

P-1922

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-030455- -00012-0000

Fecha: 2011-06-14 15:40:17

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 523 RESPUESTA

Folios: 13

Ref.: Expediente No. 06-30455

Solicitud de Patente a nombre de **Novartis AG**

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, actuando como apoderada sustituta de acuerdo con la sustitución adjunta, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **Novartis AG**, domiciliada en Basilea, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta a su oficio No. 05104 notificado por fijación en lista el día 18 de marzo de 2010, me permito manifestar:

1. Modificación del capítulo reivindicatorio de la solicitud original

Basándose 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 en el cual se realizan las modificaciones enunciadas a continuación.

- 1.1. Se cancelaron las antiguas reivindicaciones 1 a 11, 15 a 19, 21, 23, 24, 26 a 30 y 32 a 43.
- 1.2. Se limitó el alcance de las reivindicaciones a 6 reivindicaciones cuyo sustento se encuentra en las antiguas reivindicaciones 12, 13, 14, 20, 22, 25 y 31.

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 planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Claridad de la Invención

La Superintendencia de Industria y Comercio cuestiona la claridad de las reivindicaciones 1, 2, 8, 9, 11 y 12, y de sus dependientes por no definir la totalidad de CDRs del anticuerpo de la invención. En procura de superar esta

objeción el solicitante eliminó las reivindicaciones antes mencionadas, limitando el capítulo reivindicatorio específicamente a las reivindicaciones 12 y 13, que definen las secuencias de las regiones variables tanto de la cadena pesada como de la cadena ligera. Siendo así, la molécula reivindicada se encuentra definida por los 6 CDR, como recomienda el señor examinador.

Ahora bien, dado que las nuevas reivindicaciones 1 y 2 describen perfectamente las secuencias de polipéptidos novedosos que caracterizan el anticuerpo de la invención, la reivindicación 3 es absolutamente clara pues para cualquier persona versada en la materia es conocido que existe una relación directa entre el código genético, secuencia de polinucleótidos que mediante tripletas codifica una secuencia de polipéptidos, y la secuencia de polipéptidos codificada.

Así las cosas, al definir el anticuerpo humanizado porque comprende una región variable de cadena pesada de SEQ ID N°31 o SEQ ID N°32 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID N°7 o SEQ ID N°8, es absolutamente posible para una persona versada en la materia el establecer la secuencia de polinucleótidos a partir de la secuencia de polipéptidos.

Igualmente, habiéndose definido las secuencias de las regiones variables de cadena pesada y cadena ligera del anticuerpo de la invención, cualquier técnico versado en la materia está en capacidad de establecer si un vector, una célula huésped o una composición farmacéutica cae o no dentro del alcance de la invención para la cual se solicita protección en las nuevas reivindicaciones 4 a 6. Siendo así, estas reivindicaciones también cumplen con el requisito de claridad exigido en el artículo 30 de la Decisión 486.

3. Excepción a la patentabilidad

Las reivindicaciones 32 a 36 fueron removidas. En consecuencia, se eliminó del capítulo reivindicatorio toda materia que no es patentable de acuerdo con la Decisión 486.

4. Reivindicaciones de uso

Las reivindicaciones 26, 30 y 37 a 43 fueron canceladas. En consecuencia, se eliminó del capítulo reivindicatorio toda materia relativa al uso.

5. Novedad

El nuevo capítulo reivindicatorio no se ve afectado por la divulgación de la solicitud CO03-75554 (WO02/072832), toda vez que los anticuerpos definidos en la reivindicación 1 difieren de los anticuerpos divulgados en D1 en que ellos carecen de un sitio de N-glicosilación, el cual fue introducido durante la humanización del anticuerpo quimérico original. Específicamente, la secuencia de aminoácidos de la cadena pesada SEQ ID N°31 o SEQ ID N°32 tiene una mutación N73D, que no se presenta al comparar ésta secuencia con las secuencias equivalentes (SEQ ID N°9 o SEQ ID N°10) reportadas en D1. En consecuencia, los anticuerpos de la nueva reivindicación 1 son novedosos respecto a los anticuerpos revelados en D1.

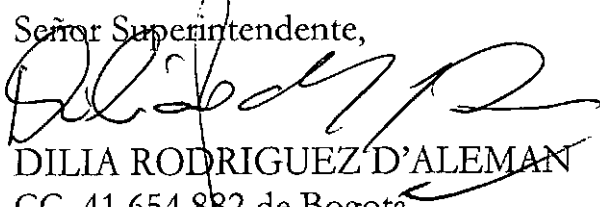
6. Nivel inventivo

En cuanto a este requisito, el señor examinador guarda silencio al respecto. No obstante, el solicitante quisiera subrayar que las nuevas reivindicaciones corresponden a las reivindicaciones aceptadas por la Oficina Europea de Patentes, como consta en la patente EP1664122B1 adjunta a esta respuesta, y son parte de las reivindicaciones otorgadas por la Oficina Australiana bajo el número AU2004272289B2, cuya concesión también se anexa a este memorial.

Dado que estas reivindicaciones fueron concedidas, es un hecho que dichas oficinas reconocieron no solo la novedad sino el nivel inventivo de las reivindicaciones presentadas con esta respuesta. A la luz de los argumentos expuestos y en vista de las enmiendas realizadas a las reivindicaciones, la invención reivindicada es patentable.

Por consiguiente, se solicita de manera atenta que sean reconsideradas todas las objeciones manifestadas por ese despacho en cuanto a los requisitos de patentabilidad (unidad de invención, materia exceptuada de patentabilidad y novedad) de la materia reclamada en la solicitud en estudio y conceder finalmente el privilegio de patente de invención a la presente solicitud.

Señor Superintendente,



DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
CC. 41.654.882 de Bogotá
TP 20824
Cód. 008

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo humanizado que tiene unión específica por CD45RO y CD45RB caracterizado porque comprende una región variable de cadena pesada de SEQ ID N°31 o SEQ ID N°32 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID N°7 o SEQ ID N°8.
2. El anticuerpo humanizado de la reivindicación 1 que tiene unión específica por CD45RO y CD45RB caracterizado porque comprende
 - una región variable de cadena pesada de SEQ ID N°31 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID N°7,
 - una región variable de cadena pesada de SEQ ID N°31 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID N°8,
 - una región variable de cadena pesada de SEQ ID N°32 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID N°7, o
 - una región variable de cadena pesada de SEQ ID N°32 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID N°8
3. Una secuencia de polinucleótidos caracterizado porque codifica el anticuerpo humanizado de las reivindicaciones 1 o 2.
4. Un vector de expresión que comprende la secuencia de polinucleótidos de la reivindicación 3 y es capaz de producir el anticuerpo humanizado cuando dicho vector está presente en una célula huésped compatible.

5. Una célula huésped caracterizada porque comprende el vector de expresión de la reivindicación 4.
6. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende el anticuerpo de las reivindicaciones 1 o 2 en asociación con al menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.



(12) **EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

(45) Date of publication and mention
of the grant of the patent:
17.03.2010 Bulletin 2010/11

(21) Application number: **04765363.9**

(22) Date of filing: **17.09.2004**

(51) Int Cl.:
C07K 16/28 ^(2006.01) **C12N 15/13** ^(2006.01)
C12N 15/62 ^(2006.01) **C12N 15/79** ^(2006.01)
C12N 5/10 ^(2006.01) **A61K 39/395** ^(2006.01)
A61P 37/00 ^(2006.01)

(86) International application number:
PCT/EP2004/010471

(87) International publication number:
WO 2005/026210 (24.03.2005 Gazette 2005/12)

(54) **THERAPEUTIC HUMANISED ANTIBODIES AGAINST CD45 ISOFORMS**
THERAPEUTISCHE HUMANISIERTE ANTIKÖRPER GEGEN CD45-ISOFORMEN
DES ANTICORPS HUMANISÉS THERAPEUTIQUES CONTRE DES ISOFORMES DE CD45

(84) Designated Contracting States:
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HU IE IT LI LU MC NL PL PT RO SE SI SK TR
Designated Extension States:
AL HR LT LV MK

(30) Priority: **18.09.2003 US 666332**
25.06.2004 GB 0414309

(43) Date of publication of application:
07.06.2006 Bulletin 2006/23

(73) Proprietors:
• **Novartis AG**
4056 Basel (CH)
Designated Contracting States:
BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU
IE IT LI LU MC NL PL PT RO SE SI SK TR
• **Novartis Pharma GmbH**
1230 Wien (AT)
Designated Contracting States:
AT

(72) Inventors:
• **KOLBINGER, Frank**
79395 Neuenburg (DE)
• **CARBALLIDO HERRERA, José, M.**
A-2380 Perchtoldsdorf (AT)
• **ASZODI, András**
A-1140 Vienna (AT)
• **SALDANHA, José W.**
Enfield,
London EN1 3BD (GB)

• **HALL, Bruce, M.**
Strathfield, NSW 2135 (AU)
• **GREGORI, Silvia**
I-20090 Buccinasco (IT)
• **RONCAROLO, Marla Grazia**
I-20090 Segrate (IT)
• **LOUX, Véronique**
F-68870 Bartenheim (FR)
• **AVERSA, Gregorio**
Vancouver, BC V6R 1V4 (CA)
• **JESCHKE, Margit**
CH-4058 Basel (CH)

(74) Representative: **Leon, Susanna Iris et al**
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
P.O. Box
4002 Basel (CH)

(56) References cited:
WO-A-98/11918 WO-A-02/072832

• **G. AVERSA ET AL.: "A monoclonal antibody (A6)
recognizing a unique epitope restricted to
CD45RO and -RB Isoforms of the leukocyte
common antigen family identifies functional T
cell subsets." CELLULAR IMMUNOLOGY, vol.
158, no. 2, 15 October 1994 (1994-10-15), pages
314-328, XP002228858**

Note: Within nine months of the publication of the mention of the grant of the European patent in the European Patent Bulletin, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to that patent, in accordance with the Implementing Regulations. Notice of opposition shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid. (Art. 99(1) European Patent Convention).

treatment of hu-PBL-NOD/SCID mice transplanted with human islets with an mAb of the present invention significantly prolongs human islets survival with a survival rate of >70% at day 60 and 50% at day 100 post-transplantation.

[0178] Histological analysis of human islet grafts performed 100 day post-transplantational in hu-PBL-NOD/SCID mice show a massive infiltration of CD3⁺, CD4⁺ and CD8⁺ positive T cells in control recipient mice. In contrast, in recipient mice treated with an CD45RB/RO binding chimeric antibody a significantly lower infiltration of human cells is observed. The positive staining for Insulin demonstrates the graft function in hu-PBL-NOD/SCID recipient mice treated with an CD45RB/RO binding chimeric antibody compared to control recipient mice. In islet-transplanted and with an CD45RB/RO binding chimeric antibody treated hu-PBL-NOD/SCID mice lower amounts of human IFN- γ are detected in serum compared to control recipient mice.

[0179] These data indicate that short term treatment with an CD45RB/RO binding chimeric antibody leads to prolonged human islet allograft survival by preventing graft-infiltration and by inhibiting the leukocyte-mediated rejection reaction in vivo.

Claims

1. A humanised antibody having binding specificity for both CD45RO and CD45RB comprising a heavy chain variable region of SEQ ID NO: 31 or 32 and a light chain variable region of SEQ ID NO: 7 or SEQ ID NO: 8.
2. A humanised antibody of claim 1 having binding specificity for both CDR45RO and CD45RB comprising:
 - a heavy chain variable region of SEQ ID NO: 31 and a light chain variable region of SEQ ID NO: 7,
 - a heavy chain variable region of SEQ ID NO: 31 and a light chain variable region of SEQ ID NO: 8,
 - a heavy chain variable region of SEQ ID NO: 32 and a light chain variable region of SEQ ID NO: 7, or
 - a heavy chain variable region of SEQ ID NO: 32 and a light chain variable region of SEQ ID NO: 8.
3. Isolated polynucleotides encoding the humanised antibody of claims 1 or 2.
4. An expression vector comprising the polynucleotides of claims 3 which vector is capable of producing a humanised antibody when said vector is present in a compatible host cell.
5. An isolated host cell which comprises an expression vector of claim 4.
6. A humanised antibody of claims 1 or 2 for use as a pharmaceutical.
7. The antibody of claim 6 for use in the treatment and/or prophylaxis of autoimmune diseases, transplant rejection, psoriasis, dermatitis, inflammatory bowel disease and/or allergies.
8. The antibody of claim 7 in the treatment and/or prophylaxis of graft versus host disease (GVHD).
9. The antibody of claim 7 in the preparation of a medicament for treatment of pancreatic islet cell transplant rejection.
10. A pharmaceutical composition comprising the antibody of claim 1 or 2 in association with at least one pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

Patentansprüche

1. Humanisierter Antikörper mit Bindungsspezifität sowohl für CD45RO als auch für CD45RB, der eine variable schwere Kettenregion der SEQ ID NO: 31 oder 32 und eine variable leichte Kettenregion der SEQ ID NO: 7 oder SEQ ID NO: 8 umfasst.
2. Humanisierter Antikörper nach Anspruch 1 mit Bindungsspezifität sowohl für CD45RO als auch für CD45RB, umfassend:
 - eine variable schwere Kettenregion der SEQ ID NO: 31 und eine variable leichte Kettenregion der SEQ ID NO: 7,
 - eine variable schwere Kettenregion der SEQ ID NO: 32 und eine variable leichte Kettenregion der SEQ ID NO: 8,
 - eine variable schwere Kettenregion der SEQ ID NO: 32 und eine variable leichte Kettenregion der SEQ ID NO: 8

NO: 7, oder

- eine variable schwere Kettenregion der SEQ ID NO: 32 und eine variable leichte Kettenregion der SEQ ID NO: 8.

3. Isolierte Polynukleotide, die den humanisierten Antikörper nach den Ansprüchen 1 und 2 codieren.
4. Expressionsvektor, umfassend die Polynukleotide nach Anspruch 3, wobei der Vektor in der Lage ist, einen humanisierten Antikörper zu produzieren, wenn dieser Vektor in einer kompatiblen Wirtszelle vorliegt.
5. Isolierte Wirtszelle, die einen Expressionsvektor nach Anspruch 4 umfasst.
6. Humanisierter Antikörper nach den Ansprüchen 1 oder 2 für die Verwendung als Pharmazeutikum.
7. Antikörper nach Anspruch 6 für die Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Autoimmunerkrankungen, Transplantatabstoßung, Psoriasis, Dermatitis, entzündlicher Darmerkrankung und/oder Allergien.
8. Antikörper nach Anspruch 7 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Transplantat-Wirt-Reaktion (GVHD).
9. Antikörper nach Anspruch 7 zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von Abstoßung eines pankreatischen Inselzelltransplantats.
10. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend den Antikörper nach Anspruch 1 oder 2 in Verbindung mit mindestens einem pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Verdünnungsmittel.

Revendications

1. Anticorps humanisé ayant une spécificité de liaison pour les CD45RO et CD45RB, comprenant une région variable de chaîne lourde de SEQ ID n° : 31 ou 32 et une région variable de chaîne légère de SEQ ID n° : 7 ou SEQ ID n° : 8.
2. Anticorps humanisé, selon la revendication 1, ayant une spécificité de liaison pour les CD45RO et CD45RB, comprenant :
 - Une région variable de chaîne lourde de SEQ ID n° : 31 et une région variable de chaîne légère de SEQ ID n° : 7,
 - Une région variable de chaîne lourde de SEQ ID n° : 31 et une région variable de chaîne légère de SEQ ID n° : 8,
 - Une région variable de chaîne lourde de SEQ ID n° : 32 et une région variable de chaîne légère de SEQ ID n° : 7, ou
 - Une région variable de chaîne lourde de SEQ ID n° : 32 et une région variable de chaîne légère de SEQ ID n° : 8.
3. Polynucléotides isolés codant pour l'anticorps humanisé selon les revendications 1 ou 2.
4. Vecteur d'expression comprenant les polynucléotides selon la revendication 3, lequel vecteur est capable de produire un anticorps humanisé quand ledit vecteur est présent dans une cellule hôte compatible.
5. Cellule hôte isolée qui comprend un vecteur d'expression selon la revendication 4.
6. Anticorps humanisé, selon les revendications 1 ou 2, pour être utilisé comme substance pharmaceutique.
7. Anticorps, selon la revendication 6, pour être utilisé dans le traitement et/ou la prophylaxie de maladies auto-immunes, d'un rejet de greffe, du psoriasis, d'une dermatite, d'une maladie inflammatoire de l'intestin et/ou d'allergies.
8. Anticorps, selon la revendication 7, dans le traitement et/ou la prophylaxie de la maladie du rejet du greffon contre l'hôte (GVHD).
9. Anticorps, selon la revendication 7, dans la préparation d'un médicament destiné au traitement d'un rejet de greffe de cellules d'îlots pancréatiques.
10. Composition pharmaceutique comprenant l'anticorps, selon la revendication 1 ou la 2, en association avec au moins un transporteur ou un diluant acceptable d'un point de vue pharmaceutique.

(19) AUSTRALIAN PATENT OFFICE

(54) Title
Therapeutic binding molecules

(51)⁶ International Patent Classification(s)
C07K 16/28 (2006.01) 20060101ALI2007021
A61K 39/395 (2006.01) 4BRAD C12N
5/10
A61P 37/00 (2006.01) 20060101ALI2007021
C12N 5/10 (2006.01) 4BRAD C12N
C12N 15/13 (2006.01) 15/13
C12N 15/62 (2006.01) 20060101ALI2006052
C12N 15/79 (2006.01) 1BMWO C12N
C07K 16/28 15/62
20060101AFI2007021 20060101ALI2007021
4BRAD A61K 4BRAD C12N
39/395 15/79
20060101ALI2007021 20060101ALI2007021
4BRAD A61P 4BRAD
37/00 PCT/EP2004/010471

(21) Application No: 2004272289

(22) Application Date: 2004 .09 .17

(87) WIPO No: W005/026210

(30) Priority Data

(31) Number	(32) Date	(33) Country
0414309.5	2004 .06 .25	GB
10/666.332	2003 .09 .18	US

(43) Publication Date: 2005 .03 .24

(71) Applicant(s)
Novartis AG

(72) Inventor(s)
Roncerolo, Maria Grazia, Jeschke, Margit, Aszodi, Andras, Hall, Bruce M., Kolbinger, Frank, Carballido Herrera, Jose M., Loux, Veronique, Gregori, Silvia, Aversa, Gregorio, Saldanha, Jose W.

(74) Agent/Attorney
Davies Collison Cave, Level 15 1 Nicholson Street, Melbourne, VIC, 3000

(56) Related Art
Aversa, G. G et al., Transplantation Proceedings (1989) 21(1): 349-350
Gregori et al., The FASEB Journal (2003) 17(7): Page C63, abstract 37.23
WO 1998/011918 A1 (Research Corporation Technologies, Inc.) 26th March 1998
WO 2002/072832 A2 (Novartis AG) 19th September 2002
Aversa, G. et al., Cellular Immunology (1994) 158(2): 314-328

2004272289 19 Aug 2008

114

THE CLAIMS DEFINING THE INVENTION ARE AS FOLLOWS:

1. A humanised binding molecule having binding specificity for both CD45RO and CD45RB comprising a heavy chain variable region of SEQ ID NO: 31 or 32 and a light chain variable region of SEQ ID NO: 7 or SEQ ID NO:8.
2. A humanised binding molecule according to claim 1, wherein the humanised binding molecule is a humanised monoclonal antibody.
3. A humanised binding molecule according to any one of claims 1 or 2, comprising not more than one glycosylation site.
4. A humanised binding molecule according to claim 3, wherein the glycosylation site is a N-glycosylation site.
5. A humanised binding molecule according to any one of claims 1 to 4, wherein no glycosylation site is present in the variable region.
6. A humanised binding molecule having binding specificity for both CD45RO and CD45RB which is a humanised antibody comprising
 - a heavy chain variable region of SEQ ID NO: 31 and a light chain variable region of SEQ ID NO: 7,
 - a heavy chain variable region of SEQ ID NO: 31 and a light chain variable region of SEQ ID NO: 8,
 - a heavy chain variable region of SEQ ID NO: 32 and a light chain variable region of SEQ ID NO: 7, or
 - a heavy chain variable region of SEQ ID NO: 32 and a light chain variable region of SEQ ID NO: 8.
7. Isolated polynucleotides comprising polynucleotides encoding a humanised binding molecule according to any one of claims 1 to 6.

2004272289 19 Aug 2008

115

8. An expression vector comprising polynucleotides according to any one of claims 7 or 8.
9. An expression system comprising a polynucleotide according to claim 7,
- 5 wherein said expression system or part thereof is capable of producing a humanised binding molecule of any one of claims 1 to 6, when said expression system or part thereof is present in a compatible host cell.
10. An expression system comprising a polynucleotide according to claim 7,
- 10 wherein said expression system or part thereof is capable of producing a binding molecule comprising at least one antigen binding site, comprising in sequence the hypervariable regions CDR1, CDR2 and CDR3, said CDR1 having the amino acid sequence Asn-Tyr-Ile-Ile-His (NYIIH), said CDR2 having the amino acid sequence Tyr-Phe-Asn-Pro-Tyr-Asn-His-Gly-Thr-Lys-Tyr-Asn-Glu-Lys-Phe-Lys-Gly (YFNPYNHGTTYNEKFKG) and said
- 15 CDR3 having the amino acid sequence Ser-Gly-Pro-Tyr-Ala-Trp-Phe-Asp-Thr (SGPYAWFDT), when said expression system or part thereof is present in a compatible host cell.
- 20 11. An isolated host cell which comprises an expression system according to claim 9 or 10.
12. Use of a humanised binding molecule according to any one of claims 1 to 6 as a pharmaceutical.
- 25 13. Use according to claim 12 in the treatment and/or prophylaxis of autoimmune diseases, transplant rejection, psoriasis, dermatitis, inflammatory bowel disease and/or allergies.
- 30 14. Use according to claim 13 in the treatment and/or prophylaxis of graft versus host disease (GVHD).

2004272289 19 Aug 2008

117

and/or prophylaxis an effective amount of a humanised binding molecule according to any one of claims 1 to 6.

21. A method of treatment and/or prophylaxis of a disease associated with pancreatic islet cell transplant rejection comprising administering to a subject in need of such treatment and/or prophylaxis an effective amount of a humanised binding molecule according to any one of claims 1 to 6.
22. The method according to any one of claims 18 to 21, wherein the humanised binding molecule comprises a heavy chain variable region of SEQ ID NO:31 or of SEQ ID NO:32 and a light chain variable region of SEQ ID NO:7 or of SEQ ID NO:8.
23. Use of a binding molecule according to any one of claims 1-6 in medicine.
24. A humanised binding molecule according to any one of claims 1-6, or isolated polynucleotides according to claim 7, or an expression vector according to claim 8, or an expression system according to claim 9 or 10, or an isolated host cell according to claim 11, or use according to any one of claims 12-16 or 23, or a pharmaceutical composition according to claim 17, or a method according to any one of claims 18-22, substantially as hereinbefore described with reference to the Figures and/or Examples.