

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COL

475
495
Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 540 0860
30

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 02-008005- -00011-0000

Fecha 2008-08-28 16 59 49 Dep 2020 NUECLACIONE
Fol 11 PATENTEYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios 10

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011

Evento : 378

Actuación : 444

Referencia : Expediente No. **02.008.005**
Asunto : Solicitud de patente para:
**MOLÉCULAS DE ANTICUERPO QUE TIENEN
ESPECIFICIDAD POR EL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL
ALFA HUMANO, Y USO DE LAS MISMAS**
Solicitante : CELLTECH R&D LIMITED
Fecha presentación : 1 de febrero de 2002

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. 5235 notificado por fijación en lista del 18 de abril de 2008.

2. Mediante el Oficio No. 5235 se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Con memorial radicado el 9 de julio de 2008 solicité plazo de treinta días para atender el oficio No. 5235. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

3. CLARIDAD DE LA SOLICITUD

3.1 Con el fin de atender las observaciones realizadas en cuanto a la claridad del capítulo reivindicatorio y de conformidad con lo establecido en el artículo 34 de la Decisión 486, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 11 reivindicaciones, para subsanar las objeciones realizadas por su despacho se realizaron los siguientes cambios:

3.2 La nueva reivindicación 1 define los 6 CDR's del anticuerpo que se reclama en esta cláusula los cuales son igualmente definidos en la reivindicación 2, que ahora es dependiente de la primera. Junto a este cambio, es bueno aclarar que el anticuerpo de la nueva reivindicación 1 comprende la región variable de cadena liviana específica de la SEQ ID No. 8 y la región variable de cadena pesada específica de la SEQ ID no. 11. Mientras tanto, el anticuerpo de la nueva reivindicación 2 tiene la secuencia de cadena liviana de longitud completa específica de la SEQ ID No. 113 y la secuencia de cadena pesada de longitud completa específica de la SEQ ID No. 115. Por lo tanto, el anticuerpo de la reivindicación 2 contiene la misma región variable de cadena liviana (residuos de péptido 1-107 de la SEQ ID No. 113, que es idéntica a la SEQ ID No. 8) y la misma región variable de cadena pesada (residuos de péptido 1-118 de la SEQ ID No. 115, que son idénticos a la SEQ ID No. 11) como el anticuerpo de la reivindicación 1, pero adicionalmente el anticuerpo de la reivindicación 2 contiene la región constante de cadena liviana (residuos de péptidos 108-214 de la SEQ ID No. 113) y las regiones de bisagra y constante de cadena pesada (residuos de péptidos 119-229 de la SEQ ID No. 115).

3.3 Para eliminar la falsa dependencia de la reivindicación 6 con la reivindicación 3, esta última ahora es dependiente de la reivindicación 2 y la primera junto con la reivindicación 10 son dependientes de las nuevas reivindicaciones 1 y 2.

3.4 Con respecto a la objeción sobre el término "*aproximadamente*", el mismo fue suprimido de las nuevas reivindicaciones 3 y 5.

De esta manera es claro que con las anteriores modificaciones del capítulo reivindicatorio quedan subsanadas las objeciones por claridad que hizo su Despacho.

4. NIVEL INVENTIVO

Ese Despacho afirma que los documentos D1 (WO9825971) y D2 (WO92011383) afectan el nivel inventivo de la presente invención pues considera que los productos y los procedimientos objeto de protección podían ser obviamente derivados del estado del arte por cualquier persona medianamente versada en la materia al momento en el que se presentó la solicitud.

A este respecto, respetuosamente ponemos de presente nuevamente que la solicitud trata sobre un anticuerpo contra TNF α humano (esto es anti-hTNF α). Las secuencias de péptido del anticuerpo de murino completo referido como hTNF40 no se describe en D1, y la secuencia de este anticuerpo es por lo tanto novedosa en la fecha de la prioridad de la presente solicitud. Aunque el termino "hTNF40" se puede encontrar en la técnica anterior, no hay descripción de lo que es exactamente el hTNF40, diferente de un anticuerpo construido con ingeniería que reconoce el TNF α humano. La única indicación en la técnica anterior de cómo hacer el hTNF40 se encuentra en la pagina 13, líneas 16-19 de D1, en donde se describe que el hTNF40 se hace utilizando métodos "similares a aquellos encontrados en la WO92/01059". De esta forma, este comentario genérico no es un motivo para sustentar la falta de novedad del hTNF40 o el CDR de la presente solicitud. El nombre hTNF40 puede haber estado disponible al publico, pero el anticuerpo y por lo tanto las secuencias de anticuerpo específicas no lo estuvieron.

Aunque la técnica anterior pudiera permitir la producción de un anticuerpo contra TNF α , o una relación a los anticuerpos, en teoría, permitirá la producción de un anticuerpo contra casi cualquier molécula, ninguna técnica anterior describe los anticuerpos específicos mencionados en la presente solicitud o cómo producirlos. Por lo tanto, la afirmación del Examinador de que "el anticuerpo de murino ya estaba disponible al momento de reivindicar" no tiene validez de acuerdo a lo mencionado anteriormente.

De esta forma, la persona versada en el tema no habría podido conocer la secuencia del anticuerpo de murino hTNF40 y por lo tanto, habría sido imposible para la persona experta llegar al CDP870, como se reivindica en la presente solicitud, al tomar D1 como el punto de partida, ya que la persona experta, sin conocer la secuencia del anticuerpo de murino hTNF40, podría no haber tenido idea de cómo empezar a humanizar ese anticuerpo.

Junto a lo anterior, las diferencias que existen entre la molécula de anticuerpo reivindicada y la de la técnica anterior son absolutamente claras. Específicamente, D1 se relaciona únicamente con el anticuerpo de murino hTNF40. La humanización del hTNF40 no se contempla en ninguna parte en D1. Ésta es una diferencia principal de D1 para la evaluación del nivel inventivo de la presente solicitud porque como cualquier persona experta en la materia lo sabe, la razón para humanizar un anticuerpo donante (por ejemplo murino) es minimizar la inmunogenicidad.

CAVELIER

ABOGADOS

478
476

Existen dos factores principales que conducirían a la persona experta a concluir que el CDP870 sería mucho menos inmunogénico que el hTNF40 cuando se administra a humanos. En primer lugar, a parte que CDR y ciertos residuos de estructura, CDP870 es 100 por ciento humano en carácter, mientras que el hTNF40, es un anticuerpo de murino que no es humano. En segundo lugar, el CDP870, que es un fragmento Fab', está desprovisto de la región Fc, mientras que el hTNF40, que es un IgG, de longitud completa, posee una región Fc intacta. La región Fc es un constituyente de la molécula de anticuerpo que se conoce por ser capaz de elicitar una respuesta inmunogénica.

Por favor tenga en cuenta los datos suministrados en el Anexo 4.4 de la respuesta al Oficio anterior No. 14687 en donde se muestra que la molécula de anticuerpo reivindicada, CDP870, es **2.25 más potente** en ensayos citotóxicos reconocidos en la técnica que el hTNF40. Con lo anterior, se tiene prueba suficiente para mostrar que la invención reivindicada se considere no obvia en vista de la técnica anterior más cercana. Adicionalmente, el CDP870 ha sido mostrado por ser superior a dos agentes anti-TNF α líderes actualmente disponibles comercialmente, a saber el anticuerpo quimérico infliximab y la proteína de fusión etanercept.

Finalmente, tenga en cuenta que la molécula de anticuerpo reivindicada es un avance principal en la técnica. El CDP870 es el primero y, hasta la fecha, el único fragmento de anticuerpo libre de Fc, PEGilado que inhibe el TNF α humano por haber avanzado exitosamente a través de ensayos clínicos. La US FDA ha aprobado recientemente el CDP870 (comercializado como certolizumab pegol o Cipzia) para ventas para el tratamiento de la enfermedad de Crohn y aprobación regulatoria para el tratamiento de otras afecciones serias por ejemplo artritis reumatoide en Estados Unidos, Europa y otras Jurisdicciones.

Así, el documento D1 menciona únicamente el anticuerpo hTNF40 murino, mas no menciona o sugiere la humanización del hTNF40 como se reivindica en la presente solicitud.

Lo anterior es una deficiencia de D1 como anterioridad susceptible de afectar el nivel inventivo de la presente solicitud dado que como es bien sabido para el técnico versado en la materia, la verdadera razón para humanizar anticuerpos de donante (por ejemplo murinos) es para minimizar la inmunogenicidad. Así, hay dos factores principales que llevarían al técnico en la

materia a concluir que el CDP870 sería mucho menos inmunogénico que el hTNF40 cuando se administra a los humanos y estos son los siguientes:

- Aparte de los CDR y de ciertos residuos de estructura (ver página 54, línea 17 y página 59, líneas 21-25 de la especificación), el CDP870 es 100% humano en carácter, mientras que el hTNF40, siendo un anticuerpo murino, no es humano.
- El CDP870, siendo un fragmento Fab, carece de la región Fc, mientras que el hTNF40, siendo un IgG de extensión completa, posee una región Fc intacta. La región Fc es uno de los constituyentes de la molécula de anticuerpo que se sabe es capaz de producir una respuesta inmunogénica.

Con respecto a D2, respetuosamente reiteramos que dicho documento describe métodos para hacer anticuerpos humanizados que son específicos para TNF α humano y podrían por lo tanto ser considerados como el estado del arte más cercano. Sin embargo, en ninguna parte este documento describe los CDR específicos reivindicados en la solicitud, o discute cómo se pueden producir los mismos.

Este documento enseña una jerarquía de residuos que debe ser cambiada del aceptador al donador con el fin de lograr la mejor afinidad del anticuerpo. Los residuos de estructura que se deben cambiar son dados tanto para la cadena pesada como ligera. Así, se debe tener en cuenta que en ninguna parte de D2 aparece la combinación de los residuos cambiados del aceptador al donador tal y como se menciona en la presente solicitud.

Existen por lo tanto un número de deficiencias en dicha anterioridad que fueron solucionadas por la invención de mí representada en ausencia de cualquier enseñanza del estado del arte sobre el hTNF40 o su forma detallada de producción.

En vista de lo antes expuesto, no es posible objetar la presente invención con base en los documentos D1 y D2, por cuanto las enseñanzas, expresas o tácitas, del estado del arte, tal y como lo exige el método problema-solución, ni anticipan la materia de la presente invención, es decir, el anticuerpo monoclonal de murino hTNF40; ni dan sugerencia con respecto al efecto

480
400

inesperado de tal materia, es decir, vida media larga, alta afinidad, baja inmunogenicidad y son particularmente útiles en terapia. Por lo cual no se puede considerar que sean documentos que afecten de algún modo el nivel inventivo de esta invención.

En vista del potencial efecto terapéutico del CDP870, es claro su efecto sorprendente y por ende su patentabilidad en los términos actualmente reivindicados.

5. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se continúe su tramitación.

6. Anexos:

- Nuevo pliego reivindicatorio con 11 reivindicaciones;
- Formulario para modificaciones;
- Recibo por concepto de modificaciones en solicitud pendiente.

Bogotá

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

COLO-13115-841-001-2
LMA\LMA\ID-133264\WPC13115
No. M-2008-133264\LMA

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2	SOLICITANTE Nombre: CELLTECH R&D LIMITED Sociedad constituida y existente bajo las leyes del Reino Unido. Dirección: 208 Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE, Reino Unido Domicilio: Slough, Berkshire, Reino Unido Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@camyp.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3	REPRESENTANTE O APODERADO Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: <u>438.019 TP 31.929</u>
4	Número de expediente: <u>02.008.005</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento junto con este formulario un nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 11 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de Patente, y pido respetuosamente que sean tenidas en cuenta al momento de realizar el estudio de patentabilidad.	
6	Comprobante de pago No. <u>08-66.038</u> Fecha: <u>19 de agosto de 2008</u>	
7	Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$103.000, por concepto de modificaciones. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO FIRMA: C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929	

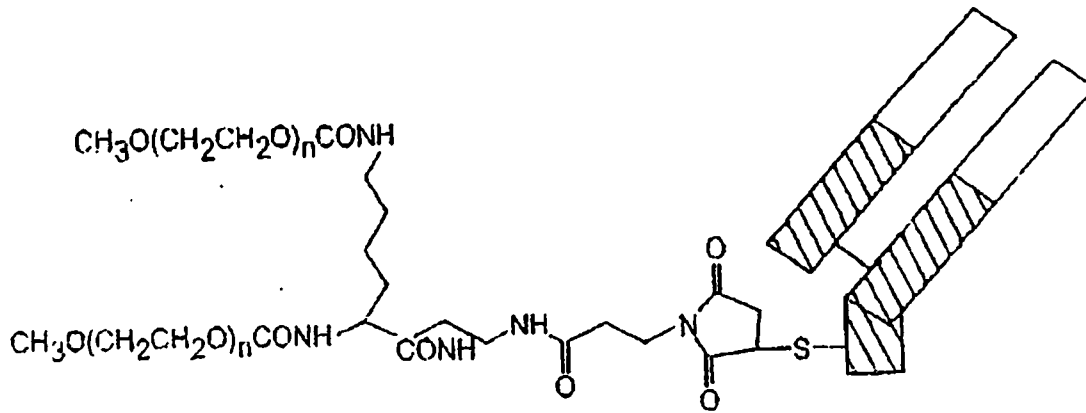
SEQ 113 y 115 no se tiene
en cuenta porque no est-
ba incluido en la prioridad.

• más amplio q' R/1.

X

REIVINDICACIONES

1. Una molécula de anticuerpo que tiene especificidad para TNF α humano, que tiene una cadena ligera y una cadena pesada en donde la cadena ligera comprende la región variable de cadena ligera hTNF40-gL1 (SEQ ID NO: 8) con:
- CDRH1: residuos de péptido 24-34 de la SEQ ID No 8 y SEQ ID No 113
- CDRH2: residuos de péptido 50-56 de la SEQ ID No 8 y SEQ ID No 113
- CDRH3: residuos de péptido 89-97 de la SEQ ID No 8 y SEQ ID No 113
- y la cadena pesada comprende la región variable de cadena pesada gh3hTNF40.4 (SEQ ID NO: 11) con:
- CDRH1: residuos de péptido 31-35 de la SEQ ID No 11 y SEQ ID No 115
- CDRH2: residuos de péptido 50-66 de la SEQ ID No 11 y SEQ ID No 115
- CDRH3: residuos de péptido 99-107 de la SEQ ID No 11 y SEQ ID No 115
2. Una molécula de anticuerpo que tiene especificidad para TNF α humano de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene una cadena ligera que consiste en la secuencia dada en la SEQ ID NO: 113 y una cadena pesada que consiste en la secuencia dada en la SEQ ID NO: 115.
3. Un compuesto que comprende una molécula de anticuerpo que tiene especificidad para el TNF α humano de acuerdo con la reivindicación 2, que tiene una cadena ligera que consiste en la secuencia dada en la SEQ ID NO: 113 y una cadena pesada que consiste en la secuencia dada en la SEQ ID NO: 115, que tiene unido a uno de los residuos de cisteína en el extremo C-terminal de la cadena pesada un grupo derivado del lisil-maleimida en donde cada uno de los dos grupos amino del residuo lisil está covalentemente ligado a este un residuo metoxipoli(etilenoglicol) con un peso molecular de 20,000 Da, de forma tal que el peso molecular total promedio de los residuos de metoxipoli(etilenoglicol) es de 40,000 Da.
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el grupo derivado de lisil-maleimida es [1-[[[2-[3-(2,5-dioxo-1-pirrolidinil)-1-oxopropil]amino]etil]amino]-carbonil]1-5-pentanediil]bis(iminocarbonil).
5. Un compuesto que comprende la molécula de anticuerpo de la reivindicación 2 que tiene la formula:



en donde n es 420.

- 5 6. Una secuencia de ADN que codifica la cadena pesada y/o ligera de la molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2.
- 10 7. Un vector de clonación o expresión que contiene la secuencia ADN de la reivindicación 6.
8. Un vector de expresión de E. Coli de la reivindicación 7 que es pTTO(CDP870).
- 15 9. Una célula huésped transformada con el vector de la reivindicación 7 o de la reivindicación 8.
- 20 10. Un proceso para la producción de la molécula de anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, que comprende cultivar la célula huésped de la reivindicación 9 y aislar la molécula de anticuerpo.
- 25 11. Una composición terapéutica o diagnóstica que comprende la molécula de anticuerpo de la reivindicación 1 o 2, o el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable.

489
48A

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 02-008005- -00011-0000

NIT : 900176089-2

Fecha 2008-08-28 16 59 49 Dep 2020 NUECREACIONE
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 444 RESPUESTARQUE Folios 10

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 56,038
FECHA : AGOSTO 19 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754337	7440355	19/08/2008	9,290,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010:13115-841-001-2.

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



485
2485

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁵ : C12P 21/08, C07K 15/28 C12N 15/13, 15/62, A61K 39/395	A1	(11) International Publication Number: WO 92/11383 (43) International Publication Date: 9 July 1992 (09.07.92)
(21) International Application Number: PCT/GB91/02300 (22) International Filing Date: 20 December 1991 (20.12.91) (30) Priority data: PCT/GB90/02017 21 December 1990 (21.12.90) WO (34) Countries for which the regional or international application was filed: 9109645.3 3 May 1991 (03.05.91) GB et al. GB (71) Applicant (for all designated States except US): CELLTECH LIMITED [GB/GB]; 216 Bath Road, Slough, Berkshire SL1 4EN (GB). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): ADAIR, John, Robert [GB/GB]; 23 George Road, Stokenchurch, High Wycombe, Bucks HP14 3RN (GB). ATHWAL, Diljeet, Singh [GB/GB]; Flat 35, Knollys House, Tavistock Square, London WC1 7CHX (GB). EMTAGE, John, Spencer [GB/GB]; 49 Temple Mill Island, Temple, Marlow, Bucks SL7 1SQ (GB). BODMER, Mark, William [GB/GB]; Rose Cottage, 5 Manor Road, South Hinksey, Oxford OX1 5AS (GB).		(74) Agent: MERCER, Christopher, Paul; Carpmaels & Ransford, 43 Bloomsbury Square, London WC1A 2RA (GB). (81) Designated States: AT, AT (European patent), AU, BB, BE (European patent), BF (OAPI patent), BG, BJ (OAPI patent), BR, CA, CF (OAPI patent), CG (OAPI patent), CH, CH (European patent), CI (OAPI patent), CM (OAPI patent), CS, DE, DE (European patent), DK, DK (European patent), ES, ES (European patent), FI, FR (European patent), GA (OAPI patent), GB, GB (European patent), GN (OAPI patent), GR (European patent), HU, IT (European patent), JP, KP, KR, LK, LU, LU (European patent), MC (European patent), MG, ML (OAPI patent), MN, MR (OAPI patent), MW, NL, NL (European patent), NO, PL, RO, SD, SE, SE (European patent), SN (OAPI patent), SU*, TD (OAPI patent), TG (OAPI patent), US. Published With international search report.
(54) Title: RECOMBINANT ANTIBODIES SPECIFIC FOR TNFα (57) Abstract Recombinant, in particular humanised, e.g. humanised chimeric and CDR-grafted humanised, antibody molecules having specificity for human TNF α , are provided for use in diagnosis and therapy. In particular the antibody molecules have antigen binding sites derived from murine monoclonal antibodies CB0006, CB0010, hTNF3 or 101.4. Preferred CDR-grafted humanised anti-hTNF α antibodies comprise variable region domains comprising human acceptor framework and donor antigen binding regions and wherein the frameworks comprise donor residues at specific positions. The antibody molecules may be used for therapeutic treatment of human patients suffering from or at risk of disorders associated with undesirably high levels of TNF, in particular for treatment of immunoregulatory and inflammatory disorders or of septic, endotoxic or cardiovascular shock.		

RECOMBINANT ANTIBODIES SPECIFIC FOR TNF- α Field of the Invention

This invention relates to recombinant, in particular humanised, antibody molecules having specificity for antigenic determinants of tumour necrosis factor alpha (TNF- α), to processes for their production using recombinant DNA technology, and to their therapeutic uses.

For the purposes of the present description the term "recombinant antibody molecule" is used to describe an antibody molecule produced by any process involving the use of recombinant DNA technology, including any analogues of natural immunoglobulins or their fragments.

Also for the purposes of the present description the term "humanised antibody molecule" is used to describe a molecule having an antigen binding site derived from an immunoglobulin from a non-human species, and remaining immunoglobulin derived parts of the molecule being derived from a human immunoglobulin. Thus humanised antibody molecules include humanised chimeric antibody molecules comprising complete non-human heavy and/or light chain variable region domains linked to human constant region domains. Humanised antibody molecules also comprise CDR-grafted humanised antibody molecules comprising one or more CDRs from a non-human antibody grafted into a heavy and/or light chain human variable region framework.

The antigen binding specificity of antibodies is determined by their complementarily determining regions (CDRs) which are relatively short peptide sequences carried on the framework regions of the variable domains. There are 3 CDRs, (CDR1, CDR2 and CDR3) in each of the heavy and light chain variable domains;

487
487

- 2 -

The abbreviation "MAb" is used to indicate a monoclonal antibody. In the present description reference is made to a number of publications by number, and these publications are listed in numerical order at the end of the description.

Background of the Invention

Natural immunoglobulins have been known for many years, as have the various fragments thereof, such as the Fab, Fv, (Fab')₂ and Fc fragments, which can be derived by enzymatic cleavage. Natural immunoglobulins comprise a generally Y-shaped molecule having an antigen-binding site towards the end of each upper arm. The remainder of the structure, and particularly the stem of the Y, mediates the effector functions associated with immunoglobulins.

Natural immunoglobulins have been used in assay, diagnosis and, to a more limited extent, therapy. However, such uses, especially in therapy, were hindered until recently by the polyclonal nature of natural immunoglobulins. A significant step towards the realisation of the potential of immunoglobulins as therapeutic agents was the discovery of procedures for the reproducible production of monoclonal antibodies (MAbs) of defined specificity (1).

However, most MAbs are produced by hybridomas which are fusions of rodent spleen cells with rodent myeloma cells. They are therefore essentially rodent proteins. There are very few reports of the production of human MAbs.

Since most available MAbs are of rodent origin, they are naturally antigenic in humans and thus can give rise to an undesirable immune response termed the HAMA (Human Anti-Mouse Antibody) response if the MAb is administered to a human. Therefore, the use of rodent MAbs as therapeutic agents in humans is inherently limited by the

- 3 -

fact that the human subject will mount an immunological response to the MAb and will either remove it entirely or at least reduce its effectiveness. In practice, MAbs of rodent origin may not be used in patients for more than one or a few treatments as a HAMA response soon develops rendering the MAb ineffective as well as giving rise to undesirable reactions. For instance, OKT3 a mouse IgG2a/k MAb which recognises an antigen in the T-cell receptor-CD3 complex has been approved for use in many countries throughout the world as an immunosuppressant in the treatment of acute allograft rejection [Chatenoud et al (2) and Jeffers et al (3)]. However, in view of the rodent nature of this and other such MAbs, a significant HAMA response which may include a major anti-idiotypic component, may build up on use. Clearly, it would be highly desirable to diminish or abolish this undesirable HAMA response and thus enlarge the areas of use of such antibodies.

Proposals have therefore been made to render non-human MAbs less antigenic in humans. Such techniques can be generically termed "humanisation" techniques. These techniques typically involve the use of recombinant DNA technology to manipulate DNA sequences encoding the polypeptide chains of the antibody molecule.

Early methods for humanising MAbs involved production of chimeric antibodies in which an antigen binding site comprising the complete variable domains of one antibody is linked to constant domains derived from another antibody. Methods for carrying out such chimerisation procedures are described in EP0120694 (Celltech Limited), EP0125023 (Genentech Inc. and City of Hope), EP-A-0 171496 (Res. Dev. Corp. Japan), EP-A-0 173 494 (Stanford University), and WO 86/01533 (Celltech Limited). These prior patent applications generally disclose processes for

489
489

- 9 -

Summary of the Invention

Accordingly the present invention provides recombinant antibody molecules which have specificity for human TNF α .

The recombinant antibody molecules of the invention are preferably TNF neutralising, i.e. are capable of reducing or inhibiting a biological activity of human TNF α as measured by an in vitro or in vivo test.

Preferably the invention provides recombinant antibody molecules having antigen binding sites derived from the murine MABs CB0006, CB0010, hTNF3 or 101.4, especially from the murine MABs CB0010 or 101.4.

Preferably the recombinant antibody molecules of the invention are humanised antibody molecules including both, chimeric humanised antibody molecules and CDR-grafted humanised antibody molecules.

For the purposes of the present description a "chimeric humanised antibody molecule" comprises complete non-human (e.g. murine MAb) variable domains linked to human constant domains, and a "CDR-grafted humanised antibody molecule" comprises an antibody heavy and/or light chain containing one or more CDRs from a non-human antibody (e.g. a murine MAb) grafted into a human heavy and/or light chain variable region framework.

The CDR-grafted humanised anti-TNF α antibody products of this invention include anti-human TNF α antibody heavy and light chain and molecule products as defined in the first, second, third and fourth aspects of the invention described in WO91/09967.

Detailed Description of the Invention

Thus in first preferred embodiments, the invention provides a CDR-grafted humanised anti-hTNF α antibody heavy chain having a variable region domain comprising human / acceptor framework and donor antigen binding regions, wherein the framework comprises donor residues at at least one of positions 6, 23 and/or 24, 48 and/or 49, 71 and/or 73, 75 and/or 76 and/or 78 and 88 and/or 91./

Preferably in these first preferred embodiments, the heavy chain framework comprises donor residues at positions 23, 24, 49, 71, 73 and 78 or at positions 23, 24 and 49. The residues at positions 71, 73 and 78 of the heavy chain framework are preferably either all acceptor or all donor residues.

Especially in these first preferred embodiments the heavy chain framework additionally comprises donor residues at one, some or all of positions 6, 37, 48 and 94. Also it is particularly preferred that residues at positions of the heavy chain framework which are commonly conserved across species, i.e. positions 2, 4, 25, 36, 39, 47, 93, 103, 104, 106 and 107, if not conserved between donor and acceptor, additionally comprise donor residues. Most preferably the heavy chain framework additionally comprises donor residues at positions 2, 4, 6, 25, 36, 37, 39, 47, 48, 93, 94, 103, 104, 106 and 107.

In addition the heavy chain framework optionally comprises donor residues at one, some or all of positions:

1 and 3,
72 and 76,
69 (if 48 is different between donor and acceptor),
38 and 46 (if 48 is the donor residue),
80 and 20 (if 69 is the donor residue),
67,

491

- 11 -

82 and 18 (if 67 is the donor residue),
91,
88, and
any one or more of 9, 11, 41, 87, 108, 110 and 112.

In the present description, typically the donor antibody is a non-human anti-hTNF α antibody, such as a rodent MAb, and the acceptor antibody is a human antibody.

In the CDR-grafted humanised anti-hTNF α antibodies of the present invention, the donor antigen binding region typically comprises at least one CDR from the donor antibody. Usually the donor antigen binding region comprises at least two and preferably all three CDRs of each of the heavy chain and/or light chain variable regions. The CDRs may comprise the Kabat CDRs, the structural loop CDRs or a composite of the Kabat and structural loop CDRs and any combination of any of these.

Preferably, the antigen binding regions of the CDR-grafted heavy chain variable domain comprise CDRs corresponding to the Kabat CDRs at CDR2 (residues 50-65) and CDR3 (residues 95-102) and a composite of the Kabat and structural loop CDRs at CDR1 (residues 26-35). These preferred CDR designations are preferably used for the CDR-grafted heavy chains of the first preferred embodiments, i.e. residues 26-30 are included within CDR1.

The residue designations given above and elsewhere in the present application are numbered according to the Kabat numbering [refs. (7) and (8)]. Thus the residue designations do not always correspond directly with the linear numbering of the amino acid residues. The actual linear amino acid sequence may contain fewer or additional amino acids than in the strict Kabat numbering corresponding to a shortening of, or insertion into, a

- 12 -

structural component, whether framework or CDR, of the basic variable domain structure. For example, the heavy chain variable region of the anti-Tac antibody described by Queen et al (9) contains a single amino acid insert (residue 52a) after residue 52 of CDR2 and a three amino acid insert (residues 82a, 82b and 82c) after framework residue 82, in the Kabat numbering. The correct Kabat numbering of residues may be determined for a given antibody by alignment at regions of homology of the sequence of the antibody with a "standard" Kabat numbered sequence.

It will be appreciated that when the CDR-grafted humanised antibody molecule embodiments of the invention, as described above and elsewhere in the present description, are applied to a particular donor/acceptor antibody pair, in some cases the donor and acceptor amino acid residues may be identical at a particular position identified for change to the donor residue, and thus no change or acceptor framework residue is required.

The invention also provides in second preferred embodiments a CDR-grafted humanised anti-hTNF α antibody light chain having a variable region domain comprising human acceptor framework and donor antigen binding regions wherein the framework comprises donor residues at at least one of positions 1 and/or 3 and 46 and/or 47.

Preferably the CDR grafted light chain of the second preferred embodiment comprises donor residues at positions 46 and/or 47.

The invention also provides in third preferred embodiments a CDR-grafted humanised anti-hTNF α antibody light chain having a variable region domain comprising human acceptor framework and donor antigen binding regions wherein the

- 13 -

framework comprises donor residues at at least one of positions 46, 48, 58 and 71.

In the third preferred embodiments, the framework preferably comprises donor residues at all of positions 46, 48, 58 and 71.

In particularly preferred embodiments of the second and third preferred embodiments, the framework additionally comprises donor residues at positions 36, 44, 47, 85 and 87. Similarly positions of the light chain framework which are commonly conserved across species, i.e. positions 2, 4, 6, 35, 49, 62, 64-69, 98, 99, 101 and 102, if not conserved between donor and human acceptor, additionally comprise donor residues. Most preferably the light chain framework additionally comprises donor residues at positions 2, 4, 6, 35, 36, 38, 44, 47, 49, 62, 64-69, 85, 87, 98, 99, 101 and 102.

In addition the framework of the second or third preferred embodiments optionally comprises donor residues at one, some or all of positions:

1 and 3,
63,
60 (if 60 and 54 are able to form a potential saltbridge),
70 (if 70 and 24 are able to form a potential saltbridge),
73 and 21 (if 47 is different between donor and acceptor),
37 and 45 (if 47 is different between donor and acceptor),
and
any one or more of 10, 12, 40, 80, 103 and 105.

Preferably, the antigen binding regions of the CDR-grafted light-chain variable domain, including those of the second and third preferred embodiments described above, comprise CDRs corresponding to the Kabat CDRs at CDR1 (residue 24-34), CDR2 (residues 50-56) and CDR3 (residues 89-97).

499
494

The REI light chain human framework has residues which are anomalous for human antibodies at positions 39 (threonine, T), 104 (leucine, L), 105 (glutamine, Q), and 107 (threonine, T). Thus when REI is used as the light chain framework, human consensus residues are used at positions 39 (lysine, K), 104 (valine, V), 105 (glutamic acid, E) and 107 (lysine, K). Fortuitously the murine 101.4 residues are the same as the human consensus residues at positions 39 (K), 105 (E) and 107 (K). However, the human consensus residue at position 104 (V) differs from the leucine (L) REI and murine 101.4 residues at this position.

C

Especially also the invention includes CDR grafted humanised antibody molecules comprising at least one CDR-grafted humanised heavy chain according to the third particularly preferred embodiment and at least one CDR-grafted humanised light chain according to the fourth particularly preferred embodiment.

Preferably the Kabat CDRs are used for all of the CDRs (CDR1, CDR2 and CDR3) of both the heavy and light chains of the first, second, third and fourth particularly preferred embodiments described above.

C

The recombinant and humanised antibody molecules and chains of the present invention may comprise: a complete antibody molecule, having full length heavy and light chains; a fragment thereof, such as a Fab, Fab', F(ab')₂ or Fv fragment; a light chain or heavy chain monomer or dimer; or a single chain antibody, e.g. a single chain Fv in which heavy and light chain variable regions are joined by a peptide linker; or any other recombinant, chimeric or CDR-grafted molecule with the same specificity as the original donor antibodies. Similarly the heavy and light chain variable region may be combined with other antibody domains as appropriate.

- 17 -

Also the heavy or light chains or recombinant or humanised complete antibody molecules of the present invention may have attached to them an effector or reporter molecule. For instance, it may have a macrocycle, for chelating a heavy metal atom, or a toxin, such as ricin, attached to it by a covalent bridging structure. Alternatively, the procedures of recombinant DNA technology may be used to produce an immunoglobulin molecule in which the Fc fragment or CH3 domain of a complete immunoglobulin molecule has been replaced by, or has attached thereto by peptide linkage, a functional non-immunoglobulin protein, such as an enzyme or toxin molecule.

The amino acid sequences of the heavy and light chain variable domains of the CB0010, 101.4, CB0006 and hTNF3 murine MAbs, CDR-grafted variants thereof and human acceptor antibodies are given in the accompanying diagrams Figures 1, 2, 3 and 4 respectively. The recombinant and humanised antibody products of the invention may be prepared using recombinant DNA techniques, for instance substantially as described in WO91/09967.

Any appropriate human acceptor variable region framework sequences may be used having regard to class/type of the donor antibody from which the antigen binding regions are derived. Preferably, the type of human acceptor framework used is of the same/similar class/type as the donor antibody. Conveniently, the framework may be chosen to maximise/ optimise homology with the donor antibody sequence particularly at positions close or adjacent to the CDRs. However, a high level of homology between donor and acceptor sequences is not critical for application of the present invention. The present invention identifies a hierarchy of framework residue positions at which donor residues may be important or desirable for obtaining a CDR-grafted antibody product

- 18 -

having satisfactory binding properties. The CDR-grafted products usually have binding affinities of at least 10^5 M^{-1} , preferably at least about 10^8 M^{-1} , or especially in the range 10^8 - 10^{12} M^{-1} . In principle, the present invention is applicable to any combination of anti-hTNF α donor and human acceptor antibodies irrespective of the level of homology between their sequences. Examples of human frameworks which may be used are KOL, NEWM, REI, EU, TUR, TEI, LAY and POM (refs. 7 and 8) and the like; for instance KOL and NEWM for the heavy chain and REI for the light chain and EU, LAY and POM for both the heavy chain and the light chain.

Also the constant region domains of the products of the invention may be selected having regard to the proposed function of the antibody in particular the effector functions which may be required. For example, the constant region domains may be human IgA, IgE, IgG or IgM domains. In particular, IgG human constant region domains may be used, especially of the IgG1 and IgG3 isotypes, when the humanised antibody molecule is intended for therapeutic uses, and antibody effector functions are required. Alternatively, IgG2 and IgG4 isotypes may be used when the humanised antibody molecule is intended for therapeutic purposes and antibody effector functions are not required, e.g. for simple blocking of TNF activity.

However, the remainder of the antibody molecules need not comprise only protein sequences from immunoglobulins. For instance, a gene may be constructed in which a DNA sequence encoding part of a human immunoglobulin chain is fused to a DNA sequence encoding the amino acid sequence of a functional polypeptide such as an effector or reporter molecule.

- 19 -

In further aspects the invention also includes DNA sequences coding for the recombinant and humanised antibody, e.g. CDR-grafted, heavy and light chains, cloning and expression vectors containing the DNA sequences, host cells transformed with the DNA sequences and processes for producing the recombinant and humanised, e.g. CDR-grafted, chains and antibody molecules comprising expressing the DNA sequences in the transformed host cells.

The general methods by which the vectors may be constructed, transfection methods and culture methods are well known per se. Such methods are shown, for instance, in references 12 and 13.

The DNA sequences which encode the anti-hTNF α antibody molecule amino acid sequences may be obtained by methods well known in the art. For example the anti-TNF coding sequences may be obtained by genomic cloning, or cDNA cloning from suitable anti-hTNF α producing hybridoma cell lines. Positive clones may be screened using appropriate probes for the heavy and light chain genes in question. Also PCR cloning may be used. DNA sequence coding for part or all of the antibody heavy and light chains may be synthesised as desired from the determined DNA sequence or on the basis of the corresponding amino acid sequence.

DNA coding for acceptor, e.g. human acceptor, sequences may be obtained in any appropriate way. For example DNA sequences coding for preferred human acceptor frameworks such as KOL, REI, EU and NEWM, are widely available to workers in the art, or may be readily synthesised on the basis of their known amino acid sequences (see refs. 7 & 8).

498
496

The standard techniques of molecular biology may be used to prepare DNA sequences coding for the chimeric and CDR-grafted humanised antibody products. Desired DNA sequences may be synthesised completely or in part using oligonucleotide synthesis techniques. Site-directed mutagenesis and polymerase chain reaction (PCR) techniques may be used as appropriate. For example oligonucleotide directed synthesis as described by Jones et al (ref. 14) may be used. Also oligonucleotide directed mutagenesis of a pre-existing variable region as, for example, described by Verhoeven et al (ref. 5) or Riechmann et al (ref. 6) may be used. Also enzymatic filling in of gapped oligonucleotides using T₄ DNA polymerase as, for example, described by Queen et al (ref. 9) may be used.

Any suitable host cell/vector system may be used for expression of the DNA sequences coding for the recombinant, chimeric and CDR-grafted humanised antibody heavy and light chains. Bacterial e.g. E. coli, and other microbial systems may be used, in particular for expression of antibody fragments such as Fab and F(ab')₂ fragments, and especially Fv fragments and single chain antibody fragments e.g. single chain Fvs. Eucaryotic e.g. mammalian host cell expression systems may be used for production of larger CDR-grafted antibody products, including complete antibody molecules, and/or if glycosylated products are required. Suitable mammalian host cells include CHO cells and myeloma or hybridoma cell lines.

Thus, in a further aspect the present invention provides a process for producing a recombinant or humanised anti-hTNF α antibody product comprising:

- 21 -

- (a) producing in an expression vector an operon having a DNA sequence which encodes an anti-hTNF α antibody heavy-chain;
and/or
- (b) producing in an expression vector an operon having a DNA sequence which encodes a complementary anti-hTNF α antibody light-chain;
- (c) transfecting a host cell with the or each vector; and
- (d) culturing the transfected cell line to produce the recombinant anti-hTNF α antibody product.

The recombinant or humanised anti-hTNF α product may comprise only heavy or light chain derived polypeptide, in which case only a heavy chain or light chain polypeptide coding sequence is used to transfect the host cells. For production of products comprising both heavy and light chains, the cell line may be transfected with two vectors, a first vector containing an operon encoding a light chain-derived polypeptide and a second vector containing an operon encoding a heavy chain-derived polypeptide. Preferably, the vectors are identical, except in so far as the coding sequences and selectable markers are concerned, so as to ensure as far as possible that each polypeptide chain is equally expressed. Alternatively, a single vector may be used, the vector including the sequences encoding both light chain- and heavy chain-derived polypeptides.

The DNA in the coding sequences for the light and heavy chains may comprise cDNA or genomic DNA or both.

The invention also includes therapeutic and diagnostic compositions comprising the recombinant and humanised antibody products of the invention and the uses of these products and the compositions in therapy and diagnosis.

- 22 -

Thus in a further aspect the invention provides a therapeutic or diagnostic composition comprising a recombinant or humanised antibody according to the invention in combination with a pharmaceutically acceptable excipient, diluent or carrier.

The invention also provides a process for the preparation of a therapeutic or diagnostic composition comprising admixing a recombinant or humanised antibody according to the invention together with a pharmaceutically acceptable excipient, diluent or carrier.

The recombinant or humanised antibody may be the sole active ingredient in the therapeutic or diagnostic composition or may be accompanied by one or more other active ingredients including other antibody ingredients, e.g. anti-T cell, anti-IFN γ or anti-LPS antibodies, or non-antibody ingredients such as xanthines. The therapeutic and diagnostic compositions may be in unit dosage form, in which case each unit dose comprises an effective amount of the recombinant or humanised antibody of the invention.

Furthermore, the invention also provides methods of therapy and diagnosis comprising administering an effective amount of a recombinant or humanised antibody according to the invention to a human or animal subject.

The antibodies and compositions may be utilised in any therapy where it is desired to reduce the level of TNF present in the human or animal body. The TNF may be in circulation in the body or present in an undesirably high level localised at a particular site in the body.

- 23 -

For example, elevated levels of TNF are implicated in immunoregulatory and inflammatory disorders and in septic, or endotoxic, and cardiovascular shock. The antibody or composition may be utilised in therapy of conditions which include sepsis, septic or endotoxic shock, cachexia, adult respiratory distress syndrome, AIDS, allergies, psoriasis, T.B., inflammatory bone disorders, blood coagulation disorders, burns, rejection episodes following organ or tissue transplant and autoimmune disease e.g. organ specific disease such as thyroiditis or non-specific organ diseases such as rheumatoid and osteo-arthritis.

Additionally, the antibody or composition may be used to ameliorate side effects associated with TNF generation during neoplastic therapy and also to eliminate or ameliorate shock related symptoms associated with the treatment or prevention of graft rejection by use of an antilymphocyte antibody, or may be used for treating multi-organ failure (MOF).

The recombinant and humanised antibodies and compositions of the invention are preferably for treatment of sepsis or septic/endotoxic shock.

The antibodies and compositions may be for administration in any appropriate form and amount according to the therapy in which they are employed. This may be for prophylactic use, for example where circumstances are such that an elevation in the level of TNF might be expected or alternatively, they may be for use in reducing the level of TNF after it has reached an undesirably high level or as the level is rising.

The therapeutic or diagnostic composition may take any suitable form for administration, and, preferably is in a form suitable for parenteral administration e.g. by

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 028005
Clasificación Internacional (IPC): C2N 15/013
Concepto Técnico No. 1829

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional	<u>PCT/GB01/02477</u>		
Fecha de Presentación Internal.	<u>5 de Junio de 2001</u>		

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

<u>Descripción:</u>	Folios: 4 a 90 Folios 307 a 393	como se radicó inicialmente Según modificación presentada.
<u>Reivindicaciones:</u>	Folios: 91a 105 Folios: 415 a 421 Folios: 463 a 465 Folios: 482 a 483	como se radicó inicialmente Según modificación presentada. Según modificación presentada como se modificó el 09/07/08
<u>Figuras:</u>	Folios: 106 a 191	como se radicó inicialmente
<u>Rta. del Solicitante:</u>	Folios: 473 a 480	
<u>Prioridad:</u>	6/07/2000 Gran Bretaña, GB00138107. (Fecha, país número)	

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud (Folio 1): "Moléculas de anticuerpo que tienen especificidad por el factor de necrosis tumoral alfa humano y uso de las mismas".
- El objeto de la presente solicitud consiste en la producción de un anticuerpo con afinidad y especificidad por el factor de necrosis tumoral humano.
- El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de producir eficazmente un anticuerpo para tratar enfermedades inflamatorias crónicas y que presente alta afinidad por el factor de necrosis tumoral TNF humano
- El objeto de la solicitud se clasificó en la IPC como: C12N 05/013

3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 06/06/2001

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes con fecha de publicación anterior a la de la solicitud.

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO9825971	Monovalent antibody fragments	18/07/1998
D2	WO92011383	Recombinant antibodies specific for TNF α	09/07/1999

4. Respuesta a los Argumentos del Solicitante

- El solicitante argumenta que "las secuencias de péptido del anticuerpo de murino completo referido como hTNF 40 no se describe en D1 y la secuencia de éste anticuerpo es por lo tanto novedosa en la fecha de la prioridad de la presente solicitud".

A este respecto, este Despacho considera que ésta es la razón por la que no se objeta la novedad de la presente solicitud sino el Nivel Inventivo. Así no se haya determinado la secuencia específica de un gen o una proteína codificada por dicha secuencia, éste sirve para caracterizar técnicamente un producto o un resultado de un proceso biotecnológico como el que se reivindica en la solicitud, pero el hecho que no se conozca exactamente su secuencia no es un criterio de novedad o nivel inventivo ya que es muy conocido en el Estado de la Técnica.

Una molécula de anticuerpo puede ser novedosa si las regiones variables que reconocen el antígeno son diferentes, pero cuando se es conocido el antígeno, y el anticuerpo que lo reconoce, un técnico medio versado en la materia puede

determinar la secuencia de dicho anticuerpo y reemplazar los residuos de aminoácidos variables con aminoácidos homólogos sin que esto implique altura inventiva.

- El solicitante argumenta que "Aunque el término hTNF40 se puede encontrar en la técnica anterior, no hay descripción de lo que es exactamente el hTNF40, diferente de un anticuerpo construido con ingeniería que reconoce el TNF α humano. El nombre hTNF40 puede haber estado disponible al público, pero el anticuerpo y por lo tanto las secuencias de anticuerpo específicas no lo estuvieron"

Se reitera que aunque las secuencias específicas del anticuerpo de murino y el que reconoce el anticuerpo humano TNF α no se hubieran determinado, no implica altura inventiva en la medida en que se conoce la molécula por la que tiene especificidad ese anticuerpo que es el factor de necrosis tumoral TNF. Las técnicas de secuenciación y análisis de nucleótidos son conocidas desde hace más de 50 años así como las técnicas de humanización de anticuerpos, que en el caso del anticuerpo de murino eran conocidas en el Estado de la Técnica para la fecha de presentación de la prioridad como se evidencia en el documento D2. Por lo tanto, conociendo la molécula por la que tiene afinidad el anticuerpo, la determinación de su secuencia es un paso rutinario en biología molecular, y su ingeniería en la producción de un anticuerpo humanizado también lo es.

Así mismo, cuando se habla de secuencias de genes se sabe que las variaciones de regiones o simples pares de bases, son comunes incluso entre organismos de una misma especie, por lo que la secuencia exacta no es un criterio para determinar si una molécula tiene o no nivel inventivo, ya que es posible que la secuencia para la molécula no sea la misma, incluso entre miembros de una misma especie. Por lo tanto, el criterio fundamental, es conocer la molécula por la cual tiene afinidad el anticuerpo, que en este caso, ya era conocida, la cual es TNF, y los mecanismos para humanizar dicho anticuerpo.

- El solicitante solicita que se le tengan en cuenta los datos suministrados en el Anexo 4.4 en donde se muestra que la molécula de anticuerpo reivindicada, CDP870, es 2.25 veces más potente en ensayos citotóxicos reconocidos en la técnica que el hTNF40.

Sin embargo, de la lectura de la solicitud se entiende que el CDP870 es el vector que presenta las secuencias clonadas de anticuerpo anti hTNF40 igual que en el documento D1, pero en los ejemplos no se especifican las secuencias que se presentan en la reivindicación 1, no se trata del anticuerpo como tal, sino del vector que codifica para tal anticuerpo. Por tanto, la efectividad se evaluó solo en ese vector y su secuencia, y no las posibles variaciones que se incluyen en el capítulo reivindicatorio. Además, la comparación se realiza entre el anticuerpo humanizado y el anticuerpo de murino. Por tanto, esta comparación no puede ser determinante para tenerse en cuenta, ya que el anticuerpo humanizado es de esperarse que tenga una eficacia mayor a la que se tendría si se emplea el anticuerpo de murino. El efecto visible no es sorprendente, ya que según la gráfica la solución del problema técnico es evidente en todas las pruebas, solo que con diferentes concentraciones de los anticuerpos evaluados.

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

- La reivindicación 1 indica una molécula de anticuerpo que tienen especificidad para TNF α humano, que tienen una cadena ligera y una cadena pesada en donde la cadena ligera comprende la región variable de cadena ligera hTNF40-g11 y la cadena pesada comprende la región variable de cadena pesada gh3hTNF40.4. Se enseñan los 3 CDR de cada cadena
- Así mismo la reivindicación 2 enseña una molécula de anticuerpo que tiene especificidad para TNF α humano de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene una cadena ligera que consiste en la secuencia dada en la SEQ ID NO: 113 y una cadena pesada que consiste en la secuencia dada en la SEQ ID NO: 115.

El documento del Estado de la Técnica más próximo es D2 que enseña de igual forma las 6 CDRs que incluyen la cadena pesada y la cadena ligera de la molécula de anticuerpo que tiene especificidad por el TNF α humano (Ver página 16, 11). Sin embargo, aunque no eran conocidas las secuencias de dicha molécula; las moléculas reclamadas, su efecto, y la forma como se pueden determinar estas secuencias eran bien conocidas en el Estado de la Técnica en el momento de la presentación prioritaria de la solicitud.

La única diferencia con D2 es que la solicitud menciona las secuencias específicas de aminoácidos de cada CDR, sin embargo, estas secuencias eran las que cualquier técnico medianamente versado en el arte hubiera podido identificar mediante ingeniería genética, conociendo las enseñanzas de D2 donde a su vez se presentan los residuos específicos en los que se ubican las secuencias variables de cada cadena. Adicionalmente, sin tener evidencias de que la molécula reivindicada en la solicitud, con los 6 CDRs, tenga un efecto inesperado, no se considera que la construcción de estas moléculas ofrezca un salto cuantitativo al Estado de la Técnica como ya se ha indicado en los conceptos técnicos anteriores. La única evidencia que se encuentra al respecto, es la relacionada con el anticuerpo CDP870 que presenta en la cadena pesada la secuencia ID NO 115 y en la cadena ligera la secuencia indicada en la SEC ID No 113, las cuales no fueron además presentadas en el documento de prioridad. ??

Como ya se había planteado anteriormente, el anticuerpo murino de hTNF40 ya se encontraba disponible al momento de la reclamación y todas las técnicas para su caracterización, modificación, fragmentación y humanización eran conocidas por un técnico medio en la materia.

El problema técnico planteado en esta solicitud que era el de proveer eficazmente un anticuerpo para tratar enfermedades inflamatorias crónicas y que presente alta afinidad por el factor de necrosis tumoral TNF humano se había resuelto previamente mediante el mismo tipo de compuestos ya conocidos.

Como ya se ha objetado, D1 también es relevante en tanto que divulga anticuerpos que reconocen el factor de necrosis tumoral TNF α humano y otro quimérico susceptible de pegilación (página 13)

Puesto que tanto D1 como D2 divulgaban previamente anticuerpos de TNF α humano, compuestos por una cadena pesada y una cadena ligera, que presentan una secuencia estable y una variable en residuos conocidos (D2, página 11, 4 párrafo), una persona conocedora de la materia motivada por tal sugerencia lograría el anticuerpo CDP 870 humanizado como lo propone D1; de manera que para una persona medianamente versada en la materia sería obvio combinar estos dos documentos. Por lo cual puede no haber Nivel Inventivo.

6. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones: 1 a 11 (folios: 482 - 483)

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TECNICO No. 1829	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202089
-------------------------------------	--