



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

04-57552

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO

COMPUESTO FARMACEUTICO QUE CONTIENE aFcyR IIb ó aFcyR III

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

MAX-PLANCK-GESellschaft ZUR FORDERUNG DER WISSENSCHAFTEN E.V.

DOMICILIO

Munchen, República Federal de Alemania

74. APODERADO

EMILIO FERRERO
CODIGO 1072

22. BOGOTA, D.C.,

CS

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 04057552 00000000

Folios: 62 ón

Fecha (RUB): 2004-05-18 17:02:19

Trámite : 811 PCT-PATENT 378 FASE NDCI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE**PCT****ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

**S LICITANTE
(71)****Nombre: MAX- PLANCK- GESELLSCHAFT
ZUR FÖRDERUNG DER
WISSENSCHAFTEN E.V.**sociedad constituida y existente bajo las
leyes de la República Federal de AlemaniaDirección: Hofgartenstrasse 8,
80539 München,
República Federal de AlemaniaDomicilio: München,
República Federal de Alemania**IDENTIFICACION**

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número: _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO****Nombre: EMILIO FERRERO**

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 38 11

Fax:: 217 92 11

E-mail: clientes@camyp.com.

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número: 438.019 T.P. 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)****1. Robert HUBER**
Schlesierstrasse 13,
82110 Germering,
República Federal de Alemania**3. Uwe JACOB**
Guldeinstrasse 42,
80339 München,
República Federal de Alemania**2. Peter SONDERMANN**
Margaretenstrasse 54a,
82152 Krailing,
República Federal de Alemania

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP02/13080Fecha: 21 de noviembre de 2002Publicación Interacional No. WO 03/043848 A3Fecha: 30 de mayo de 2003

6

Título (54)**COMPUESTO FARMACÉUTICO QUE CONTIENE sFcyR IIb ó sFcyR III**

7

Clasificación Internacional (51) A61K 38/17

8	Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	SI ☒ NO ☐	DE _____	22 de noviembre de 2001	101 57 290.5

9 Comprobante de pago No.: 04-47,573 Fecha: 15 de junio de 2004

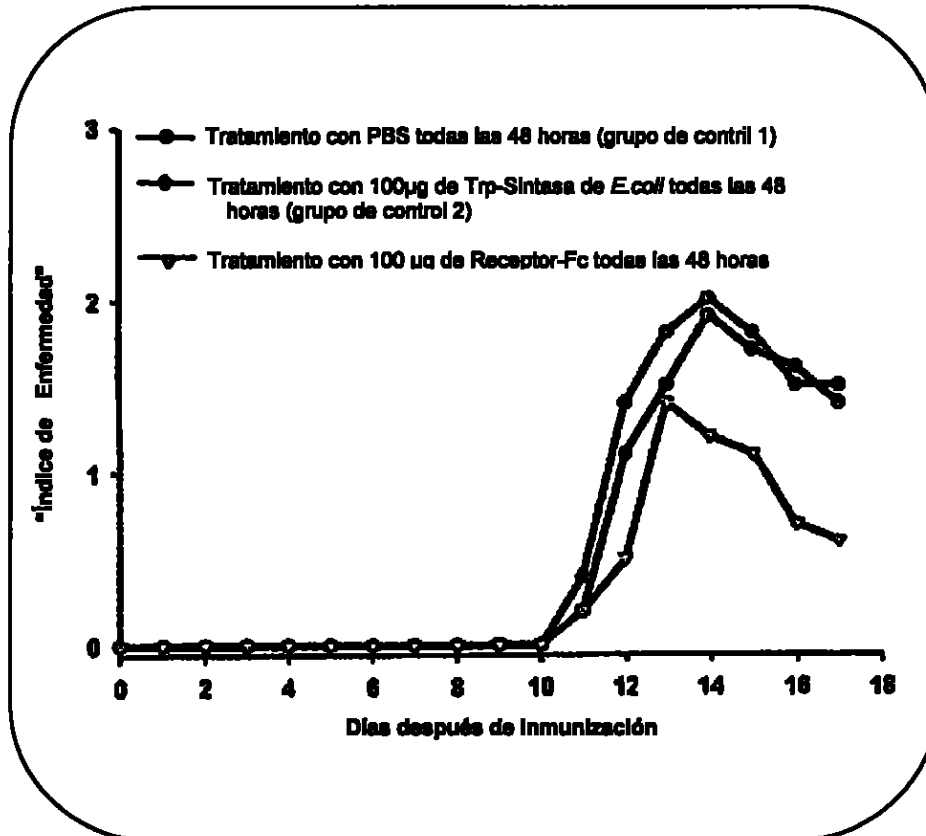
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 422.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: Forma PCT/IB/306, mediante la cual la Oficina Internacional de la OMPI notifica el retiro de la compañía SUPREMOL GMBH como solicitante de la presente solicitud de patente.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA:


C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DLM

(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
30. Mai 2003 (30.05.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2003/043648 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 38/17,
A61P 37/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2002/013080

(22) Internationales Anmeldedatum:
21. November 2002 (21.11.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 57 290.5 22. November 2001 (22.11.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR
FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN E.V.
[DE/DE]; Hofgartenstrasse 8, 80539 München (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HUBER, Robert

[DE/DE]; Schlesierstrasse 13, 82110 Germering (DE).
SONDERMANN, Peter [DE/DE]; Margaretenstrasse
54a, 82152 Krailling (DE). JACOB, Uwe [DE/DE];
Guldeinstrasse 42, 80339 München (DE).

(74) Anwälte: WEICKMANN & WEICKMANN nsw.; Post-
fach 860 820, 81635 München (DE).

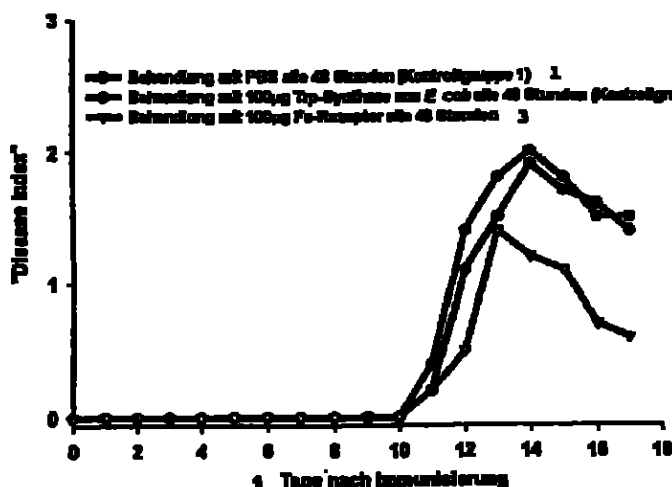
(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SPCYR IIB OR SPCYR III FOR THE TREATMENT OF AUTO-IMMUNE DISEASES

(54) Bezeichnung: SPCYR IIB ODER SPCYR III FÜR DIE BEHANDLUNG VON AUTOIMMUNKRANKHEITEN



1. TREATMENT WITH PBS EVERY 48 HOURS (CONTROL GROUP 1)
2. TREATMENT WITH 100µg OF Tsp SYNTHASE OF E. coli EVERY 48 HOURS (CONTROL GROUP 2)
3. TREATMENT WITH 100µg OF Fc RECEPTOR EVERY 48 HOURS
4. DAYS AFTER IMMUNISATION

(57) Abstract: The invention relates to pharmaceutical compositions containing one of the receptors FcγR IIB or FcγR III in a recombinant-produced, soluble form, and to the use of the same for the treatment of diseases or conditions which are caused by exuberant immunoreactions and the pathologically increased formation of antibodies, especially auto-antibodies. Said pharmaceutical compositions are especially useful in the fields of multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2003/043648 A3



TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(58) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts

8. Januar 2004

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

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.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen, welche einen der Rezeptoren FcγR IIb oder FcγR III in rekombinant hergestellter, löslicher Form enthalten und deren Verwendung zur Behandlung von Krankheiten oder Zuständen, welche durch überschießende Immunreaktionen und krankhaft vermehrte Bildung von Antikörpern, insbesondere Autoantikörpern, verursacht sind. Besonders wichtig erscheinen die Anwendungsgebiete Multiple Sklerose, Systemischer Lupus erythematosus und Rheumatoide Arthritis.

Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend sFcγR IIb oder sFcγR III**Beschreibung**

5 Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen, welche einen der Rezeptoren FcγR IIb oder FcγR III in rekombinant hergestellter löslicher Form enthalten.

10 Fc-Rezeptoren (FcRs) spielen eine wichtige Rolle bei Abwehrreaktionen des Immunsystems. Nachdem Pathogene Zugang zum Blutkreislauf gefunden haben, werden sie von Immunglobulinen, den Antikörpern, gebunden. Die daraus entstehenden Immunkomplexe binden aufgrund ihrer Multivalenz mit den Fc-Fragmenten der Antikörper mit hoher Avidität an Fc-Rezeptor präsentierende Phagozyten, welche die Pathogene zerstören und
15 eliminieren. Auch akzessorische Zellen wie natürliche Killerzellen, Eosinophile und Mastzellen tragen auf ihrer Oberfläche Fc-Rezeptoren, die nach der Bindung von Immunkomplexen gespeicherte Mediatoren, wie Wachstumsfaktoren oder Toxine, freisetzen, die die Immunantwort unterstützen.

20 Die Fc-Rezeptoren der akzessorischen Zellen sind daher Signalmoleküle und binden bei der humoralen Immunantwort spezifisch Immunglobuline verschiedener Isotypen. Des Weiteren können Fc-Rezeptoren natürliche Killerzellen dazu aktivieren, Antikörper-behaftete Zielzellen zu zerstören
25 ("Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität", ADCC).

Neben den Pathogen-abwehrenden positiven Effekten von FcRs können allerdings auch überschießende Reaktionen auftreten, die bei gesunden Personen eine unerwünschte Stimulation des Immunsystems bewirken,
30 welche sich insbesondere in Allergien oder Autoimmunerkrankungen äußern. Derartige, gegen körpereigene Substanzen gerichtete Immunreaktionen sind nach wie vor ein großes medizinisches Problem, für

- 2 -

das es zwar Behandlungsansätze gibt, welche jedoch nicht bei jedem Patienten gleich gut wirken.

Auch mit dem Vorliegen erhöhter Konzentrationen von natürlichen
5 Killerzellen (NK-Zellen), welche ebenfalls aufgrund überschießender
Immunreaktionen gebildet werden, gehen medizinische Probleme einher. So
ist beobachtet worden, dass bei schwangeren Frauen mit erhöhtem NK-
Zellspiegel häufig Fehlgeburten vorkommen, da sowohl die Einnistung als
auch das intrauterine Wachstum des Fötus behindert sind. Zur Behandlung
10 von schwangeren Frauen mit erhöhten NK-Zellspiegeln werden bisher
hochdosierte Immunglobuline auf intravenösem Weg verabreicht. Durch
dieses intravenös verabreichte Immunglobulin G (IVIg) sollen NK-Zellen
neutralisiert und die überschießende Immunantwort gedämpft werden.
Auch bei Autoimmunerkrankungen (z.B. Multiple Sklerose) wurden IViG
15 bereits verabreicht. Allerdings verursacht die Verabreichung von IViG in den
notwendigen hohen Dosierungen erhebliche Probleme. Um eine
ausreichende IViG-Konzentration im Serum zu erreichen, müssen große
Mengen dieses Proteins infundiert werden (25 - 150 g), was über ein
relativ großes Volumen geschieht (250 - 1500 ml). Diese große
20 Flüssigkeitsmenge' muss über 2 bis 4 Stunden infundiert werden, eine
schnellerre Verabreichung verstärkt die dabei ohnehin beobachteten
Nebenwirkungen, wie Kopfschmerzen, Fieber, allgemeines Missempfinden
und dgl. Die Verabreichung ist an 1 bis 3 aufeinanderfolgenden Tagen
nötig, diese Behandlung ist jeweils einmal im Monat durchzuführen.

25

Neben dem erheblichen Zeitaufwand und den Nebenwirkungen einer
solchen IViG-Behandlung besteht der weitere Nachteil, dass die Behandlung
sehr teuer ist, die während einer einzigen Schwangerschaft ca. US\$
10.000 kostet. Die Behandlungskosten müssen außerdem in der Regel von
30 der Patientin selbst getragen werden. Die gleichen Nachteile hat eine IViG-
Behandlung mit entsprechender Dosierung bei z.B. Multipler Sklerose oder
anderen neurologischen Erkrankungen (Achiron et al., Neurology (1998),

- 3 -

50(2): 398-402; Dalakas, Ann Intern Med. (1977), 126(9): 721-30; Brannagan et al., Virology (1996), 47(3): 674-7). Die WO 00/32767 beschreibt lösliche Fc-Rezeptoren, welche lediglich aus dem extrazellulären Teil des Rezeptors bestehen und nicht glykosyliert sind. Aufgrund des Fehlens der Transmembrandomäne und des Signalpeptids liegen diese Proteine in löslicher Form und nicht zellgebunden vor. Die dort beschriebenen Fc-Rezeptoren können außerdem rekombinant hergestellt werden und sind zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen vorgeschlagen worden, da sie Antikörper binden können, jedoch keine Effektorwirkung auf andere Komponenten des Immunsystems ausüben. Sie haben dadurch die Fähigkeit, Antikörper im Blutstrom zu neutralisieren, was sich insbesondere auf Autoimmunprozesse dämpfend auswirkt. Die WO 00/32767 beschreibt außerdem die Kristallstruktur bestimmter Fc-Rezeptoren sowie die Möglichkeit der Auffindung von Substanzen, die die Interaktion von IgG mit Fc-Rezeptoren inhibieren, mithilfe von Kristallstrukturen. Die Aufklärung der Kristallstruktur erlaubt es, über das Screening von vorhandenen Datenbanken mithilfe von Computerprogrammen entsprechende Inhibitoren aufzufinden.

Der vorliegenden Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, die Erkenntnisse der WO 00/32767 weiterzuentwickeln und insbesondere für die Indikationen Multiple Sklerose (MS), Systemischer Lupus erythematosus (SLE) und Rheumatoide Arthritis (RA), jedoch auch bei Erkrankungen mit erhöhtem NK-Zellspiegel, Behandlungsmöglichkeiten bereitzustellen, welche Nachteile der bisherigen Behandlungsverfahren vermeiden, leicht anzuwenden und preisgünstig durchzuführen sind.

Diese Aufgabe wurde im Rahmen der vorliegenden Erfindung gelöst durch pharmazeutische Zusammensetzungen in Form von wässrigen Lösungen, welche rekombinant hergestellten, löslichen FcγR IIb oder FcγR III in einer Menge von 40 bis 4000 mg, bevorzugt 100 bis 1000 mg und einer Konzentration von bis zu 50 mg/ml (vorzugsweise z.B. 8 ml pro Injektion)

- 4 -

enthalten. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurde festgestellt, dass die beiden genannten Rezeptoren, welche rekombinant in Prokaryonten hergestellt wurden und daher unglykosyliert sind, also schlechter löslich sein sollten, überraschenderweise dennoch auch mit bekannten Methoden
5 so aufgereinigt werden können, dass eine relativ hohe Konzentration von sFcR in gelöster Form erhalten werden kann. Weiterhin wurde festgestellt, dass diese Rezeptoren bereits in einer relativ geringen Dosierung und insbesondere in der Dosierung von 0,5 mg/kg bis 50 mg/kg Körpergewicht außerordentlich starke Effekte bei der Bekämpfung von überschießenden
10 Immunreaktionen zeigen.

Durch die Erhältlichkeit in hochkonzentrierter löslicher Form wird es ermöglicht, die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung zu injizieren, langwierige Infusionen über die Dauer von mehreren Stunden,
15 wie bei IVIg Behandlungen üblich, können bei Verwendung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung vermieden werden. Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung weist darüber hinaus im Allgemeinen Träger- oder/und Hilfsstoffe auf, welche pharmazeutisch akzeptierbar sind und pharmakologisch die Anwendung der
20 pharmazeutischen Zusammensetzung unterstützen oder erleichtern.

Die pharmazeutische Zusammensetzung enthält bevorzugt den FcγR IIb Rezeptor, welcher mindestens die in SEQ ID NO. 1 angegebene Aminosäuresequenz umfasst bzw. den FcγR III Rezeptor mit der
25 Mindestsequenz, wie sie in SEQ ID NO. 2 angegeben ist. Diese beiden Sequenzen stellen Minimalsequenzen dar, die prinzipiell mit geeigneten Sequenzen der Wildtyp-Proteine an den Termini verlängert werden können. Bevorzugt wird bei Verlängerung der N- oder/und C-Termini der angegebenen Sequenzen keine Mutation in die Konstrukte eingeführt, um
30 einer Antigenizität vorzubeugen. Theoretisch können jedoch auch Mutationen oder Deletionen in die verlängerten Sequenzen eingeführt

werden, solange dadurch nicht unerwünschte Antigenizität hervorgerufen wird.

Beispiele für an den Termini verlängerten Sequenzen mit Anteilen von
5 Signal- oder/und Linkersequenzen, die zwar zum Gen gehören, aber für ein
therapeutisches Protein nicht unbedingt notwendig sind, sind für FcγR IIb
die SEQ ID NO. 3 und für FcγR III die SEQ ID NO. 4.

Der Rezeptor FcγR IIb mit der in SEQ ID NO.1 bzw. 3 gezeigten
10 Aminosäuresequenz hat sich als außerordentlich wirksam bei der
Anwendung bei SLE, MS und RA erwiesen. Abbildung 1 zeigt, dass bei MS
im Vergleich zu Kontrollproben bei Verabreichung von FcγR IIb der
"Disease Index" (ein Wert, der den Grad der Erkrankung wiedergibt und für
den mehrere definierte klinische Parameter zur Einstufung benutzt werden)
15 deutlich niedriger liegt als bei Kontrollen. Bei der Behandlung von Mäusen,
welche Symptome einer Lupuserkrankung aufweisen, konnte ebenfalls bei
Verabreichung von FcγR IIb gemäß vorliegender Erfindung die
Überlebensrate deutlich gesteigert werden im Vergleich zu einer
Kontrollgruppe (Abbildung 2). Auch der Anstieg der Proteinurie, welche als
20 Maß für die Verschlechterung des Zustandes der Mäuse gewertet werden
kann, konnte bei Verabreichung von FcγR IIb deutlich verlangsamt werden
(Abbildung 3). Weitere Beispiele für die Anwendung des löslichen FcγR IIb
sind die Rheumatoide Arthritis (Abbildung 4) sowie Krankheiten, die mit
hoher Immunkomplexlast einhergehen, wie hier am Beispiel der
25 Immunkomplex-induzierten Alveolitis gezeigt (Abbildung 5). Insgesamt kann
FcγR IIb den Verlauf von Krankheiten mit Immunkomplexbeteiligung und
insbesondere von Autoimmunerkrankungen, wie Multiple Sklerose, SLE
oder Rheumatoider Arthritis, eindeutig positiv beeinflussen und dies bereits
bei Verabreichung von äußerst geringen Mengen des löslichen Rezeptors.
30 Es muss daher davon ausgegangen werden, dass ein neuer
Wirkmechanismus aufgefunden wurde, der dadurch erklärt werden könnte,
dass nicht alle Antikörper durch Fc-Rezeptorbindung eliminiert werden,

sondern präferentiell die in Immunkomplexen gebundenen Autoantikörper oder aber durch einen neuen, bisher unbekannten regulatorischen Mechanismus in das Krankheitsgeschehen eingreift.

- 5 Bei Verabreichung von FcγR III sind ebenfalls unerwartet geringere Mengen des Rezeptors nötig, da im Rahmen der vorliegenden Erfindung festgestellt wurde, dass dieser rekombinant hergestellte lösliche FcR überraschenderweise nicht inaktiv, sondern sogar eine 5- bis 10-fach höhere Bindefähigkeit für Antikörper als das natürliche Pendant aufweist.
- 10 Es ist daher wiederum eine äußerst geringe Dosierung des FcR ausreichend, diese geringe Menge kann für beliebige Anwendungen bei überschießenden Immunreaktionen eingesetzt werden. Somit ist die Verwendung von FcγR III insbesondere als Ersatz für die IVIg-Behandlung geeignet, wodurch wiederum die oben bereits genannten Vorteile zum
- 15 Tragen kommen, dass eine einfache Injektion ausreicht, um ausreichende Mengen von FcR zu verabreichen. Im Gegensatz zu IVIg-Präparaten, deren Qualität von Charge zu Charge abhängig vom Spenderpool variiert, da es aus humanem Serum isoliert wird, lassen sich die hier beschriebenen löslichen FcRs in einer konstanten Qualität herstellen. Einen weiteren
- 20 Vorteil stellt gegenüber IVIg die garantierte Abwesenheit von Wachstumsfaktoren bzw. human-pathogenen Krankheitserregern (z.B. HIV, Hepatitis etc.) dar, da die FcRs aus Bakterien gewonnen werden. Da festgestellt wurde, dass die FcRs in einer äußerst geringen Dosierung bereits sehr effektiv sind und diese FcRs auch besonders gut aufgereinigt
- 25 und hochkonzentriert werden können, ist die Verabreichung als Injektionslösung besonders bevorzugt. Meist reicht bereits eine einmalige Verabreichung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung zur erheblichen Verbesserung der Symptomatik und zur Hinauszögerung akuter Schübe der Erkrankungen aus. Eine fortgesetzte
- 30 Anwendung der Injektionen ist aber sicher auch im Rahmen der vorliegenden Erfindung vorteilhaft.

- 7 -

Die Kosten für die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen liegen dabei außerdem sehr niedrig, da die Herstellung durch rekombinante Expression in Prokaryonten einfach ist und zu hochgereinigten und hochkonzentrierten Proteinpräparationen führt.

5 Insofern können die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung zu einem Bruchteil der Kosten hergestellt werden, welche für IVIg-Präparationen veranschlagt werden müssen.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung

10 von erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Behandlung von überschießenden Immunreaktionen, und insbesondere zur Behandlung von Multipler Sklerose, SLE, RA oder Patienten, welche eine erhöhte Zahl von natürlichen Killerzellen im Blutstrom aufweisen.

15 Es ist dabei, wie oben bereits beschrieben, besonders bevorzugt, das erfindungsgemäße Arzneimittel in injizierbarer Form anzuwenden, da es die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung mit ihrer speziellen Dosierung und Konzentration erlaubt, ausreichende Mengen von löslichen Fc-Rezeptoren auch auf diese Weise zu verabreichen. Es ist dabei

20 wiederum besonders bevorzugt, die entsprechenden FcRs der SEQ ID NO. 1 bzw. 2 oder durch Wildtyp-Sequenzen am N- oder/und C-Terminus verlängerte Proteine, insbesondere solche gemäß SEQ ID NO. 3 oder 4, zu verwenden. Die FcRs selbst können gemäß der Beschreibung der WO 00/32767 in Prokaryonten exprimiert sowie danach gereinigt und

25 zurückgefaltet werden. Beide Rezeptoren weisen den Vorteil auf, dass sie hochkonzentrierbar sind, sodass lediglich geringe Volumina nötig sind, um ausreichend wirksame Mengen zu verabreichen. Außerdem wurde im Rahmen der vorliegenden Erfindung, wie oben bereits ausgeführt, festgestellt, dass beide Rezeptoren offensichtlich nicht kompetitiv wirken,

30 sondern ein neuer Wirkungsmechanismus abläuft, der es bedingt, dass bereits bei Verabreichung geringer Mengen der Rezeptoren positive Wirkungen erreicht werden. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen

Zusammensetzungen und ihre Verwendung für die Behandlung von Erkrankungen, welche auf überschießenden Immunreaktionen basieren, sind daher aufgrund ihrer Dosierung und Verabreichbarkeit besonders vorteilhaft und für die fortgesetzte Behandlung auch aufgrund ihrer geringen Herstellungskosten besonders gut geeignet.

Die folgenden Figuren erläutern die Erfindung:

Abb. 1: Krankheitsverlauf von induzierter EAE in DBA/1 Mäusen

Die experimentelle allergische Enzephalomyelitis (EAE) in DBA/1 Mäusen stellt ein Tiermodell für Multiple Sklerose (MS) dar. Die MS-artigen Symptome in diesem Mausstamm (z.B. Lähmungserscheinungen, Läsionen im Gehirn) wird nach Immunisierung mit Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG) beobachtet. Je 10 derart immunisierte DBA/1 Mäuse wurden in 48 stündigem Rhythmus mit PBS (Kontrolle 1), 100µg Trp-Synthase aus E.coli (Kontrolle 2) oder 100µg löslichem Fc-Rezeptor (sFcγRIIb) behandelt. Die Symptome der EAE wurden individuell bewertet und als Gruppendurchschnitt aufgetragen. Der „Disease Index“ (Nach: Abdul-Majid, K. B., Jirholt, J., Stadelmann, C., Stefferl, A., Kjellen, P., Wallstrom, E., Holmdahl, R., Lassmann, H., Olsson, T., Harris, R. A. (2000), Screening of several H-2 congenic mouse strains identified H-2(q) mice as highly susceptible to MOG-induced EAE with minimal adjuvant requirement. *J. Neuroimmunol.* 111: 23-33) wird wie folgt bewertet: 0, keine Zeichen von EAE, 1, Schwanz-Paralyse; 2, Erschlaffung der Hinterbeine; 3, Hinterbeinlähmung; 4, Komplette Lähmung der Vorder- und Hinterbeine; 5, sterbend.

Abb. 2: Überlebensrate von NZBW/F₁ Mäusen

NZBW/F₁ Mäuse stellen ein anerkanntes Tiermodell für die Krankheit Systemischer Lupus Erythematosus (SLE) dar (Theofilopoulos, A. N., Dixon, F. J. (1985), Murine models of systemic lupus erythematosus. *Adv. Immunol.* 37: 269-390). Je 10 NZBW/F₁ Mäuse wurden wöchentlich

entweder mit PBS (Kontrollgruppe) oder 100µg löslich m Fc-Rezeptor (sFcγRIIb) subkutan behandelt. Während von den Fc-Rezeptor behandelten Mäusen auch nach 40 Wochen noch alle Mäuse lebten, waren von der Kontrollgruppe nach diesem Zeitraum 70% verendet.

5

Abb. 3: Kumulative Proteinurie von NZBW/F₁ Mäusen

Die Proteinurie bei erkrankten NZBW/F₁ Mäusen als Folge einer sich entwickelnden Glomerulonephritis ist ein wichtiges Kriterium für die Progression der Krankheit SLE. Von den wie in der Legende zu Abb. 1a beschrieben behandelten Mäusen wurde die Proteinurie (> 0,3 g/l Urin)

10 bestimmt und kumulativ aufgetragen.

Abb. 4: Krankheitsverlauf der Adjuvanz Induzierten Arthritis (AIA) in Mäusen

Die AIA stellt ein anerkanntes Tiermodell für die Rheumatoide Arthritis dar. Die entzündliche Reaktion wird durch Gabe von Antigen in ein Gelenk ausgelöst. Die Behandlung erfolgt wöchentlich mit 100 µg löslichem FcγRIIb intraperitoneal (IP). (Nach: Waksman, B.H., Immune regulation in adjuvant disease and other arthritis models: relevance to pathogenesis of

15 chronic arthritis, 2002, Scand. J. Immunol. 56(1): 12-34; Holmdahl, R., Lorentzen, J.C., Lu, S., Olofsson, P., Wester, L., Holmberg, J. & Pettersson, U., 2001, Arthritis induced in rats with nonimmunogenic adjuvants as models for rheumatoid arthritis, Immunol. Rev. 184: 184-202).

20

25

Abb. 5: IgG vermittelte Immunkomplex (IK)-Induzierte Alveolitis

IK-Alveolitis ist ein anerkanntes Tiermodell für entzündliche Krankheiten, die mit hoher IK-Last einhergehen. Zur Induktion wird Mäusen ein Antigen intraperitoneal (IP) injiziert und ein gegen dieses Antigen gerichteter

30 Antikörper intratracheal (IT) verabreicht. Als Folge davon bilden sich Immunkomplexe in der Lunge, die in entzündlichen Reaktionen resultieren. Ausgewertet wird die Infiltration von Neutrophilen (PMN) und die

Hämorrhagie. Die Reaktion in diesem Tiermodell kann noch verstärkt werden, wenn vorgeformte Immunkomplexe aus Antigen und Antikörper IT appliziert werden. Eine gleichzeitige Gabe von 100 µg FcγR IIb IP unterdrückt die entzündlichen Reaktionen nahezu vollständig. (Nach: Tanoue, M., Yoshizawa, Y., Sato, T., Yano, H., Kimura, Y. & Miyamoto, K., 1993, The role of complement-derived chemotactic factors in lung injury induced by preformed immune complexes. Int. Arch. Allergy Immunol. 101(1): 47-51; Yoshizawa, Y., Tanoue, M., Yano, H., Sato, T., Ohtsuka, M., Hasegawa, S. & Kimura, Y. 1991, Sequential changes in lung injury induced by preformed immune complexes. Clin. Immunol. Immunopathol. 61(3): 376-386).

SEQ ID NO.1 zeigt die bevorzugte minimale Aminosäuresequenz von FcγR IIb, welche an den Termini gegebenenfalls verlängert werden kann.

SEQ ID NO.2 zeigt die bevorzugte minimale Aminosäuresequenz von FcγR III, welche ebenfalls an den Termini verlängert werden kann.

SEQ ID NO.3 und

SEQ ID NO.4 zeigen derartige an den Termini verlängerte Rezeptorsequenzen.

Ansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung in Form einer wässrigen
6 Lösung, dadurch gekennzeichnet, dass sie rekombinant
hergestellten, löslichen FcγR IIb oder FcγR III aus eukaryontischen
oder insbesondere prokaryontischen Expressionssystemen in einer
Menge von 40 bis 4000 mg, vorzugsweise 100 bis 1000 mg und
einer Konzentration von bis zu 50 mg/ml enthält und gegebenenfalls
10 weitere pharmazeutisch annehmbare Hilfs- oder/und Trägerstoffe
umfasst.
2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch
gekennzeichnet, dass sie in Form einer Injektionslösung vorliegt.
15
3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet, dass sie FcγR IIb gemäß SEQ ID NO.1 oder
eine am N- oder/und C-Terminus mit geeigneten Sequenzen des
Wildtyp-Proteins verlängerte Form, bevorzugt gemäß SEQ ID NO. 3,
20 enthält.
4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1
oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie FcγR III gemäß SEQ ID
NO.2 oder eine am N- oder/und C-Terminus mit geeigneten
25 Sequenzen des Wildtyp-Proteins verlängerte Form, bevorzugt gemäß
SEQ ID NO. 4, enthält.
5. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß
einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Bekämpfung von Krankheiten oder
30 Zuständen, welche durch überschießende Immunreaktionen und
krankhaft vermehrte Bildung von Antikörpern, insbesondere
Autoantikörpern verursacht sind.

- 12 -

6. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Erkrankung Multiple Sklerose, Systemischer Lupus erythematosus, Rheumatoide Arthritis oder eine Erkrankung, die mit einer erhöhten Anzahl von NK-Zellen einhergeht, ist.
- 5
7. Verwendung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend FcγR IIb eingesetzt wird.
- 10
8. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass zur Bindung überschießender Immunreaktionen FcγR III eingesetzt wird.
9. Verwendung nach einem der Ansprüche 5 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutische Zusammensetzung injiziert wird.
- 15

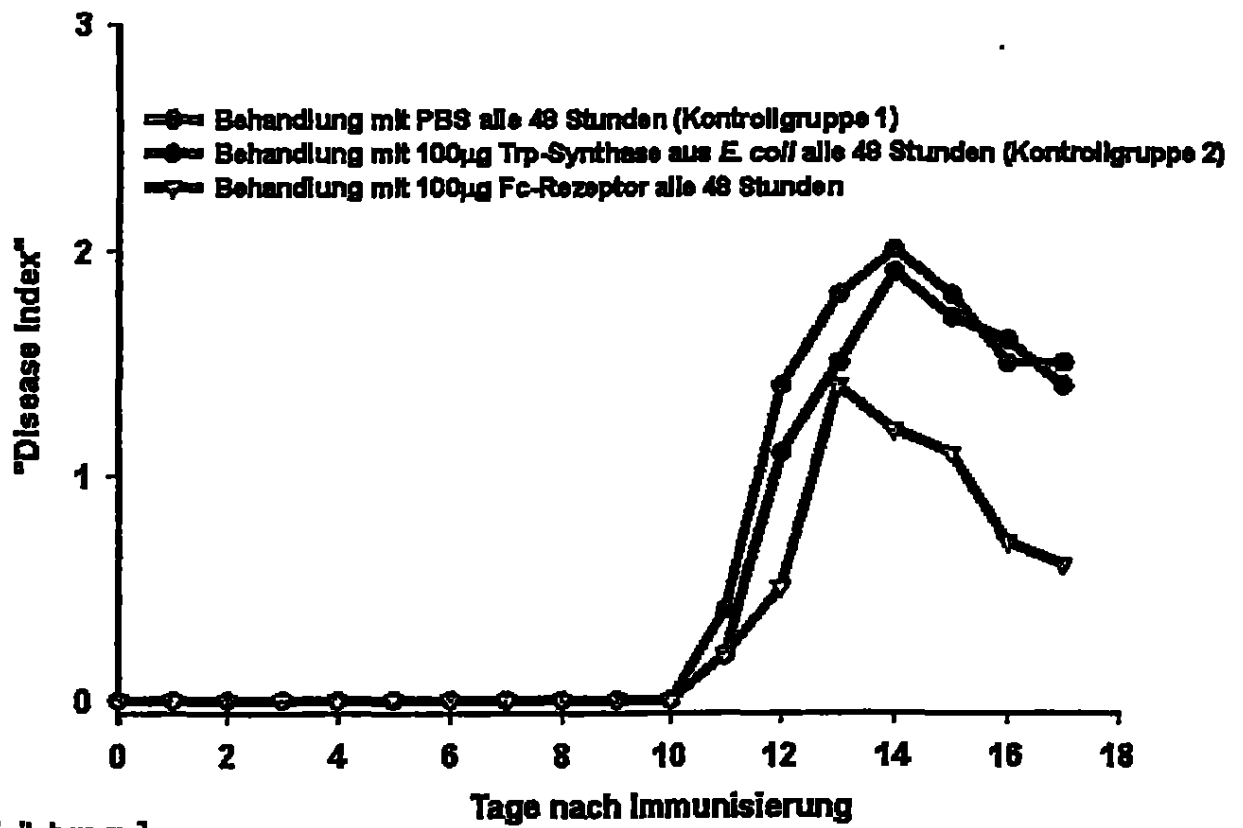


Abbildung 1

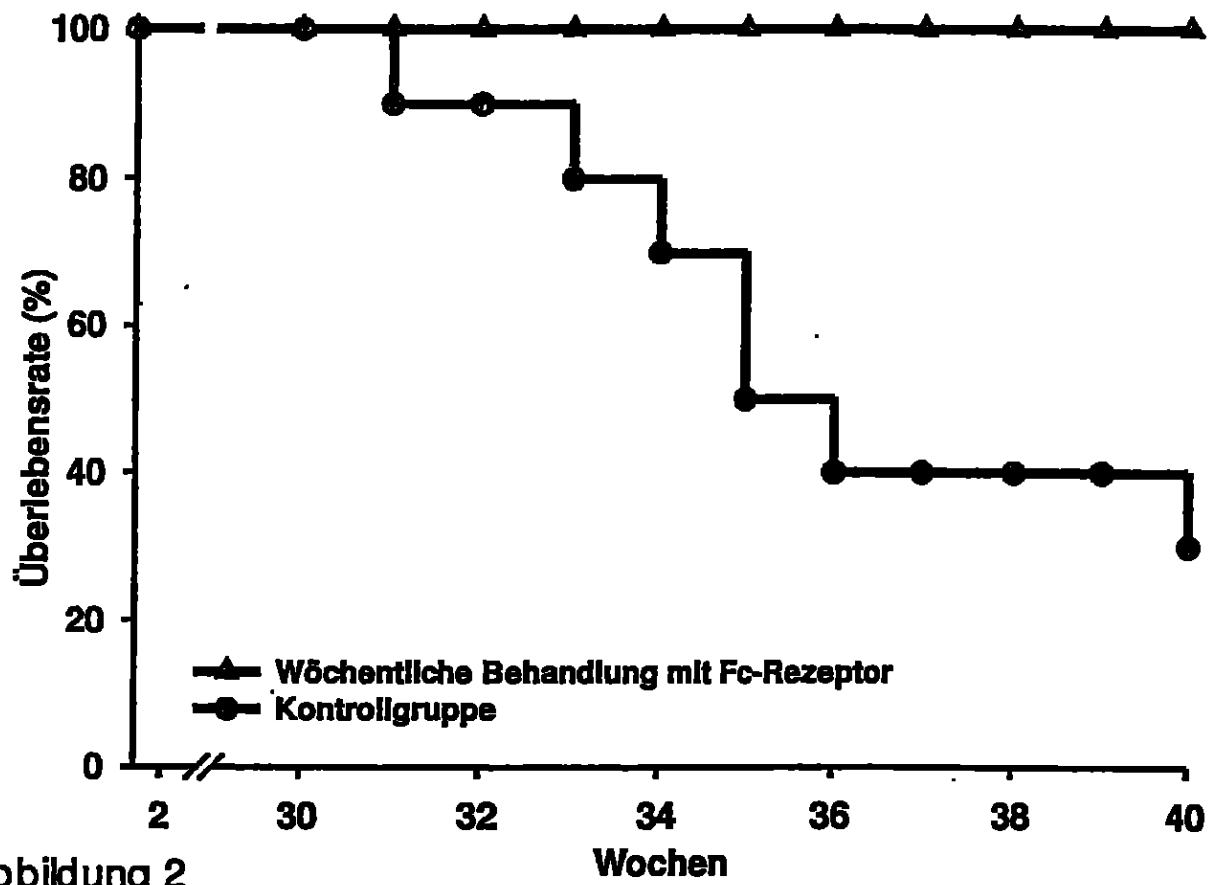
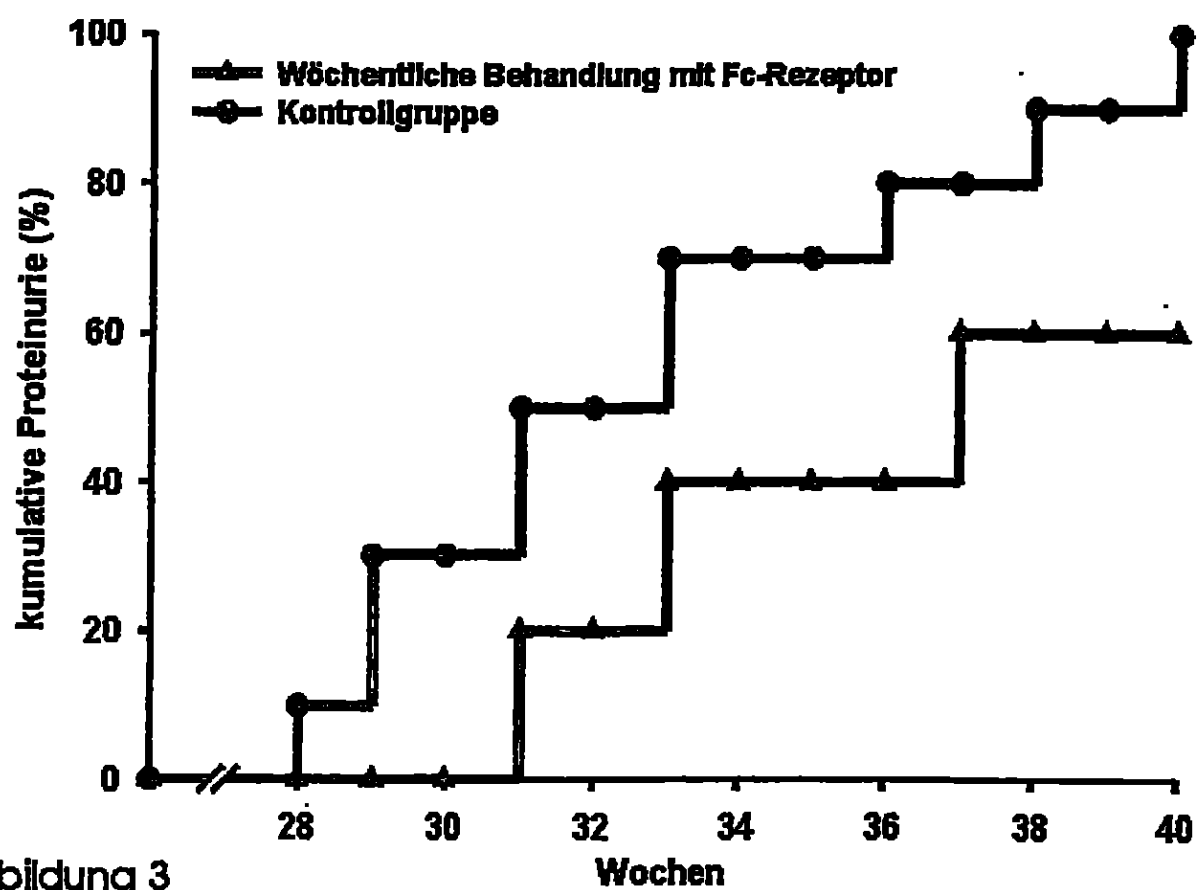
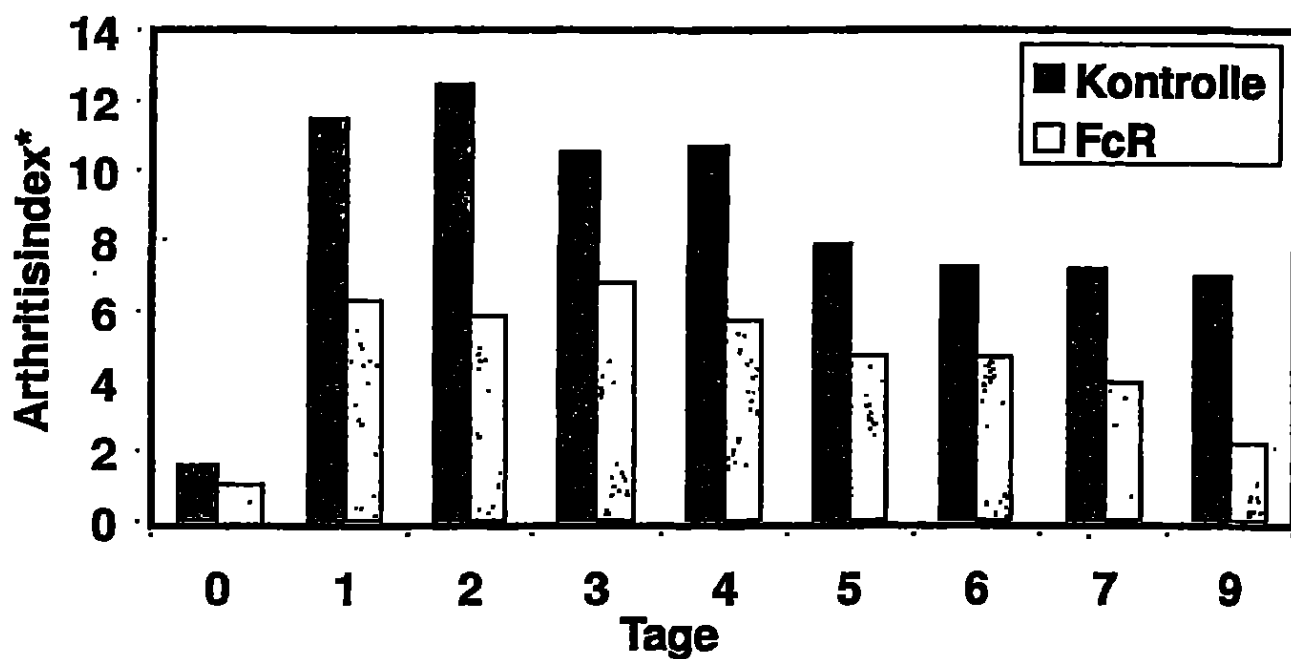


Abbildung 2



Adjuvanz Induzierte Arthritis (AIA) in der Maus



* $\frac{\text{Gelenkdurchmesser Arthritisches Kniegelenk (mm)}}{\text{Gelenkdurchmesser Kontralaterales Kniegelenk (mm)}} \times 100$

Abbildung 4

Effekt des shFcγRII auf die
IgG-vermittelte Immunkomplex(IK)-Alveolitis

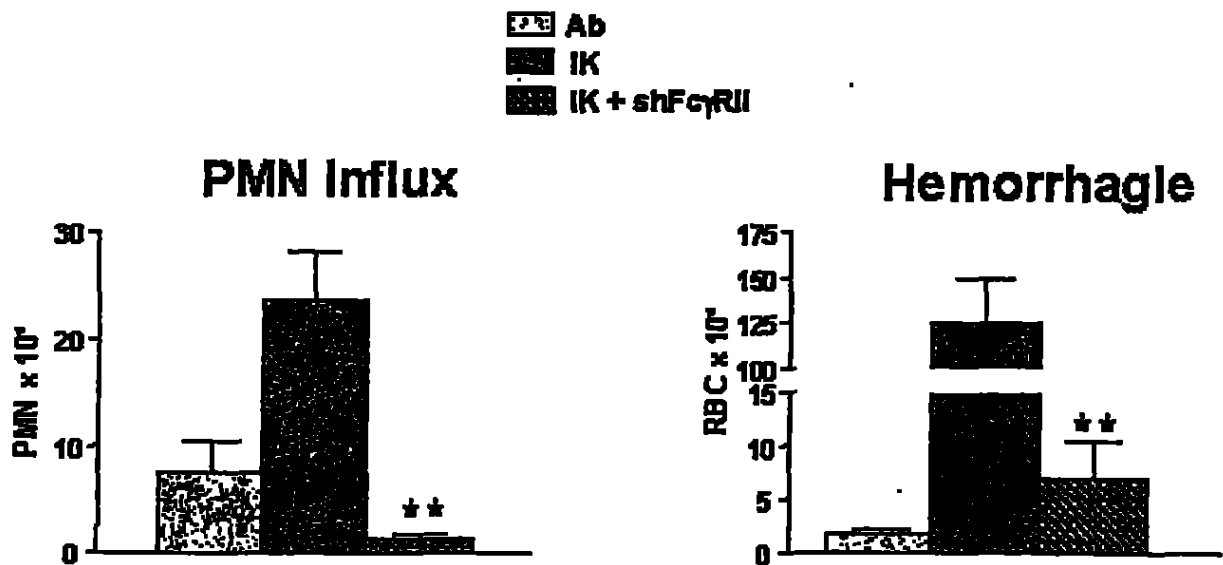


Abbildung 5

Seq ID NO: 1

AVLKLEPQWI NVLQEDSVTL TCRGTBSPES DSIQWFHNGN LIPHTQPSY RFKANNND SG
EYTCQTGQTS LSDPVHLTVL SEWLVLTQTPH LEFQEGETIV LRCHSWKDKP LVKVITFFQNG
KSKKFSRSDP NFSIPQANHS HSGDYHCTGN IGYTLYSSKP VTITV

Seq ID NO: 2

AVVFLEPQWY SVLEKDSVTL KCQGAYSPED NSTQWFHNES LISSQASSYF IDAATVND SG
EYRCQTNLST LSDPVQLEVH IGWLLLQAPR WVFKEEDPIH LRCHSWKNTA LHKVTYLONG
KDRKYFHHNS DFHIPKATLK DSGSYFCRGL VGSKNVSSET VNITI

24

2/2

SEQ ID NO: 3

MGTPAAPPKA VLKLEPQWIN VLQEDSVTLT CRGTHSPESD SIQWFHNGNL IPTHTQPSYR
FKANNNDSGE YTCQTGQTSI SDPVHLTVLS EWLVLQTPHL EFQEGETIVL RCHSWKDKPL
VKVTFFQNGK SKKFSRSDPN FSIPQANHSH SGDYHCTGNI GYTLYSSKPV TITVQAPSSS
PMGII

SEQ ID NO: 4

MRTEDLPKAV VFLEPQWYSV LEKDSVTLKC QGAYSPEDNS TQWFHNESLI SSQASSYFID
AATVNDSGEY RCQTNLSTLS DPFVQLEVHIG WLLLQAPRWV FKREEDPIHLR CHSWKNTALH
KVTYLQNGKD RKYFHHNSDF HIPKATLKDS GSYFCRGLVG SKNVSSETVN ITITQG

SEQUENZPROTOKOLL

<110> Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissensc

<120> Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend sFcR gamma
Iib oder sFcR gamma III

<130> 26536PWOAS

<140> PCT/EP02/13080

<141> 2002-11-21

<150> DE10157290.5

<151> 2001-11-22

<160> 4

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 165

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: FcR gamma
Iib

<400> 1

Ala	Val	Leu	Lys	Leu	Glu	Pro	Gln	Trp	Ile	Asn	Val	Leu	Gln	Glu	Asp
1				5					10					15	
Ser	Val	Thr	Leu	Thr	Cys	Arg	Gly	Thr	His	Ser	Pro	Glu	Ser	Asp	Ser
			20					25					30		
Ile	Gln	Trp	Phe	His	Asn	Gly	Asn	Leu	Ile	Pro	Thr	His	Thr	Gln	Pro
			35				40					45			
Ser	Tyr	Arg	Phe	Lys	Ala	Asn	Asn	Asn	Asp	Ser	Gly	Glu	Tyr	Thr	Cys
	50					55					60				
Gln	Thr	Gly	Gln	Thr	Ser	Leu	Ser	Asp	Pro	Val	His	Leu	Thr	Val	Leu
65					70					75				80	
Ser	Glu	Trp	Leu	Val	Leu	Gln	Thr	Pro	His	Leu	Glu	Phe	Gln	Glu	Gly
			85						90					95	
Glu	Thr	Ile	Val	Leu	Arg	Cys	His	Ser	Trp	Lys	Asp	Lys	Pro	Leu	Val
			100					105					110		
Lys	Val	Thr	Phe	Phe	Gln	Asn	Gly	Lys	Ser	Lys	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser
			115				120					125			
Asp	Pro	Asn	Phe	Ser	Ile	Pro	Gln	Ala	Asn	His	Ser	His	Ser	Gly	Asp
	130						135				140				
Tyr	His	Cys	Thr	Gly	Asn	Ile	Gly	Tyr	Thr	Leu	Tyr	Ser	Ser	Lys	Pro

145	150	155	160
Val Thr Ile Thr Val			
165			

```
<210> 2
<211> 165
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz
```

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: FcR gamma
III

<400>	2
Ala Val Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Ser Val Leu Glu Lys Asp	
1	5 10 15
Ser Val Thr Leu Lys Cys Gln Gly Ala Tyr Ser Pro Glu Asp Asn Ser	
	20 25 30
Thr Gln Trp Phe His Asn Glu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser	
	35 40 45
Tyr Phe Ile Asp Ala Ala Thr Val Asn Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys	
	50 55 60
Gln Thr Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val Gln Leu Glu Val His	
65	70 75 80
Ile Gly Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu	
	85 90 95
Asp Pro Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His	
	100 105 110
Lys Val Thr Tyr Leu Gln Asn Gly Lys Asp Arg Lys Tyr Phe His His	
	115 120 125
Asn Ser Asp Phe His Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser	
130	135 140
Tyr Phe Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr	
145	150 155 160
Val Asn Ile Thr Ile	
	165

```
<210> 3
<211> 185
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz
```

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: verlängerte
FcR gamma-Sequenz

<400> 3

Met	Gly	Thr	Pro	Ala	Ala	Pro	Pro	Lys	Ala	Val	Leu	Lys	Leu	Glu	Pro
1				5				10						15	
Gln	Trp	Ile	Asn	Val	Leu	Gln	Glu	Asp	Ser	Val	Thr	Leu	Thr	Cys	Arg
			20					25						30	
Gly	Thr	His	Ser	Pro	Glu	Ser	Asp	Ser	Ile	Gln	Trp	Phe	His	Asn	Gly
			35					40						45	
Asn	Leu	Ile	Pro	Thr	His	Thr	Gln	Pro	Ser	Tyr	Arg	Phe	Lys	Ala	Asn
			50				55				60				
Asn	Asn	Asp	Ser	Gly	Glu	Tyr	Thr	Cys	Gln	Thr	Gly	Gln	Thr	Ser	Leu
			65				70				75				80
Ser	Asp	Pro	Val	His	Leu	Thr	Val	Leu	Ser	Glu	Trp	Leu	Val	Leu	Gln
				85					90					95	
Thr	Pro	His	Leu	Glu	Phe	Gln	Glu	Gly	Glu	Thr	Ile	Val	Leu	Arg	Cys
			100					105						110	
His	Ser	Trp	Lys	Asp	Lys	Pro	Leu	Val	Lys	Val	Thr	Phe	Phe	Gln	Asn
			115				120							125	
Gly	Lys	Ser	Lys	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Asp	Pro	Asn	Phe	Ser	Ile	Pro
			130				135				140				
Gln	Ala	Asn	His	Ser	His	Ser	Gly	Asp	Tyr	His	Cys	Thr	Gly	Asn	Ile
			145				150				155				160
Gly	Tyr	Thr	Leu	Tyr	Ser	Ser	Lys	Pro	Val	Thr	Ile	Thr	Val	Gln	Ala
			165						170					175	
Pro	Ser	Ser	Ser	Pro	Met	Gly	Ile	Ile							
			180				185								

<210> 4

<211> 176

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: verlängerte
FcR gamma III-Sequenz

<400> 4

Met	Arg	Thr	Glu	Asp	Leu	Pro	Lys	Ala	Val	Val	Phe	Leu	Glu	Pro	Gln
1					5				10					15	
Trp	Tyr	Ser	Val	Leu	Glu	Lys	Asp	Ser	Val	Thr	Leu	Lys	Cys	Gln	Gly

20					25					30					
Ala	Tyr	Ser	Pro	Glu	Asp	Asn	Ser	Thr	Gln	Trp	Phe	His	Asn	Glu	Ser
		35					40					45			
Leu	Ile	Ser	Ser	Gln	Ala	Ser	Ser	Tyr	Phe	Ile	Asp	Ala	Ala	Thr	Val
	50					55					60				
Asn	Asp	Ser	Gly	Glu	Tyr	Arg	Cys	Gln	Thr	Asn	Leu	Ser	Thr	Leu	Ser
	65					70					75				80
Asp	Pro	Val	Gln	Leu	Glu	Val	His	Ile	Gly	Trp	Leu	Leu	Leu	Gln	Ala
			85						90					95	
Pro	Arg	Trp	Val	Phe	Lys	Glu	Glu	Asp	Pro	Ile	His	Leu	Arg	Cys	His
			100					105					110		
Ser	Trp	Lys	Asn	Thr	Ala	Leu	His	Lys	Val	Thr	Tyr	Leu	Gln	Asn	Gly
		115					120					125			
Lys	Asp	Arg	Lys	Tyr	Phe	His	His	Asn	Ser	Asp	Phe	His	Ile	Pro	Lys
	130					135					140				
Ala	Thr	Leu	Lys	Asp	Ser	Gly	Ser	Tyr	Phe	Cys	Arg	Gly	Leu	Val	Gly
	145					150					155				160
Ser	Lys	Asn	Val	Ser	Ser	Glu	Thr	Val	Asn	Ile	Thr	Ile	Thr	Gln	Gly
			165					170						175	

Compuesto farmacéutico que contiene sFcγR IIb sFcγR III

Descripción

La presente invención se refiere a compuestos farmacéuticos que contienen uno de los receptores FcγR IIb o FcγR III producido en forma soluble recombinante.

Los receptores Fc (FcRs) juegan un papel importante en las reacciones de defensa del sistema inmunológico. Una vez que los patógenos han encontrado acceso al sistema circulatorio, son ligados por inmunoglobulinas, los anticuerpos. Los complejos inmunes de allí resultantes, debido a su multivalencia ligan los fragmentos Fc de los anticuerpos con gran avidéz a los fagocitos, los cuales poseen los receptores Fc, y además, destruyen y eliminan a los patógenos. También las células accesorias como las células citotóxicas naturales (células killer), eosinófilos y mastocitos llevan en su superficie receptores Fc, que después de ligar complejos inmunes liberan mediadores almacenados, como factores de crecimiento (proinflamatorios) o toxinas, que refuerzan la respuesta inmunológica.

Los receptores Fc de las células accesorias son por lo tanto moléculas señalizadoras y ante una respuesta humoral inmunológica ligan específicamente inmunoglobulinas de diferentes isotipos. Además, los receptores Fc pueden activar las células citotóxicas naturales (células killer) para que eliminen las células diana portadoras de anticuerpos (Citotoxicidad celular mediada por anticuerpos, (ADCC = Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity).

Además de los efectos positivos de defensa de los FcRs contra patógenos, se pueden presentar también reacciones exageradas que en el caso de personas sanas producen una estimulación no deseada del sistema inmunológico, la cual se manifiesta especialmente en alergias o enfermedades autoinmunes.

Este tipo de reacciones inmunológicas dirigidas contra las sustancias propias del cuerpo continúan siendo hoy como ayer un gran problema médico, para el cual si bien existen principios de tratamiento, no producen en todos los pacientes el mismo efecto favorable.

Los problemas médicos van de la mano también con la existencia de concentraciones levadas de células citotóxicas naturales (células NK), las cuales igualmente son formadas por reacciones inmunológicas. Se ha observado que en

mujeres embarazadas con un nivel elevado de células NK se presentan frecuentemente abortos, dado que éstas entorpecen tanto la anidación como también el crecimiento intrauterino del feto. Para el tratamiento de mujeres embarazadas con niveles elevados de células NK se administran actualmente dosis elevadas de inmunoglobulina por vía intravenosa. La administración de esta inmunoglobulina G (IVg) por vía intravenosa debe neutralizar las células NK y atenuar la respuesta inmunológica que se produce. También en el caso de enfermedades autoinmunes (p. ej., esclerosis múltiple) ya se ha venido administrando IVg. Sin embargo, la administración de IVg en las dosis necesarias trae consigo considerables problemas. Para lograr una concentración de IVg suficiente en el suero, tienen que infundirse grandes cantidades de esta proteína (25-150 g), lo cual requiere un volumen relativamente grande. Esta gran cantidad de líquido debe ser infundida en un tiempo de 2 a 4 horas, porque una administración más rápida aumenta los efectos secundarios de por sí ya observados, tales como dolor de cabeza, fiebre, malestar general, etc. Se requiere la administración durante 1 a 3 días consecutivos y este tratamiento debe llevarse a cabo una vez al mes.

Además del tiempo considerable y de los efectos secundarios de este tipo de tratamiento de IVg, existe la otra desventaja de los altos costos de este tratamiento, los cuales durante un solo embarazo ascienden a alrededor de US\$ 10.000. Los costos del tratamiento por lo general tienen que ser asumidos por la misma paciente. Las mismas desventajas las tiene un tratamiento IVg con la correspondiente dosificación, por ejemplo, en el caso de esclerosis múltiple u otras enfermedades neurológicas (Achiron et al., *Neurology* (1998), 50(2): 398-402; Dalakas, *Ann Intern Med.*(1977), 126(9): 721-30; Brannagan et al., *Virology* (1998), 47(3): 674-7). La WO 00/32767 describe receptores Fc solubles, los cuales están compuestos simplemente por la parte extracelular del receptor y no están glicosilados por faltarles los dominios transmembranales y el péptido señalizador. Estas proteínas se encuentran en forma soluble y no ligadas a las células. Los receptores Fc allí descritos pueden además producirse en forma recombinante y han sido propuestos para el tratamiento de enfermedades autoinmunes aunque no ejercen ninguna acción de efectores sobre los otros componentes del sistema inmunológico. Por esa razón tienen la capacidad de neutralizar anticuerpos en el torrente sanguíneo, lo cual representa un efecto atenuante especialmente sobre procesos autoinmunes. La WO 00/32767 describe además la estructura cristalina de determinados receptores Fc así como la posibilidad de encontrar sustancias que inhiban la interacción de IgG con los receptores Fc, con ayuda de estructuras

cristalinas. El reconocimiento de la estructura cristalina permite encontrar los inhibidores correspondientes, mediante una búsqueda en los bancos de datos existentes, con apoyo de programas computarizados.

La presente invención tiene por objeto continuar desarrollando los conocimientos de la memoria WO 00/32767 y facilitar especialmente posibilidades de tratamiento para las indicaciones de esclerosis múltiple (MS), lupus eritematoso sistémico (SLE) y artritis reumatoide (RA), pero también en caso de enfermedades con elevado nivel de células NK, las cuales evitan las desventajas de los procedimientos actuales de tratamiento, son de fácil aplicación y de precio cómodo.

Esta tarea fue solucionada en el marco de la precedente invención con compuestos farmacéuticos en forma de soluciones acuosas, las cuales contienen FcγR IIb o FcγR III solubles, recombinantes, en una cantidad de 40 hasta 4000 mg, preferiblemente 100 hasta 1000 mg y una concentración de 50 mg/ml (preferiblemente por ejemplo, 8 ml por inyección). En el marco de la presente invención se estableció que los dos receptores mencionados, producidos en forma recombinante en procariontes y, por lo tanto, no glicosilados, supuestamente serían menos solubles, sin embargo, sorprendentemente, pueden ser purificados con métodos conocidos en tal forma que puedan obtenerse en forma soluble en una concentración relativamente alta de sFcR. Se estableció también que estos receptores en dosificación relativamente baja y especialmente en la dosificación de 0,5 mg/kg hasta 50 mg/kg de peso corporal presentan efectos extraordinariamente fuertes para combatir las reacciones inmunológicas exageradas (alérgicas).

Por su obtención en forma soluble de alta concentración es posible inyectar el compuesto farmacéutico según la invención, pudiéndose evitar en esta forma las infusiones complicadas de varias horas de duración como las usuales en el tratamiento IVg, mediante la utilización del compuesto farmacéutico según la invención. El compuesto farmacéutico según la invención, presenta además en general excipientes y/o sustancias auxiliares, las cuales son aceptables farmacéuticamente y refuerzan o facilitan farmacológicamente la aplicación del compuesto farmacéutico.

El compuesto farmacéutico contiene preferiblemente el receptor FcγR IIb, el cual comprende por lo menos la secuencia de los aminoácidos indicados en SEQ ID

NO. 1, y, respectivamente el receptor FcγR III en la secuencia mínima indicada en SEQ ID NO. 2. Estas dos secuencias representan secuencias mínimas que en principio pueden ser prolongadas en sus terminales con las secuencias adecuadas de la proteína nativa. Se prefiere no introducir ninguna mutación en los constructos en la prolongación de los terminales N y/o C para prevenir una antigenicidad. Teóricamente sin embargo se pueden introducir también mutaciones eliminaciones en las secuencias prolongadas, siempre y cuando con ello no se genere una antigenicidad no deseada.

Ejemplo de las secuencias prolongadas en los terminales con partes de secuencias señalizadora o secuencias de enlace que si bien pertenecen al gene no son necesariamente indispensables para una proteína terapéutica, son la SEQ ID NO. 3 para FcγR IIb y la SEQ ID NO. 4 para FcγR III.

El receptor FcγR IIb con la secuencia de aminoácidos indicada en SEQ ID NO. 1 y/o 3 ha demostrado ser excepcionalmente eficaz en el empleo en casos de SLE, MS y RA. La figura 1 muestra que en el caso de MS en comparación con las pruebas de control, al administrar FcγR IIb el "Disease Index" (un valor que indica el grado de la enfermedad y que se utiliza para clasificación de la mayoría de parámetros clínicos definidos) se encuentra evidentemente mucho más bajo que en los controles. En el tratamiento de ratones, que presentaban síntomas de una enfermedad de Lupus, igualmente pudo comprobarse al administrar FcγR IIb, según la invención, que la tasa de supervivencia aumentaba considerablemente en comparación con un grupo de control (Fig. 2). También el aumento de la proteinuria, que puede ser evaluada para medir el empeoramiento del estado de los ratones pudo ser claramente desacelerado con la administración de FcγR IIb (figura 3). Otros ejemplos sobre la aplicación de FcγR IIb soluble son la artritis reumatoide (figura 4) así como enfermedades acompañadas de una elevada carga de complejos inmunes, como se muestra aquí en el ejemplo de la alveolitis inducida por complejos inmunes (figura 5). En general, FcγR IIb puede influenciar positivamente el curso de enfermedades con participación de complejos inmunes y especialmente enfermedades autoinmunes como son la esclerosis múltiple, SLE o la artritis reumatoide, y esto administrando ya dosis extremadamente bajas del receptor soluble. Por lo tanto, hay que partir de que se descubrió un nuevo mecanismo de acción que se puede explicar diciendo que no todos los anticuerpos son eliminados por la ligación de receptores Fc, sino preferiblemente los autoanticuerpos ligados en complejos inmunes, o también mediante un nuevo

hasta ahora desconocido mecanismo regulador que interviene en el cuadro de la enfermedad.

Cuando se administra FcγR III igualmente se requieren dosis inesperadamente bajas del receptor, puesto que en el marco de la presente invención se estableció que este receptor Fc soluble, producido en forma recombinante, sorprendentemente no es inactivo, sino que presenta incluso una mayor capacidad para ligar anticuerpos que el apéndice natural. Por lo tanto, también aquí, una dosis extremadamente baja del receptor Fc es suficiente; esta pequeña cantidad puede ser empleada en diferentes aplicaciones en el caso de reacciones inmunológicas exageradas. De tal manera que el empleo de FcγR III es especialmente adecuado como reemplazo del tratamiento IVIg, con lo cual nuevamente se aprovechan las ventajas mencionadas de que basta una simple inyección para administrar una cantidad suficiente del receptor Fc. Contrariamente a los preparados IVIg cuya calidad de lote a lote depende del pool de donantes, puesto que es aislado de suero humano, los receptores Fc aquí descritos pueden producirse con una calidad constante. Otra ventaja frente a IVIg la representa la ausencia garantizada de factores de crecimiento y/o gérmenes humano-patógenos (p. ej., VIH, hepatitis, etc.), puesto que los receptores Fc se obtienen de bacterias. Como se estableció que los receptores Fc en dosis extremadamente bajas ya son muy efectivos y que estos receptores Fc se pueden purificar y someter a alta concentración especialmente bien, se prefiere especialmente su administración en forma de solución inyectable. Generalmente es suficiente una sola administración del compuesto farmacéutico según la invención para una considerable mejoría de los síntomas y para retardar episodios agudos de las enfermedades. Pero ciertamente la aplicación continua de las inyecciones es ventajosa también en el marco de la presente invención.

Los costos para los compuestos farmacéuticos según la invención son además muy bajos, puesto que la producción mediante expresión recombinante en procariontes es muy simple y lleva a preparaciones proteínicas altamente puras y altamente concentradas. Por lo tanto los compuestos farmacéuticos de la presente invención pueden ser producidos a una fracción de los costos calculados para preparados IVIg.

Otro objeto de la presente invención es la utilización de los compuestos farmacéuticos según la invención para el tratamiento de reacciones inmunológicas exageradas y especialmente para el tratamiento de la esclerosis múltiple, SLE, RA

pacientes que presentan un elevado número de células citotóxicas naturales (células NK) en el torrente sanguíneo.

Como ya se describió antes se prefiere especialmente emplear el medicamento según la invención en forma inyectable porque ésta permite al compuesto farmacéutico según la invención, con sus dosificación y concentración especiales, administrar cantidades suficientes de receptores Fc solubles también en esta forma. Al hacerlo se prefiere especialmente emplear los receptores Fc de la SEQ ID NO. 1 y, respectivamente, 2 o proteínas prolongadas por secuencias nativas en los terminales N y/o C, especialmente aquellas según SEQ ID NO. 3 o 4. Los mismos receptores Fc pueden, según la descripción de la WO 00/32767, expresarse en procariontes así como ser purificados y replegados posteriormente. Ambos receptores tienen la ventaja de ser altamente concentrables, por lo cual solamente se requieren pocos volúmenes para administrar cantidades efectivas suficientes. Además, en el marco de la presente invención, como ya se dijo anteriormente, se estableció que ambos receptores evidentemente no actúan en competencia, sino que se desarrolla un nuevo mecanismo de acción que hace que ya al administrar pequeñas cantidades de los receptores se alcancen efectos positivos. Los compuestos farmacéuticos según la invención y su empleo en el tratamiento de enfermedades, que se basan en reacciones inmunológicas exageradas, son por lo tanto especialmente ventajosos debido a su dosificación y facilidad de administración y muy adecuados también para el tratamiento continuo por sus bajos costos de producción.

Las siguientes gráficas explican la invención:

Figura 1 curso de la enfermedad Inducida EAE en ratones DBA/1

La encefalomiелitis (EAE) alérgica experimental en ratones DBA/1 presenta un modelo animal de esclerosis múltiple (MS). Los síntomas del tipo MS en este grupo de ratones (por ejemplo, fenómenos de paralización, lesiones cerebrales) es observado después de la inmunización con Miellin-Oligodendrocitos-Glicoproteína (MOG). Cada 10 de los ratones DBA/1 inmunizados en esta forma fueron tratados en un ritmo de 48 horas con PBS (control 1), 100µg Trp-sintasa de E.coli (control 2) o 100µg de receptor Fc soluble (s FcγR IIb). Los síntomas de la EAE fueron evaluados individualmente y anotados como promedio de grupo. El "Disease Index" (seg: Abdul-Majid, K. B., Jirholt, J., Stadelmann, C., Stefferl, A., Kjellen, P., Wallstrom, E., Holmdahl, R., Lassmann, H., Olsson, T., Harris, R. A.

(2000), Screening of several H-2 congenic mouse strains identified H-2(q) mice as highly susceptible to MOG-induced EAE with minimal adjuvant requirement. *J. Neuroimmunol* 111: 23-33) se evalúa como sigue: 0, ninguna señal de EAE; 1, parálisis de la cola; 2 atonía de patas traseras; 3, parálisis de las patas traseras; 4, parálisis completa de las patas traseras y delanteras; 5, moribundo.

Figura 2: tasa de supervivencia de ratones NZBW/F₁

Los ratones NZBW/F₁ representan un modelo animal reconocido para la enfermedad sistémica lupus eritematoso (SLE) (Theofilopoulos, A. N., Dixon, F.J. (1985), Murine models of systemic lupus erythematosus. *Adv. Immunol.* 37: 269-390). Cada 10 ratones NZBW/F₁ fueron tratados semanalmente con PBS (grupo de control) o con 100 µg receptor Fc (FcγR IIb) soluble en forma subcutánea. Mientras que de los ratones tratados con el receptor Fc después de 40 semanas todos vivían, en el grupo de control después de este período de tiempo 70% ya habían muerto.

Figura 3: proteinuria acumulada de ratones NZBW/F₁

La proteinuria de los ratones NZBW/F₁ enfermos como consecuencia de una glomerulonefritis es un criterio importante para el progreso de la enfermedad SLE. De los ratones tratados como se describe en la leyenda correspondiente a la figura 1a se determinó la proteinuria (> 0,3 g/l orina) y se anotó en forma acumulativa.

Figura 4: curso de la enfermedad artritis inducida por adyuvantes (AIA) en ratones

La AIA presenta un modelo animal reconocido para la artritis reumatoide. La reacción inflamatoria se produce mediante administración de antígenos en una articulación. El tratamiento tiene lugar semanalmente con 100 µg FcγR IIb soluble intraperitoneal (IP). (Seg.: Waksman, B.H., Immune regulation in adjuvant disease and other arthritis models: relevance to pathogenesis of chronic arthritis, 2002, *Scand. J. Immunol.* 56(1): 12-34; Holmdahl, R., Lorentzen, J.C., Lu, S., Olofsson, P., Wester, L., Holmberg, J. & Pettersson, U., 2001, Arthritis induced in rats with nonimmunogenic adjuvants as models for rheumatoid arthritis, *Immunol. Rev.* 184: 184-202).

Figura 5: Alveolitis IK inducida por complejos inmunes IgG

La alveolitis IK es un modelo animal reconocido para enfermedades inflamatorias acompañada de una alta carga IK. Para la inducción se inyecta intraperitoneal (IP) a los ratones un antígeno y se administra por vía intratraqueal (IT) un anticuerpo

dirigido contra este antígeno. Como consecuencia de esto se forman en el pulmón complejos inmunes que resultan en reacciones inflamatorias. Se evalúan la infiltración de neutrófilos (PMN) y la hemorragia. La reacción en este modelo animal puede aún reforzarse cuando se aplican complejos inmunes de antígenos y anticuerpos IT preformados. La administración simultánea de 100 µg FcγR IIb IP suprime la reacción inflamatoria casi por completo. (Seg.: Tanoue, M., Yoshizawa, Y., Sato, T., Yano, H., Kimura, Y. & Miyamoto, K., 1993, The role of complement-derived chemotactic factors in lung injury induced by preformed immune complexes. *Int. Arch. Allergy Immunol* 101(1): 47-51; Yoshizawa, Y., Tanoue, M., Yano, H., Sato, T., Ohtsuka, M.; Hasegawa, S. & Kimura, Y. 1991, Sequential changes in lung injury induced by preformed immune complexes. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 61(3): 376-386).

SEQ ID NO. 1 Muestra la secuencia de aminoácidos mínima, preferida de FcγR IIb, la cual en caso dado puede ser prolongada en los terminales.

SEQ ID NO. 2 Muestra la secuencia de aminoácidos mínima, preferida de FcγR III, la cual igualmente puede ser prolongada en los terminales.

SEQ ID NO. 3 y

SEQ ID NO. 4 Muestran este tipo de secuencias de receptores prolongadas en los terminales.

Reivindicaciones

1. Compuesto farmacéutico en forma de una solución acuosa, caracterizado porque comprende FcγR IIb y FcγR III producidos en forma recombinante, de sistemas de expresión eucarióticos o especialmente procarionticos en una cantidad de 40 hasta 4000 mg, preferiblemente 100 hasta 1000 mg y una concentración de hasta 50 mg/ml y eventualmente otros excipientes y sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables.
 2. Compuesto farmacéutico según la reivindicación 1, caracterizada porque se encuentra en forma de solución inyectable.
 3. Compuesto farmacéutico según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque contiene FcγR IIb según SEQ ID NO. 1, o en los terminales N y/o C una forma prolongada de la proteína nativa con secuencias adecuadas preferiblemente según SEQ ID NO. 3.
 4. Compuesto farmacéutico según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque contiene FcγR III, según SEQ ID NO. 2 o en los terminales N y/o C una forma prolongada de la proteína nativa con secuencias adecuadas, preferiblemente según SEQ ID NO. 4
 5. Empleo de un compuesto farmacéutico según una de las reivindicaciones 1 a 4 para combatir enfermedades o estados originados por reacciones inmunitológicas y formación patológica aumentada de anticuerpos, especialmente de autoanticuerpos.
 6. Empleo según la reivindicación 5, caracterizado porque la enfermedad es esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide o una enfermedad que está acompañada por un número aumentado de células NK.
 7. Empleo según la reivindicación 6, caracterizado porque se utiliza un compuesto farmacéutico que contiene FcγR IIb.
 8. Empleo según la reivindicación 5, caracterizado porque para ligar reacciones inmunitológicas exageradas se utiliza FcγR III.
 9. Empleo según una de las reivindicaciones 5 a 8, caracterizado porque el compuesto farmacéutico se inyecta.
-

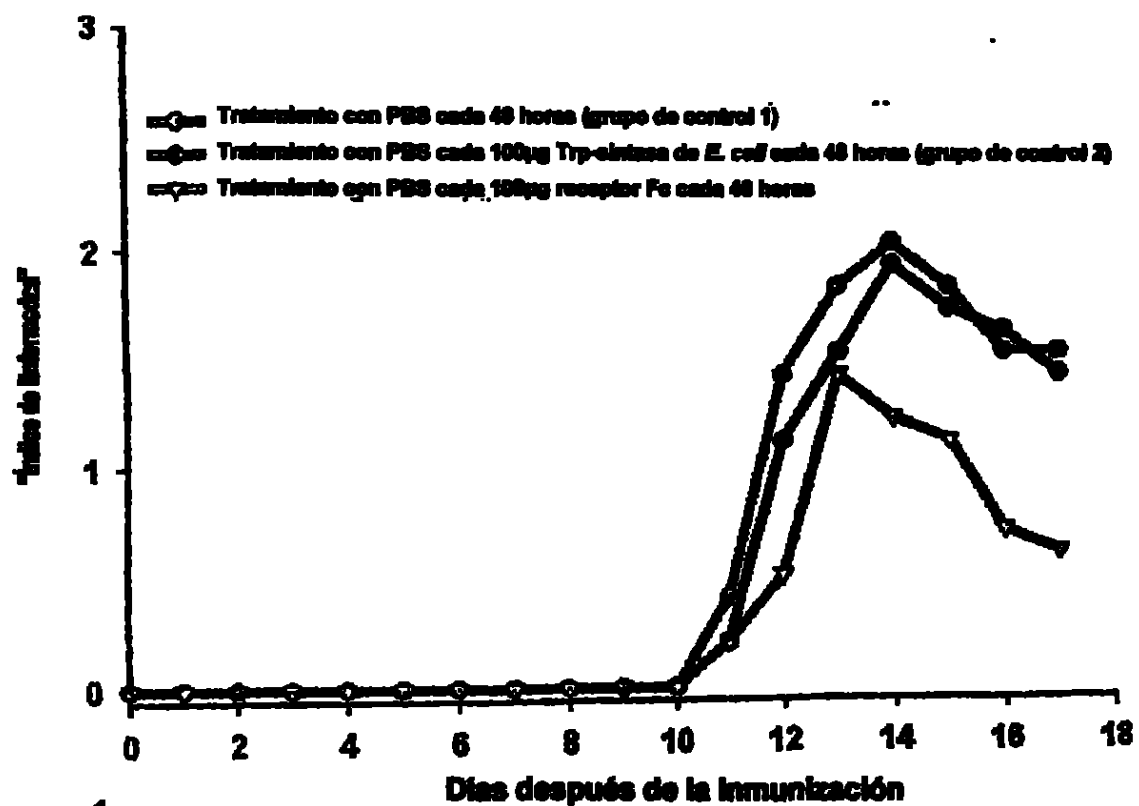


Figura 1

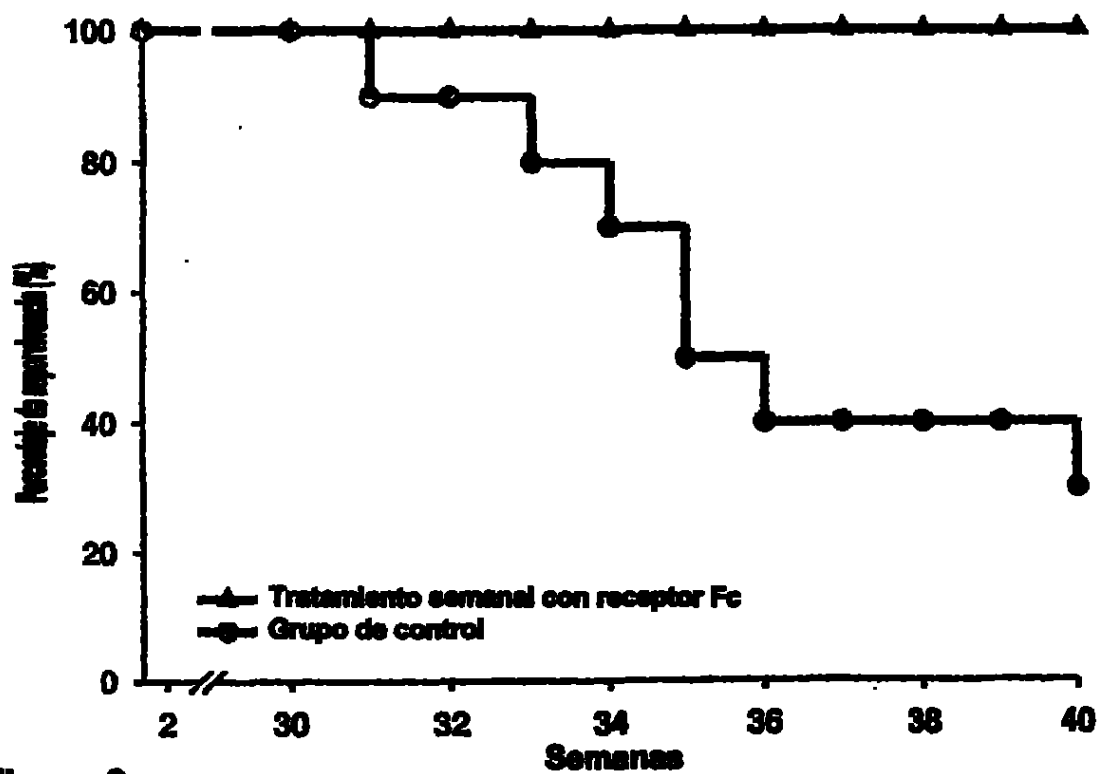


Figura 2

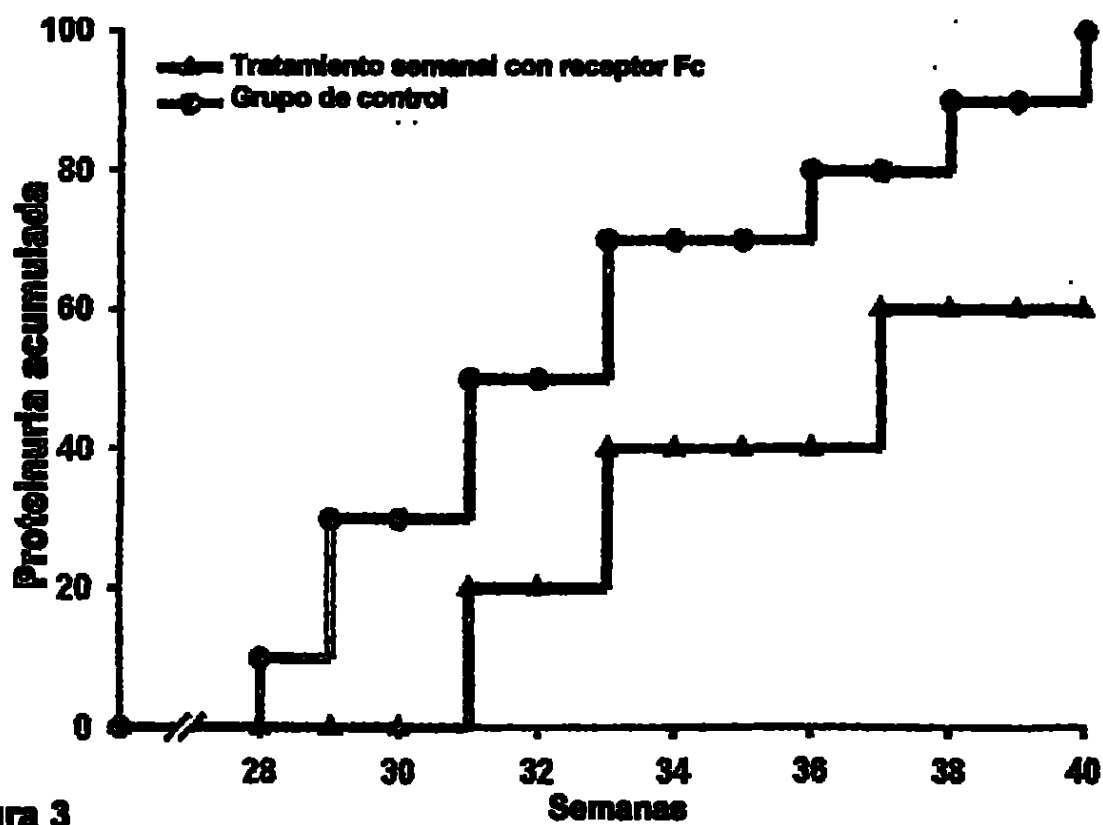
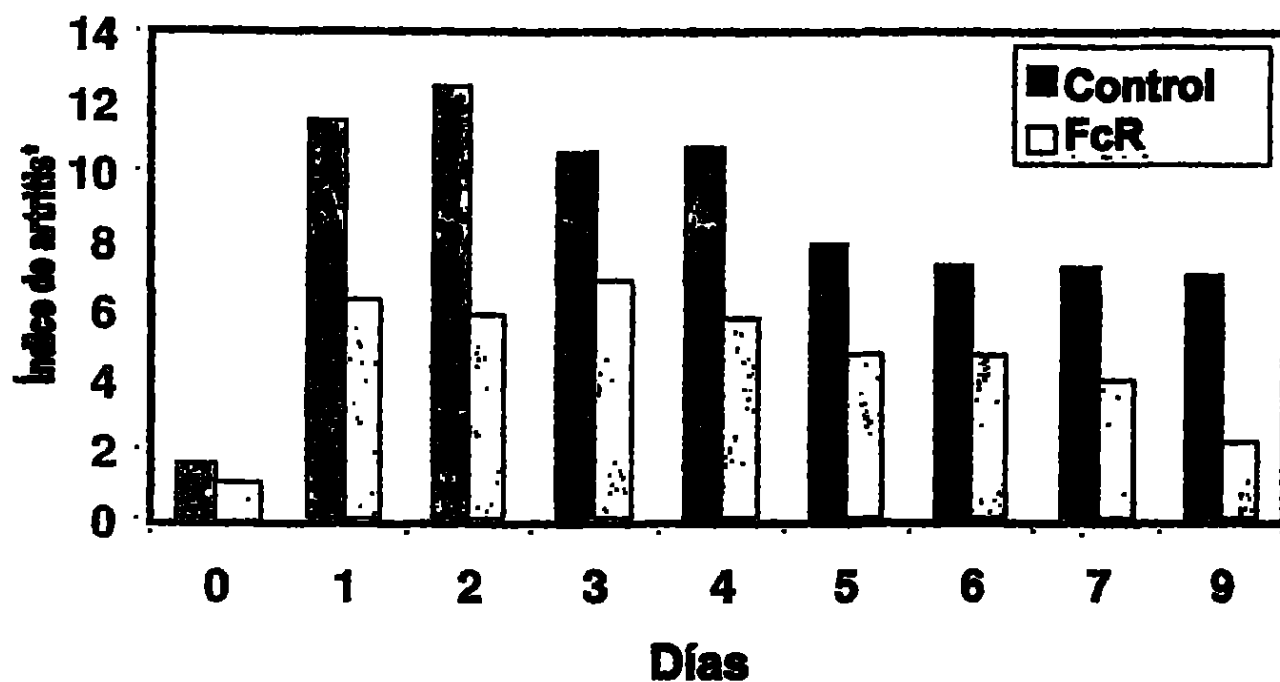


Figura 3

Δ1

Artritis Inducida por Adyuvantes (AIA) en el Ratón



* $\frac{\text{Diámetro de la articulación Articulación artrítica de la rodilla (mm)}}{\text{Diámetro de la articulación Articulación contralateral de la rodilla (mm)}} \times 100$

Figura 4

42

Efecto del shFcγRII en la Alveolitis (IK) mediada por complejos inmunes IgG

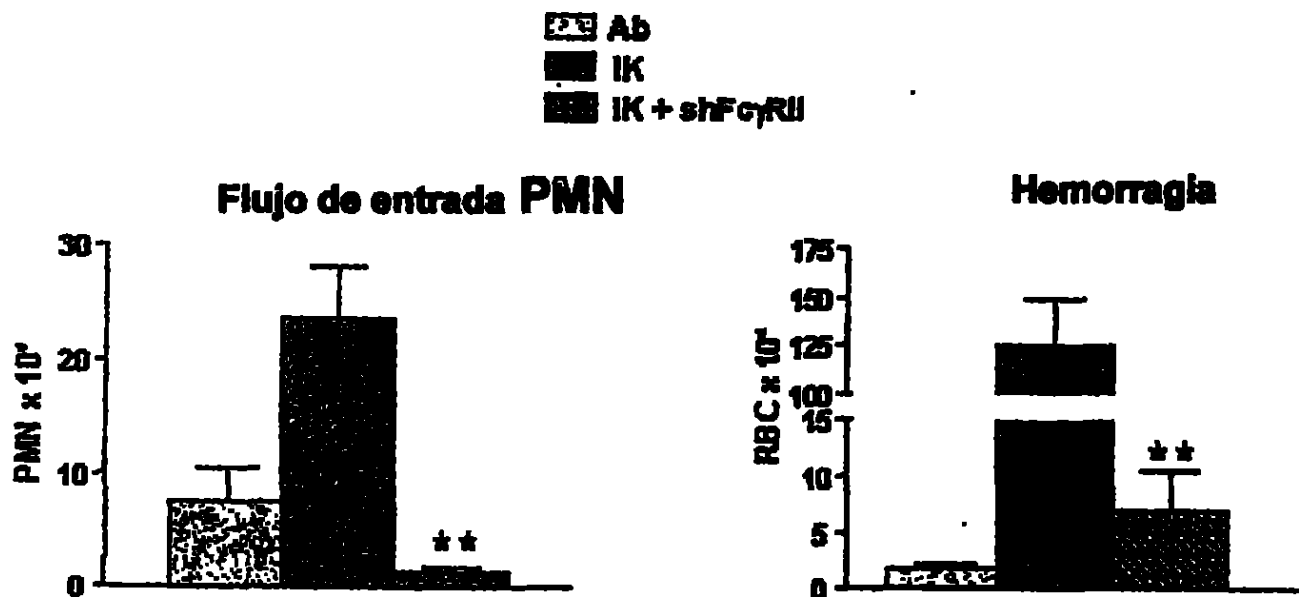


Figura 5

1/2

Seq ID NO: 1

AVLKLEPQWI NVLQEDSVTL TCRGTHSPES DSIQWFHNGN LIPHTQPSY RFKANNND SG
EYTCQTGQTS LSDPVHLTVL SEWLVLOTPH LEFQEGETIV LRCHSWKDKP LVKVITFFQNG
KSKKFSRSDP NFSIPQANHS HSGDYHCTGN IGYTLYSSKP VIITV

Seq ID NO: 2

AVVFLEPQWY SVLEKDSVTL KCQGAYSPED NSTQWFHNES LISSQASSYF IDAATVND SG
EYRCQTNLST LSDPVQLEVH IGWLLQAPR WVFKEEDPIH LRCHSWKNTA LHKVTYLONG
KDRKYFHHS DFHIPKATLK DSGSYFCRGL VGSKNVSSET VNITI

2/2

SEQ ID NO: 3

MGTPAAPPKA VLKLEPQWIN VLQEDSVTLT CRGTHSPESD SIQWFHNGNL IPTHTQPSYR
FKANNND SG EYTCQTGQTS SDPVHLTVLS EWLVLQTPHL EFQEGETIVL RCHSWKDKPL
VKVITFFQNGK SKKFSRSDPN FSIPQANHS SGDYHCTGNI GYTLYSSKPV TITVQAPSSS
PMGII

SEQ ID NO: 4

MRTEDLPKAV VFLEPQWYSV LEKDSVTLKC QGAYSPEDNS TQWFHNESLI SSQASSYFID
AATVND SG EY RCQTNLSTLS DPVQLEVHIG WLLQAPRWV FKEEDPIHLR CHSWKNTALH
KVTYLONGKD RKYFHHSDF HIPKATLKDS GSYFCRGLV GSKNVSSETVN ITITQG

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP02/1308C

11/11/03

21

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the

Weickmann & Weickmann
INTERNATIONAL BUREAU

To:

E 20. JUN 2003

Frist:
Patentanwälte

WEICKMANN & WEICKMANN
Postfach 860 820
81635 München
Germany

Date of mailing (day/month/year)
04 June 2003 (04.06.03)

Applicant's or agent's file reference
26536P WO

International application No.
PCT/EP02/13080

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
21 November 2002 (21.11.02)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

SUPREMOL GMBH
Guldinstrasse 42
80339 München
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The international Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

Please note that the applicant indicated in Box 1 has been deleted from the record.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☒ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338-7080

Authorized officer

Karl HUYNH-KHUONG (Fax : 338 89 75)

Telephone No. (41-22) 338 8780

PCT

ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird.

Vom Anmelder auszufüllen	
Internationales Anmeldeamt	PCT/EP 02/13080
Internationales Anmeldedatum	(21.11.2002) 21 NOV 2002
EUROPEAN PATENT OFFICE PCT INTERNATIONAL APPLICATION	
Name des Anmelders und "PCT International Application"	
Altkennzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht) (max. 12 Zeichen) 26536P WO	

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend sFcyR IIb oder sFcyR III

Feld Nr. II ANMELDER

☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Max-Planck-Gesellschaft zur
Förderung der Wissenschaften e.V.
Hofgartenstraße 8
80539 München
DE

Telefonnr.:

Telefaxnr.:

Fernschreiber.:

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten☒ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

SuppreMol GmbH
Guldeinstrasse 42
80339 München
DE

Diese Person ist:

☒ nur Anmelder☐ Anmelder und Erfinder☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten☒ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRÉTER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als:

☒ Anwalt☐ gemeinsamer Vertreter

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Weickmann & Weickmann
Postfach 860 820
81635 München
DE

Telefonnr.:

089/455 63-0

Telefaxnr.:

089/455 63-999

Fernschreiber.:

Registrierungsnr. des Anwalts beim Amt:

☐ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und stattdessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Stimm- oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Stimm- oder Wohnsitzes angegeben ist.)

HUBER, Robert
Schlesierstr. 13
82110 Germering
DE

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder☒ Anmelder und Erfinder☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungsamt des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Stimm- oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Stimm- oder Wohnsitzes angegeben ist.)

SONDERMANN, Peter
Margaretenstr. 54a
82152 Krailling
DE

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder☒ Anmelder und Erfinder☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungsamt des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Stimm- oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Stimm- oder Wohnsitzes angegeben ist.)

JACOB, Uwe
Guldeinstr. 42
80339 München
DE

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder☒ Anmelder und Erfinder☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungsamt des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Stimm- oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Stimm- oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder☐ Anmelder und Erfinder☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungsamt des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN *Bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen; wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden.*

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen:

Regionales Patent

- ☒ **AP** ARIPO-Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mosambik, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swasiland, TZ Vereinigte Republik Tansania, UG Uganda, ZM Sambia, ZW Simbabwe und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)
- ☒ **EA** Eurasisches Patent: AM Armenien, AZ Aserbaidschan, BY Belarus, KG Kirgistan, KZ Kasachstan, MD Republik Moldau, RU Russische Föderation, TJ Tadschikistan, TM Turkmenistan und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ **EP** Europäisches Patent: AT Österreich, BE Belgien, BG Bulgarien, CH & LI Schweiz und Liechtenstein, CY Zypern, CZ Tschechische Republik, DE Deutschland, DK Dänemark, EE Estland, ES Spanien, FI Finnland, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, SE Schweden, SK Slowakei, TR Türkei und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ **OA** OAPI-Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabun, GN Guinea, GQ Äquatorialguinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauretanien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)

Nationales Patent (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben):

- | | | |
|---|--|---|
| ☒ AE Vereinigte Arabische Emirate | ☒ GM Gambia | ☒ NZ Neuseeland |
| ☒ AG Antigua und Barbuda | ☒ HR Kroatien | ☒ OM Oman |
| ☒ AL Albanien | ☒ HU Ungarn | ☒ PH Philippinen |
| ☒ AM Armenien | ☒ ID Indonesien | ☒ PL Polen |
| ☒ AT Österreich | ☒ IL Israel | ☒ PT Portugal |
| ☒ AU Australien | ☒ IN Indien | ☒ RO Rumänien |
| ☒ AZ Aserbaidschan | ☒ IS Island | ☒ RU Russische Föderation |
| ☒ BA Bosnien-Herzegowina | ☒ JP Japan | |
| ☒ BB Barbados | ☒ KE Kenia | ☒ SD Sudan |
| ☒ BG Bulgarien | ☒ KG Kirgistan | ☒ SE Schweden |
| ☒ BR Brasilien | ☒ KP Demokratische Volksrepublik Korea | ☒ SG Singapur |
| ☒ BY Belarus | ☒ KR Republik Korea | ☒ SI Slowenien |
| ☒ BZ Belize | ☒ KZ Kasachstan | ☒ SK Slowakei |
| ☒ CA Kanada | ☒ LC Saint Lucia | ☒ SL Sierra Leone |
| ☒ CH & LI Schweiz und Liechtenstein | ☒ LK Sri Lanka | ☒ TJ Tadschikistan |
| ☒ CN China | ☒ LR Liberia | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CO Kolumbien | ☒ LS Lesotho | ☒ TN Tunesien |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LT Litauen | ☒ TR Türkei |
| ☒ CU Kuba | ☒ LU Luxemburg | ☒ TT Trinidad und Tobago |
| ☒ CZ Tschechische Republik | ☒ LV Letland | |
| ☒ DE Deutschland | ☒ MA Marokko | ☒ TZ Vereinigte Republik Tansania |
| ☒ DK Dänemark | ☒ MD Republik Moldau | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DM Dominica | | ☒ UG Uganda |
| ☒ DZ Algerien | ☒ MG Madagaskar | ☒ US Vereinigte Staaten von Amerika |
| ☒ EC Ecuador | ☒ MK Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | |
| ☒ EE Estland | ☒ MN Mongolei | ☒ UZ Usbekistan |
| ☒ ES Spanien | ☒ MW Malawi | ☒ VN Vietnam |
| ☒ FI Finnland | ☒ MX Mexiko | ☒ YU Jugoslawien |
| ☒ GB Vereinigtes Königreich | ☒ MZ Mosambik | ☒ ZA Südafrika |
| ☒ GD Grenada | ☒ NO Norwegen | ☒ ZM Sambia |
| ☒ GE Georgien | | ☒ ZW Simbabwe |
| ☒ GH Ghana | | |

Kästchen für die Bestimmung von Staaten, die dem PCT nach der Veröffentlichung dieses Formblatts beigetreten sind.

- ☒ **VC** Sankt Vincent und ☐
- ☐ **die Grenadinen** ☐

Erklärung bzgl. vorangegangener Bestimmungen: Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der im Zusatzfeld genannten Bestimmungen, die von dieser Erklärung ausgenommen sind. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. (Die Bestätigung (einschließlich der Gebühren) muß beim Anmelderamt innerhalb der Frist von 15 Monaten eingehten.)

Zusatzfeld

Wird dieses Zusatzfeld nicht benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.

"WEITERE VERTRETER"

Namen

Dipl.-Ing.	Franz Albert Weickmann
Dipl.-Chem.	Bernhard Huber
Dr.-Ing.	Horst Liska
Dipl.-Phys. Dr.	Jörg Prectel
Dipl.-Chem. Dr.	Brigitte Böhm
Dipl.-Chem. Dr.	Wolfgang Weiß
Dipl.-Phys. Dr.	Johannes Tiesmeyer
Dipl.-Phys. Dr.	Märkus Herzog
Dipl.-Phys.	Bernhard Ruttensperger
Dipl.-Phys. Dr.-Ing.	Volker Jordan
Dipl.-Chem. Dr.	Michael Dey

Feld Nr. VI PRIORITÄTSANSPRUCH

Die Priorität der folgenden früheren Anmeldung(en) wird hiermit in Anspruch genommen:

Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist die frühere Anmeldung eine:		
		nationale Anmeldung: Staat oder Mitglied der WTO	regionale Anmeldung* regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldesamt
Zeile (1) 22./Nov./2001	101 57 290.5	DE		
Zeile (2)				
Zeile (3)				
Zeile (4)				
Zeile (5)				

☐ Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.

Das Anmeldesamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist (sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldesamt ist):

☐ sämtliche Zeilen ☐ Zeile (1) ☐ Zeile (2) ☐ Zeile (3) ☐ Zeile (4) ☐ Zeile (5) ☐ weitere, siehe Zusatzfeld

* Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, geben Sie mindestens einen Staat an, der Mitgliedstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums oder Mitglied der Welthandelsorganisation ist und für den oder das die frühere Anmeldung eingereicht wurde:

Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA) (falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherche zuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden):

ISA /

Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist):

Datum (Tag/Monat/Jahr) .. Aktenzeichen .. Staat (oder regionales Amt) ..

Feld Nr. VIII ERKLÄRUNGEN

Die Felder Nr. VIII (i) bis (v) enthalten die folgenden Erklärungen (Kreuzen Sie unten die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte für jede Erklärung deren Anzahl an):

Anzahl der
Erklärungen

- ☐ Feld Nr. VIII (i) Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders :
- ☐ Feld Nr. VIII (ii) Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten :
- ☐ Feld Nr. VIII (iii) Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen :
- ☐ Feld Nr. VIII (iv) Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika) :
- ☐ Feld Nr. VIII (v) Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitschädlichkeit :

Feld Nr. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE		
Diese internationale Anmeldung enthält:	Dieser internationalen Anmeldung liegen die folgenden Unterlagen bei (brauchen Sie die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte jeweils die Anzahl der beiliegenden Exemplare an)	Anzahl
(a) die folgende Anzahl an Blättern Papier:		
Antrag (inklusive Erklärungsblätter)	: 6	
Beschreibung (ohne Sequenzprotokollteil)	: 10	
Ansprüche	: 2	
Zusammenfassung	: 1	
Zeichnungen	: 5	
Teilanzahl	: 24	0
Sequenzprotokollteil der Beschreibung (Anzahl der Blätter, soweit auf Papier eingereicht wird, unabhängig davon, ob zusätzlich auch in computerisierbarer Form eingereicht wird)	: 2	
Gesamtanzahl	: 26	0
(b) Sequenzprotokollteil der Beschreibung in computerisierbarer Form eingereicht:		
(i) ☐ ausschließlich in dieser Form (nach Abschnitt 801(a)(i))		
(ii) ☐ zusätzlich zur Einreichung auf Papier (nach Abschnitt 801(a)(ii))		
Art und Anzahl der Datenträger (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige), auf denen der Sequenzprotokollteil enthalten ist (zusätzlich eingereichte Kopien unter Punkt 9(II) in der rechten Spalte angeben):		
Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.):	Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird:	deutsch
Feld Nr. X UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS, DES ANWALTS ODER DES GEMEINSAMEN VERTRETERS		
Der Name jeder unterschreibenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterschreibt.		

21 Nov. 2002


Dipl.-Chem. Dr. B. Böhm

Vom Anmeldeamt auszufüllen	
1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:	(21.11.02) 21 NOV 2002
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:	
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:	
5. Internationale Recherchenbehörde (falls zwei oder mehr zuständig sind): ISA /	6. ☐ Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchengebühr aufgeschoben
2. Zeichnungen: ☒ eingegangen: ☐ nicht eingegangen:	

Vom Internationalen Büro auszufüllen	
Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/13980

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K38/17 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 A61K

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)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 32767 A (MAX PLANCK GESELLSCHAFT ; JAKOB UWE (DE); HUBER ROBERT (DE); SONDER) 8 June 2000 (2000-06-08) cited in the application page 3, line 27 - page 5, line 10 page 7, line 21 - line 27 page 8, line 14 - page 9, line 8 page 19, line 9 - line 10 page 22, line 4 - line 9 claims 21-23 SEQ ID NO 3,4	1-3,5-7, 9

☒ Further documents are listed in the continuation of item 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 doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)

"O" document relating 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.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 August 2003

Date of mailing of the international search report

10.11.2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hars, J.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/13080

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	IERINO F. L ET AL: "Recombinant soluble human Fc-gamma-RII: Production, characterization, and inhibition of the Arthus reaction." JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, vol. 178, no. 5, 1993, pages 1617-1628, XP009015491 ISSN: 0022-1007 abstract page 1618, left-hand column page 1619, left-hand column, paragraph 4 - column 7, paragraph 2 page 1622, right-hand column page 1625, left-hand column, paragraph 2 - right-hand column, line 2 figure 6	1-3,5-7, 9
A	WO 99 40117 A (ILEXUS PTY LIMITED) 12 August 1999 (1999-08-12). page 2, line 11 - line 17 page 37, line 15 - line 33 page 43, line 32 - page 45, line 11 page 49, line 23 - page 50, line 35 SEQ ID NO 5,8,10	1-3,5-7, 9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP02/13080

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:

Although Claims 5-7 and 9 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.
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:
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.:
3,7 (vollständig); 1,2,5,6,9 (partiell)

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

PCT Rule 39.1(iv) – method for treatment of the human or animal body

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II. After entry into the regional phase before the EPO, however, an additional search can be carried out in the course of the examination (cf. EPO Guidelines, Part C, VI, 8.5) if the deficiencies that led to the declaration under PCT Article 17(2) have been remedied.

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/13080

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0032767	A	08-06-2000	EP 1006183 A1	07-06-2000
			AU 1780000 A	19-06-2000
			CA 2352539 A1	08-06-2000
			WO 0032767 A1	08-06-2000
			EP 1135486 A1	26-09-2001
			JP 2002531086 T	24-09-2002

WO 9940117	A	12-08-1999	AU 759378 B2	10-04-2003
			AU 2438299 A	23-08-1999
			BR 9907964 A	17-10-2000
			CA 2316860 A1	12-08-1999
			CN 1291198 T	11-04-2001
			EP 1053255 A1	22-11-2000
			WO 9940117 A1	12-08-1999
			NO 20003964 A	04-10-2000
			PL 342297 A1	04-06-2001
			TR 200002271 T2	21-11-2000
			US 2002107359 A1	08-08-2002

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K38/17 A61P37/00

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

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoß (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Researchierliche aber nicht zum Mindestprüfstoß gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen

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

EPÖ-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 00 32767 A (MAX PLANCK GESELLSCHAFT ; JAKOB UWE (DE); HUBER ROBERT (DE); SONDER) 8. Juni 2000 (2000-06-08) in der Anmeldung erwähnt Seite 3, Zeile 27 - Seite 5, Zeile 10 Seite 7, Zeile 21 - Zeile 27 Seite 8, Zeile 14 - Seite 9, Zeile 8 Seite 19, Zeile 9 - Zeile 10 Seite 22, Zeile 4 - Zeile 9 Ansprüche 21-23 SEQ ID NO 3,4 -/-	1-3, 5-7, 9

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Stichtag-Anhang Patentanträge

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* Altes Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *I* 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 eingetragt)
- *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 zur zum Verständnis der Erfindung zugrundeliegenden Prinzipie 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 erfindungsgemäßer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindungsgemäßer 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 naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

11. August 2003

Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts

10. 11. 2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Beauftragter

Hars, J.

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bek. Anspruch Nr.
X	IERINO F L ET AL: "Recombinant soluble human Fc-gamma-RII: Production, characterization, and inhibition of the Arthus reaction." JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, Bd. 178, Nr. 5, 1993, Seiten 1617-1628, XP009015491 ISSN: 0022-1007 Zusammenfassung Seite 1618, linke Spalte Seite 1619, linke Spalte, Absatz 4 - Spalte T, Absatz 2 Seite 1622, rechte Spalte Seite 1625, linke Spalte, Absatz 2 - rechte Spalte, Zeile 2 Abbildung 6	1-3,5-7, 9
A	WO 99 40117 A (ILEXUS PTY LIMITED) 12. August 1999 (1999-08-12) Seite 2, Zeile 11 - Zeile 17 Seite 37, Zeile 15 - Zeile 33 Seite 43, Zeile 32 - Seite 45, Zeile 11 Seite 49, Zeile 23 - Seite 50, Zeile 35 SEQ ID NO 5,8,10	1-3,5-7, 9

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. —
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 5-7,9 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.
2. ☐ Ansprüche Nr. —
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr. —
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgeteilt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. —
4. ☒ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen enthalten:
3,7 (vollständig); 1,2,5,6,9 (partiell)

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.1

Ansprüche Nr.: -

Regel 39.1(iv) PCT - Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, dass Patentansprüche auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, dass die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, dass der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäss Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt. Nach Eintritt in die regionale Phase vor dem EPA kann jedoch im Zuge der Prüfung eine weitere Recherche durchgeführt werden (Vgl. EPA-Richtlinien C-VI, 8.5), sollten die Mängel behoben sein, die zu der Erklärung gemäss Art. 17 (2) PCT geführt haben.

60

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0032767 A	08-06-2000	EP 1006183 A1	07-06-2000
		AU 1780000 A	19-06-2000
		CA 2352539 A1	08-06-2000
		WO 0032767 A1	08-06-2000
		EP 1135486 A1	26-09-2001
		JP 2002531086 T	24-09-2002
WO 9940117 A	12-08-1999	AU 759378 B2	10-04-2003
		AU 2438299 A	23-08-1999
		BR 9907964 A	17-10-2000
		CA 2316860 A1	12-08-1999
		CN 1291198 T	11-04-2001
		EP 1053255 A1	22-11-2000
		WO 9940117 A1	12-08-1999
		NO 20003964 A	04-10-2000
		PL 342297 A1	04-06-2001
		TR 200002271 T2	21-11-2000
		US 2002107359 A1	08-08-2002



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Impresión y Digitalización de Documentos

61

Expediente No		04057552	No de Folios
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO X	1	✓
10	OTROS:		
Observaciones:- un sobre q contiene arte final			

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 04057552 00000000 Folios: 62

Fecha (MM): 2004-06-16 17:02:19

Tramite : 011 PCT-PATENT 378 FASE INCI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 47,573
FECHA : JUNIO 15 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOBADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	24340347	15/06/2004	43,837,560.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____ 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cob 14320-841-001-7

Fecha



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
EMILIO FERRERO

Oficio N° 00888

Apoderado

MAX-PLANCK -GESELLSCHAFT ZUR FORDERUNG DER WISSENSCHAFTEN E.V.

ASUNTO:

Radicación N°	04-57552
Solicitud internacional	PCT/EP2002/13080
Fecha inicio fase nacional	22/06/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 28-k) Decisión 486).
- ☐ La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enuncados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.

2017-08-16/04