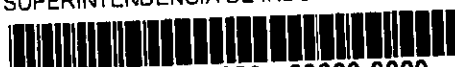




SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-050626-00000-0000

Fecha: 2011-04-26 10:32:11  
Tra. 11 PATENTE IYII  
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Eve: 378 FASENACIONALI  
Folios: 99

# Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

SCIA  
INVENTARIO

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

Q.F.

División de Nuevas Creaciones

## SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

11-50626

54. TÍTULO

COMPOSICION PARA TRATAR ENFERMEDAD

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

BIOTEST AG

DOMICILIO

DREIEICH, ALEMANIA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ  
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

29-04-2011


**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

**PETITORIO**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-050626- -00000-0000

 Fecha: 2011-04-26 10:32:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 99

**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

**SOLICITANTE  
(71)**

 Nombre: **BIOTEST AG**

Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania.

 Dirección: Landsteinerst. 5,  
63303 Dreieich,  
Alemania

 Domicilio: Dreieich,  
Alemania

**IDENTIFICACIÓN**

 C.C. ☐ NIT ☐

 C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número \_\_\_\_\_

3

**REPRESENTANTE  
O APODERADO**

 Nombre: **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

 E-mail: [clientes@cavelier.com](mailto:clientes@cavelier.com)

Domicilio: Bogotá, Colombia.

**IDENTIFICACIÓN**

 C.C. ☒ NIT ☐

 C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

 Número 35.456.344 T.P 23.555

4

**INVENTOR (ES)  
(72)**

 1. **Frank OSTERROTH**  
Konrad-Adenauer-Allee 22,  
63128 Dietzenbach,  
Alemania

 3. **Christoph UHEREK**  
Lachenwoerthsweg 6,  
63500 Seligenstadt,  
Alemania

 5. **Anatoly RUDNEV**  
Gluckensteinweg 52b,  
61350 Bad Homburg,  
Alemania

 7. **Christoph BRUECHER**  
Unter den Tannen 3a,  
65760 Eschborn,  
Alemania

 9. **Cahntal ZUBER**  
Schwarzwaldstr. 15,  
60528 Frankfurt am Main,  
Alemania

 11. **Gregor SCHULZ**  
Rosenstrasse 13,  
79224 Umkirch,  
Alemania

 2. **Silke AIGNER**  
An der kurzen Gewanne 24,  
67227 Frankenthal,  
Alemania

 4. **Andrea WARTENBERG-DEMAND**  
Waldstrasse 68,  
35440 Linden,  
Alemania

 6. **Michael SOLDAN**  
Lahnstrasse 2, 35216  
Biedenkopf,  
Alemania

 8. **Benjamin DAELKEN**  
Eleonore-Sterling-Strasse 40,  
60433 Frankfurt am Main,  
Alemania

 10. **Niklas CZELOTH**  
Pappelweg 9,  
63303 Dreieich,  
Alemania

5

**PCT (86)**

 Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/061210

 Fecha: 31 de agosto de 2009

 Publicación Internacional No. WO 2010/034590 A1

 Fecha: 01 de abril de 2010

6

Título (54)

COMPOSICIÓN PARA TRATAR ENFERMEDAD

7

Clasificación Internacional (51)

A61K 039/395

8

Prioridad

SI☒ NO☐

(33) País de Origen

GB  
GB  
GB  
EP  
EP  
EP

(32) Fecha

29 de septiembre de 2008  
29 de septiembre de 2008  
29 de septiembre de 2008  
10 de marzo de 2009  
10 de marzo de 2009  
10 de marzo de 2009

(31) Número de Solicitud

0817810.5  
0817811.3  
0817809.7  
PCT/EP2009/052811  
PCT/EP2009/052809  
PCT/EP2009/052810

9

Comprobante de pago No.: 11-0033678

Comprobante de pago No.: 11-0035361

Comprobante de pago No.: 11-0035420

Comprobante de pago No.: 11-0035421

Fecha: 12 de abril de 2011

Fecha: 15 de abril de 2011

Fecha: 15 de abril de 2011

Fecha: 15 de abril de 2011

10

Anexos:

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.oo.

☒

Comprobante de pago por 73 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$1.971.000.oo.

☒

Documento que acredita 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

☐

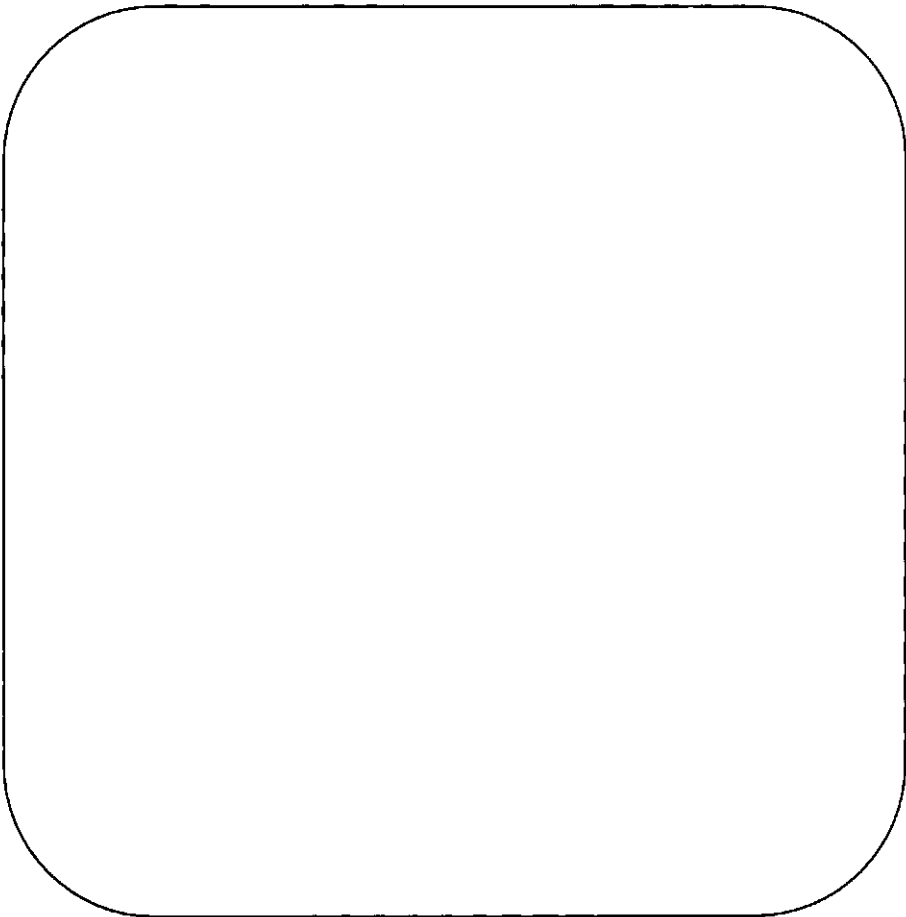
De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☒

Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia de Paez  
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

4

**DOCUMENTOS ANEXOS**

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/034590 A1

Descripción:

Páginas 38 en español

Reivindicaciones: Número (s) 83

Figuras: Número (s) 8

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210**. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Listado de Secuencias.

4. ☒ **Forma PCT/IB/306**. Notificación de la inscripción del inventor **NIKLAS CZELOTH**.

5. ☒ **Forma PCT/IB/306**. Notificación de la inscripción del inventor **GREGOR SCHULZ**.

6. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE  
INTERNACIONAL**

**CAVELIER**

ABOGADOS  
EDIFICIO SISKI  
CARRERA 4ª N° 72-35  
BOGOTÁ, B - COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

## REPRESENTACION Y PODER

## REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

**BIOTEST AG**

domiciliado (s) en/of Landsteinerstr. 5,

63303 Dreieich, Germany

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y somprar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (umoz) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit

© CAVELIER ABOGADOS  
FAXMAY07 ID. 13

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ:  
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE  
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA  
BOGOTÁ

12 ABR 2004

NOTARIO ENCA



evan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, dan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del caso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de ntes oficiosos.

the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 25. Mai 2007

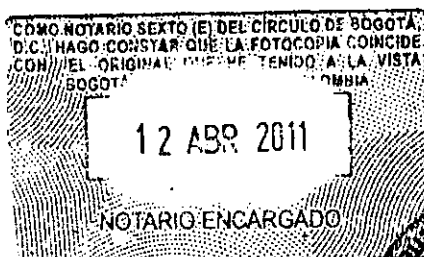
en/in Dreieich, Germany

por/by

Biotest AG

Firma

*[Handwritten signature]* ppa. Bushard  
Signature



CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de  
Dr. Peter Pustoslemsek u, Ulrike Burkhard  
es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo  
de Prokuristen  
de la compañía BIOTEST AG

Sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a  
las leyes de Alemania

beim Amtsgericht Offenbach HRB 42396  
que la dirección de dicha compañía es Landsteinerstr. 5,  
3303 Dreieich, Alemania

que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los  
documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en Dreieich

El 25. Mai 2007

W. Knipp

El Notario Público  
(Firma-sello)

W. Knipp

The Notary Public  
(Signature-seal)

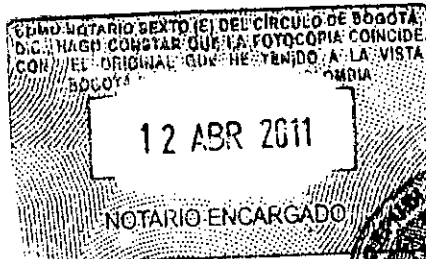
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

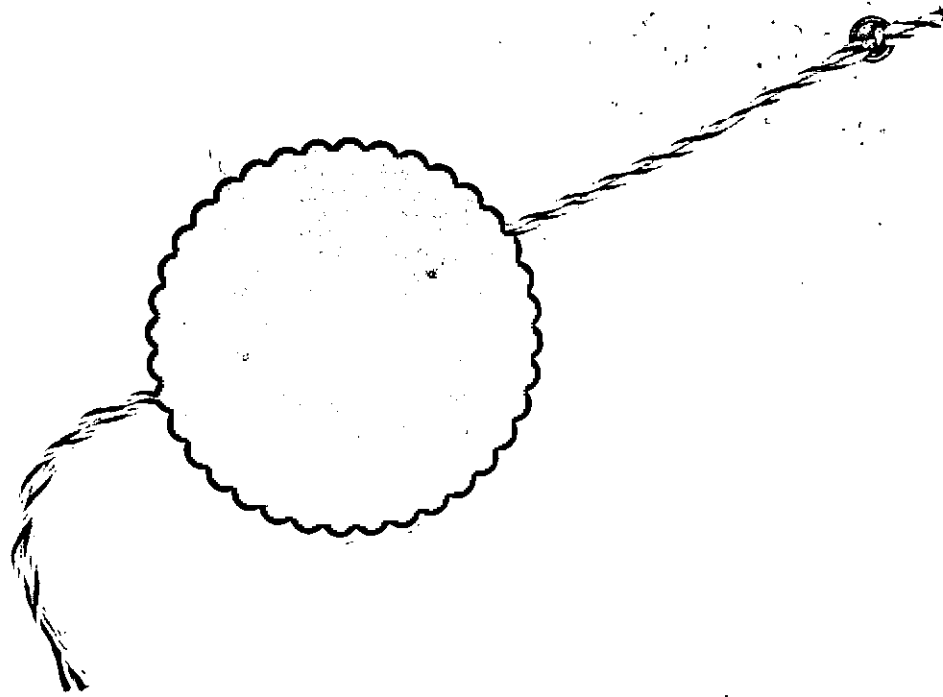
1. Country: .....
2. This public document
3. has been signed by .....
4. acting in the capacity of .....
5. bears the seal/stamp of .....

Certified

6. at .....
7. the .....
8. by .....
9. No. ....
10. Seal/stamp
11. Signature



4



**APOSTILLE**  
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland  
Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von .... Wolfgang Knipp .....

3. in seiner Eigenschaft als .... Notar .....

4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des Notars  
Wolfgang Knipp in Dreieich .....

Bestätigt

5. in Darmstadt                      6. am .... 6. Juni 2007 .....

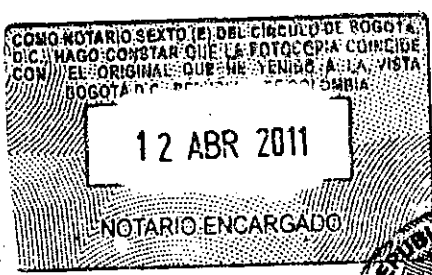
7. durch den Präsidenten des Landgerichts

8. unter 910 E 2/3 - 912107 .....

9. Siegel/Stempel                      10. Unterschrift

Im Auftrag

Wellenreuther  
Vorsitzender Richter



*Handwritten mark resembling a stylized 'C' or 'G'.*

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 07.06/07a realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia, registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento mediante el cual **BIOTEST AG**, domiciliado en Landsteinerstr. 5, 63303 Dreieich, Alemania, otorga derechos de representación y poder a los Doctores Emilio Ferrero, tpa. 31.929; Luz Clemencia de Páez, tpa. 23.555 y Daniel Peña, tpa. 65620, domiciliados en la Carrera 4a No. 72-35, Bogotá, Colombia.

Dado y firmado el 25 de mayo de 2007 en Dreieich, Alemania.

Bioteșt AG      Firma Ilegible      Firma Ilegible

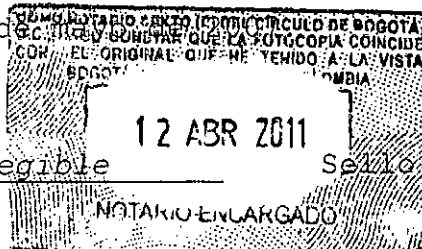
UR.-Nr. 111/2007 del Notario Wolfgang Knipp de Dreieich

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD) por medio del cual se certifican las firmas del Dr. Peter Pustoslemsek y Ulrike Burkhard en el anterior documento a nombre de BIOTEST AG y adicionalmente se certifica que dicha sociedad está constituida de conformidad con las leyes de Alemania, que su dirección es Landsteinerstr. 5, 63303 Dreieich, Alemania y que los signatarios están debidamente autorizados para otorgar el presente poder.

Dado y firmado en Dreieich el 25 de mayo de 2007

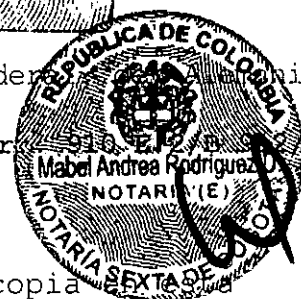
W. Knipp

Firma Ilegible



Sello Notarial

Sello de Apostille expedido por la República Federal de Alemania y certificado en Darmstadt el 6 de junio de 2007 con el Nr. 516. El 6 de junio de 2007.



Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ/ID-8975/WPCL002G/COLO 05099-701-005-8

*Diego F. Vargas*  
**DIEGO F. VARGAS Z.**  
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL  
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL  
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD  
DEL TEXTO

b2738

*Sup. Vargas*

CUYA FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DESEMPENA  
AS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE  
RELACIONES EXTERIOR

2007 JUL 10 P 12

*UCS*

JEFE DE LEGALIZACION  
BOGOTA D.C.

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE SANTAFE DE  
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE  
*Vicente Felipe Barrios*  
COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR  
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA  
SANTAFE DE BOGOTA. 10 JUL 2007

BOGOTA JURIS CIVIL



COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA  
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE  
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA  
BOGOTA D.C. DEPARTAMENTO DE BOGOTA

12 ABR 2011

NOTARIO ENCARGADO



*CW*

TRADUCCION OFICIAL No. 13063

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

Traducción de los sellos y autenticaciones en alemán que aparecen en el documento de representación y poder, escrito en español e inglés, por medio del cual BIOTEST AG, domiciliada en Landsteinerstr. 5, 63303 Dreieich, Alemania, nombra como sus representantes a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y DANIEL PEÑA, tpa 65620, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia. Hay dos firmas ilegibles de los representantes legales de dicha compañía. Dado y firmado el 25 de mayo en Dreieich, Alemania.-

Sigue certificación notarial de las firmas antecedentes en español e inglés y certificación de la existencia de la compañía bajo HRB 42396 del Juzgado Municipal de Offenbach, el 25 de mayo de 2005 por el notario de Dreieich, Wolfgang Knipp.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania  
Este documento público
2. Ha sido firmado por Wolfgang Knipp
3. Actuando en calidad de notario;
4. Lleva el sello del notario de Dreieich, Wolfgang Knipp

Certificado

5. en Darmstadt
7. por el Presidente del Tribunal Regional
8. bajo el No. 910 E 2/3 912/07
9. Sello  
(sello redondo No. 3 – en tinta -)  
El Presidente del Tribunal Regional de Darmstadt

6. el 6 de junio de 2007

10. Firma  
p.e. Fdo.: firma ilegible  
Wellenreuther  
Juez Presidente

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 06 de julio de 2007.  
C. 1349



RESPONSABILIDAD  
DEL TEXTO

27371

San Párraga

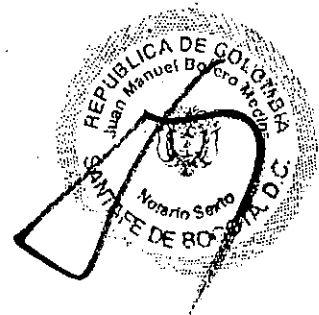
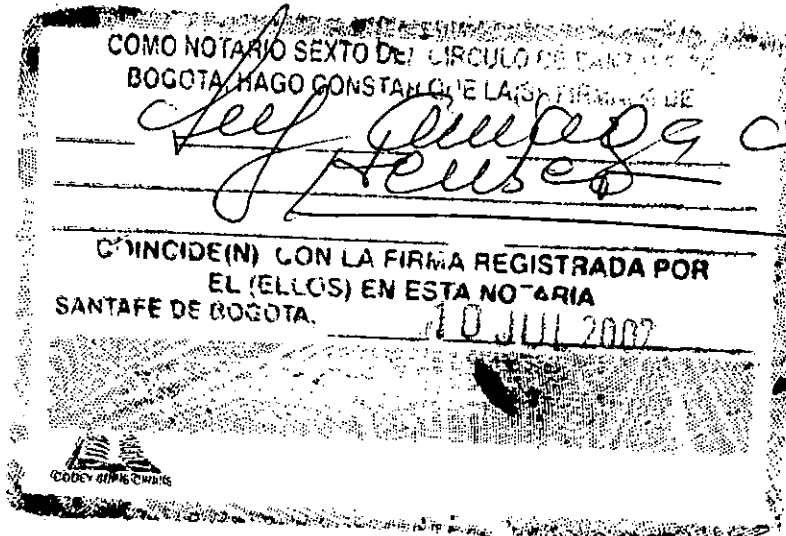
QUE FIRMAS APARECE EN EL  
DOCUMENTO DESEMPENA  
AS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE  
RELACIONES EXTERIORES

2007 JUL 10 P 12:01

2007

JEFE DE LEGALIZACION  
BOGOTA D.C.



# CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: [www.cavelier.com](http://www.cavelier.com)  
E-MAIL: [cavelier@cavelier.com](mailto:cavelier@cavelier.com)

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

TELEFONO: (57) (1) 347-3611  
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

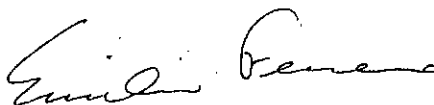
E. S. D.

Poderdante : BIOTEST AG

Poder conferido el : 25/05/2007

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

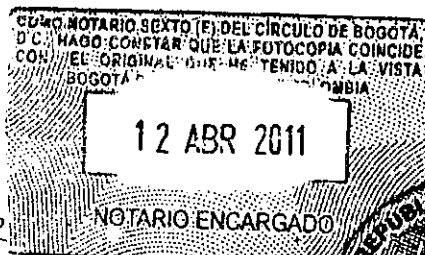
Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén



Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



**NOTARIA SEXTA DE BOGOTA**

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D.C.

03 NOV 2009

Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,

NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE

BOGOTÁ, D.C.

Comperado(aron)

*Emilio Fenero*  
*Williamson y Luz Clemencia*  
*García de Paz*

Quien(as) exhibió(aron) la(s) C.C.

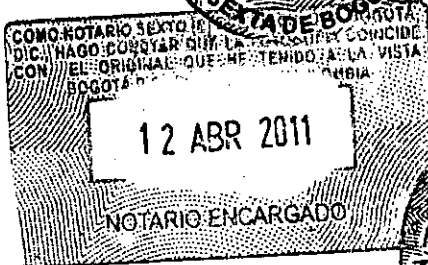
CC 438019 TP 31929

CC 35456344 TP 23555

Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)  
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y  
que el contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma esta diligencia.

*Emilio Fenero*  
*Luz Clemencia García de Paz*



*CW*

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau

(43) International Publication Date  
1 April 2010 (01.04.2010)



(10) International Publication Number  
**WO 2010/034590 A1**

(51) International Patent Classification:

A61K 39/395 (2006.01) A61P 37/06 (2006.01)  
A61K 31/519 (2006.01) C07K 16/46 (2006.01)  
C07K 16/28 (2006.01) C12N 15/13 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2009/061210

(22) International Filing Date:

31 August 2009 (31.08.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

0817810.5 29 September 2008 (29.09.2008) GB  
0817811.3 29 September 2008 (29.09.2008) GB  
0817809.7 29 September 2008 (29.09.2008) GB  
PCT/EP2009/052811 10 March 2009 (10.03.2009) EP  
PCT/EP2009/052809 10 March 2009 (10.03.2009) EP  
PCT/EP2009/052810 10 March 2009 (10.03.2009) EP

(71) Applicant (for all designated States except US):  
**BIOTEST AG** [DE/DE]; Landsteinerstrasse 5, 63303  
Dreieich (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **OSTERROTH, Frank** [DE/DE]; Konrad-Adenauer-Allee 22, 63128 Dietzenbach (DE). **AIGNER, Silke** [DE/DE]; An der kurzen Gewanne 24, 67227 Frankenthal (DE). **UHEREK, Christoph** [DE/DE]; Lachenwoerthsweg 6, 63500 Seligenstadt (DE). **WARTENBERG-DEMAND, Andrea** [DE/DE]; Waldstrasse 68, 35440 Linden (DE). **RUDNEV, Anatoly** [RU/DE]; Gluckensteinweg 52b, 61350 Bad Homburg (DE). **SOLDAN, Michael** [DE/DE]; Lahnstrasse 2, 35216 Biedenkopf (DE). **BRUECHER,**

**Christoph** [DE/DE]; Unter den Tannen 3a, 65760 Eschborn (DE). **DAELKEN, Benjamin** [DE/DE]; Eleonore-Sterling-Strasse 40, 60433 Frankfurt am Main (DE). **ZUBER, Chantal** [DE/DE]; Schwarzwaldstr. 15, 60528 Frankfurt am Main (DE).

(74) Agent: **DANIELS, Jeffrey Nicholas**; PAGE WHITE & FARRER, Bedford House, John Street, London WC1N 2BF (GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

— with sequence listing part of description (Rule 5.2(a))

(54) Title: COMPOSITION FOR TREATING DISEASE

(57) Abstract: The provision of pharmaceutical compositions and kits comprising an agent capable of activating CD4+CD25+ regulatory T cells and methotrexate, and methods of treatment and medical uses utilising the same.

WO 2010/034590 A1

### COMPOSICIÓN PARA TRATAR ENFERMEDAD

La presente invención se refiere al tratamiento de enfermedades reumáticas. La invención involucra una composición farmacéutica altamente efectiva, que comprende un agente capaz de activar células T regulatorias CD4+CD25+, tales como un anticuerpo monoclonal humanizado, y el fármaco metotrexato. La composición y equipos de la invención son particularmente efectivos en el tratamiento de artritis reumatoide. La invención prevé composiciones farmacéuticas o quipos que comprenden el agente y metotrexato, así como usos y métodos de tratamiento que emplean las composiciones y equipos.

Enfermedades reumáticas son un grupo de enfermedades que afectan el tejido conectivo, en especial las articulaciones y estructuras relacionadas, y se caracterizan por inflamación, degeneración o alteración metabólica. Ejemplos de enfermedades reumáticas son artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis reumatoide juvenil y espondilitis anquilosante.

La artritis reumatoide es una enfermedad auto-inmune que provoca inflamación crónica de las articulaciones y tejidos circundantes, y también puede afectar otros tejidos y órganos del cuerpo. La enfermedad ocurre cuando células T, que normalmente son tolerantes respecto a tejido autólogo, reconocen y reaccionan con

moléculas "propias", esto es moléculas producidas por las células del huésped u hospedero. La activación de células T "auto-reactivas" por presentación de auto-antígenos procesados por células que presentan antígeno (APC =  
5 Antigen Presenting Cells) lleva a su expansión clonal y migración a los tejidos específicos, en donde inducen inflamación y destrucción de tejido.

Hay un gran intervalo de tratamientos para artritis reumatoide que están actualmente disponibles,  
10 incluyendo drogas o fármacos de primer línea para controlar el dolor e inflamación clasificados como fármacos anti-inflamatorios no-esteroidales = AINEs (NSAIDs = Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs), por ejemplo, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, etc. El tratamiento secundario de  
15 artritis incluye corticoesteroides (por ejemplo prednisona y dexametosona), que son versiones sintéticas de la hormona cortisona del cuerpo, fármacos antirreumáticos de acción lenta (SAARDs = Slow Acting Antirheumatic Drugs) o fármacos anti-reumáticos que modifican la enfermedad (DMARDs =  
20 Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs), por ejemplo hidroxicloroquina, sulfasalazina, metotrexato, penicilinamina, ciclofosfamida, sales de oro, azotipoprina, leflunomida, etc.

Muchos pacientes con RA recientemente  
25 diagnosticada empiezan con DMARD, tal como metotrexato

(MTX). MTX (ácido 4-amino-N10-metilpteroil glutámico) es un análogo de ácido fólico, que se conoce obstruye la producción de una forma de ácido fólico importante para células de crecimiento activo tales como aquellas encontradas en la piel, sangre, tejidos gastrointestinales y aquellas involucradas en el sistema inmune. No es completamente claro como MTX disminuye la severidad de RA, sin embargo, se considera que juega un papel en la acción anti-inflamatoria y se han propuesto una variedad de mecanismos farmacológicos para su acción, incluyendo inhibición de síntesis de purina, promoción de liberación de adenosina, inhibición de producción de citocinas pro-inflamatorias, y modulación de inflamación (Swierkot et al., 2006). MTX también se conoce que inhibe, por ejemplo, la actividad de una enzima denominada dihidrofolato reductasa (DHFR), y también interfiere con otras varias enzimas.

Otro grupo de fármacos o drogas para el tratamiento de RA se denominan modificadores de respuesta biológica (BRMs = Biological-Response Modifiers), que incluyen anticuerpos monoclonales. Ejemplos de estos son antagonistas a factor alfa de necrosis de tumor (TNF-alfa), tales como adalimumab, infliximab, y etanercept, que trabajan a través de enlace al receptor TNF-alfa o directamente enlace a la propia proteína TNF-alfa. Varios

inhibidores TNF-alfa se han aprobado por la FDA para  
tratamiento de artritis reumatoide, incluyendo adalimumab  
(Humira®), Infliximab (Remicade®) y Etanercept (Enbrel®).  
TNF-alfa representa un mediador clave en artritis  
5 reumatoide, y primordialmente se produce por macrófagos  
activados dentro del sinovio de pacientes de RA. Actuando  
como una citocina pro-inflamatoria, TNF alfa está  
abundantemente presente en el tejido sinovial de pacientes  
de RA. Induce la producción y liberación de quimiocinas  
10 que atraen leucocitos de la sangre en el tejido inflamado  
(Tracey et al., 2008). Además la mediación de inflamación  
sinovial, TNF alfa está involucrado en destrucción de  
articulaciones y degradación de cartílago. Adicionalmente,  
es capaz de inhibir la actividad supresiva de células T  
15 reguladores de CD4+CD25+ (Andersson et al., 2008).

En algunos casos, los pacientes de RA se tratan  
con una combinación de los fármacos discutidos  
anteriormente. En particular, DMARDs frecuentemente se  
emplean como un primer tratamiento. Sin embargo, puede ser  
20 conveniente en pacientes en donde no se logra el control de  
la enfermedad, el utilizarlos en combinación con  
tratamientos que han sido aprobados más recientemente,  
tales como agentes biológicos, por ejemplo antagonistas  
TNF-alfa. Se ha reportado que una combinación de MTX con  
25 algunos anticuerpos monoclonales (etanercept, infliximab,

adalimumab y anakirina) lleva a una mejor eficacia terapéutica en comparación con terapia MTX sola (Swierkot et al., 2006). Sin embargo, MTX ejerce una variedad de acciones farmacológicas y sus efectos clínicos pueden ser atribuidos a múltiples objetivos (Wessels et al., 2008). De acuerdo con esto, no puede pronosticarse fácilmente cómo MTX afectará la actividad terapéutica y por lo tanto la eficacia de un fármaco o droga que es efectivo como un solo agente.

A pesar del intervalo de fármacos actualmente disponibles, no todos los pacientes responden bien a los tratamientos anteriores y hay una cantidad de efectos secundarios adversos. Por ejemplo, el tratamiento de TNF-alfa regula por disminución al sistema inmune haciendo a los pacientes tratados, más susceptibles a infecciones y enfermedad. De acuerdo con esto, todavía hay necesidad que se desarrollen terapias alternas.

En general se está de acuerdo en que las células T CD4<sup>+</sup> juegan una parte principal en inicio y mantenimiento de auto-inmunidad. De acuerdo con esto, se ha propuesto el utilizar mAbs contra moléculas de superficie de célula T CD4<sup>+</sup> y en particular anti-CD4 mAbs, como agentes inmunosupresivos en el tratamiento de enfermedades tales como artritis reumatoide.

Un ejemplo bajo adicional investigación es el

anticuerpo anti-CD4 B-F5 (CD4 anti-humano IgG1 murino), que se ha probado en diferentes enfermedades auto-inmunes. En pacientes de artritis reumatoide, los resultados observados en una prueba controlada por placebo con una dosis diaria de B-F5, no indican una mejora significativa (Wendling et al. J Rheumatol; 25(8):1457-61, 1998). Sin embargo, en WO 2004/083247, se desarrolló un anticuerpo B-F5 humanizado (a continuación referido como hB-F5 o BT061) que tiene propiedades de enlace CD4 similares al B-F5 de ratón precursor. Una evaluación preliminar del efecto de la versión humanizada del anticuerpo B-F5 de ratón en pacientes que también reciben la droga anti-inflamatoria no esteroideal Diclofenac, proporciona una indicación de la inmunosupresión efectiva, reflejada por un efecto clínico positivo en los pacientes cuando se utiliza en un tratamiento de 10 días.

El estudio también se describió por Wijdenes et al., en un extracto y un cartel presentado en la conferencia EULAR, junio 2005. Describe el tratamiento de 11 pacientes que sufren de artritis reumatoide con 5 infusiones intravenosas de 5 mg de hB-F5 cada día salteado con tratamiento concomitante con 150 mg de Diclofenac (Wijdenes et al., Abstract and poster, EULAR conference, June 2005).

En WO 2004/083247 se anotó que el anticuerpo fue

capaz de activar un sub-conjunto particular de célula T CD4+, es decir células T regulatorias CD4+CD25+ (Tregs). Estas células constituyen 5-10% de las células T CD4+ periféricas, y una vez estimuladas, son competentes para suprimir la respuesta de células T CD4+ y células T CD8+ así como inhibir la activación de célula B y expansión clonal. De esta manera, estas células representan un nivel importante de control en el sistema inmune. En particular, células CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg están involucradas en mantener homeostasis inmune de la periferia y regular auto-inmunidad e inmuno-respuestas patogénicas.

El tratamiento de artritis reumatoide mediante un mecanismo que activa las células T regulatorias CD4+CD25+ representa una avenida de investigación importante y el uso de agente hB-F5 en pruebas clínicas fase II en pacientes que sufren de artritis reumatoide, se discute en las Solicitudes de Patentes Internacionales números PCT/EP2009/052809, PCT/EP2009/052811 y PCT/EP2009/052810.

Sin embargo, no puede pronosticarse fácilmente si cualquier tratamiento nuevo pueda ser combinado exitosamente con los actuales tratamientos para dar un efecto terapéutico benéfico. Como se mencionó anteriormente, esto es el caso particular con MTX.

Varios estudios han reportado hallazgos que sugieren que MTX tiene un efecto negativo en células T

regulatorias y por lo tanto es probable que eviten que se utilice MTX en terapia de combinación con un agente que se basa en la activación de células T regulatorias CD4+CD25+ por su mecanismo terapéutico. Wascher et al., (1994) y Herman et al., (2005) reportan hallazgos que sugieren que MTX puede reducir el número de linfocitos T disponibles. Wascher et al., reporta que la administración de MTX en alta dosis suministrado intravenosamente a 12 semanas reduce en forma significativa ( $P < 0.01$ ) los linfocitos en sangre periférica total y lleva a una redistribución pronunciada de sub-conjuntos de linfocitos con un efecto reductivo preferido en linfocitos B ( $P < 0.005$ ) y linfocitos T ( $P < 0.05$ ). Herman et al., 2005 reportó un efecto que induce apoptosis de MTX en linfocitos T in vitro, a concentraciones que reflejan una terapia de baja dosis en pacientes de RA (7.5 mg).

Además, un estudio in vitro realizado por Porter et al., 2006 reportó una influencia de MTX en la viabilidad de células T regulatorias. A concentraciones in vitro de 50 nM (más alta concentración analizada), la actividad supresora de células Treg se redujo significativamente de 94% a 88% ( $p < 0.05$ ). Esto sugiere que la presencia de MTX puede inhibir la supresión de Treg.

Aún más, Yamaguchi et al., 2007 reportó que células Treg naturales expresan en forma constitutiva altas

cantidades de receptor folato 4 (FR4). Ya que MTX es un análogo de folato, se sugiere que MTX también puede ser absorbido por las células Tregs. Esta absorción probablemente resultará en interferencia con el metabolismo dentro de esta población celular.

Aún más, se conoce que la actividad terapéutica de muchos anticuerpos se influencia por receptores Fc en células que expresan receptor Fc. Algunos anticuerpos incluso requieren ligar a receptores Fc en células que expresan receptor Fc para ser activas. Sin embargo, la terapia MTX se conoce que resulta en una disminución de expresión de Fc gamma R1 en monocitos (Wijngaarden et al., 2004, 2005) in vivo. La influencia reductiva de MTX en expresión de receptor Fc en monocitos también se ha demostrado en pacientes que se trataron con MTX y el anticuerpo anti-TNF-alfa terapéutico Infliximab (Wijngaarden et al., 2008). Como resultado, en general se considera que MTX influencia en forma negativa la actividad de anticuerpos de enlace receptor Fc. De acuerdo con esto, se espera que MTX influencie en forma negativa la capacidad de un anticuerpo para activar Tregs.

Dado lo anterior, se espera que MTX tendrá un impacto negativo en la capacidad terapéutica de un agente que trabaja mediante la activación de células T regulatorias CD4+CD25+, tal como hB-F5. Como tal, puede

verse que el resultado de los enfoques de tratamiento en combinación no puede pronosticarse.

Considerando la técnica previa anteriormente descrita, el objetivo de la presente invención es  
5 desarrollar adicionales y mejoradas composiciones farmacéuticas para el tratamiento de artritis reumatoide.

De acuerdo con esto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un agente capaz de activar células T regulatorias CD4+CD25+ y  
10 metotrexato. La presente invención además proporciona un equipo que comprende por separado un agente capaz de activar células T regulatorias CD4+CD25+ y metotrexato.

Los presentes inventores han encontrado en forma inesperada que una combinación de un agente capaz de  
15 activar células T regulatorias CD4+CD25+ con metotrexato tiene un efecto terapéutico, y es sorprendentemente ventajoso en relación al número reducido de efectos secundarios relacionados a anticuerpo. La combinación también es sorprendentemente ventajosa en relación a la  
20 velocidad en la cual se alcanza un efecto terapéutico de alto nivel.

De acuerdo con esto, la presente invención también proporciona un método para tratar una enfermedad reumática en un paciente, que comprende una etapa de (a) de  
25 administrar un agente capaz de activar células T

regulatorias CD4+CD25+ y una etapa (b) de administrar metotrexato, en donde la etapa (a) y la etapa (b) pueden realizarse en forma simultánea, separada o secuencial y en cualquier orden.

5            Además, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad reumática en un paciente que se somete al tratamiento de metotrexato que comprende una etapa de administrar un agente capaz de activar células T regulatorias CD4+CD25+. En forma alterna, la presente  
10           invención proporciona un método para tratar una enfermedad reumática en un paciente que se somete al tratamiento con un agente capaz de activar células T regulatorias CD4+CD25+, que comprende una etapa de administrar metotrexato.

15           Aún más, la presente invención proporciona un método para tratar artritis reumatoide en un paciente quien no responde a tratamiento con un fármaco anti-reumático que modifica enfermedad (DMARD), que comprende una etapa (a) de administrar un agente capaz de activar  
20           células T regulatorias CD4+CD25+ y una etapa (b) de administrar metotrexato, en donde la etapa (a) y la etapa (b) pueden realizarse en forma simultánea, separada o secuencial y en cualquier orden.

            Además, la presente invención proporciona un  
25           agente capaz de activar células T regulatorias CD4+CD25+ y

metotrexato como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en medicina. En un aspecto, la presente invención proporciona un agente capaz de activar las células T regulatorias CD4+CD25+ y metotrexato como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad reumática. En un aspecto alterno, la presente invención proporciona un agente capaz de activar células T regulatorias CD4+CD25+ para utilizar en el tratamiento de una enfermedad reumática en un paciente, en donde el paciente se somete a tratamiento con metotrexato. En un aspecto alterno adicional, la presente invención proporciona una composición que comprende metotrexato para uso en el tratamiento de una enfermedad reumática en un paciente, en donde el paciente se somete a tratamiento con un agente capaz de activar células T regulatorias CD4+CD25+.

En un aspecto aún adicional, la presente invención proporciona un agente capaz de activar células T regulatorias CD4+CD25+ y metotrexato como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad reumática en un paciente que no responde a tratamiento con un fármaco anti-reumático que modifica enfermedad (DMARD).

La invención se ilustrará a manera de ejemplo

solamente, con referencia a las siguientes Figuras, en donde:

La Figura 1 muestra los resultados de un ensayo de proliferación in vitro realizado con células T regulatorias CD4+CD25+ que se toma de dos donadores (Exp. 1 y Exp. 2) en el Ejemplo 1.

Las Figuras 2A y 2B muestran gráficas del % de pacientes que logran al menos una calificación ACR 20 sobre el curso de la prueba clínica descrita en el Ejemplo 2 en comparación con pacientes en los grupos de dosis más efectivos reportados en pruebas fase III publicado por Keystone et al., (2004) y (2009). La gráfica en la Figura 2B es corregida por placebo.

Las Figuras 3A y 3B muestran gráficas del % de pacientes que logran al menos una calificación de ACR 50 sobre el curso de la prueba clínica descrita en el Ejemplo 2 en comparación con pacientes en el grupo de dosis más efectivas reportado en pruebas fase III publicado por Keystone et al., (2004) y (2009). La gráfica en la Figura 3B es corregida por placebo.

Las Figuras 4A y 4B muestran gráficas del % de pacientes que logran al menos una calificación de ACR 70 sobre el curso de la prueba clínica descrita en el Ejemplo 2 en comparación con pacientes en el grupo de dosis más efectivas reportado en pruebas fase III publicado por

Keystone et al., (2004) y (2009). La gráfica en la Figura 4B es corregida por placebo.

La Figura 5 muestra la secuencia de nucleótidos (SEQ ID No: 3) de un fragmento del plásmido que codifica la región  $V_H$  de B-F5 humanizado. La secuencia que codifica la región V está subrayada y la secuencia de polipéptidos correspondiente (SEQ ID No: 15) indica abajo de la secuencia de nucleótidos;

La Figura 6 muestra la secuencia de nucleótido (SEQ ID No: 4) de un fragmento del plásmido que codifica las regiones  $V_K$  de B-F5 humanizado. La secuencia que codifica la región V está subrayada y la secuencia de polipéptidos correspondiente (SEQ ID No: 2) se indica abajo de la secuencia de nucleótidos;

La Figura 7 muestra el alineamiento de las secuencias polipéptido de B-F5  $V_K$  murino (SEQ ID No: 6), FK-001 (SEQ ID Nos: 7, 8 9 y 10), L4L (SEQ ID No: 16), y L4M (SEQ ID No: 2) en el diseño de la forma humanizada de B-F5 (i.e. BT061).

La Figura 8 muestra el alineamiento de las secuencias de polipéptidos de B-F5  $V_H$  murino (SEQ ID No: 5), M26 (SEQ ID Nos: 11, 12, 13 y 14), H37L (SEQ ID No: 1) y H37V (SEQ ID No: 15) en el diseño de la forma humanizada de B-F5.

Como se describió anteriormente, la presente

invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un agente capaz de activar células T regulatorias CD4+CD25+ y metotrexato. La presente invención además proporciona un equipo que comprende por separado un agente  
5 capaz de activar células T regulatorias CD4+CD25+ y metotrexato.

El agente capaz de activar células T regulatorias CD4+CD25+ y metotrexato puede estar en una sola formulación o en formulaciones separadas. Las formulaciones pueden  
10 consistir del agente y/o metotrexato. En forma alterna, las formulaciones pueden comprender el agente y/o el metotrexato y además comprender componentes farmacéuticos aceptables, tales como portadores o excipientes.

En un aspecto de la invención, el agente y/o  
15 metotrexato se adaptan para administración parenteral, de preferencia administración intramuscular, intravenosa o subcutánea. Se prefiere más que el agente y/o metotrexato sean adecuados para administración subcutánea.

En una modalidad de este aspecto de la invención,  
20 el agente y/o metotrexato se adaptan para administración intravenosa y se proporcionan en un volumen de dosis de 0.5 a 500 ml o en una forma de dilución al volumen de dosis de 0.5 a 500 ml. En una modalidad alterna, la composición es adecuada para administración subcutánea o intramuscular y  
25 se proporciona en un volumen de dosis de 0.1 a 3 ml. En

forma alterna, el agente y/o metotrexato son adecuados para proporcionar un volumen de dosis de 0.5 a 1.5 ml o 15 a 25 ml.

En un aspecto alterno, el metotrexato se adapta  
5 para administración oral y puede estar en la forma de tabletas.

En aspectos adicionales de la invención, la composición o equipo pueden ser adecuados para utilizar como una sola dosis o adecuado para uso como parte de una  
10 pluralidad de dosis, en particular, en donde la dosis se va a administrar en forma semanal, una vez cada dos semanas, una vez cada cuatro semanas, una vez cada seis semanas o una vez cada ocho semanas.

En una modalidad de este aspecto, el equipo de la  
15 invención comprende una pluralidad de dosis separadas del agente y el metotrexato. En una modalidad adicional, un empaque de dosis se proporciona que comprende una pluralidad de dosis empacadas por separado de la composición farmacéutica.

En una modalidad específica, el agente,  
20 opcionalmente con el metotrexato, es adecuado para administración subcutánea y se proporciona en una forma lista para administración que no requiere dilución de manera tal que pueda administrarse fácilmente por personal  
25 no médico.

Los agentes que son adecuados para utilizar en la presente invención son aquellos que son capaces de activar células T regulatorias CD4+CD25+. El agente puede ser un polipéptido, una proteína o un anticuerpo. Cuando el agente es un anticuerpo, puede ser un anticuerpo monoclonal. De preferencia, el anticuerpo es un anticuerpo anti-CD4 monoclonal. El anticuerpo también de preferencia puede ser un anticuerpo IgG1 y puede ser un anticuerpo IgG1 no modificado.

Los anticuerpos que son más adecuados para utilizar en la presente invención son anticuerpos anti-CD4 humanizados, o sus fragmentos o derivados, que son capaces de activar células T regulatorias CD4+CD25+. Ejemplos de anticuerpos que son capaces de activar células T regulatorias CD4+CD25+, se discuten por Becker et al., (European Journal of Immunology (2007), Vol. 37: págs. 1217-1223) y se describen en WO 2004/083247.

En general, el anticuerpo empleado en la presente invención comprende uno o más dominios variables que son capaces de ligar a CD4. El anticuerpo puede comprender una región constante humana (Fc). Esta región constante puede seleccionarse entre dominios constantes de cualquier clase de inmunoglobulinas, incluyendo IgM, IgG, IgD, IgA y IgE, y cualquier isotipo, incluyendo IgG1, IgG2, IgG3 y IgG4. Regiones constantes preferidas se eligen entre dominios

constantes de IgG, en particular IgG1.

La presente invención también incluye cualquier  
fragmento del anticuerpo. Fragmentos de preferencia  
comprenden las regiones V o de enlace antígeno del  
anticuerpo y en particular son los fragmentos Fab, Fab',  
5 F(ab)'<sub>2</sub>, Fv y scFv.

En un aspecto particularmente preferido de la  
presente invención, el anticuerpo es un anticuerpo anti-CD4  
humanizado o fragmento o derivado del mismo, derivado del  
anticuerpo anti-CD4 monoclonal de ratón B-F5. El  
10 anticuerpo puede ser un anticuerpo anti-CD4 humanizado que  
comprende una secuencia que comprende las regiones que  
determinan complementariedad (CDRs) del anticuerpo  
monoclonal de ratón B-F5, opcionalmente con variaciones en  
la secuencia que no afectan substancialmente la  
15 especificidad de anticuerpo y/o su afinidad.

Ejemplos de anticuerpos se proporcionan en WO  
2004/083247, en donde se describe la producción de varias  
versiones humanizadas del anticuerpo B-F5 de ratón. En  
particular, WO 2004/083247 describe la producción de un  
20 anticuerpo humanizado BT061 (hB-F5) que tiene dominios V  
definidos por las siguientes secuencias polipéptido:

- dominio V cadena H:  
EEQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFSFSDCRMYWLRQA  
25 PGKGLEWIGVISVKSENYGANYAESVRGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLKTEDTAVYYCS

AS YYRYDVGAWFAYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 1)

- dominio V cadena L:

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASKSVSTSGYSYIYWYQQ

KPGQPPKLLIYLASILESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQHSRELPWT

5 FG QGTKVEIK (SEQ ID NO: 2).

Derivados de este anticuerpo también son adecuados para utilizar en la presente invención. Derivados incluyen aquellos con dominios V definidos por las secuencias polipéptido que tienen al menos 80%, de  
10 preferencia al menos 90%, más preferiblemente al menos 95% identidad de secuencia con SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 2.

Anticuerpos particularmente preferidos son aquellos que comprenden las regiones de determinación de complementariedad (CDRs) del B-F5 mAb de ratón, y retienen  
15 la capacidad de hB-F5 para activar células T regulatorias CD4+ CD25+. La ubicación de las CDRs dentro de los dominios V<sub>H</sub> y V<sub>K</sub> se muestran en las Figuras 7 y 8. Estos anticuerpos opcionalmente tienen variaciones en la secuencia de CDRs que no afectan substancialmente la  
20 especificidad y/o afinidad de enlace.

En general, el anticuerpo empleado en la invención además comprende una región constante humana (Fc). Esta región constante puede seleccionarse de entre los dominios constantes indicados anteriormente.

25 La presente invención también incluye cualquier

fragmento del anticuerpo hB-F5 o su derivado que comprende sus regiones V. Esto comprende en particular los fragmentos Fab, Fab', F(ab)'<sub>2</sub>, Fv y scFv.

A fin de preparar el anticuerpo hB-F5, un  
5 polinucleótido que codifica el dominio V de la cadena H o de la cadena L de un anticuerpo BT061 puede fusionarse con un polinucleótido que codifica la región constante de una cadena H o L humana. Con el propósito de expresar las cadenas H y L completas obtenidas de esta manera, una  
10 secuencia que codifica un péptido de señal que permite la secreción de la proteína, también puede agregarse.

El polinucleótido como se describe anteriormente se enlaza dentro de un vector de expresión con secuencias de control apropiadas que permiten la regulación de su  
15 transcripción y traducción en una célula hospedera selecta. Estas construcciones de ADN recombinantes pueden obtenerse e introducirse en células hospederas por las técnicas bien conocidas de ADN recombinante e ingeniería genética.

Células hospederas útiles pueden ser células  
20 procarióticas o eucarióticas. Entre células eucarióticas convenientes, se mencionará a manera de ejemplo, células de plantas, células de levadura tales como *Saccharomyces*, células de insectos tales como *Drosophila* o *Spodoptera*, y células de mamífero tales como HeLa, CHO, 3T3, C127, BHK,  
25 COS, etc.

El anticuerpo BT061 (hB-F5) utilizado en la invención puede obtenerse al cultivar una célula hospedera que contiene un vector de expresión que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica el anticuerpo, bajo condiciones adecuadas para su expresión, y recuperar el anticuerpo del cultivo de célula huésped.

Un aspecto adicional de la invención es un método que comprende preparar un equipo o una composición farmacéutica que comprende el agente y el metotrexato.

Como se indicó anteriormente, la presente invención además proporciona usos médicos y métodos para tratamiento de pacientes que sufren de, o son susceptibles a enfermedades reumáticas. En particular, en un aspecto, se proporciona un método para tratar una enfermedad reumática en un paciente, que comprende una etapa (a) de administrar un agente capaz de activar células T regulatorias CD4+CD25+ y una etapa (b) de administrar metotrexato, en donde la etapa (a) y la etapa (b) pueden realizarse en forma simultánea, separada o secuencial y en cualquier orden. En una modalidad de este aspecto, la etapa (a) y la etapa (b) se realizan el mismo día. En una modalidad alterna de este aspecto, la etapa (a) y la etapa (b) se realizan dentro de la misma semana.

En aspectos alternos, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad reumática

en un paciente que se somete a tratamiento de metotrexato que comprende una etapa de administrar un agente capaz de activar células T regulatorias CD4+CD25+ y un método para tratar una enfermedad reumática en un paciente que se  
5 somete a tratamiento con un agente capaz de activar células T regulatorias CD4+CD25+ que comprende una etapa de administrar metotrexato.

Las enfermedades reumáticas se definen como enfermedades que afectan el tejido conectivo, en especial  
10 las articulaciones y estructuras relacionadas, en particular caracterizadas por inflamación, degeneración o alteración metabólica. En un aspecto preferido de la invención, la enfermedad reumática es artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis reumatoide juvenil o  
15 espondilitis anquilosante.

El tratamiento de artritis reumatoide se prefiere. Con artritis reumatoide la eficacia clínica del tratamiento puede estimarse utilizando la calificación ACR.

La calificación ACR es un método para estimar la  
20 artritis reumatoide exhibida por un paciente tratado, que se establece por el Colegio Americano de Reumatología (ACR = American College of Rheumatology) y funciona a través de la medida de un conjunto núcleo de parámetros (Felson et al., Arthritis & Rheumatism, 1995, 38(6), 727-735). Este  
25 sistema define un valor de ACR 20 como una mejora de al

menos 20% en recuentos de articulaciones sensibles e hinchadas y al menos una mejora del 20% en 3 de 5 medidas del conjunto de calificaciones ACR restantes: evaluaciones globales del paciente y del médico, incapacidad y un reactivo de fase aguda, tal como una proteína C-reactiva (CRP) o Velocidad de Sedimentación de Eritrocitos (ESR = Erythrocyte Sedimentation Rate). Similarmente, las calificaciones ACR 50 y ACR 70 definen al menos 50% y al menos 70% de mejora, respectivamente.

En un aspecto adicional de la invención, el tratamiento puede administrarse a un paciente que no responde a tratamiento con un fármaco o droga anti-reumática que modifica enfermedad (DMARD). Una persona que no responde es un paciente que muestra una respuesta inadecuada a tratamiento con una DMARD. En particular, un paciente muestra una respuesta inadecuada si tiene artritis reumatoide clínicamente activa continua, por ejemplo si el fármaco no logra ACR20 en el paciente o no logra una inhibición de avance de daño estructural en las articulaciones o si se pierde una respuesta inicial al fármaco con el tiempo durante el tratamiento.

Ejemplos de DMARDs son hidroxicloroquina, sulfasalazina, metotrexato, penicilina, ciclofosfamida, sales de oro, azotioquina, leflunomida, etc.

Como se indicó anteriormente, el agente y el

metotrexato pueden administrarse al paciente en cualquier forma conveniente. En particular, pueden administrarse en forma parenteral, por ejemplo por inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea. Para administración del agente, administración intravenosa o subcutánea se prefieren en particular. Además, el metotrexato puede administrarse en forma oral.

El volumen en el que el agente y/o metotrexato se dosifican variarán dependiendo del método de administración. Cuando la dosis se va a administrar por infusión intravenosa, el volumen de dosis puede ser de 0.1 ó 0.5 ml hasta 500 ml, de preferencia entre 15 y 25 ml, y típicamente aproximadamente 20 ml. Cuando la dosis se va a administrar por inyección subcutánea o intramuscular, el volumen de dosis puede estar entre 0.1 a 3 ml, de preferencia entre 0.5 y 1.5 ml, y típicamente aproximadamente 1 ml.

La frecuencia de administración no se limita en especial, siempre que no interfiera con la efectividad del tratamiento. El tratamiento puede comprender una sola dosis o una pluralidad de dosis. Se prefiere que la pluralidad de dosis se administren en al menos las siguientes bases: semanal, cada dos semanas, cada 4 semanas, cada 6 semanas, cada 12 semanas, cada 24 semanas, cada mes calendario, cada 6 meses calendario o anualmente.

De esta manera, la dosis puede estar separada por al menos una semana, o al menos dos semanas, al menos un mes o al menos 3 meses o por al menos 6 meses o al menos un año (lo que significa que las dosis se toman cada semana, cada dos  
5 semanas, o cada mes o cada 6 meses o cada año). En particular se prefiere que las dosis se administren al menos cada dos a tres semanas.

La duración del tratamiento no se limita en especial, y como es típico en el tratamiento de  
10 enfermedades autoinmunes, el tratamiento procede en forma indefinida, o hasta que los síntomas se reducen a un nivel manejable para el paciente. En general, el tratamiento se administra al sujeto por al menos 1 mes.

Se entenderá que el agente y el metotrexato se  
15 van a administrar en cantidades terapéuticas efectivas, es decir en cantidades que son efectivas para mejorar, evitar o tratar la enfermedad reumática.

En particular cuando la enfermedad es artritis reumatoide, el agente y el metotrexato de preferencia se  
20 administran en una cantidad que es efectiva para proporcionar una respuesta ACR50, más preferiblemente una respuesta ACR70.

En un aspecto de la invención, el agente se va a administrar a un sujeto en una dosis desde 0.2 a 10 mg, y  
25 más preferible en una dosis de 0.2 a 6.25 mg, y más

preferible en una dosis de 0.2 a 3 mg. Estas dosis se prefieren particularmente cuando la dosis se administra en forma intravenosa.

Cuando el agente es anticuerpo humanizado BT061, los inventores han encontrado de manera sorprendente que los valores Cmax efectivos del anticuerpo que circula en el plasma de voluntarios sanos, 3 horas después del fin de la infusión intravenosa, son mucho menores que los esperados, como se muestra en la Tabla 1, a continuación. Esto se considera que refleja una más rápida eliminación mediada de objetivo.

15

20

| Dosis<br>(mg) | Nivel de plasma (µg/ml) |                                                       |                                                 |
|---------------|-------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
|               | cmax<br>teórico         | cmax efectiva<br>(posterior al<br>fin de<br>infusión) | conc. 3 h<br>posterior al<br>fin de<br>infusión |
| 2.5           | 0.71                    | 0.06 - 0.14                                           | 0                                               |
| 5             | 1.43                    | 0.32 - 0.44                                           | 0.09 - 0.16                                     |
| 10            | 2.86                    | 0.8 - 2.0                                             | 0.46 - 1.4                                      |
| 20            | 5.71                    | 2.3 - 4.1                                             | 1.7 - 3.3                                       |
| 40            | 11.43                   | 5.9 - 6.5                                             | 4.4 - 6.1                                       |
| 60            | 17.14                   | 8.9 - 15.1                                            | 7.7 - 11.08                                     |

25

Tabla 1 - los niveles en plasma esperados y efectivos de BT061 después de administración intravenosa.

El intervalo de niveles de plasma medido en 3 voluntarios diferentes por grupo de dosis, se indica.

De acuerdo con esto, en una modalidad preferida de la invención 0.2 a 10 mg del agente se administra en forma intravenosa y la concentración máxima del agente en el plasma del paciente 3 horas después de la administración, es menor a 2.5µg/ml. De preferencia, 0.2 a 5 mg del agente se administra en forma intravenosa y la concentración máxima del agente en el plasma del paciente a 3 horas después de la administración es menor a 0.3 µg/ml. Aún más preferible, 0.5 a 3 mg del agente se administra en forma intravenosa y la concentración máxima del agente en el plasma del paciente 3 horas después de administración, es menor a 0.1µg/ml. Éstos valores se obtienen después de cualquier administración y/o después de la primer y/o segunda administraciones del agente.

La dosis también puede calcularse en base al área superficial del cuerpo (BSA= Body Surface Área) del sujeto. El área superficial del cuerpo (BSA) puede calcularse de acuerdo con cualquier método conocido. Ejemplos de métodos de cálculo BSA son: la fórmula de Mosteller ( $BSA (m^2) = ([Altura(cm) \times Peso(kg)] / 3600)^{1/2}$  (Mosteller RD., *N Engl J Med* 1987 Oct 22;317(17):1098); la fórmula de DuBois y DuBois de  $BSA (m^2) = 0.20247 \times Altura(m)^{0.725} \times Peso(kg)^{0.425}$  (DuBois D; DuBois EF., *Arch Int Med* 1916 17:863-71); la

fórmula Haycock de BSA ( $m^2$ ) =  $0.024265 \times \text{Altura}(\text{cm})^{0.3964} \times$   
Peso(kg) $^{0.5378}$  (Haycock G.B., et al., *The Journal of*  
*Pediatrics* 1978 93:1:62-66); la fórmula Gehan y George de  
BSA ( $m^2$ ) =  $0.0235 \times \text{Altura}(\text{cm})^{0.42246} \times \text{Peso}(\text{kg})^{0.51456}$  (Gehan  
5 EA, and George SL, *Cancer Chemother Rep* 1970 54:225-35); y  
la fórmula Boyd: BSA ( $m^2$ ) =  $0.0003207 \times \text{Altura}(\text{cm})^{0.3} \times \text{Peso}$   
(gramos) $^{(0.7285 - (0.0188 \times \text{LOG}(\text{gramos})) )}$ .

De acuerdo con esto, el agente puede  
administrarse a un sujeto en una dosis desde 0.1 a 5  $\text{mg}/m^2$   
10 de área superficial de cuerpo del paciente, de preferencia  
de 0.1 a 2.5  $\text{mg}/m^2$  y más preferiblemente de 0.25 a 1.5  
 $\text{mg}/m^2$ . En forma alterna, la dosis puede calcularse con base  
en el peso corporal del sujeto, de manera tal que en un  
aspecto adicional de la invención, el agente se va a  
15 administrar a un sujeto en una dosis desde 2 a 150  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,  
de preferencia de 2 a 75  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , más preferible de 5 a 45  
 $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Como con anterioridad, es particularmente preferido  
que estas dosis se utilicen cuando el agente se administre  
en forma intravenosa.

20 Como se indicó anteriormente, en un aspecto de la  
invención, el agente y/o metotrexato se administran en  
forma subcutánea. En general, como se conoce en la  
técnica, dosis subcutáneas requieren ser más grandes que  
las dosis intravenosas para lograr el efecto terapéutico  
25 equivalente. Los presentes inventores han demostrado en

pruebas de monoterapia que pacientes con artritis reumatoide con el anticuerpo BT061 que el efecto terapéutico logrado después de administración intravenosa de 2 mg es aproximadamente equivalente a la que se logra después de una administración subcutánea de 50 mg. Estos resultados se representan a continuación en la Tabla 2.

10

|            | ACR20 | ACR50 | ACR70 |
|------------|-------|-------|-------|
| Semana 7   | (%)   | (%)   | (%)   |
| 2 mg i.v   | 50    | 25    | 12.5  |
| 50 mg s.c. | 50    | 25    | 12.5  |

15

Tabla 2 - porcentaje de pacientes con artritis reumatoide que muestran mejoras en ACR en la semana 7 después de ser tratados con dosis una vez a la semana de BT061 (2 mg intravenosos o 50 mg subcutáneos) para un periodo de tratamiento total de seis semanas. Los resultados representan datos ciegos de 8 individuos, 2 que reciben placebo y 6 que reciben BT061.

20

De acuerdo con esto, en un aspecto preferido adicional de la invención, el agente se administra al paciente en forma subcutánea o intramuscular en una dosis de 20 mg a 80 mg, y más preferible de 30 mg a 70 mg. En forma alterna, el agente puede ser administrado en una dosis de 8 a 50 mg/m<sup>2</sup> o de 0.2 a 1.5 mg/kg. En este

25

aspecto de la invención, se prefiere particularmente que la administración sea cuando más aproximadamente una vez cada dos semanas. Se nota que los aspectos de la invención descritos en este párrafo pueden combinarse con otros aspectos y características preferidas de la invención establecidas en esta solicitud.

De acuerdo con la presente invención, la composición farmacéutica o equipo además comprenden metotrexato (MTX). El tratamiento con MTX de RA es bien conocido en la técnica y se prevé que en la presente invención MTX se va a administrar en las dosis previamente descritas. En particular, en la invención MTX usualmente se administra en una dosis entre 5 a 30 mg, de preferencia entre 7.5 mg y 30 mg y más preferible entre 10 a 25 mg. En algunos casos, la dosis dependerá del pre-tratamiento del paciente con MTX o tolerancia a esta droga.

En otro aspecto, el método de la invención incluye una etapa adicional de administrar un agente terapéutico adicional adecuado para tratar la enfermedad reumática. Agentes terapéuticos adicionales comprenden uno o más de los siguientes agentes: un fármaco o droga anti inflamatoria no esteroideal, un esteroide antiinflamatorio, un compuesto de oro, un fármaco anti-malaria, ácido fólico, ciclosporina, leflunomida, azatioprina, sulfasalazina, d-penicilamina, ciclofosfamida, micofenoato, minociclina y

clorambucil. Estos agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse por separado, en forma simultánea o secuencial con el agente capaz de activar células T regulatorias CD4+CD25+ y MTX.

5           Como se mencionó anteriormente, los presentes inventores han mostrado de manera sorprendente que la composición farmacéutica y el equipo de la presente invención son capaces de tratar enfermedades reumáticas. En particular, como se muestra a continuación en el Ejemplo 2,  
10   el tratamiento de artritis reumatoide resulta en una mejora significativa en la enfermedad. De acuerdo con esto, en un aspecto aún adicional de la invención, en donde la enfermedad es artritis reumatoide, el tratamiento proporciona una mejora de la enfermedad en el paciente de  
15   al menos ACR20, de preferencia al menos ACR 50, y más preferiblemente al menos ACR 70, de acuerdo con el sistema de calificación del Colegio Americano de Reumatología. En otras palabras, el tratamiento proporciona una mejora del paciente de al menos 20%, de preferencia al menos 50% y más  
20   preferiblemente al menos 70% de los parámetros de la enfermedad de acuerdo con la calificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR).

          Más preferible, el tratamiento proporciona cuando menos una respuesta de ACR 70 en el paciente entre 6 a 8  
25   semanas después del inicio del tratamiento.

Como también puede verse del Ejemplo 2 y las Figuras relacionadas, el tratamiento de la presente invención tiene la capacidad por mejorar artritis reumatoide en una cantidad de pacientes. De acuerdo con esto, el método de tratamiento de la presente invención es capaz de tratar artritis reumatoide al proporcionar al menos una mejora de la condición de enfermedad de ACR 20 a cuando menos 20% de los pacientes. Además, el método de tratamiento de la presente invención es capaz de tratar artritis reumatoide al proporcionar al menos una mejora de la condición de la enfermedad de ACR 50, más preferiblemente ACR 70 a cuando menos 10% de los pacientes.

La invención ahora se describirá adicionalmente con los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1 Ensayo de proliferación in vitro con el anticuerpo BT061 utilizando células T regulatorias CD4+CD25+ recientemente aisladas.

#### Método

Aislamiento de células T regulatorias CD4+CD25+ humanas

50 ml de especímenes de sangre de EDTA se obtuvieron de donadores de control sanos. Células mononucleares de sangre periférica (PBMCs), células T regulatorias (Tregs) y células auxiliares T como células de respuesta T (Tresps), se aislaron de muestras de sangre

periférica como se describió previamente (Haas et al., 2007).

#### Ensayos de proliferación in vitro

Tregs recientemente aisladas fueron pre-incubadas por 48 horas con 1  $\mu\text{g/ml}$  de anticuerpo ligado a placa (BT061), 1  $\mu\text{g/ml}$  de BT061 soluble o Medio.

Tregs recientemente aisladas ( $2.5 \times 10^4$ , donador A) obtenidas de 2 donadores (Exp. 1 y Exp. 2) se pre-incubaron por 48 horas, ya sea con 1  $\mu\text{g/ml}$  de BT061 soluble o ligado a placa. Para lograr estímulo alogénico, las  $2.5 \times 10^4$  Tregs pre-incubadas después se transfirieron a  $1 \times 10^5$  células T como células de respuesta (Tresps) de un segundo donador (donador B) en la presencia de  $2 \times 10^5$  células T PBMCs (donador A) agotadas e irradiadas (30 Gray). Después de 4 días de estímulo 1  $\mu\text{Ci}$  [ $^3\text{H}$ ] de timidina por pozo se agregaron y la proliferación se midió después de 16 horas adicionales.

#### Resultados

El porcentaje de inhibición mediada por Treg de proliferación de Tresp se muestra en la Figura 1 como el por ciento de supresión de proliferación de Tresps incubadas con PBMC en la ausencia de Tregs. Se muestran resultados para las Tregs que se obtienen de dos donadores (Exp. 1 y Exp. 2). Las barras rayadas representan los resultados que se obtienen con células Treg pre-incubadas

con anticuerpo soluble, mientras que las barras rellenas representan los resultados que se obtienen con células Treg pre-incubadas con anticuerpo ligado a placa. Como un control, se muestra la actividad supresora de Tregs tratadas con medio (barras abiertas). Números sobre las barras representan el por ciento de inhibición de proliferación de Tresp.

Como muestra la Figura 1, Tregs pre-incubadas con anticuerpo soluble o ligado a placa fueron capaces de reducir respuestas proliferativas promedio de Tresp estimuladas alogénicas en contraste con Tregs incubadas con medio solo. Además, la supresión obtenida con anticuerpo ligado a placa fue más fuerte en comparación con supresión que se obtiene con anticuerpo soluble.

Bajo condiciones fisiológicas in vivo BT061 como anticuerpo IgG1 se espera que ligue a receptores Fc en células que expresan receptor Fc. Esta interacción llevará a reclutamiento de BT061 distribuidas homogéneamente (ligadas a CD4) en el sitio de interacción local de células objetivo y células que expresan receptor Fc, llevando a un entrelazamiento de BT061 y de esta manera CD4. Se espera que la interacción de BT061 con células que expresan receptor Fc confiere una señal similar a células de blanco Treg como se observa con el anticuerpo ligado a placa ya que ambos mecanismos reclutan varias moléculas objetivo

(CD4) en proximidad inmediata en la superficie celular.

EJEMPLO 2 - Prueba clínica en pacientes con artritis reumatoide

La capacidad de composiciones farmacéuticas y  
5 equipos de la presente invención para proporcionar  
tratamiento eficaz de RA, se demostró en pacientes que  
sufren de RA.

La prueba en combinación en donde BT061 se  
estudia en combinación con MTX comprende un estudio fase II  
10 doble ciego controlado por placebo aleatorio, conducido en  
pacientes con RA moderada a severa. Todos los pacientes han  
tomado dosis estables de MTX por al menos 3 meses antes del  
inicio de la prueba, estas dosis se continuaron en todos  
los pacientes al intervalo de 15 a 20 mg por semana durante  
15 el curso de la prueba administrada en forma oral o  
intramuscular.

Los pacientes fueron divididos en tres grupos.  
Los pacientes en el grupo I (14 pacientes) recibieron una  
dosis intravenosa de 0.5 mg de BT061 y una dosis de MTX en  
20 el intervalo de 15 a 20 mg. Los pacientes en el grupo II  
(42 pacientes) recibieron una dosis intravenosa de 2.0 mg  
de BT061 y una dosis de MTX en el intervalo de 15 a 20 mg.  
Los pacientes en el grupo III (14 pacientes) recibieron una  
dosis de MTX en el intervalo de 15 a 20 mg. Los pacientes  
25 fueron dosificados una vez a la semana sobre un periodo de

ocho semanas.

Para administración intravenosa, el agente se va a someter a infusión en la vena del antebrazo de acuerdo con procedimientos médicamente aceptados.

5           La eficacia del tratamiento se evalúa semanalmente durante el periodo de dosificación, y por una cantidad de semanas después de que se completara la dosis, por evaluación de los parámetros ACR (American Society of Rheumatology página principal ACR) y en particular  
10           estudiando el número de articulaciones sensibles e hinchadas y siguiendo los niveles de proteína C reactiva (CRP) y la velocidad de sedimentación de eritrocitos (ESR). Estos parámetros también se estimaron antes de la prueba para proporcionar un valor de "línea base o de referencia"  
15           en el día 0.

Los resultados de la prueba se muestran en las Figuras 2 a 4, en donde datos obtenidos de pacientes en el grupo de dosis II, que reciben dosis de 2 mg de BT061 + MTX, se comparan con los grupos de dosis más efectivos que  
20           se obtienen en dos pruebas fase III publicadas que involucran los anticuerpos anti-TNF alfa, Humira (adalimumab) por Keystone et al., (2004 - trial DE019) y Simponi (golimumab) por Keystone et al., (2009 - Go-Forward trial). Los grupos de dosis más efectivos se muestran para  
25           todos los estudios.           Habrá de notarse que

resultados de la técnica previa incluidos para propósitos comparativos son pruebas fase III en donde la dosis de las composiciones farmacéuticas se han optimizado.

En particular, la Figura 2 muestra el por ciento de pacientes del grupo de dosis de 2 mg que logran una calificación ACR20, mientras que las Figuras 3 y 4 muestran los porcentajes de pacientes del grupo de dosis de 2 mg que logran una calificación ACR50 y una ACR 70, respectivamente.

Como puede verse en las Figuras, en las pruebas clínicas con los anticuerpos anti-TNF-alfa terapéuticos, actividad terapéutica pico como se mide por mejora de las calificaciones ACR usualmente requiere varios meses. En general, el por ciento de pacientes que muestran una respuesta a ACR20 es máximo y alcanza una meseta después de 3 meses. Para ACR50, la meseta se alcanza después de 4 meses y para ACR70, la meseta se alcanza después de 6 meses.

Sin embargo, los resultados de la terapia combinada de la presente invención muestran una cantidad de diferencias. En particular, en las Figuras que muestran los resultados corregidos por placebo puede verse que el inicio del efecto terapéutico se retrasa; el por ciento de pacientes que logran una calificación ACR (20) no aumenta sobre 5% hasta la semana 8. Sin embargo, después del inicio

el efecto terapéutico aumenta rápidamente tal que en la semana 9 el por ciento de pacientes que logran ACR50 es comparable con el logrado en las pruebas III con los anticuerpos TNF-alfa, Humira y Simponi. El porcentaje de  
5 pacientes que alcanzan ACR 20, ACR 50 y ACR70 aumenta rápidamente entre las semanas 7 a 9 de manera tal que a la semana 9, el por ciento de pacientes de ACR20, ACR50 y ACR70 es aproximadamente 25%, 18% y 17%, respectivamente. Se nota que este porcentaje de pacientes ACR70 no se  
10 alcanza en las pruebas con Humira y Simponi hasta 24 a 26 semanas después del inicio del tratamiento.

Además, los presentes inventores han notado que la cantidad de efectos secundarios adversos vistos con la terapia de combinación de BT061 y MTX es menor que los que  
15 se ven en las pruebas realizadas utilizando BT061 solo, y por lo tanto MTX tiene la capacidad en reducir los efectos secundarios de anticuerpos terapéuticos que activan células T regulatorias de CD4+CD25+.

Éstos resultados demuestran la eficacia y ventaja sorprendentes de la combinación de un agente capaz de  
20 activar células T regulatorias CD4+CD25+ y MTX de la presente invención en el tratamiento de enfermedad reumática.

### REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un agente capaz de activar células T regulatorias CD4+CD25+ y metotrexato.

5           2. Un equipo que comprende separadamente un agente capaz de activar células T regulatorias CD4+CD25+ y metotrexato.

3. Una composición farmacéutica o equipo de conformidad con la reivindicación 1 o reivindicación 2, caracterizados porque el agente es adecuado para  
10           administración parenteral.

4. Una composición farmacéutica o equipo de conformidad con la reivindicación 3, caracterizados porque el agente es adecuado para administración intramuscular, intravenosa o subcutánea.  
15

5. Una composición farmacéutica o equipo de conformidad con cualquier reivindicación precedente en donde el metotrexato es adecuado para administración oral, intramuscular, intravenosa o subcutánea.

20           6. Una composición farmacéutica o equipo de conformidad con cualquier reivindicación precedente en donde el agente capaz de activar células T regulatorias CD4+CD25+ es un anticuerpo o su fragmento o derivado.

7. Una composición farmacéutica o equipo de  
25           conformidad con la reivindicación 6, caracterizados porque

el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal humanizado.

8. Una composición farmacéutica o equipo de conformidad con la reivindicación 6 o reivindicación 7, caracterizados porque el agente es un anticuerpo anti-CD4 o  
5 fragmento o derivado del mismo.

9. Una composición farmacéutica o equipo de conformidad con la reivindicación 8, caracterizados porque el agente es un anticuerpo anti-CD4 humanizado que comprende una secuencia que comprende las regiones de  
10 determinación de complementariedad (CDRs) del anticuerpo monoclonal de ratón B-F5, opcionalmente con variaciones en la secuencia que no afectan sustancialmente la especificidad y/o unidades de su anticuerpo.

10. Una composición farmacéutica o equipo de conformidad con la reivindicación 8, caracterizados porque el agente es un anticuerpo anti-CD4 humanizado que tiene dominios V definidos por las siguientes secuencias de polipéptido:

- cadena H dominio V:

20 EEQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFSFSDCRMYWLRQAPGKGLEWIGVISVKSENYG  
ANYAESVRGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLKTEDTAVYYCSASYRYDVGAWFAYWGQGT  
LVTVSS (SEQ ID NO: 1)

- cadena L dominio V:

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASKSVSTSGYSIYWYQQKPGQPPLLIYLASILE  
25 SGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQHSRELPTFGQGTKVEIK (SEQ

ID NO: 2).

o dominios V que comprenden secuencias polipéptido que tienen al menos 80% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 2.

5                   11. Una composición farmacéutica o equipo de conformidad con cualquier reivindicación precedente, en donde el agente capaz de activar células T regulatorias CD4+CD25+ se va a administrar a un sujeto en una dosis desde 0.2 mg a 10 mg.

10                   12. Una composición farmacéutica o equipo de conformidad con la reivindicación 11, caracterizados porque el agente capaz de activar células T regulatorias CD4+CD25+ se va a administrar a un sujeto en una dosis desde 0.2 mg a 5 mg.

15                   13. Una composición farmacéutica o equipo de conformidad con la reivindicación 12, caracterizados porque el agente capaz de activar células T regulatorias CD4+CD25+ se va a administrar a un sujeto en una dosis desde 0.5 mg a 3 mg.

20                   14. Una composición farmacéutica de conformidad con cualquier reivindicación precedente, caracterizada porque la composición o agente es para administración intravenosa y se proporciona en un volumen de dosis de 0.5 a 500 ml o en una forma para división al volumen de dosis  
25                   de 0.5 a 500 ml.

15. Una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada porque la composición o agente es adecuada para proporcionar o se proporciona en un volumen de dosis de 0.5 a 1.5 ml.

16. Una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada porque la composición o agente es adecuada para proporcionar o se proporciona en un volumen de dosis de 15 a 25 ml.

17. Una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada porque la composición es adecuada para administración subcutánea o intramuscular y se proporciona en un volumen de dosis de 0.1 a 3 ml.

18. Una composición farmacéutica de conformidad con cualquier reivindicación precedente, caracterizada porque la composición o agente es adecuada para utilizar como una sola dosis.

19. Una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizada porque la composición o agente es adecuada para utilizar como parte de una pluralidad de dosis.

20. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 20, caracterizada porque cada dosis

de la pluralidad de dosis se va a administrar semanalmente.

21. Un método para tratar una enfermedad reumática en un paciente, que comprende una etapa (a) de administrar un agente capaz de activar células T regulatorias CD4+CD25+ y una etapa (b) de administrar metotrexato, en donde la etapa (a) y la etapa (b) pueden conducirse en forma simultánea, separada o secuencial y en cualquier orden.

22. Un método para tratar una enfermedad reumática en un paciente que se somete a tratamiento con metotrexato que comprende una etapa de administrar un agente capaz de activar células T regulatorias CD4+CD25+.

23. Un método para tratar una enfermedad reumática en un paciente que se somete a tratamiento con un agente capaz de activar células T regulatorias CD4+CD25+ que comprende una etapa de administrar metotrexato.

24. Un método para tratar una enfermedad reumática en un paciente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23, caracterizado porque la enfermedad reumática se elige de artritis reumatoide, artritis soriásica, artritis reumatoide juvenil y espondilitis anquilosante.

25. Un método para tratar una enfermedad reumática en un paciente de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque la enfermedad

reumática es artritis reumatoide.

26. Un método para tratar artritis reumatoide en un paciente que no responde a tratamiento con una droga anti reumática que modifica la enfermedad (DMARD = Disease-  
5 Modifying Anti-Rheumatic Drug), que comprende una etapa (a) de administrar un agente capaz de activar células T regulatorias CD4+CD25+ y una etapa (b) de administrar metotrexato, en donde la etapa (a) y la etapa (b) pueden realizarse en forma simultánea, separada o secuencial y en  
10 cualquier orden.

27. Un método para tratar artritis reumatoide en un paciente de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado porque el DMARD es metotrexato.

28. Un método para tratar una enfermedad  
15 reumática en un paciente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 21 a 27, caracterizado porque el agente se administra parenteralmente.

29. Un método para tratar una enfermedad reumática en un paciente de conformidad con la  
20 reivindicación 28, caracterizado porque el agente se administra en forma intramuscular, intravenosa o subcutánea.

30. Un método para tratar una enfermedad reumática en un paciente de conformidad con cualquiera de  
25 las reivindicaciones 21 a 29, caracterizado porque el

metotrexato se administra en forma oral, intramuscular, intravenosa o subcutánea.

31. Un método para tratar una enfermedad reumática en un paciente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 21 a 30, caracterizado porque el agente se administra al paciente en una cantidad desde 0.2 a 10 mg.

32. Un método para tratar una enfermedad reumática en un paciente de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado porque el agente se administra al paciente en una cantidad desde 0.2 a 5 mg.

33. Un método para tratar una enfermedad reumática en un paciente de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado porque el agente se administra al paciente en una cantidad desde 0.5 a 3 mg.

34. Un método para tratamiento de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado porque el agente se administra en forma intravenosa y en donde la concentración máxima del agente en el plasma del paciente, 3 horas después del fin de la administración, es menor a 2.5 µg/ml.

35. Un método para tratamiento de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado porque el agente se administra en forma intravenosa y en donde la concentración máxima del agente en el plasma del paciente, 3 horas después del fin de la administración, es menor a 0.3 µg/ml.

36. Un método para tratamiento de conformidad con la reivindicación 33, caracterizado porque el agente se administra en forma intravenosa y en donde la concentración máxima del agente en el plasma del paciente, 3 horas después del fin de la administración, es menor a 0.1 µg/ml.

37. Un método para tratamiento de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado porque el agente se administra en forma intravenosa y una vez cada semana y en donde la concentración máxima del agente en el plasma del paciente, 3 horas después del fin de la segunda administración, es menor a 2.5 µg/ml.

38. Un método para tratamiento de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado porque el agente se administra en forma intravenosa y una vez cada semana y en donde la concentración máxima del agente en el plasma del paciente, 3 horas después del fin de la segunda administración, es menor a 0.3 µg/ml.

39. Un método para tratamiento de conformidad con la reivindicación 33, caracterizado porque el agente se administra en forma intravenosa una vez cada semana y en donde la concentración máxima del agente en el plasma del paciente, 3 horas después del fin de la segunda administración, es menor a 0.1 µg/ml.

40. Un método para tratamiento de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado porque el agente se

administra en forma intravenosa una vez cada semana y en donde la concentración máxima del agente en el plasma del paciente, 3 horas después del fin de cualquier administración, es menor a 2.5 µg/ml.

5           41. Un método para tratamiento de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado porque el agente se administra en forma intravenosa una vez cada semana y en donde la concentración máxima del agente en el plasma del paciente, 3 horas después del fin de cualquier  
10 administración, es menor a 0.3 µg/ml.

          42. Un método para tratamiento de conformidad con la reivindicación 33, caracterizado porque el agente se administra en forma intravenosa una vez cada semana y en donde la concentración máxima del agente en el plasma del  
15 paciente, 3 horas después del fin de cualquier administración, es menor a 0.1 µg/ml.

          43. Un método para tratar una enfermedad reumática en un paciente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 21 a 30, caracterizado porque el  
20 agente se administra al paciente en una cantidad desde 2 a 150 µg/kg.

          44. Un método para tratar una enfermedad reumática en un paciente de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado porque el agente se  
25 administra al paciente en una cantidad desde 2 a 75 µg/kg.

45. Un método para tratar una enfermedad reumática en un paciente de conformidad con la reivindicación 44, caracterizado porque el agente se administra al paciente en una cantidad desde 5 a 45  $\mu\text{g}/\text{kg}$ .

5 46. Un método para tratar una enfermedad reumática en un paciente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 21 a 30, caracterizado porque el agente se administra al paciente en una cantidad desde 0.1 a 5  $\text{mg}/\text{m}^2$  del área superficial corporal del paciente.

10 47. Un método para tratar una enfermedad reumática en un paciente de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado porque el agente se administra al paciente en una cantidad desde 0.1 a 2.5  $\text{mg}/\text{m}^2$  del área superficial corporal del paciente.

15 48. Un método para tratar una enfermedad reumática en un paciente de conformidad con la reivindicación 47, caracterizado porque el agente se administra al paciente en una cantidad desde 0.25 a 1.5  $\text{mg}/\text{m}^2$  del área superficial corporal del paciente.

20 49. Un método para tratar una enfermedad reumática de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 21 a 48, caracterizado porque se administra al paciente una sola dosis del agente.

25 50. Un método para tratar una enfermedad reumática de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 21 a 48, caracterizado porque se administran al paciente una pluralidad de dosis del agente.

51. Un método para tratar una enfermedad reumática de conformidad con la reivindicación 50, caracterizado porque el agente y/o el metotrexato se administran cuando más cada semana.

52. Un método para tratar una enfermedad reumática de conformidad con la reivindicación 51 caracterizado porque el agente y/o el metotrexato se administran cada dos semanas, cada tres semanas o cada cuatro semanas.

53. Un método para tratar una enfermedad reumática de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 21 a 52, caracterizado porque comprende la etapa adicional de administrar un agente terapéutico adicional adecuado para tratar la enfermedad, seleccionados de una droga anti inflamatoria no esteroideal, un esteroide anti inflamatorio, un compuesto de oro, una droga anti malaria, ácido fólico, ciclosporina, leflunomida, azatioprina, sulfasalazina, d-penicilamina, ciclofosfamida, micofenoato, minociclina y clorambucil.

54. Un método para tratar una enfermedad reumática de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 21 a 53, caracterizado porque la enfermedad reumática es artritis reumatoide y en donde el

tratamiento proporciona una mejora de la enfermedad en el paciente de cuando menos ACR50, de acuerdo con el sistema de calificación del American College of Rheumatology (ACR).

5 55. Un método para tratar una enfermedad reumática de conformidad con la reivindicación 54, caracterizado porque el tratamiento proporciona una mejora de la enfermedad en el paciente de cuando menos ACR70, de acuerdo con el sistema de calificación del American College of Rheumatology (ACR).

10 56. Un método para tratar una enfermedad reumática de conformidad con la reivindicación 55, caracterizado porque el tratamiento proporciona al menos una respuesta de ACR 70 en el paciente entre 6 a 8 semanas después del inicio de tratamiento.

15 57. Un agente capaz de activar células T regulatorias CD4+CD25+ y metotrexato como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en medicina.

20 58. Un agente capaz de activar células T regulatorias CD4+CD25+ y metotrexato como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial de conformidad con la reivindicación 57 en el tratamiento de una enfermedad reumática.

25 59. Uso de un agente capaz de activar células T regulatorias CD4+CD25+ y metotrexato para la fabricación de

una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad reumática en un paciente.

5           60. Un agente capaz de activar células T regulatorias CD4+CD25+ para el tratamiento de una enfermedad reumática en un paciente, en donde el paciente se somete a tratamiento con metotrexato.

10           61. Una composición que comprende metotrexato para utilizar en el tratamiento de una enfermedad reumática en un paciente, en donde el paciente se somete a tratamiento con un agente capaz de activar células T regulatorias CD4+CD25+.

15           62. Uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 58 a 61, caracterizado porque la enfermedad reumática se elige de artritis reumatoide, artritis soriásica, artritis reumatoide juvenil y espondilitis anquilosante.

20           63. Uso de conformidad con la reivindicación 62, caracterizado porque la enfermedad reumática es artritis reumatoide.

25           64. Un agente capaz de activar células T regulatorias CD4+CD25+ y metotrexato como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial de conformidad con la reivindicación 57, en el tratamiento de una enfermedad reumática en un paciente que no responde a

tratamiento con una droga anti reumática que modifica enfermedad (DMARD).

5 65. Un agente para uso de conformidad con la reivindicación 64, caracterizado porque la DMARD es metotrexato.

66. Uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 57 a 65, caracterizado porque el agente es adecuado para administración parenteral.

10 67. Uso de conformidad con la reivindicación 66, caracterizado porque el agente es adecuado para administración intramuscular, intravenosa o subcutánea.

15 68. Uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 57 a 67, caracterizado porque el metotrexato es adecuado para administración oral, intramuscular, intravenosa o subcutánea.

69. Uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 57 a 68, caracterizado porque el agente se va a administrar al paciente en una cantidad desde 0.2 a 10 mg.

20 70. Uso de conformidad con la reivindicación 69, caracterizado porque el agente es adecuado para administración intravenosa y es capaz de establecer una concentración máxima en el plasma del paciente menor a 2.5 µg/ml, 3 horas después de administración.

25 71. Uso de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 57 a 68, caracterizado porque el agente se va a administrar al paciente en una cantidad desde 2 a 150  $\mu\text{g/kg}$ .

5        72. Uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 57 a 68, caracterizado porque el agente se va a administrar al paciente en una cantidad desde 0.1 a 5  $\text{mg/m}^2$  del área superficial corporal del paciente.

10       73. Uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 57 a 72, caracterizado porque el agente es adecuado para administración como una sola dosis.

74. Uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 57 a 72, caracterizado por el agente es adecuado para administración como parte de una pluralidad de dosis.

15       75. Uso de conformidad con la reivindicación 74, caracterizado por el agente es adecuado para administración cuando más una vez cada semana.

20       76. Uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 57 a 72, caracterizado porque la preparación combinada además comprende un agente terapéutico adicional adecuado para tratar la enfermedad, seleccionados de una droga anti inflamatoria no esteroideal, un esteroide anti inflamatorio, un compuesto de oro, una droga anti malaria, ácido fólico, ciclosporina,  
25       leflunomida, azatioprina, sulfasalazina, d-penicilamina,

ciclofosfamida, micofenoato, minociclina y clorambucil.

77. Uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 58 a 76, caracterizado porque la enfermedad reumática es artritis reumatoide y en donde la  
5 preparación combinada es capaz de proporcionar una mejora de la enfermedad en el paciente de al menos ACR50, de acuerdo con el sistema de calificación de American College of Rheumatology (ACR).

78. Un método o uso de conformidad con  
10 cualquiera de las reivindicaciones 21 a 77, caracterizados porque el agente capaz de activar células T regulatorias CD4+CD25+ es un anticuerpo o su fragmento o derivado.

79. Un método o uso de conformidad con la reivindicación 78, caracterizados porque el anticuerpo es  
15 un anticuerpo monoclonal humanizado.

80. Un método o uso de conformidad con la reivindicación 78 o reivindicación 79, caracterizados porque el agente es un anticuerpo anti-CD4 o fragmento o derivado del mismo.

20 81. Un método o uso de conformidad con la reivindicación 80, caracterizados porque el agente es un anticuerpo anti-CD4 humanizado que comprende una secuencia que comprende las regiones de determinación de complementariedad (CDRs) del anticuerpo monoclonal de ratón  
25 B-F5, opcionalmente con variaciones en la secuencia que no

afectan esencialmente la especificidad y/o afinidad del anticuerpo.

82. Un método o uso de conformidad con la reivindicación 80, caracterizados porque el agente es un anticuerpo anti-CD4 humanizado que tiene dominios V definidos por las siguientes secuencias polipéptido:

-cadena H dominio V:

EEQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFSFSDCRMYWLRQAPGKGLEWIGVISVKSENYG  
ANYAESVRGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLKTEDTAVYYCSASYRYDVGAWFAYWGQGT

10 LVTVSS (SEQ ID NO: 1)

- cadena L dominio V:

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASKSVSTSGYSYIYWYQQKPGQPPKLLIYLASILE  
SGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQHSRELPWTFGQGTKVEIK (SEQ  
ID NO: 2).

15 o dominios V que comprenden secuencias polipéptido que tienen al menos 80% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 2.

83. Un método que comprende preparar una composición farmacéutica o equipo que comprenden el agente y el metotrexato de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20.

**RESUMEN DE LA INVENCION**

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas y equipos que comprenden un agente capaz de activar células T regulatorias CD4+CD25+ y metotrexato, y métodos de tratamiento y usos médicos que utilizan los mismos.

10

15

20

25

1/8

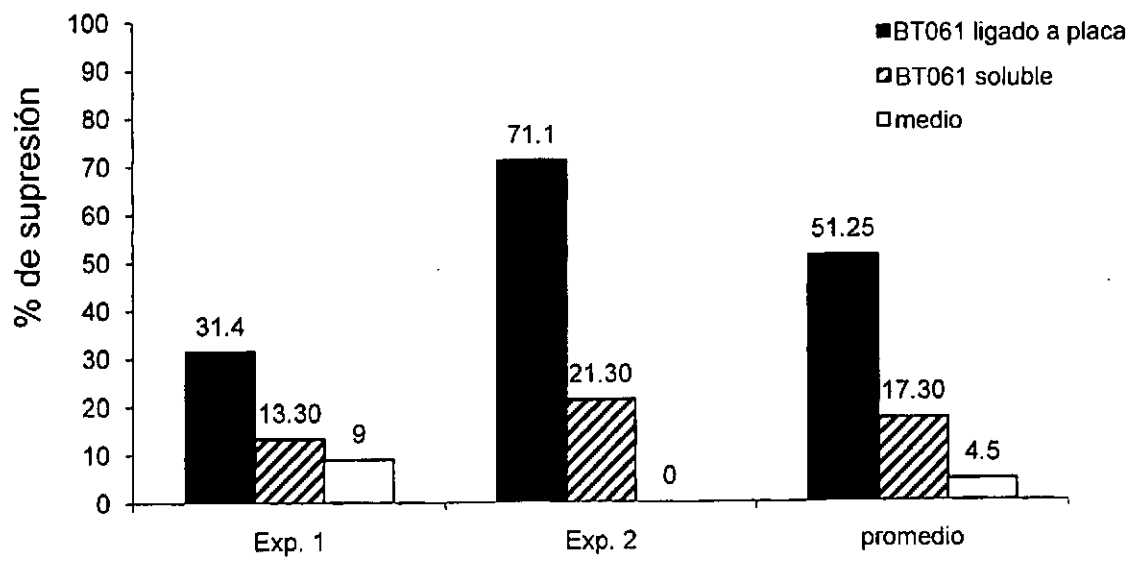


FIGURA 1

2/8

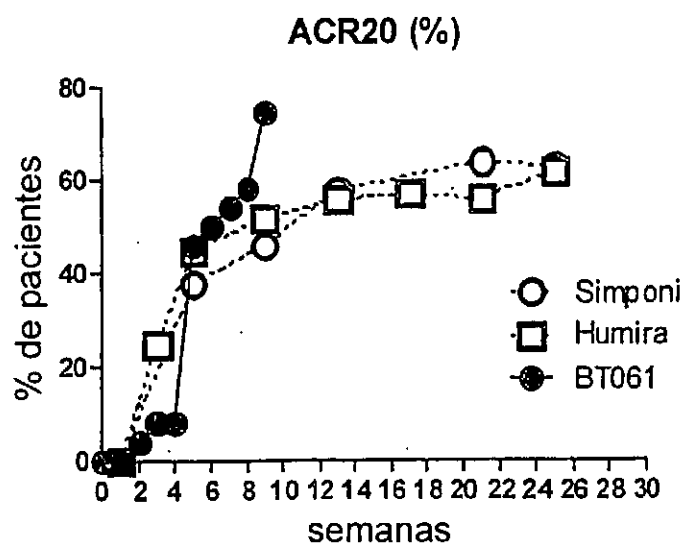


FIGURA 2A

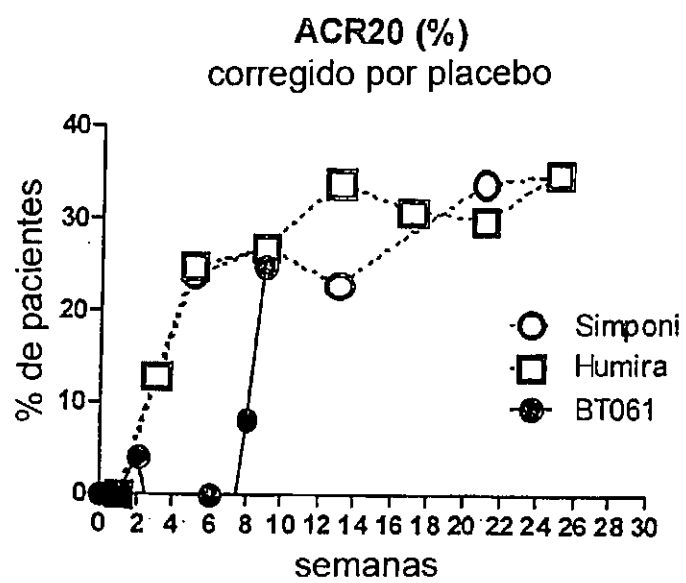


FIGURA 2B

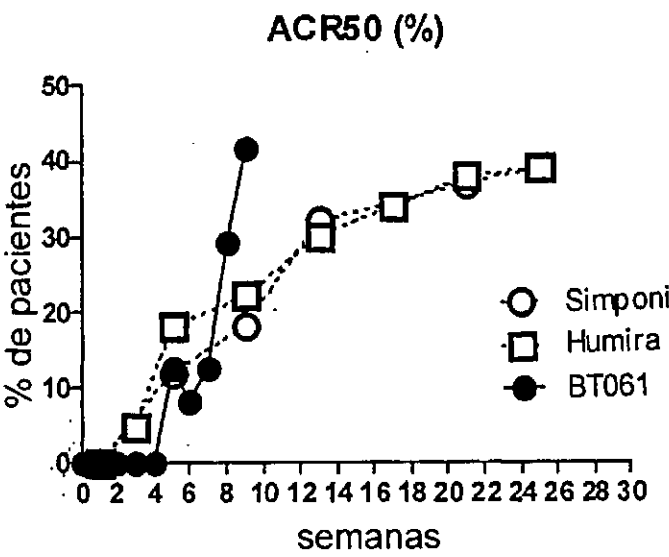


FIGURA 3A

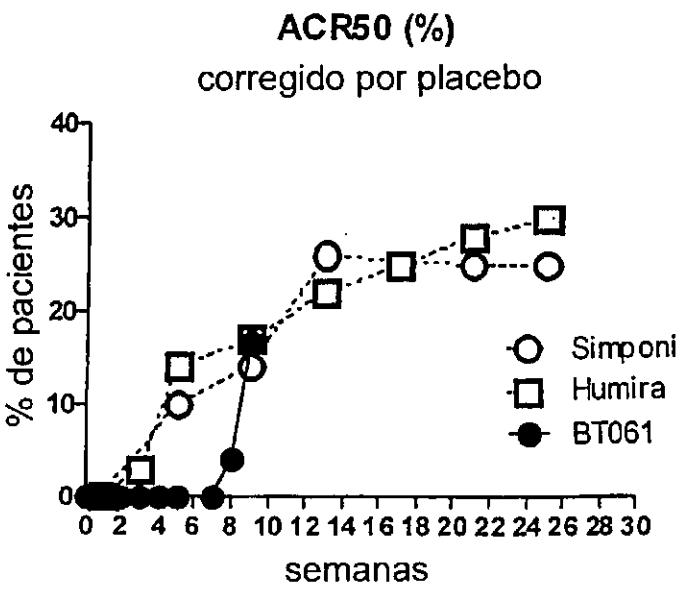


FIGURA 3B

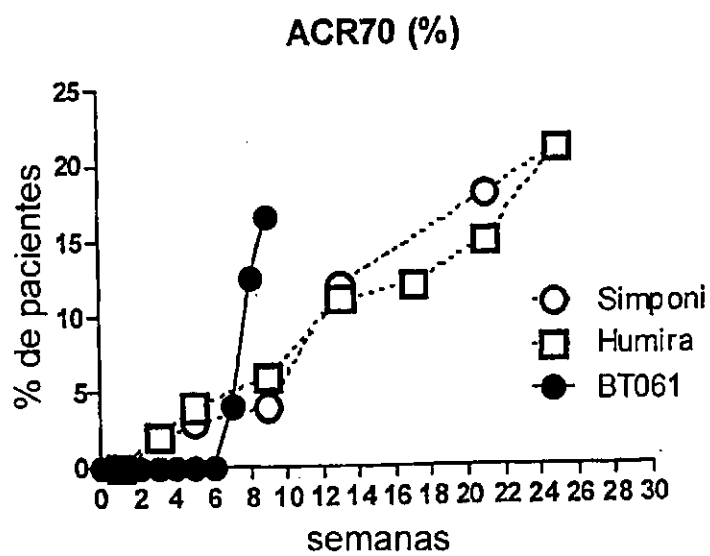


FIGURA 4A

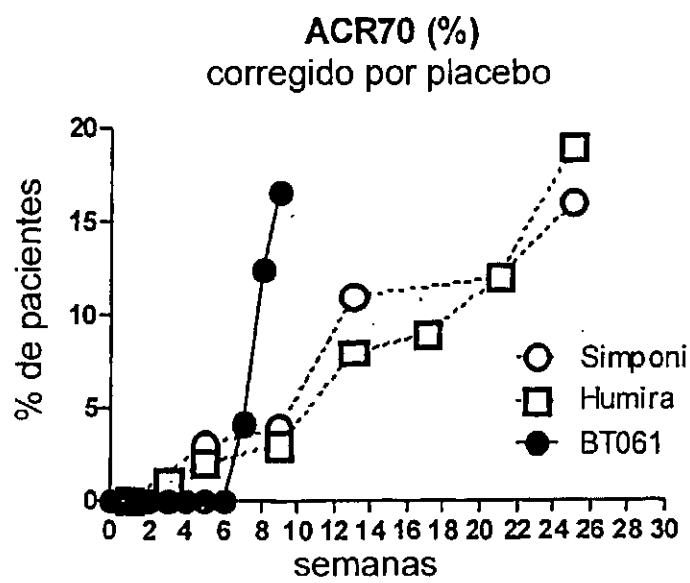


FIGURA 4B

GA GGA GCT CCA GAC AAT GTC TGT CTC CTT CCT CAT CTT CCT GCC CGT GCT GGG CCT

CCC ATG GGG TCA GTG TCA GGG AGA TGC CGT ATT CAC AGC AGC ATT CAC AGA CTG AGG

GGT GTT TCA CTT TGC TGT TTC CTT TTG TCT CCA GGT GTC CTG TCA GAG GAA CAG CTT  
E E Q L

GTG GAG TCT GGG GGA GGC TTG GTG AAA CCC GGA GGT TCT CTG AGG CTC TCC TGT GCA  
V E S G G G L V K P G G S L R L S C A

GCC TCG GGT TTC AGT TTC AGT GAC TGC CGG ATG TAC TGG GTT CGC CAG GCT CCA GGG  
A S G F S F S D C R M Y W V R Q A P G

AAG GGG CTG GAG TGG ATT GGT GTG ATT TCA GTC AAA TCT GAG AAT TAT GGA GCA AAT  
K G L E W I G V I S V K S E N Y G A N

TAT GCA GAG TCT GTG AGG GGC AGA TTC ACT ATT TCA AGA GAT GAT TCA AAA AAC ACG  
Y A E S V R G R F T I S R D D S K N T

GTC TAT CTG CAG ATG AAC AGC TTG AAG ACC GAA GAC ACT GCC GTT TAT TAT TGT AGT  
V Y L Q M N S L K T E D T A V Y Y C \_ \_ S \_

GCC TCC TAT TAT AGG TAC GAC GTG GGG GCC TGG TTT GCT TAC TGG GGC CAA GGG ACT  
A S Y Y R Y D V G A W F A Y W G Q G T

CTG GTC ACT GTC TCT TCA GGT AAG AAT GGC CAA GCT TG  
L V T V S S

FIGURA 5

6/8

GGA GGA TCC AAT TAT CTG CTG ACT TAT AAT ACT ACT AGA AAG CAA ATT TAA ATG ACA  
TAT TTC AAT TAT ATC TGA GAC AGC GTG TAT AAG TTT ATG TAT AAT CAT TGT CCA TTC  
CTG ACT ACA GGT GCC TAC GGG GAC ATC GTG ATG ACC CAG TCT CCA GAC TCC CTG GCT  
D I V M T Q S P D S L A  
GTG TCT CTG GGC GAG AGG GCC ACC ATC AAC TGC AGG GCC AGC AAA AGT GTC AGT ACA  
V S L G E R A T I N C R A S K S V S T  
TCT GGC TAC AGT TAT ATA TAT TGG TAC CAG CAG AAA CCA GGA CAG CCT CCT AAG CTG  
S G Y S Y I Y W Y Q Q K P G Q P P K L  
CTC ATT TAC CTT GCA TCC ATC CTA GAA TCT GGG GTC CCT GAC CGA TTC AGT GGC AGC  
L I Y L A S I L E S G V P D R F S G S  
GGG TCT GGG ACA GAT TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGC CTG CAG GCT GAA GAT GTG GCA  
G S G T D F T L T I S S L Q A E D V A  
GTT TAT TAC TGT CAG CAC AGT AGG GAA CTT CCG TGG ACG TTC GGC CAA GGG ACC AAG  
V Y Y C Q H S R E L P W T F G Q G T K  
GTG GAA ATC AAA CGT GAG TAG AAT TTA AAT TTT AAG CTT CTT  
V E I K

FIGURA 6

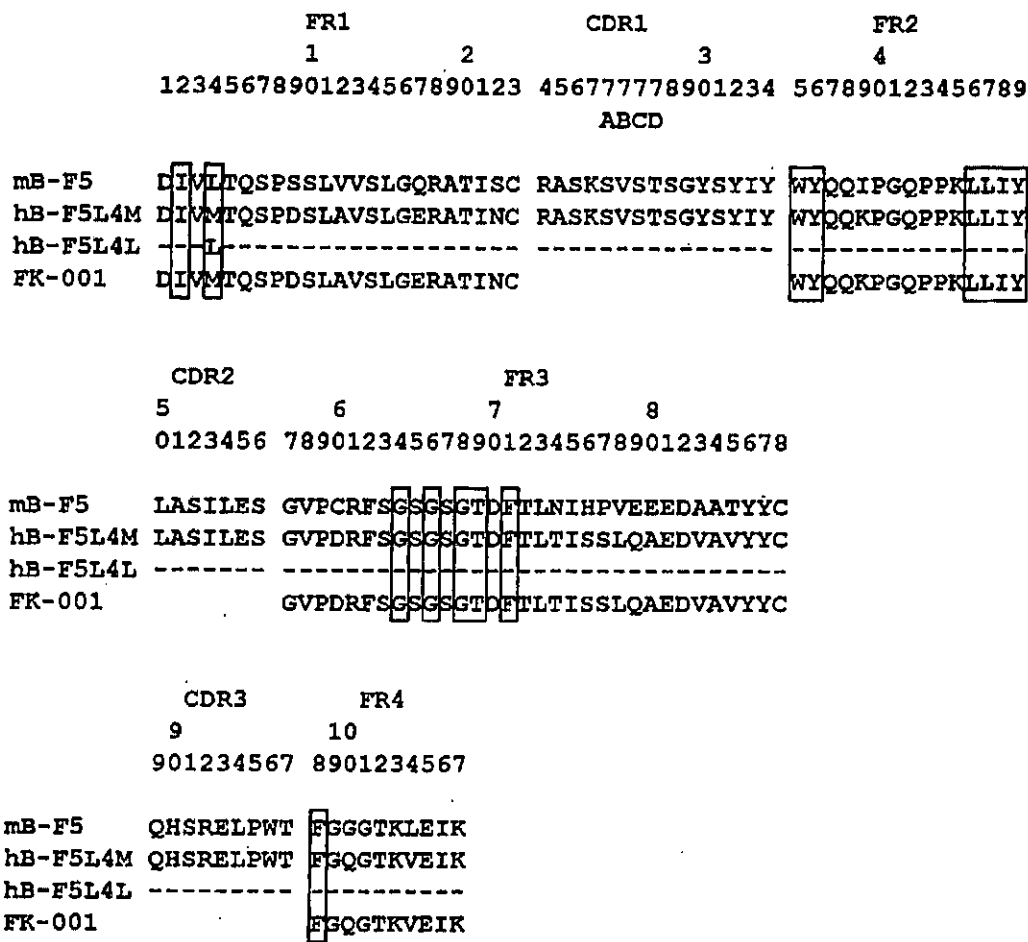


FIGURA 7

|           |               |  |  |  |  |               |  |  |  |  |               |  |  |  |  |                      |  |  |  |  |          |  |  |  |  |
|-----------|---------------|--|--|--|--|---------------|--|--|--|--|---------------|--|--|--|--|----------------------|--|--|--|--|----------|--|--|--|--|
|           | FR1           |  |  |  |  |               |  |  |  |  | CDR1          |  |  |  |  | FR2                  |  |  |  |  |          |  |  |  |  |
|           | 1             |  |  |  |  | 2             |  |  |  |  | 3             |  |  |  |  | 4                    |  |  |  |  |          |  |  |  |  |
|           | 12345678901   |  |  |  |  | 23456789012   |  |  |  |  | 34567890123   |  |  |  |  | 4567890123456789     |  |  |  |  |          |  |  |  |  |
| mB-F5     | QEYLVETGGGLV  |  |  |  |  | RPGNSLKLSCVTS |  |  |  |  | GFSFS         |  |  |  |  | DCRMY WLRQPPGKGLEWIG |  |  |  |  |          |  |  |  |  |
| hB-F5H37V | EEQLVESGGGLV  |  |  |  |  | KPGGSLRLSCAAS |  |  |  |  | GFSFS         |  |  |  |  | DCRMY WVRQAPGKGLEWIG |  |  |  |  |          |  |  |  |  |
| hB-F5H37L | -----         |  |  |  |  | -----         |  |  |  |  | -----         |  |  |  |  | -L-----              |  |  |  |  |          |  |  |  |  |
| M26       | EVQLVESGGGLV  |  |  |  |  | KPGGSLRLSCAAS |  |  |  |  | GFTFS         |  |  |  |  | WVRQAPGKGLEWVG       |  |  |  |  |          |  |  |  |  |
|           | .             |  |  |  |  |               |  |  |  |  | .             |  |  |  |  | .                    |  |  |  |  |          |  |  |  |  |
|           | CDR2          |  |  |  |  |               |  |  |  |  | FR3           |  |  |  |  |                      |  |  |  |  |          |  |  |  |  |
|           | 5             |  |  |  |  | 6             |  |  |  |  | 7             |  |  |  |  | 8                    |  |  |  |  | 9        |  |  |  |  |
|           | 01222234567   |  |  |  |  | 8901234567    |  |  |  |  | 8901234567    |  |  |  |  | 890122223456         |  |  |  |  | 78901234 |  |  |  |  |
|           | ABC           |  |  |  |  |               |  |  |  |  |               |  |  |  |  | ABC                  |  |  |  |  |          |  |  |  |  |
| mB-F5     | VISVKSENYGANY |  |  |  |  | AESVRG        |  |  |  |  | RFITISRODSKSS |  |  |  |  | VYLQMSRLREEDTATYYCSA |  |  |  |  |          |  |  |  |  |
| hB-F5H37V | VISVKSENYGANY |  |  |  |  | AESVRG        |  |  |  |  | RFITISRODSKNT |  |  |  |  | VYLQMNSLKTEDTAVYYCSA |  |  |  |  |          |  |  |  |  |
| hB-F5H37L | -----         |  |  |  |  | -----         |  |  |  |  | -----         |  |  |  |  | -----                |  |  |  |  |          |  |  |  |  |
| M26       |               |  |  |  |  |               |  |  |  |  | RFITISRODSKNT |  |  |  |  | VYLQMNSLKTEDTAVYYCTT |  |  |  |  |          |  |  |  |  |
|           |               |  |  |  |  |               |  |  |  |  | .             |  |  |  |  | ..                   |  |  |  |  |          |  |  |  |  |
|           | CDR3          |  |  |  |  |               |  |  |  |  | FR4           |  |  |  |  |                      |  |  |  |  |          |  |  |  |  |
|           | 10            |  |  |  |  |               |  |  |  |  | 11            |  |  |  |  |                      |  |  |  |  |          |  |  |  |  |
|           | 567890000001  |  |  |  |  | 234567890123  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |                      |  |  |  |  |          |  |  |  |  |
|           | ABCDE         |  |  |  |  |               |  |  |  |  |               |  |  |  |  |                      |  |  |  |  |          |  |  |  |  |
| mB-F5     | SYRYDVGAWFAY  |  |  |  |  | WGQGLVTVSA    |  |  |  |  |               |  |  |  |  |                      |  |  |  |  |          |  |  |  |  |
| hB-F5H37V | SYRYDVGAWFAY  |  |  |  |  | WGQGLVTVSS    |  |  |  |  |               |  |  |  |  |                      |  |  |  |  |          |  |  |  |  |
| hB-F5H37L | -----         |  |  |  |  | -----         |  |  |  |  |               |  |  |  |  |                      |  |  |  |  |          |  |  |  |  |
| M26       |               |  |  |  |  | WGQGLVTVSS    |  |  |  |  |               |  |  |  |  |                      |  |  |  |  |          |  |  |  |  |

FIGURA 8

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Biotest AG

<120> Composición farmacéutica para tratar enfermedad

<130> 322248.WO/JND/CJS

5 <160> 16

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 124

<212> PRT

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> dominio V de cadena H de anticuerpo humanizado hB-F5H37L

<400> 1

15 Glu Glu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly  
Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asp  
Cys

20 20 25 30

Arg Met Tyr Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp  
Ile

35 40 45

Gly Val Ile Ser Val Lys Ser Glu Asn Tyr Gly Ala Asn Tyr Ala

25 Glu

505560

Ser Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn  
Thr

657075

80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val  
Tyr

859095

Tyr Cys Ser Ala Ser Tyr Tyr Arg Tyr Asp Val Gly Ala Trp Phe  
Ala

100105110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115120

<210> 2

15

<211> 111

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> dominio V de cadena K de anticuerpo humanizado hB-  
F5L4M

20

<400> 2

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu  
Gly

151015

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr

25

3

Ser

20

25

30

Gly Tyr Ser Tyr Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro  
Pro

5

35

40

45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Ile Leu Glu Ser Gly Val Pro  
Asp

50

55

60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile

10

Ser

65

70

75

80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser  
Arg

15

85

90

95

Glu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

110

&lt;210&gt; 3

&lt;211&gt; 550

20

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Secuencia Artificial

&lt;220&gt;

<223> Parte de plásmido que codifica dominio V de cadena H  
de anticuerpo humanizado hB-F5

25

&lt;400&gt; 3

|    |             |                      |             |            |            |
|----|-------------|----------------------|-------------|------------|------------|
|    | gaggagctcc  | agacaatgtc           | tgtctccttc  | ctcatcttcc | tgcccgtgct |
|    | gggcctccca  | 60                   |             |            |            |
|    | tgggggtcagt | gtcagggaga           | tgccgtattc  | acagcagcat | tcacagactg |
|    | aggggtgttt  | 120                  |             |            |            |
| 5  | cacttttgctg | tttccttttg           | tctccagggtg | tcctgtcaga | ggaacagctt |
|    | gtggagtctg  | 180                  |             |            |            |
|    | ggggaggctt  | ggtgaaaccc           | ggagggttctc | tgaggctctc | ctgtgcagcc |
|    | tcgggtttca  | 240                  |             |            |            |
|    | gtttcagtga  | ctgccggatg           | tactgggttc  | gccaggctcc | agggaagggg |
| 10 | ctggagtgga  | 300                  |             |            |            |
|    | ttggtgtgat  | ttcagtcaaa           | tctgagaatt  | atggagcaaa | ttatgcagag |
|    | tctgtgaggg  | 360                  |             |            |            |
|    | gcagattcac  | tatttcaaga           | gatgattcaa  | aaaacacggg | ctatctgcag |
|    | atgaacagct  | 420                  |             |            |            |
| 15 | tgaagaccga  | agacactgcc           | gtttattatt  | gtagtgcctc | ctattatagg |
|    | tacgacgtgg  | 480                  |             |            |            |
|    | gggcctgggt  | tgcttactgg           | ggccaagggg  | ctctggtcac | tgtctcttca |
|    | ggtaagaatg  | 540                  |             |            |            |
|    | gccaagcttg  |                      |             |            |            |
| 20 | 550         |                      |             |            |            |
|    | <210>       | 4                    |             |            |            |
|    | <211>       | 498                  |             |            |            |
|    | <212>       | DNA                  |             |            |            |
|    | <213>       | Secuencia Artificial |             |            |            |
| 25 | <220>       |                      |             |            |            |

<223> Parte de plásmido que codifica dominio V de cadena K  
de anticuerpo humanizado hB-F5

<400> 4

|    |             |            |            |            |            |
|----|-------------|------------|------------|------------|------------|
|    | ggaggatcca  | attatctgct | gacttataat | actactagaa | agcaaattta |
| 5  | aatgacatat  | 60         |            |            |            |
|    | ttcaattata  | tctgagacag | cgtgtataag | tttatgtata | atcattgtcc |
|    | attcctgact  | 120        |            |            |            |
|    | acaggtgcct  | acggggacat | cgtgatgacc | cagtctccag | actccctggc |
|    | tgtgtctctg  | 180        |            |            |            |
| 10 | ggcgagaggg  | ccaccatcaa | ctgcagggcc | agcaaaagtg | tcagtacatc |
|    | tggctacagt  | 240        |            |            |            |
|    | tatatatatt  | ggtaccagca | gaaaccagga | cagcctccta | agctgctcat |
|    | ttaccttgca  | 300        |            |            |            |
|    | tccatcctag  | aatctggggg | ccctgaccga | ttcagtggca | gcgggtctgg |
| 15 | gacagatttc  | 360        |            |            |            |
|    | actctcacca  | tcagcagcct | gcaggctgaa | gatgtggcag | tttattactg |
|    | tcagcacagt  | 420        |            |            |            |
|    | agggaaacttc | cgtggacggt | cggccaaggg | accaaggtgg | aaatcaaacg |
|    | tgagtagaat  | 480        |            |            |            |
| 20 | ttaaatttta  |            |            |            | agctttctt  |
|    | 498         |            |            |            |            |

<210> 5

<211> 124

<212> PRT

25 <213> Mus musculus

<400> 5  
Gln Glu Tyr Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Arg Pro Gly  
Asn  
1 5 10 15  
5 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Val Thr Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asp  
Cys  
20 25 30  
Arg Met Tyr Trp Leu Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp  
Ile  
10 35 40 45  
Gly Val Ile Ser Val Lys Ser Glu Asn Tyr Gly Ala Asn Tyr Ala  
Glu  
50 55 60  
Ser Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser  
15 Ser  
65 70 75  
80  
Val Tyr Leu Gln Met Ser Arg Leu Arg Glu Glu Asp Thr Ala Thr  
Tyr  
20 85 90 95  
Tyr Cys Ser Ala Ser Tyr Tyr Arg Tyr Asp Val Gly Ala Trp Phe  
Ala  
100 105 110  
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala  
25 115 120

```

<210> 6
<211> 111
<212> PRT
<213> Mus musculus
5 <400> 6
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Val Val Ser Leu
Gly
1          5          10          15
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr
10 Ser
          20          25          30
Gly Tyr Ser Tyr Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro
Pro
          35          40          45
15 Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Ile Leu Glu Ser Gly Val Pro
Gly
          50          55          60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile
His
20 65          70          75
80
Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser
Arg
          85          90          95
25 Glu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

```

100 105 110

<210> 7

<211> 23

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 7

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu  
Gly

1 5 10 15

10 Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys

20

<210> 8

<211> 15

<212> PRT

15 <213> Homo sapiens

<400> 8

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 9

20 <211> 32

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe

25 Thr

1                      5                      10                      15  
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr  
 Cys  
                     20                      25                      30  
 5    <210> 10  
      <211> 10  
      <212> PRT  
      <213> Homo sapiens  
      <400> 10  
 10   Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
      1                      5                      10  
      <210> 11  
      <211> 30  
      <212> PRT  
 15   <213> Homo sapiens  
      <400> 11  
      Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly  
      Gly  
      1                      5                      10                      15  
 20   Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser  
                     20                      25                      30  
      <210> 12  
      <211> 14  
      <212> PRT  
 25   <213> Homo sapiens

```

<400> 12
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly
1          5          10
<210> 13
5 <211> 32
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 13
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
10 Gln
1          5          10          15
Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
Thr
20          25          30
15 <210> 14
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 14
20 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1          5          10
<210> 15
<211> 124
<212> PRT
25 <213> Secuencia Artificial

```

<220>

<223> dominio V de la cadena H de anticuerpo humanizado  
hB-F5H37V

<400> 15

5 Glu Glu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly  
Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asp  
Cys  
10 20 25 30  
Arg Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp  
Ile  
35 40 45  
Gly Val Ile Ser Val Lys Ser Glu Asn Tyr Gly Ala Asn Tyr Ala  
15 Glu  
50 55 60  
Ser Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn  
Thr  
65 70 75  
20 80  
Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val  
Tyr  
85 90 95  
Tyr Cys Ser Ala Ser Tyr Tyr Arg Tyr Asp Val Gly Ala Trp Phe  
25 Ala

12

100 105 110  
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120  
 <210> 16  
 5 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> dominio V de cadena K de anticuerpo humanizado hB-  
 10 F5L4L  
 <400> 16  
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu  
 Gly  
 1 5 10 15  
 15 Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr  
 Ser  
 20 25 30  
 Gly Tyr Ser Tyr Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro  
 Pro  
 20 35 40 45  
 Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Ile Leu Glu Ser Gly Val Pro  
 Asp  
 50 55 60  
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile  
 25 Ser

[illegible]

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2009/061210

| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>INV. A61K39/395 A61K31/519 C07K16/28 A61P37/06 C07K16/46<br>C12N15/13                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                             |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>A61K C07K A61P                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                             |
| 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)<br>EPO-Internal, Sequence Search, BIOSIS, EMBASE, WPI Data                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                             |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                             |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Relevant to claim No.                                                       |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | LUGGEN M E ET AL: "Results of a phase II, double-blind, randomized study of a nondepleting anti-CD4 monoclonal antibody (Clenoliximab) given in combination with methotrexate (MTX) in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (RA)"<br>ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES, BRITISH MEDICAL ASSOCIATION, LONDON, GB, vol. 62, no. Suppl. 1, 1 July 2003 (2003-07-01), page 99, XP008113414<br>ISSN: 0003-4967 | 1-6,8,<br>11-16,<br>18-30,<br>34-42,<br>49-68,<br>70-72,<br>74-78,<br>80,83 |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | the whole document                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 7,9-10,<br>17,<br>31-33,<br>43-48,<br>69,73,<br>79,81-82                    |
| -/--                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                             |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                             |
| * Special categories of cited documents :<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier document but published on or after the international filing date<br>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"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<br>"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<br>"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.<br>"&" document member of the same patent family |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                             |
| Date of the actual completion of the international search                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Date of mailing of the international search report                          |
| 4 December 2009                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 10/12/2009                                                                  |
| Name and mailing address of the ISA/<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Authorized officer<br><br>Luyten, Kattie                                    |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2009/061210

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                             | Relevant to claim No.                                                       |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| X         | -----<br>SOUNDARARAJAN D ET AL: "Clinical and immunological effects of a primatized anti CD4 antibody used concomitantly with methotrexate in rheumatoid arthritis"<br>JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY, MOSBY - YEARLY BOOK, INC, US, vol. 99, no. 1 part 2, 1 January 1997 (1997-01-01), page S193, XP008113383<br>ISSN: 0091-6749 | 1-6,8,<br>11-16,<br>18-30,<br>34-42,<br>49-68,<br>70-72,<br>74-78,<br>80,83 |
| Y         | the whole document                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 7,9-10,<br>17,<br>31-33,<br>43-48,<br>69,73,<br>79,81-82                    |
| X         | -----<br>EHRENSTEIN MICHAEL R ET AL: "Compromised function of regulatory T cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNFalpha therapy"<br>JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, ROCKEFELLER UNIVERSITY PRESS, JP, vol. 200, no. 3, 2 August 2004 (2004-08-02), pages 277-285, XP002486681<br>ISSN: 0022-1007                              | 1-6,<br>14-16,<br>18-30,<br>34-42,<br>49-68,<br>74-78,83                    |
| Y         | the whole document                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 7-13,17,<br>31-33,<br>43-48,<br>69,73,<br>79-82                             |
| Y         | -----<br>WO 2004/083247 A1 (BIOTEST AG [DE])<br>30 September 2004 (2004-09-30)<br>cited in the application<br>the whole document                                                                                                                                                                                                               | 1-83                                                                        |
| Y         | -----<br>RACADOT E ET AL: "IMMUNOLOGICAL FOLLOW-UP OF 17 PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS TREATED IN VIVO WITH AN ANTI-T CD4+ MONOCLONAL ANTIBODY (B-F5)"<br>CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY, PACINI, PISA, IT, vol. 10, no. 4, 1 January 1992 (1992-01-01), pages 365-374, XP008022443<br>ISSN: 0392-856X<br>the whole document      | 1-83                                                                        |
|           | -----<br>-/--                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                             |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2009/061210

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                       |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                                            | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                              | Relevant to claim No. |
| Y                                                    | <p>WENDLING D ET AL: "TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS WITH ANTI CD4 MONOCLONAL ANTIBODY. OPEN STUDY OF 25 PATIENTS WITH THE B-F5 CLONE" CLINICAL RHEUMATOLOGY, ACTA MEDICA BELGICA, BRUXELLES, BE, vol. 11, no. 4, 1 December 1992 (1992-12-01), pages 542-547, XP008022444 ISSN: 0770-3198 the whole document</p>                                            | 1-83                  |
| A                                                    | <p>BAYRY ET AL: "Rescuing CD4+CD25+ regulatory T-cell functions in rheumatoid arthritis by cytokine-targeted monoclonal antibody therapy" DRUG DISCOVERY TODAY, ELSEVIER, RAHWAY, NJ, US, vol. 12, no. 13-14, 19 July 2007 (2007-07-19), pages 548-552, XP022164789 ISSN: 1359-6446 the whole document</p>                                                      | 1-83                  |
| A                                                    | <p>YI ET AL: "The effects of antibody treatment on regulatory CD4&lt;+&gt;CD25&lt;+&gt; T cells" TRANSPLANT IMMUNOLOGY, ELSEVIER, vol. 19, no. 1, 28 December 2007 (2007-12-28), pages 37-44, XP022533978 ISSN: 0966-3274 page 39, right-hand column, last paragraph</p>                                                                                        | 1-83                  |
| X,P                                                  | <p>Anonymous: "Further Interim Analyses Confirm Good Clinical Efficacy of the BT-061 Monoclonal Antibody" Press Release Biotest at EvaluatePharma</p> <p>7 July 2009 (2009-07-07), XP002553086 Retrieved from the Internet: URL:http://www.evaluatepharma.com/Universal/View.aspx?type=Story&amp;id=189929&gt; [retrieved on 2009-10-14] the whole document</p> | 1-83                  |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No  
PCT/EP2009/061210

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 2004083247 A1                          | 30-09-2004          | AT 434626 T                | 15-07-2009          |
|                                           |                     | AU 2004222089 A1           | 30-09-2004          |
|                                           |                     | CA 2519620 A1              | 30-09-2004          |
|                                           |                     | DK 1654286 T3              | 31-08-2009          |
|                                           |                     | EP 1460088 A1              | 22-09-2004          |
|                                           |                     | EP 2070948 A1              | 17-06-2009          |
|                                           |                     | ES 2327523 T3              | 30-10-2009          |
|                                           |                     | JP 2007525156 T            | 06-09-2007          |
|                                           |                     | KR 20050111748 A           | 28-11-2005          |
|                                           |                     | MX PA05009953 A            | 09-03-2006          |
|                                           |                     | NZ 541523 A                | 27-07-2007          |
|                                           |                     | US 2006051346 A1           | 09-03-2006          |
|                                           |                     | US 2009104190 A1           | 23-04-2009          |
|                                           |                     | US 2009208496 A1           | 20-08-2009          |
|                                           |                     | US 2009208497 A1           | 20-08-2009          |

93

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2009/061210

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE

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

To:

DANIELS, Jeffrey Nicholas  
PAGE WHITE & FARRER  
Bedford House  
John Street  
London WC1N 2BF  
ROYAUME-UNI

|                                                                  |
|------------------------------------------------------------------|
| Date of mailing (day/month/year)<br>07 January 2011 (07.01.2011) |
| Applicant's or agent's file reference<br>322248WO/JND            |
| International application No.<br>PCT/EP2009/061210               |

|                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------|
| IMPORTANT NOTIFICATION                                                    |
| International filing date (day/month/year)<br>31 August 2009 (31.08.2009) |

1. The following indications appeared on record concerning:

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

|                  |                      |                    |
|------------------|----------------------|--------------------|
| Name and Address | State of Nationality | State of Residence |
|                  | Telephone No.        |                    |
|                  | Facsimile No.        |                    |
|                  | E-mail address       |                    |

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<br>CZELOTH, Niklas<br>Pappelweg 9<br>63303 Dreieich<br>Germany | State of Nationality<br>DE                                                    | State of Residence<br>DE |
|                                                                                 | Telephone No.                                                                 |                          |
|                                                                                 | Facsimile No.                                                                 |                          |
|                                                                                 | E-mail address<br><input type="checkbox"/> Notifications by e-mail authorized |                          |

3. Further observations, if necessary:  
The person identified in Box 2 should be added to the record as inventor for all designated States and applicant for the United States of America only.

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

|                                                                                |                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office                       | <input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority |
| <input type="checkbox"/> the International Searching Authority                 | <input checked="" type="checkbox"/> the designated Offices concerned       |
| <input type="checkbox"/> the Authority(ies) specified for supplementary search | <input type="checkbox"/> the elected Offices concerned                     |
|                                                                                | <input type="checkbox"/> other:                                            |

|                                                                                               |                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| The International Bureau of WIPO<br>34, chemin des Colombettes<br>1211 Geneva 20, Switzerland | Authorized officer<br>Schraner Franziska<br>e-mail pt05.pct@wipo.int<br>Telephone No. +41 22 338 74 05 |
| Facsimile No. +41 22 338 89 75                                                                |                                                                                                        |

942

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2009/061210

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE

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

|                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| To:                                                                                                                |
| DANIELS, Jeffrey Nicholas<br>PAGE WHITE & FARRER<br>Bedford House<br>John Street<br>London WC1N 2BF<br>ROYAUME-UNI |

|                                                                           |                        |
|---------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Date of mailing (day/month/year)<br>07 January 2011 (07.01.2011)          | IMPORTANT NOTIFICATION |
| Applicant's or agent's file reference<br>322248WO/JND                     |                        |
| International application No.<br>PCT/EP2009/061210                        |                        |
| International filing date (day/month/year)<br>31 August 2009 (31.08.2009) |                        |

|                                                                                                                                                                                                   |                                                                               |                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 1. The following indications appeared on record concerning:                                                                                                                                       |                                                                               |                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> the applicant                                                                                                                                                 | <input checked="" type="checkbox"/> the inventor                              | <input type="checkbox"/> the agent   |
| <input type="checkbox"/> the common representative                                                                                                                                                |                                                                               |                                      |
| Name and Address                                                                                                                                                                                  | State of Nationality                                                          | State of Residence                   |
|                                                                                                                                                                                                   | Telephone No.                                                                 |                                      |
|                                                                                                                                                                                                   | Facsimile No.                                                                 |                                      |
|                                                                                                                                                                                                   | E-mail address                                                                |                                      |
| 2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:                                                                                 |                                                                               |                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> the person                                                                                                                                                    | <input type="checkbox"/> the name                                             | <input type="checkbox"/> the address |
| <input type="checkbox"/> the nationality                                                                                                                                                          |                                                                               |                                      |
| <input type="checkbox"/> the residence                                                                                                                                                            |                                                                               |                                      |
| Name and Address<br>SCHULZ, Gregor<br>Rosenstrasse 13<br>79224 Umkirch<br>Germany                                                                                                                 | State of Nationality<br>DE                                                    | State of Residence<br>DE             |
|                                                                                                                                                                                                   | Telephone No.                                                                 |                                      |
|                                                                                                                                                                                                   | Facsimile No.                                                                 |                                      |
|                                                                                                                                                                                                   | E-mail address<br><input type="checkbox"/> Notifications by e-mail authorized |                                      |
| 3. Further observations, if necessary:<br>The person identified in Box 2 should be added to the record as inventor for all designated States and applicant for the United States of America only. |                                                                               |                                      |
| 4. A copy of this notification has been sent to:                                                                                                                                                  |                                                                               |                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office                                                                                                                                          | <input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority    |                                      |
| <input type="checkbox"/> the International Searching Authority                                                                                                                                    | <input checked="" type="checkbox"/> the designated Offices concerned          |                                      |
| <input type="checkbox"/> the Authority(ies) specified for supplementary search                                                                                                                    | <input type="checkbox"/> the elected Offices concerned                        |                                      |
| <input type="checkbox"/> other:                                                                                                                                                                   |                                                                               |                                      |

|                                                                                               |                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| The International Bureau of WIPO<br>34, chemin des Colombettes<br>1211 Geneva 20, Switzerland | Authorized officer<br><br>Schraner Franziska<br>e-mail pt05.pct@wipo.int<br>Telephone No. +41 22 338 74 05 |
| Facsimile No. +41 22 338 89 75                                                                |                                                                                                            |

|                                                                                                                                      |                          |                                                                                                                                                                             |                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| <br><b>Industria y Comercio</b><br>SUPERINTENDENCIA |                          | <b>SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO</b><br><b>DIVISION DE NUEVAS CREACIONES</b><br><b>EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN</b><br><b>SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT</b> |                  |
| (21) N° de solicitud:                                                                                                                |                          | (51) Int Cl: <b>A61K 039/395</b>                                                                                                                                            |                  |
| 22) Fecha de solicitud:                                                                                                              |                          | (71) Solicitante(s) <b>BIOTEST AG</b>                                                                                                                                       |                  |
| (30) Prioridad                                                                                                                       | (31) <b>Prioridad</b>    | (32) <b>Fecha</b>                                                                                                                                                           | (33) <b>País</b> |
|                                                                                                                                      | <b>0817810.5</b>         | <b>29/09/2008</b>                                                                                                                                                           | <b>GB</b>        |
|                                                                                                                                      | <b>0817811.3</b>         | <b>29/09/2008</b>                                                                                                                                                           | <b>GB</b>        |
|                                                                                                                                      | <b>0817809.7</b>         | <b>29/09/2008</b>                                                                                                                                                           | <b>GB</b>        |
|                                                                                                                                      | <b>PCT/EP2009/052811</b> | <b>10/03/2009</b>                                                                                                                                                           | <b>EP</b>        |
|                                                                                                                                      | <b>PCT/EP2009/052809</b> | <b>10/03/2009</b>                                                                                                                                                           | <b>EP</b>        |
|                                                                                                                                      | <b>PCTEP2009/052810</b>  | <b>10/03/2009</b>                                                                                                                                                           | <b>EP</b>        |
| (85) Fecha limite inicio fase nacional: <b>29/04/2011</b>                                                                            |                          | (87) Publicación internacional                                                                                                                                              |                  |
| (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT                                                                           |                          | Fecha: <b>01/04/2010</b>                                                                                                                                                    |                  |
| Fecha de presentación de la solicitud: <b>31/08/2009</b>                                                                             |                          | N° publicación: <b>WO 2010/034590 A1</b>                                                                                                                                    |                  |
| No. de solicitud PCT/EP2009/061210                                                                                                   |                          |                                                                                                                                                                             |                  |
| (54) Titulo: <b>COMPOSICIÓN PARA TRATAR ENFERMEDAD</b>                                                                               |                          |                                                                                                                                                                             |                  |

Reivindicación(es):

- Una composición farmacéutica que comprende un agente capaz de activar células T regulatorias CD4+CD25+ y metotrexato.
- Un equipo que comprende separadamente un agente capaz de activar células T regulatorias CD4-CD25+ y metotrexato.
- Una composición farmacéutica o equipo de conformidad con la reivindicación 1 o reivindicación 2, caracterizados porque el agente es adecuado para administración parenteral.
- Una composición farmacéutica o equipo de conformidad con la reivindicación 3, caracterizados porque el agente es adecuado para administración intramuscular, intravenosa o subcutánea.
- Una composición farmacéutica o equipo de conformidad con cualquier reivindicación precedente en donde el metotrexato es adecuado para administración oral, intramuscular, intravenosa o subcutánea.
- Una composición farmacéutica o equipo de conformidad con cualquier reivindicación precedente en donde el agente capaz de activar células T regulatorias CD4-CD25+ es un anticuerpo o su fragmento o derivado.
- Una composición farmacéutica o equipo de conformidad con la reivindicación 6, caracterizados porque el anticuerpo monoclonal humanizado.
- Una composición farmacéutica o equipo de conformidad con la reivindicación 6 o reivindicación 7, caracterizados porque el agente es un anticuerpo anti-CD4 o fragmento o derivado del mismo.
- Una composición farmacéutica o equipo de conformidad con la reivindicación 8, caracterizados porque el agente es un anticuerpo anti-CD4 humanizado que comprende una secuencia que comprende las regiones de determinación de complementariedad (CDRs) del anticuerpo monoclonal de

ratón B-F5, opcionalmente con variaciones en la secuencia que no afectan sustancialmente la especificidad y/o unidades de su anticuerpo.

- Una composición farmacéutica o equipo de conformidad con la reivindicación 8, caracterizados porque el agente es un anticuerpo anti-CD4 humanizado que tiene dominios V definidos por las siguientes secuencias de polipéptido:

- cadena H dominio V:  
EEQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFSFSDCRM  
YWLRQAPGKGLEWIGVISVKSENYGANYAESVGRFTISRDD  
SKNTVYLQMNSLKTEDTAVYYCSASYRYDVGAWFAYWGQ  
GTLVTVSS (SEQ ID NO: 1)  
- Cadena L dominio V:  
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASKSVSTSGYSYI  
YWYQQKPGQPPLLIYLAILESGVPDRFSGSGSGTDFTLT  
SSLQAEDVAVYYCQHSRELPTWTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:  
2).  
o dominios V que comprenden secuencias polipéptido que tienen al menos 80% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 2.

- Una composición farmacéutica o equipo de conformidad con cualquier reivindicación precedente, en donde el agente capaz de activar células T regulatorias CD4+CD25+ se va a administrar a un sujeto en una dosis desde 0.2 mg a 10 mg.
- Una composición farmacéutica o equipo de conformidad con la reivindicación 11, caracterizados porque el agente capaz de activar células T regulatorias CD4-CD25+ se va a administrar a un sujeto en una dosis desde 0.2 mg a 5 mg.
- Una composición farmacéutica o equipo de conformidad con la reivindicación 12, caracterizados porque el agente capaz de activar células T regulatorias CD4+CD25+ se va a administrar un sujeto en una dosis desde 0.5 mg a 3 mg.

96

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

Industria y Comercio  
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0033678

Bogotá D.C., Abril 12 de 2011 - 07:12:50

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

\*\*\* Soporte del Pago \*\*\*

| TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR PAGO       |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 419837246 | 11/04/2011 | 54.534.000.00 |

\*\*\* Conceptos Pagados \*\*\*

| CANT. | RENTISTICO              | CONCEPTO                                 | Vr. UNDITARIO | Vr. CONCEPTO |
|-------|-------------------------|------------------------------------------|---------------|--------------|
| 1     | 50005-01-01 SOLICITUDES | 5 TRAMITES DE SOL. DE MODELO DE UTILIDAD | 335.000.00    | 335.000.00   |
|       |                         |                                          |               | \$335.000.00 |

SON: \*\*TRESCIENTOS TREINTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*

Responsable: \_\_\_\_\_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
No. 11-050626-00000-0000  
Fecha: 2011-04-26 10:32:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 99

0020: 05099- 841- 004-2.

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 12 de 2011 - 07:12:58

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

NIT : 800.176.089-2

-/-

97

**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

**RECIBO DE CAJA**

**No. 11 - 0035361**

Bogotá D.C., Abril 15 de 2011 - 17:09:28

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

\*\*\* Soporte del Pago \*\*\*

| TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR PAGO       |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 430542114 | 15/04/2011 | 24.470.000.00 |

\*\*\* Conceptos Pagados \*\*\*

| CANT. | RENTISTICO              | CONCEPTO                                                  | Vr. UNDITARIO | Vr. CONCEPTO       |
|-------|-------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------|--------------------|
| 1     | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES | 27.000.00     | 27.000.00          |
|       |                         |                                                           |               | <b>\$27.000.00</b> |

SON: VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*\*

Responsable: \_\_\_\_\_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



**No. 11-050626-00000-0000**

Fecha: 2011-04-26 10:32:11  
Tra. 11 PATENTE Y II  
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR  
Eve: 378 FASE NACIONAL I  
Folios: 99

Cblo: 05099 - 841 - OC4 - 2

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: [www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co) e-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co) Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 8513240

Abril 15 de 2011 - 17:09:34

98

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

NIT : 800.176.089-2

- / -

**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

**RECIBO DE CAJA**

**No. 11 - 0035420**

Bogotá D.C., Abril 15 de 2011 - 17:09:28

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

\*\*\* Soporte del Pago \*\*\*

| TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR. PAGO      |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 430542114 | 15/04/2011 | 24.470.000.00 |

\*\*\* Conceptos Pagados \*\*\*

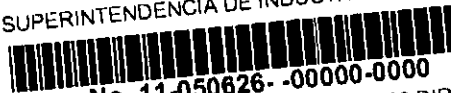
| CANT. | RENTISTICO              | CONCEPTO                                             | Vr. UNDITARIO | Vr. CONCEPTO          |
|-------|-------------------------|------------------------------------------------------|---------------|-----------------------|
| 1     | 50005-01-01 SOLICITUDES | 87 SOL RENOVACION REGISTRO CON RECARGO POR SOL PLAZO | 1.090.000.00  | 1.090.000.00          |
|       |                         |                                                      |               | <b>\$1.090.000.00</b> |

SON: \*\*UN MILL&OACUTE;N NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*\*

Responsable: \_\_\_\_\_

Recibo de Caja-Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



**No. 11-050626- -00000-0000**

Fecha: 2011-04-26 10:32:11  
Tra. 11 PATENTEIYII  
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Eve: 378 FASENACIONALI  
Folios: 99

COLO: 05099-841-004-2.

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 15 de 2011 - 17:09:36

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

NIT : 800.176.089-2

-/-

99

**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

**RECIBO DE CAJA**

**No. 11 - 0035421**

Bogotá D.C., Abril 15 de 2011 - 17:09:28

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

\*\*\* Soporte del Pago \*\*\*

| TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR. PAGO      |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 430542114 | 15/04/2011 | 24.470.000.00 |

\*\*\* Conceptos Pagados \*\*\*

| CANT. | RENTISTICO              | CONCEPTO                                             | Vr. UNDITARIO | Vr. CONCEPTO          |
|-------|-------------------------|------------------------------------------------------|---------------|-----------------------|
| 1     | 50005-01-01 SOLICITUDES | 87 SOL RENOVACION REGISTRO CON RECARGO POR SOL PLAZO | 1.090.000.00  | 1.090.000.00          |
|       |                         |                                                      |               | <b>\$1.090.000.00</b> |

SON: \*\*UN MILL & OACUTE;N NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*\*

Responsable: \_\_\_\_\_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



**No. 11-050626- -00000-0000**

Fecha: 2011-04-26 10:32:11  
Tra. 11 PATENTE Y II  
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR  
Eve: 378 FASE NACIONAL I  
Folios: 99

020:05099-841-004-2

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 15 de 2011 - 17:09:30



No. 11-050626- -00000-0000

NES

Fecha: 2011-04-26 10:32:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 99

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

|                                   |                                                                                     |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita una patente.                                             |
| <input type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud   |
| <input type="checkbox"/>          | Descripción de la invención                                                         |
| <input type="checkbox"/>          | Dibujos de ser estos pertinentes                                                    |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento) |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                 |

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

|                                              |                                                                                                                         |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita una PCT                                                                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/>          | Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen) |
| <input checked="" type="checkbox"/>          | Dibujos de ser estos pertinentes                                                                                        |
| <input checked="" type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)                                     |
| Completa <input checked="" type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                                                     |

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

|                                   |                                                                                                           |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita Diseño industrial                                                              |
| <input type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud                         |
| <input type="checkbox"/>          | Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas                                                             |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                                       |

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

|                                   |                                                                                   |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita un esquema de trazado                                  |
| <input type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud |
| <input type="checkbox"/>          | Representación gráfica de un esquema de trazado                                   |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas                                     |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                               |



Bogotá D.C.,  
2020

Doctor(a)  
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA  
Apoderado(a) y/o Representante de  
BIOTEST AG

|            |                            |                    |
|------------|----------------------------|--------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 11 050626          |
|            | Solicitud internacional    | PCT/EP2009/61210   |
|            | Fecha inicio fase nacional | 29/04/2011         |
|            | Trámite                    | 11                 |
|            | Evento                     | 378                |
|            | Actuación                  | 430                |
|            | Oficio No.                 | <b>0 0 8 8 8 9</b> |

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:

1. Con respecto al resumen y de conformidad con lo dispuesto en el artículo 31 D. 486 en el cual se establece que el resumen consiste en una síntesis de la divulgación técnica contenida en la solicitud de patente, debe adecuar el resumen a los dispuesto en dicha norma, teniendo en cuenta que el extracto permitirá precisar el objeto de la invención, sus elementos característicos y el campo de aplicación.

2. 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, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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 enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

---

Continúa en la página siguiente...



Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ  
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 03 JUN. 2011.  
adpa11