12-1989 23-01-1992 31-10-1991 31-10-1991
WO 0029431	A	25-05-2000	AU 1727500 A	05-06-2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/08147

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0029431 A		WO 0029431 A1	25-05-2000
		US 2001053770 A1	20-12-2001

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/08147

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07K16/46 A61K39/395 A61P35/00 A61P37/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

BIOSIS, EMBASE, WPI Data, PAJ, EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99 48527 A (GENENTECH, INC.) 30. September 1999 (1999-09-30) Beispiele Ansprüche	1-8, 11, 12
X	--- F. EMMRICH ET AL.: "Selective stimulation of human T lymphocyte subsets by heteroconjugates of antibodies to the T cell receptor and to subset-specific differentiation antigens." EUROPEAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY, Bd. 18, Nr. 4, April 1988 (1988-04), Seiten 645-648, XP001053418 Weinheim, Germany in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument --- -/--	1-3, 5, 6, 11, 12



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. Februar 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

20/02/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Nooij, F

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 6 010 902 A (LEDBETTER ET AL.) 4. Januar 2000 (2000-01-04) Beispiele Ansprüche ----	1-3,5,6, 11,12
X	EP 0 336 379 A (ONCOGEN LTD.) 11. Oktober 1989 (1989-10-11) Beispiele Ansprüche ----	1-3,5,6, 11,12
A	A. ASHKENAZI ET AL.: "Safety and antitumor activity of recombinant soluble Apo2 ligand." THE JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, Bd. 104, Nr. 2, Juli 1999 (1999-07), Seiten 155-162, XP000973369 New York, NY, USA Seite 157, rechte Spalte, Zeile 16 -Seite 158, linke Spalte, Zeile 12 ----	1-12
A	T. GRIFFITH ET AL.: "Functional analysis of TRAIL receptors using monoclonal antibodies." THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, Bd. 162, 1. März 1999 (1999-03-01), Seiten 2597-2605, XP000918935 Baltimore, MD, VSA in der Anmeldung erwähnt Seite 2600, linke Spalte, Zeile 1 -rechte Spalte, Zeile 5 ----	1-12
A	J. DHEIN ET AL.: "Induction of apoptosis by monoclonal antibody anti-Apo-1 class switch variants is dependent on cross-linking of Apo-1 cell surface antigens." THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, Bd. 149, Nr. 10, 15. November 1992 (1992-11-15), Seiten 3166-3173, XP002024490 Baltimore, MD, VSA in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung ----	1-12
A	WO 00 29431 A (TANOX, INC.) 25. Mai 2000 (2000-05-25) Beispiel V Ansprüche -----	1-12

WEITERE ANGABEN**PCT/ISA/ 210**

Fortsetzung von Feld I.1

Obwohl die Ansprüche 6-10 und 12 (alle teilweise, so weit es sich handelt um einem in vivo Verfahren) sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/08147

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9948527 A	30-09-1999	AU 3365999 A EP 1064027 A1 WO 9948527 A1	18-10-1999 03-01-2001 30-09-1999
US 6010902 A	04-01-2000	AT 133866 T AU 629204 B2 AU 3242389 A CN 1036988 A ,B DD 297769 A5 DD 295312 A5 DD 295398 A5 DE 68925593 D1 DE 68925593 T2 DK 159489 A EP 0336379 A2 ES 2083960 T3 FI 891528 A GR 3019224 T3 HU 51338 A2 IE 72187 B1 IL 89823 A JP 1304356 A JP 2613106 B2 NO 178699 B NZ 228560 A PT 90195 A ,B YU 68589 A1 KR 205833 B1 ZA 8902448 A	15-02-1996 01-10-1992 05-10-1989 08-11-1989 23-01-1992 31-10-1991 31-10-1991 21-03-1996 13-06-1996 05-10-1989 11-10-1989 01-05-1996 05-10-1989 30-06-1996 28-04-1990 26-03-1997 31-07-1994 07-12-1989 21-05-1997 05-02-1996 25-10-1991 10-11-1989 31-10-1991 01-07-1999 27-12-1989
EP 336379 A	11-10-1989	AT 133866 T AU 629204 B2 AU 3242389 A CN 1036988 A ,B DE 68925593 D1 DE 68925593 T2 DK 159489 A EP 0336379 A2 ES 2083960 T3 FI 891528 A GR 3019224 T3 HU 51338 A2 IE 72187 B1 IL 89823 A JP 1304356 A JP 2613106 B2 KR 205833 B1 NO 178699 B NZ 228560 A PT 90195 A ,B US 6010902 A YU 68589 A1 ZA 8902448 A DD 297769 A5 DD 295312 A5 DD 295398 A5	15-02-1996 01-10-1992 05-10-1989 08-11-1989 21-03-1996 13-06-1996 05-10-1989 11-10-1989 01-05-1996 05-10-1989 30-06-1996 28-04-1990 26-03-1997 31-07-1994 07-12-1989 21-05-1997 01-07-1999 05-02-1996 25-10-1991 10-11-1989 04-01-2000 31-10-1991 27-12-1989 23-01-1992 31-10-1991 31-10-1991
WO 0029431 A	25-05-2000	AU 1727500 A	05-06-2000

INTERNATIONAL 3 RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/08147

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0029431 A		WO 0029431 A1	25-05-2000
		US 2001053770 A1	20-12-2001