

Clarke, Mod

COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-072188- -00006-0000

Fecha: 2014-06-05 14:54:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 14

P-3315

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 12-072.188

Solicitud de patente a nombre de JANSSEN BIOTECH, INC.

Yo, SILVANA MARIA LOPEZ DIAZ identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada sustituta de acuerdo con la sustitución presentada el 28 de abril de 2014 de la sociedad JANSSEN BIOTECH, INC., domiciliada en Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 992 notificado por fijación en lista el 4 de febrero de 2014, relacionado con concepto técnico de fondo, y teniendo en cuenta el memorial presentado el 28 de abril de 2014 mediante el cual se solicitó una prórroga de 30 días para dar respuesta al referido oficio, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de 15 reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente. En el nuevo capítulo reivindicatorio se realizaron las siguientes modificaciones:
 - 1.1 Como primera medida, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio mediante el cual se define en forma específica los anticuerpos aislados o fragmentos del mismo de los cuales se solicita protección, incluyendo las secuencias específicas de aminoácidos y las regiones de cadena ligera y pesada y eliminando características consideradas por el examinador como resultados a alcanzar.
 - 1.2 Asimismo, el presente capítulo reivindicatorio está dirigido a únicamente un grupo inventivo.
 - 1.3 Adicionalmente, se eliminaron las antiguas reivindicaciones 43 a 48, con el fin de eliminar del presente capítulo reivindicatorio materia objeto considerada como no patentable en Colombia.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad, unidad de invención, novedad y nivel inventivo planteadas por el examinador en su concepto técnico.

P-3315

7/14

En cuanto al número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene menos cláusulas que el originalmente presentado y en esencia es el mismo objeto pero más limitado y ajustado a las normas de patentabilidad en Colombia.

2. Claridad de la solicitud

Respecto a las objeciones de claridad, el solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, siguiendo las recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico.

Como primera medida, es deseo del solicitante indicar al examinador que el capítulo reivindicatorio originalmente presentado (radicado No. 12-072188-00000-0000) contenía 48 reivindicaciones, y no 47 reivindicaciones como lo indica el examinador en su concepto técnico. Adicionalmente, se pagó la tasa correspondiente a las 48 reivindicaciones, por lo cual el examinador está analizando erróneamente únicamente 47 reivindicaciones.

Aclarado lo anterior, se manifiesta que las antiguas reivindicaciones 43 a 48 fueron eliminadas del presente capítulo reivindicatorio con el fin de incluir en el presente capítulo reivindicatorio materia objeto patentable según la legislación colombiana.

Asimismo, es deseo del solicitante manifestar que el nuevo capítulo reivindicatorio está dirigido a solicitar protección del grupo inventivo que consiste un anticuerpo aislado mAb6785 que se une, específicamente, a la IL-17A humana, con las características técnicas incluidas en las nuevas reivindicaciones 1 a 15.

En el nuevo capítulo reivindicatorio el anticuerpo aislado o fragmento reactivo se define mediante su estructura completa comprendiendo secuencias de regiones variables de cadena ligera y cadena pesada. Asimismo, en el nuevo capítulo reivindicatorio, solo se incluyen características técnicas de la invención, habiendo eliminado las expresiones que puedan ser consideradas como resultados a alcanzar.

En consecuencia, nos permitimos informar que las nuevas reivindicaciones 1 a 15 se ajustan a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486.

3. Unidad de Invención

El examinador establece en su concepto técnico que la presente solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención ya que define ocho grupos inventivos diferentes.

A este respecto es deseo del solicitante aclarar que el nuevo capítulo reivindicatorio está dirigido al anticuerpo mAb6785 que representa un único grupo inventivo y está definida por las siguientes secuencias:

- Las secuencias de aminoácidos HCDR1, HCDR2 y HCDR3 como se muestra en las sec. con núm. de ident.: 25, 43 y 60
- Las secuencias de aminoácidos LCDR1, LCDR2 y LCDR3 como se muestra en las sec. con núm. de ident.: 3, 6 y 18
- Región variable de cadena pesada (VH) de sec. con núm. de ident.: 86
- Región variable de cadena ligera (VL) de sec. con núm. de ident.: 79
- Cadena ligera de sec. con núm. de ident.: 90
- Cadena ligera de sec. con núm. de ident.: 100

En consecuencia, las nuevas reivindicaciones 1 a 15 se ajustan a las disposiciones del artículo 25 de la Decisión 486.

4. Novedad y Nivel Inventivo

El examinador establece en su concepto técnico la falta de novedad de las antiguas reivindicaciones 1, 2, 4, 5, 6, 8 y 36, y la falta de nivel inventivo de las antiguas reivindicaciones 3, 7, 9 a 35 y 37 a 42 a la luz de las enseñanzas descritas en el documento D1 (US2009175881).

En este sentido, me permito decir que el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que la invención se considera nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. Si de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera como nueva si está “comprendida” en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, a la totalidad del invento y no a alguno o a algunos de los componentes.

Así, para que la invención pierda su calidad de novedosa, es claro que ella, TODA ELLA, ha de estar contenida en el “conjunto de conocimientos existentes que son aplicables al proceso industrial” como define el estado de la técnica el Tribunal de justicia del Acuerdo de Cartagena (Proceso No. 6-IP-89, sentencia de 31 de octubre de 1989, publicada en Jurisprudencia del Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena, Tomo 11, BID-INTAL, Buenos Aires, 1994, página 60).

Aplicando lo anterior al caso concreto, para que las razones que aduce ese despacho para desvirtuar la novedad fuesen ciertas, sería forzoso que se demostrara que la invención de mi mandante esté comprendida en el estado de la técnica, específicamente en forma individual en los documentos D1 y D2, de forma TOTAL, lo cual no sucede con la materia reclamada en el nuevo capítulo reivindicatorio.

En cuanto al nivel inventivo, me permito indicar que el artículo 18 de la Decisión 486 establece que *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”*.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Considerando las anteriores definiciones, es deseo del solicitante presentar argumentos en contra de las declaraciones del examinador objetando la novedad y el nivel inventivo de la presente invención.

El nuevo capítulo reivindicatorio define un anticuerpo mAb6785 y fragmentos del mismo con características técnicas específicas que no son descritas en el documento reportado en el estado de la técnica. Particularmente, el documento D1 no menciona ni sugiere TODAS las características técnicas con las que se define el anticuerpo mAb6785 en las presentes reivindicaciones 1 a 15.

Por otra parte, en relación con el nivel inventivo de la presente invención, es deseo del solicitante aclarar que el problema técnico que la presente invención soluciona corresponde a la generación de anticuerpos anti-IL-17 mejorados.

Al realizar un análisis detallado del documento D1 se encuentra que dicha anterioridad describe un anticuerpo en contra de la IL-17 humana elaborado en ratas y versiones humanizadas de este. La presente solicitud describe anticuerpos humanos en contra de la IL-17, los cuales fueron elaborados usando librerías sintéticas que expresan genes de inmunoglobulina humana. Los anticuerpos humanos descritos en la presente solicitud presentan propiedades mejoradas en relación con la reducción del riesgo de inmunogenicidad en los seres humanos y por lo tanto, menor riesgo para pacientes que presenten una respuesta negativa a los anticuerpos proporcionados.

Clarke, Modet & C°

COLOMBIA

Los anticuerpos descritos en la presente solicitud presentan propiedades mejoradas en comparación con los anticuerpos descritos en el documento D1. Específicamente, los anticuerpos reclamados son aproximadamente diez veces más eficientes en la inhibición de IL-17 inducida por IL-6 secreción a partir de fibroblastos dérmicos humanos normales (NHDF) en comparación con los anticuerpos descritos en D1. Esta actividad inhibitoria mejorada se evidencia a pesar de que los anticuerpos de la presente invención se unen a la IL-17 con afinidad comparable con los de D1. IL-6 es un conocido mediador inflamatorio relacionado con varias enfermedades inflamatorias y autoinmunes tales como artritis, enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis, lupus y esclerosis múltiple.

En la tabla 6 de la presente solicitud se muestra los valores de IC50 por inhibición de la producción de IL-6 a partir de fibroblastos dérmicos humanos normales (NHDF). El anticuerpo mAb6785, al cual se dirige el presente capítulo reivindicatorio inhibe la producción de IL-6 con un valor IC50 de 45 pM. Muchas otros anticuerpos también inhiben la producción de IL-6 con valores IC50 por debajo de 100 pM. La tabla 12 del documento D1 se muestra los valores IC50 por inhibición de la producción de IL-6 a partir de fibroblastos dérmicos humanos normales. Los valores IC50 del anticuerpo definido en dicha anterioridad oscilan entre 500 pM hasta más de 70000 pM (0.5 nM hasta más de 70 nM).

Una comparación de los valores de IC50 se resume en la siguiente tabla:

ANTICUERPO	Inhibición de producción de IL-6 en células NHDF; IC50 (pM)
Anticuerpos de D1	500-70000
mAb6785	45

Considerando los anteriores argumentos, son claras para una persona del oficio medianamente versada en la técnica, las características novedosas de los anticuerpos reclamados, el efecto técnico inesperado y el paso inventivo que implicó el desarrollo de la presente invención.

Así, las nuevas reivindicaciones 1 a 15 cumplen con los requisitos de novedad y nivel inventivo, tal como se define en los artículos 16 y 18 de la Decisión 486 y como se explica detalladamente en el Manual Andino y la Guía para Examinadores de la Superintendencia de Industria y Comercio.

5

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

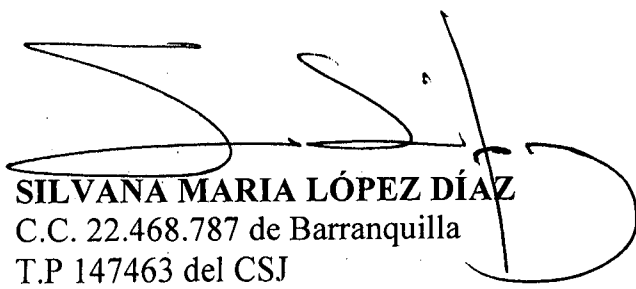
6

Adicional a lo anterior, es deseo del solicitante indicar, que el presente capítulo reivindicatorio corresponde en esencia al capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente equivalente en Estados Unidos de América, la cual fue concedida 27 de agosto de 2013 bajo el número US 8,519,107 B2. Así, aunque el solicitante reconoce la independencia de cada Oficina de Patentes, desea que se tenga en cuenta que otras Oficinas de Patentes han reconocido la patentabilidad de la presente invención, siendo la novedad, el nivel inventivo y la aplicabilidad industrial conceptos totalmente universales. La materia objeto contenida en las reivindicaciones 1 a 15 de la presente solicitud corresponden en esencia a la misma materia contenida en las reivindicaciones concedidas por la Oficina de Patentes Estadounidense, con la diferencia que fueron ajustadas a la legislación colombiana. Copia de la patente No. US 8,519,107 B2 se presenta como anexo al presente memorial.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *"habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares"* y *"(..) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso"*, respectivamente (El subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional

Señor Superintendente,



SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ
C.C. 22.468.787 de Barranquilla
T.P 147463 del CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

7

ANEXOS

- US 8,519,107 B2. "*Anticuerpos IL-17A*"

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo aislado o fragmento del mismo que se une, específicamente, a la IL-17A humana, el anticuerpo aislado o fragmento de este comprende una región variable de cadena pesada (VH, por sus siglas en inglés) y una región variable de cadena ligera (VL, por sus siglas en inglés), en donde la región VH comprende los HCDR1, HCDR2, HCDR3 que tiene las secuencias de aminoácido mostradas en las sec. con núm. de ident.: 25, 46 y 61, respectivamente; y la región VL comprende los LCDR1, LCDR2, LCDR3 que tienen las secuencias de aminoácido mostradas en las sec. con núm. de ident.: 3, 6 y 22, respectivamente; y en donde
en la sec. con núm. de ident. 46,
 - Xaa1 puede ser Ala, Gly, Thr o Val;
 - Xaa3 puede ser Asn o Ser;
 - Xaa4 puede ser Gly, Met, Lys, Ile, Leu o His;
 - Xaa5 puede ser Leu, Asp, Ala, His, Thr, Gly o Ser;
 - Xaa6 puede ser Gly o Ser;
 - Xaa7 puede ser Thr, Gly, Tyr o Asp;
 - Xaa8 puede ser His, Trp, Tyr o Phe;
 - Xaa9 puede ser Lys, Thr o Ile; y
 - Xaa10 puede ser Tyr, Phe o Asn;en la sec. con núm. de ident. 61
 - Xaa puede ser Met, Leu o Thr; yen la sec. con núm. de ident. 22
 - Xaa es Met, Leu, Thr o Tyr.
2. El anticuerpo o fragmento aislado de conformidad con la reivindicación 1, en donde el anticuerpo comprende las secuencias de aminoácidos HCDR1, HCDR2 y HCDR3, tal como se muestra en:
 - a. sec. con núm. de ident.: 25, 37 y 58, respectivamente;
 - b. sec. con núm. de ident.: 25, 38 y 58, respectivamente;
 - c. sec. con núm. de ident.: 25, 39 y 58, respectivamente;
 - d. sec. con núm. de ident.: 25, 40 y 58, respectivamente;
 - e. sec. con núm. de ident.: 25, 41 y 58, respectivamente;
 - f. sec. con núm. de ident.: 25, 42 y 58, respectivamente;
 - g. sec. con núm. de ident.: 25, 43 y 58, respectivamente;
 - h. sec. con núm. de ident.: 25, 41 y 59, respectivamente;

- i. sec. con núm. de ident.: 25, 41 y 60, respectivamente;
 - j. sec. con núm. de ident.: 25, 43 y 60, respectivamente;
 - k. sec. con núm. de ident.: 25, 44 y 58, respectivamente; o
 - l. sec. con núm. de ident.: 25, 45 y 58, respectivamente; y
- las secuencias de aminoácido LCDR1, LCDR2 y LCDR3, tal como se muestra en:
- m. sec. con núm. de ident.: 3, 6 y 18, respectivamente;
 - n. sec. con núm. de ident.: 3, 6 y 19, respectivamente;
 - o. sec. con núm. de ident.: 3, 6 y 20, respectivamente; o
 - p. sec. con núm. de ident.: 3, 6 y 21, respectivamente.
3. El anticuerpo o fragmento aislado de conformidad con la reivindicación 1, en donde el anticuerpo es completamente humano.
 4. El anticuerpo o fragmento aislado de conformidad con la reivindicación 1, en donde el anticuerpo está conjugado con polietilenglicol.
 5. El anticuerpo o fragmento aislado de conformidad con la reivindicación 1, el anticuerpo o fragmento aislado tiene un isotipo IgG1 o IgG4.
 6. El anticuerpo o fragmento aislado de conformidad con la reivindicación 1, en donde el dominio Fc comprende las mutaciones S229P, P235A o L236A en el dominio Fc.
 7. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o fragmento aislado de conformidad con la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.
 8. Un anticuerpo aislado o fragmento del mismo que se une, específicamente, a la IL-17A humana, el anticuerpo aislado o fragmento de este comprende una VH y una VL, en donde el anticuerpo comprende:
 - a. las secuencias de aminoácidos HCDR1, HCDR2 y HCDR3, tal como se muestra en las sec. con núm. de ident.: 25, 43 y 60, respectivamente; y las secuencias de aminoácido LCDR1, LCDR2 y LCDR3, tal como se muestra en sec. con núm. de ident.: 3, 6 y 18, respectivamente; o
 - b. la VH de sec. con núm. de ident.: 86; o

a

- c. la VL de sec. con núm. de ident.: 79; o
 - d. la VH de sec. con núm. de ident.: 86 y la VL de sec. con núm. de ident.: 79.
- 9. Un anticuerpo aislado o fragmento del mismo que se une, específicamente, a la IL-17A humana, el anticuerpo aislado o fragmento de este comprende una VH y una VL, en donde el anticuerpo comprende la VH que tiene la secuencia de aminoácido mostrada en la sec. con núm. de ident.: 86.
- 10. El anticuerpo o fragmento aislado de conformidad con la reivindicación 9, en donde el anticuerpo comprende la VL que tiene la secuencia de aminoácido mostrada en la sec. con núm. de ident.: 79.
- 11. Un anticuerpo aislado o fragmento del mismo que se une, específicamente, a la IL-17A humana, el anticuerpo aislado o fragmento de este comprende una VH y una VL, en donde el anticuerpo comprende la VL que tiene la secuencia de aminoácido mostrada en la sec. con núm. de ident.: 79.
- 12. Un anticuerpo aislado o fragmento del mismo que se une, específicamente, a la IL-17A humana, el anticuerpo aislado o fragmento de este comprende una VH y una VL, en donde el anticuerpo comprende la VH que es por lo menos 95% idéntica a la VH que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la sec. con núm. de ident.: 86.
- 13. Un anticuerpo aislado o fragmento del mismo que se une, específicamente, a la IL-17A humana, el anticuerpo aislado o fragmento de este comprende una VH y una VL, en donde el anticuerpo comprende la VL que es por lo menos 95% idéntica a la región variable que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la sec. con núm. de ident.: 79.
- 14. Un anticuerpo aislado o fragmento del mismo que se une, específicamente, a la IL-17A humana, el anticuerpo aislado o fragmento de este comprende una cadena pesada de anticuerpo que tiene la secuencia de aminoácido mostrada en la sec. con núm. de ident.: 100.
- 15. Un anticuerpo aislado o fragmento del mismo que se une, específicamente, a la IL-17A humana, el anticuerpo aislado o fragmento de este comprende una

cadena ligera de anticuerpo que tiene la secuencia de aminoácido mostrada en la sec. con núm. de ident.: 90.



US008519107B2

(12) **United States Patent**
Almagro et al.

(10) **Patent No.:** **US 8,519,107 B2**
(45) **Date of Patent:** **Aug. 27, 2013**

(54) **IL-17A ANTIBODIES**

(75) **Inventors:** **Juan Carlos Almagro**, Brookline, MA (US); **Daniela Della Ducata**, Martinsried/Planegg (DE); **Merle Elloso**, Spring House, PA (US); **Jinquan Luo**, Spring House, PA (US); **Thomas Malia**, Spring House, PA (US); **Michael Naso**, Spring House, PA (US); **Galina Obmolova**, Spring House, PA (US); **Robert Rauchenberger**, Martinsried/Planegg (DE); **Mark Rutz**, Lena-Christ-Strasse (DE); **Raymond Sweet**, Spring House, PA (US); **Susann Taudte**, Spring House, PA (US); **Bingyuan Wu**, Spring House, PA (US); **Sheng-Jiun Wu**, Spring House, PA (US)

(73) **Assignee:** **Janssen Biotech, Inc.**, Horsham, PA (US)

(*) **Notice:** Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) **Appl. No.:** **12/915,445**

(22) **Filed:** **Oct. 29, 2010**

(65) **Prior Publication Data**
US 2011/0236390 A1 Sep. 29, 2011

Related U.S. Application Data

(60) Provisional application No. 61/256,862, filed on Oct. 30, 2009, provisional application No. 61/310,919, filed on Mar. 5, 2010.

(51) **Int. Cl.**
C07K 16/24 (2006.01)
C12P 21/08 (2006.01)

(52) **U.S. Cl.**
USPC 530/388.23; 530/388.1; 530/387.1; 530/351; 424/133.1; 424/141.1; 435/69.6

(58) **Field of Classification Search**
None
See application file for complete search history.

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

5,223,409 A 6/1993 Ladner et al.
6,649,055 B1 11/2003 Whitton et al.
7,776,540 B2 8/2010 Kastelein et al.
7,943,744 B2* 5/2011 Frendens et al. 530/388.15
2008/0095775 A1 4/2008 Lewis et al.
2009/0105461 A1 4/2009 Kunz et al.
2010/0021477 A1* 1/2010 Tsui et al. 424/164.1

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

WO WO2006/013107 A1 2/2006
WO WO2006/054059 A1 5/2006
WO WO2007/070750 A1 6/2007
WO WO2008/021156 A2 8/2007
WO WO2007/106769 A2 9/2007
WO WO2007/149032 A1 12/2007

WO WO2008/001063 A1 1/2008
WO WO2009/003096 A2 12/2008
WO WO2009/130459 A2 4/2009
WO WO 2009/068649 A3 6/2009
WO WO2010/034443 A1 4/2010

OTHER PUBLICATIONS

"Ulcerative colitis—Introduction", University of Maryland Medical Center, [http:// www.umm.edu/patented/articles/](http://www.umm.edu/patented/articles/) (2011).
Adams, et al., "Recent developments in the PHENIX software for automated crystallographic structure determination," *Journal of Synchrotron Rad.*, 11: 53-55 (2004).
Aggarwal, et al., "Interleukin-23 Promotes a Distinct CD4T Cell Activation State Characterized by the Production of Interleukin-17," *The Journal of Biological Chemistry*, 278(3): 1910-1914 (2003).
Alcorn, et al., "Th17 Cells in Asthma and COPD," *Annual Review of Physiology*, 72: 495-516 (2010).
Al-Lazikani, et al., "Standard Conformations for the Canonical Structures of Immunoglobulins," *Journal of Molecular Biology*, 273: 927-948 (1997).
Juan C. Almagro, et al., "Identification of differences in the specificity-determining residues of antibodies that recognize antigens of different size: implications for the rational design of antibody repertoires," *Journal of Molecular Recognition*, 17: 132-143 (2004).
Barbas, et al., "In vitro evolution of a neutralizing human antibody to human immunodeficiency virus type 1 to enhance affinity and broaden strain cross-reactivity," *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 91: 3809-3813 (1994).
Chothia, et al., "Canonical Structure for the Hypervariable Regions of Immunoglobulins," *Journal of Molecular Biology*, 196: 901-917 (1987).
Curtis, et al., "The Immunopathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease," *Proceedings of the American Thoracic Society*, 4: 512-521 (2007).
Ely, et al., "Structural basis of receptor sharing by interleukin 17 cytokines," *Nature Immunology*, 10(12): 1245-1252 (2009).
Emsley, et al., "Coot: model-building tools for molecular graphics," *Acta Crystallography, D60*: 2126-2132 (2004).
Freese, et al., "Chronic allograft nephropathy—biopsy findings and outcome," *Nephrology Dialysis Transplantation*, 16: 2401-2406 (2001).
Fujimoto, et al., "Clinical association of serum interleukin-17 levels in systemic sclerosis: Is systemic sclerosis a TH17 disease?" *Journal of Dermatological Science*, 50: 240-242 (2008).
Gao, et al., "Making artificial antibodies: A format for phage display of combinatorial heterodimeric arrays," *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 96: 6025-6030 (1999).
Genovese, et al., "LY2439821, a Humanized Anti-Interleukin-17 Monoclonal Antibody, in the Treatment of Patients with Rheumatoid Arthritis," *Arthritis & Rheumatism*, 62(4): 929-939 (2010).

(Continued)

Primary Examiner — Dong Jiang
(74) **Attorney, Agent, or Firm** — Kirk Baumeister

(57) **ABSTRACT**

Interleukin-17A (IL-17A) antibody antagonists, polynucleotides encoding IL-17A antibody antagonists or fragments thereof, and methods of making and using the foregoing are disclosed.

16 Claims, 22 Drawing Sheets

12

-continued

<213> ORGANISM: Artificial Sequence
 <220> FEATURE:
 <223> OTHER INFORMATION: Residues 45-54 of mature human IL-17A

<400> SEQUENCE: 159

Asn Arg Ser Thr Ser Pro Trp Asn Leu His
 1 5 10

<210> SEQ ID NO 160
 <211> LENGTH: 17
 <212> TYPE: PRT
 <213> ORGANISM: Artificial Sequence
 <220> FEATURE:
 <223> OTHER INFORMATION: Residues 71-87 of mature human IL-17A

<400> SEQUENCE: 160

Cys Arg His Leu Gly Cys Ile Asn Ala Asp Gly Asn Val Asp Tyr His
 1 5 10 15

Met

The invention claimed is:

1. An isolated antibody or fragment thereof that binds specifically to human IL-17A, comprising a heavy chain variable region (VH) and a light chain variable region (VL), wherein the VH region comprises the HCDR1, HCDR2 and HCDR3 having the amino acid sequences as shown in SEQ ID NOs: 25, 46 and 61, respectively; and the VL region comprises the LCDR1, LCDR2, and LCDR3 having the amino acid sequences as shown in SEQ ID NOs: 3, 6 and 22, respectively; and wherein
 - in SEQ ID NO: 46,
 Xaa1 may be Ala, Gly, Thr or Val;
 Xaa3 may be Asn or Ser;
 Xaa4 may be Gly, Met, Lys, Ile, Leu or His;
 Xaa5 may be Leu, Asp, Ala, His, Thr, Gly or Ser;
 Xaa6 may be Gly or Ser;
 Xaa7 may be Thr, Gly, Tyr or Asp;
 Xaa8 may be His, Trp, Tyr or Phe;
 Xaa9 may be Lys, Thr or Ile; and
 Xaa10 may be Tyr, Phe or Asn;
 in SEQ ID NO: 61,
 Xaa may be Met, Leu or Thr; and
 in SEQ ID NO: 22,
 Xaa is Met, Leu, Thr or Tyr.
2. The isolated antibody or fragment of claim 1, wherein the antibody comprises the HCDR1, HCDR2 and HCDR3 amino acid sequences as shown in:
 - a. SEQ ID NOs: 25, 37 and 58, respectively;
 - b. SEQ ID NOs: 25, 38 and 58, respectively;
 - c. SEQ ID NOs: 25, 39 and 58, respectively;
 - d. SEQ ID NOs: 25, 40 and 58, respectively;
 - e. SEQ ID NOs: 25, 41 and 58, respectively;
 - f. SEQ ID NOs: 25, 42 and 58, respectively;
 - g. SEQ ID NOs: 25, 43 and 58, respectively;
 - h. SEQ ID NOs: 25, 41 and 59, respectively;
 - i. SEQ ID NOs: 25, 41 and 60, respectively;
 - j. SEQ ID NOs: 25, 43 and 60, respectively;
 - k. SEQ ID NOs: 25, 44 and 58, respectively; or
 - l. SEQ ID NOs: 25, 45 and 58, respectively; and the LCDR1, LCDR2, and LCDR3 amino acid sequences as shown in:
 - m. SEQ ID NOs: 3, 6 and 18, respectively;
 - n. SEQ ID NOs: 3, 6 and 19, respectively;
 - o. SEQ ID NOs: 3, 6 and 20, respectively; or
 - p. SEQ ID NOs: 3, 6 and 21, respectively.
3. An isolated monoclonal antibody or fragment thereof that binds specifically to human IL-17A that competes for human IL-17A binding with a monoclonal antibody comprising the heavy chain CDR 1, 2 and 3 (HCDR1, HCDR2 and HCDR3) amino acid sequences as shown in SEQ ID NOs: 25, 43 and 60, respectively, and the light chain CDR 1, 2 and 3 (LCDR1, LCDR2 and LCDR3) amino acid sequences as shown in SEQ ID NOs: 3, 6 and 18, respectively.
4. The isolated antibody or fragment of claim 3 or 1, wherein the antibody is fully human.
5. The isolated antibody or fragment of claim 3 or 1, wherein the antibody is conjugated to polyethylene glycol.
6. The isolated antibody or fragment of claim 3 or 1, having an IgG1 or IgG4 isotype.
7. The isolated antibody or fragment of claim 3 or 1, wherein the Fc domain comprises S229P, P235A or L236A mutations in the Fc domain.
8. A pharmaceutical composition comprising the isolated antibody or fragment of claim 3 or 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.
9. An isolated antibody or fragment thereof that binds specifically to human IL-17A comprising a VH and a VL, wherein the antibody comprises:
 - a. the HCDR1, HCDR2 and HCDR3 amino acid sequences as shown in SEQ ID NOs: 25, 43 and 60, respectively and the LCDR1, LCDR2, and LCDR3 amino acid sequences as shown in SEQ ID NOs: 3, 6 and 18, respectively; or
 - b. the VH of SEQ ID NO: 86; or
 - c. the VL of SEQ ID NO: 79; or
 - d. the VH of SEQ ID NO: 86 and the VL of SEQ ID NO: 79.
10. An isolated antibody or fragment thereof that binds specifically to human IL-17A, comprising a VH and a VL, wherein the antibody comprises the VH having the amino acid sequence shown in SEQ ID NO: 86.
11. The isolated antibody or fragment of claim 10, wherein the antibody comprises the VL having the amino acid sequence shown in SEQ ID NO: 79.
12. An isolated antibody or fragment thereof that binds specifically to human IL-17A, comprising a VH and a VL, wherein the antibody comprises the VL having the amino acid sequence shown in SEQ ID NO: 79.

13

161

162

13. An isolated antibody or fragment thereof that binds specifically to human IL-17A, comprising a VH and a VL, wherein the antibody comprises the VH which is at least 95% identical to the VH having the amino acid sequence shown in SEQ ID NO: 86.

5

14. An isolated antibody or fragment thereof that binds specifically to human IL-17A, comprising a VH and a VL, wherein the antibody comprises the VL which is at least 95% identical to the variable region having the amino acid sequence shown in SEQ ID NO: 79.

10

15. An isolated antibody or fragment thereof that binds specifically to human IL-17A, comprising an antibody heavy chain having the amino acid sequence shown in SEQ ID NO: 100.

16. An isolated antibody or fragment thereof that binds specifically to IL-17A, comprising an antibody light chain having the amino acid sequence shown in SEQ ID NO: 90.

* * * * *