

Doctor

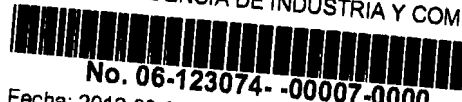
José Luis Salazar

Director de Nuevas Creaciones (C)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-123074- -00007-0000

Fecha: 2012-03-30 16:59:59

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 379 FASENACIONALII

Folios: 19

Referencia: Expediente No. 06.123.074

Solicitud de Patente de Invención titulada: "Anticuerpos contra la interleuquina-13 Humana y usos de los mismos".

Solicitante: Wyeth

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA NO. 3
DEL 5 DE ENERO DE 2012, OFICIO NO. 27 (EXAMEN DE FONDO)

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término legal:

1. Objeciones del Examinador**1.1 Excepción a la Patentabilidad**

El examinador menciona que el objeto de las reivindicaciones 33 a 40 y 42 a 43 que hacen referencia a un método de tratamiento no es patentable.

Con el objeto de atender a la anterior observación, se cancelaron dichas reivindicaciones del nuevo pliego reivindicatorio que se presenta con este escrito.

De acuerdo a lo anterior, se entiende como superada la anterior observación.

1.2 Claridad de las reivindicaciones

Su Despacho considera que el capítulo reivindicatorio no es conciso porque contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes (7), lo cual hace difícil definir cuál es el objeto que se busca proteger.

Con relación a las reivindicaciones independientes (1, 13 y 15) el examinador en forma resumida establece: *“las reivindicaciones independientes que se refieren a un anticuerpo deben caracterizarlo a partir de su estructura completa, mencionando las secuencias que lo conforman en la cadena ligera y cadena pesada, o las secuencias variables de las cadenas ligera y pesada o las secuencias de los 6 CDR's que conforman ambas cadenas. La referencia a estructuras parciales o fragmentos del anticuerpo no son válidas puesto que no es una estructura activa, probada ni definida.*

En particular el examinador considera que las reivindicaciones no son claras por que no definen el anticuerpo por sus CDRs. Su Despacho hace observaciones para las reivindicaciones 1,3, 5,6,7, 8 a 12,13, 14, 15 a 25, 26, 27 y 28.

Con el propósito de superar las observaciones hechas por su Despacho, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 32 reivindicaciones como sustituto del anteriormente presentado, en el cual se han efectuado modificaciones debidamente sustentadas en la memoria descriptiva originalmente presentada.

En la siguiente tabla, se puede observar el sustento para cada una de las reivindicaciones modificadas:

Nuevo pliego reivindicatorio	Sustento en la memoria descriptiva inicialmente presentada
Reivindicación 1	En la reivindicación 1, párrafos 7, 17, tablas 1 y 3
Reivindicación 2	Reivindicación 4, párrafo 8.

Reivindicación 3	Reivindicación 6, párrafo 21.
Reivindicación 4	Tabla 2.
Reivindicación 5	Tabla 2.
Reivindicación 6	Reivindicación 13, tabla 3.
Reivindicación 7	Reivindicación 13, tabla 3.
Reivindicación 8	Reivindicación 14, tabla 3, párrafo 28.
Reivindicación 9	Reivindicación 14, tabla 3, párrafo 28.
Reivindicación 10	Reivindicación 16, párrafo 128.
Reivindicación 11	Reivindicación 17, párrafo 9
Reivindicación 12	Párrafo 29.
Reivindicación 13	Párrafo 29.
Reivindicación 14	Reivindicación 15, párrafo 11.
Reivindicación 15	Reivindicación 8, párrafo 7.
Reivindicación 16	Reivindicaciones 9 y 10, párrafo 7.
Reivindicación 17	Reivindicación 15, párrafos 6 y 7.
Reivindicación 18	Reivindicación 13, párrafo 144.
Reivindicación 19	Reivindicación 3, párrafo 96.
Reivindicación 20	Reivindicación 25, párrafo 37.
Reivindicación 21	Reivindicación 26, párrafo 176.
Reivindicación 22	Párrafo 218.
Reivindicación 23	Reivindicación 41, párrafo 49.
Reivindicación 24	Reivindicación 28, párrafos 143 y 148.
Reivindicación 25	Párrafo 144 y tabla 2.
Reivindicación 26	Reivindicación 29, párrafos 143 y 148.
Reivindicación 27	Párrafo 144, tabla 2.
Reivindicación 28	Párrafo 150 y 151.
Reivindicación 29	Párrafos 152,153, y 154.
Reivindicación 30	Reivindicación 30, párrafo 54.
Reivindicación 31	Reivindicación 31.
Reivindicación 32	Reivindicaciones 13 y 14.

Se informa a su Despacho que la expresión “regiones del marco de trabajo” se cambió por “las regiones de estructura humana”.

Por favor, nótese que las nuevas reivindicaciones mencionan todos los 6 CDRs en los anticuerpos reivindicados. Me permito dirigir la atención a su Despacho en cuanto a que la descripción proporciona información detallada acerca de exactamente cuales residuos de aminoácidos en los CDRs interactúan con IL-13. El suministro de esta información permite a la persona medianamente experta en la materia determinar fácilmente donde pueden hacerse las sustituciones conservadoras de aminoácidos dentro de los CDRs.

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, los anticuerpos de la nueva reivindicación 1 están claramente definidos.

En vista de la definición estructural de la reivindicación 1, se tiene que las reivindicaciones dependientes y las otras independientes son claras, es decir, en el nuevo capítulo reivindicatorio se presenta una definición estructural clara de las secuencias CDR.

1.3 Descripción

Con relación a la descripción su Despacho considera que la divulgación no es suficiente al no definirse de manera clara las secuencias de los anticuerpos mAb13.2, Ch13.2, h13.2V1 y h13.2V2.

Con el fin de superar esta observación, me permito informar a su Despacho que en el nuevo pliego reivindicatorio se retiró la referencia a mAb13.2, Ch13.2, h13.2V1 y h13.2V2.

De esta forma se da por superada la anterior observación.

1.4 Novedad

El Examinador menciona en forma resumida que las características esenciales del anticuerpo de la reivindicación 15 habían sido divulgadas previamente en **D1** (US 2003/0235555), y que las características esenciales de la composición de la reivindicación 41 habían sido divulgadas previamente en **D2** (Journal of pharmaceutical and Biomedical analysis, vol 28, no. 1).

Por lo cual, concluye su Despacho que **D1** afecta la novedad de la reivindicación 15 de la

presente invención y que el documento **D2** afecta la novedad de la reivindicación 41 de la solicitud en estudio.

1.5 Novedad

La novedad de una solicitud está legalmente definida en el Artículo 16 de la Decisión 486 así: *“una invención se considerará nueva, cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso de la prioridad reconocida...”*

En virtud de la anterior definición, consideramos que los documentos D1 y D2 no constituyen documentos del arte previo que afecten la novedad de las reivindicaciones 15 y 41 de la presente solicitud por cuanto, las reivindicaciones modificadas ahora mencionan todos los 6 CDRs en los anticuerpos reclamados. Por favor, nótese que ninguno de los documentos citados como arte previo describen un anticuerpo con las secuencias CDR como ahora se mencionan en las reivindicaciones modificadas.

Los anticuerpos con estos CDRs o con CDRs similares poseen numerosas ventajas con respecto a los anticuerpos descritos en los documentos citados por su Despacho, incluyendo, pero no limitándose a la capacidad de inactivar la actividad IL-13 mientras se une a un epítipo conformacional único de la IL-13 humana que se une principalmente al IL-4R α , y no al sitio de unión IL-13 α 1 (Por favor ver ejemplo 1.5, párrafos 0275-0282) de la descripción de la presente solicitud.

Por lo anteriormente expuesto, es claro que el nuevo pliego reivindicatorio de la presente invención es nuevo e inventivo con respecto al arte previo citado por su Despacho.

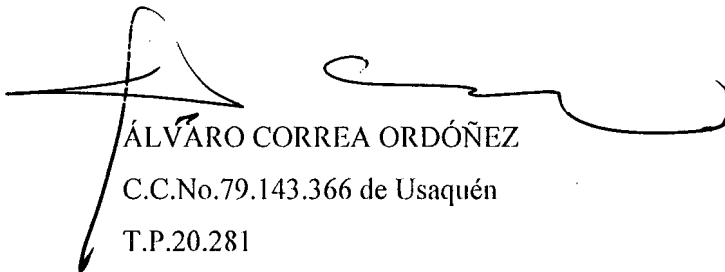
En este orden de ideas, tenemos que la invención propuesta por el solicitante si cumple con los requisitos de patentabilidad y de esta manera es susceptible de ostentar el título de patente de invención.

2. Solicitudes concedidas en otros países para esta misma invención.

A manera informativa, pongo en conocimiento del Examinador que la patente US 7,615,213 equivalente a la presente solicitud colombiana ha sido otorgada. Aún cuando entiendo que esta decisión de ninguna manera obligan al Despacho para decidir de igual forma, considero que por tratarse de una pregunta fáctica la determinación de la existencia de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, las decisiones de otras oficinas de patentes constituyen un antecedente persuasivo en la materia.

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,



ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ
C.C.No.79.143.366 de Usaquén
T.P.20.281

Anexos: - Capítulo reivindicatorio modificado conformado por 32 reivindicaciones.
 - Copia de la Patente US 7,615,213.

BOGMGT/BOGDMS-1016005-V1-P2006_000245-0720.DOC

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo purificado, o un fragmento del mismo de unión al antígeno, que conserva la actividad del anticuerpo, que comprende un dominio variable de inmunoglobulina de cadena pesada y un dominio variable de inmunoglobulina de cadena liviana que se une a la IL-13 con un K_D de menos de 10^{-7} M como se determinó mediante la resonancia de plasmon de superficie (SPR),

(a) donde el dominio variable de inmunoglobulina de cadena liviana comprende la secuencia de aminoácidos de:

(i) KASEVDNYGKSLMH (SEQ ID NO:19), en CDR1,

(ii) RASNLES (SEQ ID NO:20), en CDR2, y

(iii) QQSNEDPWT (SEQ ID NO:21), en CDR3;

o una secuencia que difiere por menos de 3 sustituciones conservadoras de aminoácidos de cualquiera de la SEQ ID Nos: 19-21; y

b) donde el dominio variable de inmunoglobulina de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos de:

(i) ISYAMS (SEQ ID NO:22), en CDR1,

(ii) SISSGGNTYYPDVK (SEQ ID NO:23), en CDR2, y

(iv) LDGYYFGFAY (SEQ ID NO:24), en CDR3;

o una secuencia que difiere por menos de 3 sustituciones conservadoras de aminoácidos de cualquiera de la SEQ ID Nos: 22-24.

2. El anticuerpo, o el fragmento del mismo de unión al antígeno, de la reivindicación 1, que es un Fab, un F(ab')₂ o un scFv.
3. El anticuerpo, o el fragmento del mismo de unión al antígeno, de la reivindicación 1, que comprende las regiones de estructura humana, una región humana Fc, o ambas.
4. El anticuerpo, o el fragmento del mismo de unión al antígeno de la reivindicación 1, donde la región variable de inmunoglobulina de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos codificado por el ácido nucleico que comprende la secuencia nucleótida de SEQ ID NO:7, 8, o 34.
5. El anticuerpo, o el fragmento del mismo de unión al antígeno, de la reivindicación 1, donde la región variable de inmunoglobulina de cadena liviana comprende una secuencia de aminoácidos codificado por el ácido nucleico que comprende la secuencia nucleótida de SEQ ID NO:3, 4, o 33.
6. El anticuerpo, o el fragmento del mismo de unión al antígeno, de la reivindicación 1, donde el dominio variable de inmunoglobulina de cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15, 16, ó 36.
7. El anticuerpo, o el fragmento del mismo de unión al antígeno, de la reivindicación 1, donde la dominio variable de inmunoglobulina de cadena liviana comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11, 12, ó 35.
8. El anticuerpo, o el fragmento del mismo de unión al antígeno, de la reivindicación 1, que además comprende una región constante de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:17.

9. El anticuerpo, o el fragmento del mismo de unión al antígeno, de la reivindicación 1, que además comprende una región constante de cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:18.

10. El anticuerpo, o el fragmento del mismo de unión al antígeno de la reivindicación 1, que tiene una región constante mutada hasta reducir uno o más de: la unión del receptor de Fc, la glicosilación del anticuerpo, la cantidad de residuos de cisteína, la función celular efectora o la función de complemento.

11. El anticuerpo, o el fragmento del mismo que se une al antígeno, de la reivindicación 1, que además comprende una región humana IgG1 constante mutada en uno o más residuos 116 y 119 de la SEQ ID NO:17.

12. El anticuerpo, o el fragmento del mismo que se une al antígeno, de la reivindicación 1, donde el dominio variable de inmunoglobulina de cadena pesada hace que el enlace de hidrógeno se contacte con la IL-13 en los aminoácidos SER50 (CDR2), SER53 (CDR2), TYR101 (CDR3), y TYR102 (CDR3) de la SEQ ID NO:15, 16, o 36; y el dominio variable de inmunoglobulina de cadena liviana hace que el enlace de hidrógeno se contacte con la IL-13 en los residuos ASN31 (CDR1), TYR32 (CDR1), LYS34 (CDR1), ASN96 (CDR3), y ASP98 (CDR3) de la SEQ ID NO:11,12 o 35.

13. El anticuerpo, o el fragmento del mismo que se une al antígeno, de la reivindicación 1, donde el dominio variable de inmunoglobulina de cadena liviana contacta la IL-13 con los residuos ASN31 (CDR1), TYR32 (CDR1), LYS34 (CDR1), ARG54 (CDR2), ASN96 (CDR3), y ASP98 (CDR3), y TRP100 (CDR3), de la SEQ ID NO:11, 12 o 35 y el dominio variable de inmunoglobulina de cadena pesada contacta la IL-13 con los residuos ILE30, SER31 (CDR1), ALA33 (CDR1), TRP47, SER50 (CDR2), SER52 (CDR2), SER53 (CDR2), TYR58 (CDR2), LEU98 (CDR3), ASP99 (CDR3),

GLY100 (CDR3), TYR101 (CDR3), TYR102 (CDR3), y PHE103 (CDR3), de la SEQ ID NO: 15, 16 o 36.

14. El anticuerpo, o el fragmento del mismo que se une al antígeno, de la reivindicación 1, que contacta la IL-13 en los residuos GLU49, ASN53, GLY69, PRO72, HIS73, LYS74, y ARG86 de la SEQ ID NO:32.

15. El anticuerpo, o un fragmento del mismo de unión al antígeno, de la reivindicación 1, que se une a la IL-13 humana con un K_D de entre 90 y 120 pM tal como se determinó mediante resonancia de plasmon de superficie (SPR).

16. El anticuerpo, o un fragmento del mismo de unión al antígeno, de la reivindicación 1, que se une a la IL-13 humana con un K_{on} de entre 5×10^4 y $8 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ tal como se determinó mediante resonancia de plasmon de superficie (SPR) y un k_{off} de menos de $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ tal como se determinó mediante resonancia de plasmon de superficie (SPR).

17. El anticuerpo, o un fragmento del mismo que se une al antígeno, de la reivindicación 1 que tiene una o más de las siguientes propiedades:

(a) se une de manera específica a un epítipo de la IL-13 humana que comprende uno o más de los siguientes residuos de aminoácidos: Glutamato en la posición 49, Asparagina en la posición 53, Glicina en la posición 69, Prolina en la posición 72, Histidina en la posición 73, Lisina en la posición 74, y Arginina en la posición 86 de la SEQ ID NO: 32, o una sustitución conservadora de aminoácidos de la misma;

(b) se une a un complejo de IL-13 e IL13R α 1;

(c) interfiere con una interacción de la unión entre IL-13 y IL-4R α ;

(d) interfiere con una interacción de unión entre IL-13/IL-13R α 1 y IL-4R α ;

(e) se une de manera específica a la IL-13 humana e inhibe de manera competitiva la unión de un segundo anticuerpo a dicha IL-13 humana, donde el mencionado segundo anticuerpo es elegido a partir de mAb13.2, ch13.2, h13.2v1, h13.2v2, o h13.2v3;

(f) se reduce la expresión de la superficie celular de la afinidad baja del receptor IgE (CD23) en los monocitos de sangre periférica;

(g) se reduce el cambio en el isotipo IgE mediado por IL-13 en las células B cultivadas.

(h) se reduce la fosforilación de la STAT6 dependiente de la IL-13;

(i) se neutraliza el influjo de los eosinófilos en el mono cynomolgus que tiene inflamación en las vías respiratorias inducida por el antígeno.

18. Un anticuerpo aislado, recombinante de IgG que comprende dos cadenas de inmunoglobulina: una cadena liviana que comprende la SEQ ID NO:12 y una cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:16.

19. El anticuerpo, o un fragmento del mismo de unión al antígeno, de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 que es recombinante o purificado.

20. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o el fragmento del mismo que se une al antígeno, de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

21. La composición farmacéutica de la reivindicación 20 que se adapta para la administración subcutánea, inhalatoria o tópica.

22. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo, o un fragmento del mismo que se une al antígeno, de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico, formulado con uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste de: los esteroides inhalados; los agonistas beta, antagonistas de leucotrienos o receptores de los leucotrienos; los inhibidores de IgE; los inhibidores de la fosfodiesterasa; las xantinas; las drogas anticolinérgicas; los agentes estabilizadores de los mastocitos; los inhibidores de la IL-4; los inhibidores de la IL-5; los inhibidores de la eotaxina / CCR3; los antihistamínicos; los antagonistas de TNF; los antagonistas de la enzima TNF; los antagonistas de TGF β ; el interferón gamma; la perfenidona; los agentes quimioterapéuticos; los NSAID; los inmunomoduladores; los inhibidores de p38, los inhibidores de NF κ B.

23. Un método para detectar la presencia de IL-13 en una muestra in vitro, el método comprende:

- (i) poner en contacto a la muestra con un anticuerpo anti-IL-13 o un fragmento del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19; y
- (ii) detectar la formación de un complejo entre el anticuerpo anti-IL-13 o un fragmento del mismo y la muestra, donde la formación del complejo en la muestra es indicadora de la presencia de IL-13 en la muestra.

24. Un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótido que

(i) codifica un polipéptido que comprende una región variable de inmunoglobulina de cadena pesada como se describió en la reivindicación 1 que:

(a) comprende la secuencia de aminoácidos de

(i) ISYAMS (SEQ ID NO:22), en CDR1,

(ii) SISSGGNTYYPDSVKG (SEQ ID NO:23), en CDR2, y

(iii) LDGYYFGFAY (SEQ ID NO:24), en CDR3

25. El ácido nucleico de la reivindicación 24, que comprende una secuencia de nucleótido que codifica un dominio variable de inmunoglobulina de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácido de SEQ ID NO: 15, 16, o 36, o comprende la secuencia de nucleótido de SEQ ID NO:7, 8, o 34.

26. Un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótido que:

(i) codifica un polipéptido que comprende una región variable de inmunoglobulina de cadena liviana como se describió en la reivindicación 1 que:

(a) comprende la secuencia de aminoácido de:

(i) KASESVDNYGKSLMH (SEQ ID NO:19), en CDR1,

(ii) RASNLES (SEQ ID NO:20), en CDR2, y

(iii) QQSNEPWT (SEQ ID NO:21), en CDR3.

27. El ácido nucleico de la reivindicación 26, que comprende una secuencia de nucleótido que codifica un dominio variable de cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácido de SEQ ID NO:11, 12 o 35, o comprende la secuencia de nucleótido de SEQ ID NO: 3,4, o 33.

28. Un vector de expresión que comprende una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 24 a 27.

29. Una célula huésped in Vitro que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica el anticuerpo, o el fragmento del mismo que se une al antígeno, de las reivindicaciones 1 a 19.

14

30. Un método para proporcionar un anticuerpo recombinante, el método comprende:
proporcionar a una célula huésped una secuencia de ácido nucleico que codifica el anticuerpo, o un fragmento del mismo de unión al antígeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, y

mantener la célula bajo condiciones en las cuales se expresan el anticuerpo, o un fragmento del mismo de unión al antígeno.

31. El método de la reivindicación 30, que además comprende el aislamiento de la proteína de la célula huésped o del medio en el cual se mantiene la célula huésped.

32. Un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:16, una región constante de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácido SEQ ID NO: 17, una región variable de cadena liviana que tiene la secuencia de aminoácido de SEQ ID NO:12, y una región constante de cadena liviana que tiene la secuencia de aminoácido de SEQ ID NO:18.



US007615213B2

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

(10) **Patent No.:** **US 7,615,213 B2**
(45) **Date of Patent:** **Nov. 10, 2009**

(54) **ANTIBODIES AGAINST HUMAN
INTERLEUKIN-13 AND PHARMACEUTICAL
COMPOSITIONS THEREOF**

(75) **Inventors:** Marlon T. Kasaian, Charlestown, MA
(US); Lioudmila Tchistiakova,
Andover, MA (US); Geertruida M.
Veldman, Sudbury, MA (US); Kimberly
Ann Marquette, Somerville, MA (US);
Xiang-Yang Tan, Reading, MA (US);
Debra D. Donaldson, Medford, MA
(US); Laura Long Lin, Weston, MA
(US); Tania Shane, Newton, MA (US);
Amy Sze Pui Tam, Medford, MA (US);
Eric Feyfant, Lexington, MA (US);
Nancy L. Wood, Somerville, MA (US);
Lori J. Fitz, Somerville, MA (US);
Angela M. Widom, Acton, MA (US);
Kevin D. Parris, Auburndale, MA (US);
Samuel J. Goldman, Acton, MA (US);
Jose W. Saldanha, Middlesex (GB)

(73) **Assignee:** Wyeth, Madison, NJ (US)

(*) **Notice:** Subject to any disclaimer, the term of this
patent is extended or adjusted under 35
U.S.C. 154(b) by 404 days.

(21) **Appl. No.:** 11/149,309

(22) **Filed:** Jun. 9, 2005

(65) **Prior Publication Data**

US 2006/0063228 A1 Mar. 23, 2006

Related U.S. Application Data

(60) Provisional application No. 60/578,473, filed on Jun.
9, 2004, provisional application No. 60/581,375, filed
on Jun. 22, 2004, provisional application No. 60/578,
736, filed on Jun. 9, 2004.

(51) **Int. Cl.**
A61K 39/395 (2006.01)

(52) **U.S. Cl.** 424/133.1; 424/145.1; 530/387.3;
530/388.23

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

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

5,011,778 A 4/1991 Newman et al.
5,225,539 A 7/1993 Winter et al.
5,246,701 A 9/1993 Dugas et al.
5,359,037 A 10/1994 Wallach et al.
5,585,089 A 12/1996 Queen et al.
5,596,072 A 1/1997 Culpeper et al.
5,599,905 A 2/1997 Mosley et al.
5,624,821 A 4/1997 Winter et al.
5,648,260 A * 7/1997 Winter et al. 435/252.3
5,652,123 A 7/1997 Caput et al.
5,677,165 A 10/1997 de Boer et al.
5,693,761 A 12/1997 Queen et al.
5,693,762 A 12/1997 Queen et al.

5,696,234 A * 12/1997 Zurzowski et al.
5,705,154 A 1/1998 Dalie et al.
5,710,023 A 1/1998 Collins et al.
5,717,072 A 2/1998 Mosley et al.
5,747,037 A 5/1998 Noelle et al.
5,783,181 A 7/1998 Browne et al.
5,859,205 A * 1/1999 Adair et al. 530/387.3
6,140,047 A 10/2000 Duff et al.
6,143,871 A 11/2000 Bonnefoy et al.
6,180,370 B1 1/2001 Queen et al.
6,214,559 B1 4/2001 Collins et al.
6,248,714 B1 6/2001 Collins et al.
6,268,480 B1 7/2001 Collins et al.
6,407,213 B1 6/2002 Carter et al.
6,632,927 B2 10/2003 Adair et al.
6,664,227 B1 12/2003 Wynn et al.
6,703,360 B2 3/2004 McCall et al.
6,746,838 B1 6/2004 Choo et al.
6,811,780 B2 11/2004 Furfine et al.
6,911,530 B1 6/2005 Willson et al.
7,078,494 B1 7/2006 Collins et al.
7,282,206 B2 10/2007 Wynn et al.
2002/0136719 A1 9/2002 Shenoy et al.
2003/0013851 A1 1/2003 Powes et al.
2003/0023555 A1 1/2003 Rees
2003/0031666 A1 2/2003 Debinski et al.
2003/0040606 A1 2/2003 Leung
2003/0166871 A1 9/2003 Barbas et al.
2003/0175898 A1 9/2003 Pantelidis
2003/0235555 A1 12/2003 Shealey et al.
2004/0023449 A1 2/2004 Hsu et al.
2004/0142372 A1 7/2004 McCall et al.

(Continued)

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

EP 0 506 574 11/1995

(Continued)

OTHER PUBLICATIONS

Eduardo Padlan, *Mol Immunol.* Feb. 1994;31(3):169-217.*

(Continued)

Primary Examiner—Ram R Shukla
Assistant Examiner—Zachary Skelding
(74) *Attorney, Agent, or Firm*—Lando & Anastasi, LLP

(57) **ABSTRACT**

This application relates to antibodies, e.g., humanized anti-
bodies, and antigen-binding fragments thereof, that bind to
interleukin-13 (IL-13), in particular, human IL-13, and their
uses in regulating immune responses mediated by IL-13. The
antibodies disclosed herein are useful in diagnosing, prevent-
ing, and/or treating a subject, e.g., a human patient, one or
more IL-13-associated disorders, e.g., respiratory disorders
(e.g., asthma); atopic disorders (e.g., allergic rhinitis);
inflammatory and/or autoimmune conditions of the skin (e.g.,
atopic dermatitis), and gastrointestinal organs (e.g., inflam-
matory bowel diseases (IBD)), as well as fibrotic and cancer-
ous disorders.

85 Claims, 37 Drawing Sheets

-continued

Asn Val Phe Tyr Val Gln Glu Ala Lys Cys Glu Asn Pro Glu Phe Glu
275 280 285
Arg Asn Val Glu Asn Thr Ser Cys Phe Met Val Pro Gly Val Leu Pro
290 295 300
Asp Thr Leu Asn Thr Val Arg Ile Arg Val Lys Thr Asn Lys Leu Cys
305 310 315 320
Tyr Glu Asp Asp Lys Leu Trp Ser Asn Trp Ser Gln Glu Met Ser Ile
325 330 335
Gly Lys Lys Arg Asn Ser Thr Leu Tyr Ile Thr Met Leu Leu Ile Val
340 345 350
Pro Val Ile Val Ala Gly Ala Ile Ile Val Leu Leu Leu Tyr Leu Lys
355 360 365
Arg Leu Lys Ile Ile Ile Phe Pro Pro Ile Pro Asp Pro Gly Lys Ile
370 375 380
Phe Lys Glu Met Phe Gly Asp Gln Asn Asp Asp Thr Leu His Trp Lys
385 390 395 400
Lys Tyr Asp Ile Tyr Glu Lys Gln Thr Lys Glu Glu Thr Asp Ser Val
405 410 415
Val Leu Ile Glu Asn Leu Lys Lys Ala Ser Gln
420 425

What is claimed is:

1. A purified antibody, or antigen-binding fragment thereof, comprising a heavy chain immunoglobulin variable domain and a light chain immunoglobulin variable domain that binds to IL-13 with a K_D of less than 10^{-7} M as determined by surface plasmon resonance (SPR), wherein the light chain immunoglobulin variable domain comprises the amino acid sequence of:

- (i) KASESVDNYGKSLMH (SEQ ID NO:19), in CDR1,
 - (ii) RASNLES (SEQ ID NO:20), in CDR2, and
 - (iii) QQSNEPWT (SEQ ID NO:21), in CDR3;
- and wherein the heavy chain immunoglobulin variable domain comprises the amino acid sequence of:
- (i) SYAMS (SEQ ID NO:22), in CDR1,
 - (ii) SISSGGNTYYPDSVKG (SEQ ID NO:23), in CDR2, and
 - (iii) LDGYYFGFAY (SEQ ID NO:24), in CDR3,
- or an amino acid sequence that differs by fewer than three conservative amino acid substitutions from the amino acid sequence of any of SEQ ID NO:19-24; and

wherein the light chain immunoglobulin variable domain, with or without said conservative amino substitutions, contacts IL-13 with residues ASN31 (CDR1), TYR32 (CDR1), LYS34 (CDR1), ARG54 (CDR2), ASN96 (CDR3), ASP98 (CDR3), and TRP100 (CDR3), of SEQ ID NO:11, 12, or 35, and the heavy chain immunoglobulin variable domain, with or without said conservative amino substitutions, contacts IL-13 with residues ILE30, SER31 (CDR1), ALA33 (CDR1), TRP47, SER50 (CDR2), SER52 (CDR2), SER53 (CDR2), TYR58 (CDR2), LEU98 (CDR3), ASP99 (CDR3), GLY100 (CDR3), TYR101 (CDR3), TYR102 (CDR3), and PHE103 (CDR3), of SEQ ID NO:15, 16 or 36.

2. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 1 that has one or more of the following properties:

- (a) the heavy chain immunoglobulin variable region comprises a heavy chain CDR3 of mAb13.2 (SEQ ID NO:24);

- (b) the light chain immunoglobulin variable region comprises a light chain CDR1 of mAb13.2 (SEQ ID NO:19);
- (c) the heavy chain immunoglobulin variable region comprises an amino acid sequence encoded by a nucleic acid that hybridizes under high stringency conditions to the complement of a nucleic acid encoding a heavy chain variable domain comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO:15, 16, or 36;
- (d) the heavy chain immunoglobulin variable region comprises an amino acid sequence encoded by a nucleic acid that hybridizes under high stringency conditions to the complement of a nucleic acid comprising the nucleotide sequence of SEQ ID NO:7, 8, or 34;
- (e) the light chain immunoglobulin variable region comprises an amino acid sequence encoded by a nucleic acid that hybridizes under high stringency conditions to the complement of a nucleic acid encoding a light chain variable domain comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO:11, 12, or 35;
- (f) the light chain immunoglobulin variable region comprises an amino acid sequence encoded by a nucleic acid that hybridizes under high stringency conditions to the complement of a nucleic acid comprising the nucleotide sequence of SEQ ID NO:3, 4, or 33;
- (g) the heavy chain immunoglobulin variable region comprises an amino acid sequence that is at least 90% identical to the amino acid sequence of the heavy chain variable domain of SEQ ID NO:15, 16, or 36;
- (h) the light chain immunoglobulin variable region comprises an amino acid sequence that is at least 90% identical to the amino acid sequence of the light chain variable domain of SEQ ID NO:11, 12, or 35;
- (i) the antibody, or antigen-binding fragment thereof, competes for binding to human IL-13 with an antibody comprising a light chain immunoglobulin variable region comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO:9

- and a heavy chain immunoglobulin variable region comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO:13;
- (j) the antibody, or antigen-binding fragment thereof, contacts one or more amino acid residues from IL-13 selected from the group consisting of residues 68, 72, 88, 91, 92, 93, and 105 of SEQ ID NO:31;
- (k) the heavy chain variable region has the same canonical structure as an antibody comprising a light chain immunoglobulin variable region comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO:9 and a heavy chain immunoglobulin variable region comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO:13;
- (l) the light chain variable region has the same canonical structure as an antibody comprising a light chain immunoglobulin variable region comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO:9 and a heavy chain immunoglobulin variable region comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO:13;
- (m) the heavy chain variable region or the light chain variable region has FR1, FR2, and FR3 framework regions from VH FR1, FR2 and FR3 framework regions encoded by germline genes DP-54 or DPK-9, or a sequence at least 95% identical to the VH FR1, FR2 and FR3 framework regions encoded by germline genes DP-54 or DPK-9; or
- (n) confers a post-injection protective effect against exposure to *Ascaris* antigen in a sheep model at least 6 weeks after injection.
3. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 2 or 1 that is recombinant.
4. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 2 or 1 that is a recombinant, full length IgG.
5. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 2 or 1 that is a Fab, a F(ab')₂, or a scFv.
6. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 2 or 1 that comprises framework regions from VH FR1, FR2 and FR3 framework regions encoded by germline gene DP-54 or DPK-9, or an amino acid sequence at least 95% identical to the VH FR1, FR2 and FR3 framework regions encoded by the germline gene DP-54 or DPK-9.
7. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 2 or 1 that comprises human framework regions, a human Fc region, or both.
8. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 2 or 1, wherein the heavy chain immunoglobulin variable domain makes hydrogen bond contacts with IL-13 at amino acids SER50 (CDR2), SER53 (CDR2), TYR101 (CDR3) and TYR102 (CDR3) of SEQ ID NO:15, 16 or 36; and the light chain immunoglobulin variable domain makes hydrogen bond contacts with IL-13 at residues ASN31 (CDR1), TYR32(CDR1), LYS34(CDR1), ASN96(CDR3) and ASP98(CDR3) of SEQ ID NO:11, 12, or 35.
9. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 2 or 1 that binds to human IL-13 with a K_D of between 90 and 120 pM as determined by surface plasmon resonance (SPR).
10. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 2 or 1 that binds to human IL-13 with a k_{off} of less than 1×10⁻⁴s⁻¹ as determined by surface plasmon resonance (SPR).
11. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 2 or 1 that binds to human IL-13 with a k_{on} of between 5×10⁴ and 8×10⁵ M⁻¹s⁻¹ as determined by surface plasmon resonance (SPR).
12. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 2 or 1 that reduces the ability of IL-13 to bind to IL-4Rα.

13. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 2 or 1 that binds to IL-13 that is in an in vitro complex with IL-13Rα1.
14. An isolated, recombinant IgG antibody that comprises two immunoglobulin chains: a light chain that comprises SEQ ID NO:9, 10, 11, 12, or 35 and a heavy chain that comprises SEQ ID NO:13, 14, 15, 16, or 36.
15. The isolated, recombinant IgG antibody of claim 14 wherein the heavy chain further comprises SEQ ID NO:17 and the light chain further comprises SEQ ID NO:18.
16. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 2 or 1 that has one or more of the following properties:
- it specifically binds to an epitope of human IL-13 comprising one or more of the following amino acid residues: Glutamate at position 49, Asparagine at position 53, Glycine at position 69, Proline at position 72, Histidine at position 73, Lysine at position 74, and Arginine at position 86 of SEQ ID NO:32, or a conservative amino acid substitution thereof;
 - it binds to a complex of IL-13 and IL13Rα1;
 - it interferes with a binding interaction between IL-13 and IL-4Rα;
 - it interferes with a binding interaction between IL-13/IL-13Rα1 and IL-4Rα;
 - it binds specifically to human IL-13 and competitively inhibits the binding of a second antibody to said human IL-13, wherein said second antibody is chosen from mAb13.2, ch13.2, h13.2v1, h13.2v2, or h13.2v3;
 - it reduces cell surface expression of the low affinity IgE receptor (CD23) in peripheral blood monocytes;
 - it reduces IL-13-mediated IgE isotype switch in cultured B cells;
 - it reduces IL-13-dependent phosphorylation of STAT6; or
 - it neutralizes the influx of eosinophils in a cynomolgus monkey having antigen-induced airway inflammation.
17. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 2 or 1 having a constant region mutated to decrease one or more of: Fc receptor binding, antibody glycosylation, the number of cysteine residues, effector cell function, or complement function.
18. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 17, further comprising a human IgG1 constant region mutated at one or more residues 116 or 119 of SEQ ID NO:17.
19. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 18, further comprising a human kappa light chain.
20. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 16, wherein at least one complementarity determining region comprises an amino acid sequence selected from the group consisting of the amino acid sequence of SEQ ID NO:19, the amino acid sequence of SEQ ID NO:20, the amino acid sequence of SEQ ID NO:21, the amino acid sequence of SEQ ID NO:22, the amino acid sequence of SEQ ID NO:23, the amino acid sequence of SEQ ID NO:24.
21. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 16, wherein the fragment is an scFv, Fab, a F(ab')₂, fragment.
22. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 16, further comprising a light chain comprising a human kappa constant region, or an active fragment thereof, and a heavy chain comprising a human IgG constant region, or an active fragment thereof.
23. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 22, wherein the human kappa constant region of said light chain comprises the amino acid sequence of SEQ ID NO:18, or an active fragment thereof.

24. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 22, wherein the human IgG constant region of said heavy chain is mutated to reduce FcR and complement binding.

25. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 24, wherein the mutated human IgG constant region of said heavy chain comprises the amino acid sequence of SEQ ID NO:17, or an active fragment thereof.

26. A pharmaceutical composition comprising the antibody, or antigen-binding fragment thereof, of any of claims 2 or 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

27. The pharmaceutical composition of claim 26 that is adapted for subcutaneous, inhalation, or topical administration.

28. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 1, wherein the amino acid sequence of the heavy chain immunoglobulin variable domain is at least 95% identical to SEQ ID NO:15, 16, or 36.

29. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 1 or 28, wherein the amino acid sequence of the light chain immunoglobulin variable domain is at least 95% identical to SEQ ID NO:11, 12, or 35.

30. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 1, wherein the heavy chain immunoglobulin variable domain comprises the amino acid sequence of SEQ ID NO:15, 16, or 36.

31. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 1 or 30, wherein the light chain immunoglobulin variable domain comprises the amino acid sequence of SEQ ID NO:11, 12, or 35.

32. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 1, further comprising a heavy chain constant region that is at least 95% identical to the amino acid sequence of SEQ ID NO:17.

33. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 1 or 32, further comprising a light chain constant region that is at least 95% identical to the amino acid sequence of SEQ ID NO:18.

34. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 1, further comprising a heavy chain constant region that comprises the amino acid sequence of SEQ ID NO:17.

35. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 1 or 34, further comprising a light chain constant region that comprises the amino acid sequence of SEQ ID NO:18.

36. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 8, wherein the light chain immunoglobulin variable domain makes Van der Waals contacts with IL-13 at residues ASN31(CDR1), TYR32(CDR1), LYS34(CDR1), ARG54(CDR2), ASN96(CDR3), ASP98(CDR3), and TRP100(CDR3), of SEQ ID NO:11, 12, or 35, and

the heavy chain immunoglobulin variable domain makes Van der Waals contacts with IL-13 at residues ILE30, SER31(CDR1), ALA33(CDR1), TRP47, SER50(CDR2), SER52(CDR2), SER53(CDR2), TYR58(CDR2), LEU98(CDR3), ASP99(CDR3), GLY100(CDR3), TYR101(CDR3), TYR102(CDR3), and PHE103(CDR3), of SEQ ID NO:15, 16 or 36.

37. A pharmaceutical composition comprising an antibody, or an antigen-binding fragment thereof, of claim 1, comprising a heavy chain immunoglobulin variable domain sequence and a light chain immunoglobulin variable domain sequence that binds to IL-13 with a K_D of less than 10^{-7} M as determined by surface plasmon resonance (SPR) and a pharmaceutically acceptable carrier, co-formulated with one or more additional therapeutic agents selected from the group consisting of:

inhaled steroids; beta-agonists; antagonists of leukotrienes or leukotriene receptors; IgE inhibitors; phosphodiesterase inhibitors; xanthines; anticholinergic drugs; mast cell-stabilizing agents; IL-4 inhibitors; IL-5 inhibitors; eotaxin/CCR3 inhibitors; antihistamines; TNF antagonists; TNF enzyme antagonists; TGF β antagonists; interferon gamma; perfenidone; chemotherapeutic agents; NSAIDs; immunomodulators; p38 inhibitors; and NF κ B inhibitors.

38. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 1, which contacts IL-13 at residues GLU49, ASN53, GLY69, PRO72, HIS73, LYS74, and ARG86 of SEQ ID NO:32.

39. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 1, wherein the heavy chain immunoglobulin variable region comprises an amino acid sequence encoded by a nucleic acid that hybridizes under high stringency conditions to the complement of a nucleic acid encoding a heavy chain variable domain comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO:15, 16, or 36, or to the complement of a nucleic acid comprising the nucleotide sequence of SEQ ID NO:7, 8, or 34.

40. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 39, wherein the light chain immunoglobulin variable region comprises an amino acid sequence encoded by a nucleic acid that hybridizes under high stringency conditions to the complement of a nucleic acid encoding a light chain variable domain comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO:11, 12, or 35, or to the complement of a nucleic acid comprising the nucleotide sequence of SEQ ID NO:3, 4, or 33.

41. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 1, wherein the heavy chain immunoglobulin variable region comprises an amino acid sequence encoded by the nucleic acid comprising the nucleotide sequence of SEQ ID NO:7, 8, or 34.

42. The antibody, or antigen fragment thereof, of claim 41, wherein the light chain immunoglobulin variable region comprises an amino acid sequence encoded by the nucleic acid comprising the nucleotide sequence of SEQ ID NO:3, 4, or 33.

43. A purified antibody, or antigen-binding fragment thereof, comprising a heavy chain immunoglobulin variable domain and a light chain immunoglobulin variable domain that binds to IL-13 with a K_D of less than 10^{-7} M as determined by surface plasmon resonance (SPR), wherein the light chain immunoglobulin variable domain comprises the amino acid sequence of:

- (i) KASESV DNYGKSLMH (SEQ ID NO:19), in CDR1,
 - (ii) RASNLES (SEQ ID NO:20), in CDR2, and
 - (iii) QQSNE DPWT (SEQ ID NO:21), in CDR3;
- and wherein the heavy chain immunoglobulin variable domain comprises the amino acid sequence of:
- (i) SYAMS (SEQ ID NO:22), in CDR1,
 - (ii) SSSGGNTYY PDSVKG (SEQ ID NO:23), in CDR2, and
 - (iii) LDGY YFGFAY (SEQ ID NO:24), in CDR3.

44. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 43, wherein the heavy chain immunoglobulin variable domain comprises the amino acid sequence of SEQ ID NO:16, and the light chain immunoglobulin variable domain comprises the amino acid sequence of SEQ ID NO:12.

45. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 43, wherein the heavy chain immunoglobulin variable domain comprises the amino acid sequence of SEQ ID NO:15, and the light chain immunoglobulin variable domain comprises the amino acid sequence of SEQ ID NO:11.

46. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 43, wherein the heavy chain immunoglobulin variable domain comprises the amino acid sequence of SEQ ID NO:36, and the light chain immunoglobulin variable domain comprises the amino acid sequence of SEQ ID NO:35.

47. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of any of claims 43, 44, 45, or 46, wherein the heavy chain immunoglobulin variable domain further comprises a human IgG constant region comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO:17.

48. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 47, wherein the light chain immunoglobulin variable domain comprises a human kappa constant region comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO:18.

49. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 43, wherein the antibody, or antigen-binding fragment thereof, is linked to another antibody, a toxin, a radioisotope, a cytotoxic agent or a cytostatic agent.

50. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 49, which is a bispecific antibody.

51. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 43 that has one or more of the following properties:

- (a) the heavy chain immunoglobulin variable region comprises an amino acid sequence encoded by a nucleic acid that hybridizes under high stringency conditions to the complement of a nucleic acid encoding a heavy chain variable domain comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO:15, 16, or 36;
- (b) the heavy chain immunoglobulin variable region comprises an amino acid sequence encoded by a nucleic acid that hybridizes under high stringency conditions to the complement of a nucleic acid comprising the nucleotide sequence of SEQ ID NO:7, 8, or 34;
- (c) the light chain immunoglobulin variable region comprises an amino acid sequence encoded by a nucleic acid that hybridizes under high stringency conditions to the complement of a nucleic acid encoding a light chain variable domain comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO:11, 12, or 35;
- (d) the light chain immunoglobulin variable region comprises an amino acid sequence encoded by a nucleic acid that hybridizes under high stringency conditions to the complement of a nucleic acid comprising the nucleotide sequence of SEQ ID NO:3, 4, or 33;
- (e) the heavy chain immunoglobulin variable region comprises an amino acid sequence that is at least 90% identical to the amino acid sequence of the heavy chain variable domain of SEQ ID NO:15, 16, or 36;
- (f) the light chain immunoglobulin variable region comprises an amino acid sequence that is at least 90% identical to the amino acid sequence of the light chain variable domain of SEQ ID NO:11, 12, or 35;
- (g) the antibody, or antigen-binding fragment thereof, competes for binding to human IL-13 with an antibody comprising a light chain immunoglobulin variable region comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO:9 and a heavy chain immunoglobulin variable region comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO:13;
- (h) the antibody, or antigen-binding fragment thereof, contacts one or more amino acid residues from IL-13 selected from the group consisting of residues 68, 72, 88, 91, 92, 93, and 105 of SEQ ID NO:31;
- (i) the heavy chain variable region contacts IL-13 with one or more of amino acids Ser50, Ser53, Tyr101 or Tyr102 of SEQ ID NO:15, 16 or 36;

(j) the light chain variable region contacts IL-13 with one or more of amino acids Asn31, Tyr32, Lys34, Asn96 or Asn98 of SEQ ID NO:11, 12 or 35;

(k) the heavy chain variable region has the same canonical structure as an antibody comprising a light chain immunoglobulin variable region comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO:9 and a heavy chain immunoglobulin variable region comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO:13;

(l) the light chain variable region has the same canonical structure as an antibody comprising a light chain immunoglobulin variable region comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO:9 and a heavy chain immunoglobulin variable region comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO:13;

(m) the heavy chain variable region or the light chain variable region has FR1, FR2, and FR3 framework regions from VH FR1, FR2 and FR3 framework regions encoded by germline genes DP-54 or DPK-9, or a sequence at least 95% identical to the VH FR1, FR2 and FR3 framework regions encoded by germline genes DP-54 or DPK-9; or

(n) confers a post-injection protective effect against exposure to *Ascaris* antigen in a sheep model at least 6 weeks after injection.

52. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 43 that is recombinant.

53. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 43 that is a recombinant, full length IgG.

54. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 43 that is a Fab, a F(ab')₂, or a scFv.

55. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 43 that binds to human IL-13 with a K_D of between 90 and 120 pM as determined by surface plasmon resonance (SPR).

56. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 43 that binds to human IL-13 with a k_{off} of less than 1×10⁻⁴ s⁻¹ as determined by surface plasmon resonance (SPR).

57. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 43 that binds to human IL-13 with a k_{on} between 5×10⁴ and 8×10⁵ M⁻¹s⁻¹ as determined by surface plasmon resonance (SPR).

58. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 43 that reduces the ability of IL-13 to bind to IL-4Rα.

59. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 43 that binds to IL-13 that is in an in vitro complex with IL-13Rα1.

60. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 43 that has one or more of the following properties:

- (a) it specifically binds to an epitope of human IL-13 comprising one or more of the following amino acid residues: Glutamate at position 49, Asparagine at position 53, Glycine at position 69, Proline at position 72, Histidine at position 73, Lysine at position 74, and Arginine at position 86 of SEQ ID NO:32, or a conservative amino acid substitution thereof;
- (b) it binds to a complex of IL-13 and IL13Rα1;
- (c) it interferes with a binding interaction between IL-13 and IL-4Rα;
- (d) it interferes with a binding interaction between IL-13/IL-13Rα1 and IL-4Rα;
- (e) it binds specifically to human IL-13 and competitively inhibits the binding of a second antibody to said human IL-13, wherein said second antibody is chosen from mAb13.2, ch13.2, h13.2v1, h13.2v2, or h13.2v3;

- (f) it reduces cell surface expression of the low affinity IgE receptor (CD23) in peripheral blood monocytes;
 (g) it reduces IL-13-mediated IgE isotype switch in cultured B cells;
 (h) it reduces IL-13-dependent phosphorylation of STAT6;
 or
 (i) it neutralizes the influx of eosinophils in a cynomolgus monkey having antigen-induced airway inflammation.

61. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 43, wherein the light chain immunoglobulin variable domain contacts IL-13 with residues ASN31 (CDR1), TYR32(CDR1), LYS34(CDR1), ARG54(CDR2), ASN96 (CDR3) and ASP98(CDR3), and TRP100 (CDR3), of SEQ ID NO:11, 12, or 35, and the heavy chain immunoglobulin variable domain contacts IL-13 with residues ILE30, SER31 (CDR1), ALA33(CDR1), TRP47, SER50(CDR2), SER52 (CDR2), SER 53 (CDR2), TYR58(CDR2), LEU98(CDR3), ASP99(CDR3), GLY100(CDR3), TYR101(CDR3), TYR102(CDR3), and PHE103(CDR3), of SEQ ID NO:15, 16 or 36.

62. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 43, wherein the heavy chain immunoglobulin variable domain makes hydrogen bond contacts with IL-13 at amino acids SER50 (CDR2), SER 53 (CDR2), TYR101(CDR3) and TYR102(CDR3) of SEQ ID NO:15, 16 or 36; and the light chain immunoglobulin variable domain makes hydrogen bond contacts with IL-13 at residues ASN31(CDR1), TYR32 (CDR1), LYS34(CDR1), ASN96(CDR3) and ASP98(CDR3) of SEQ ID NO:11, 12, or 35.

63. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 43, wherein the light chain immunoglobulin variable domain makes Van der Waals contacts with IL-13 at residues ASN31(CDR1), TYR32(CDR1), LYS34(CDR1), ARG54 (CDR2), ASN96(CDR3), ASP98(CDR3), and TRP100 (CDR3), of SEQ ID NO:11, 12, or 35, and the heavy chain immunoglobulin variable domain makes Van der Waals contacts with IL-13 at residues ILE30, SER31(CDR1), ALA33 (CDR1), TRP47, SER50(CDR2), SER52(CDR2), SER53 (CDR2), TYR58(CDR2), LEU98(CDR3), ASP99(CDR3), GLY100(CDR3), TYR101(CDR3), TYR102(CDR3), and PHE103(CDR3), of SEQ ID NO:15, 16 or 36.

64. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 43 that comprises framework regions from VH FR1, FR2 and FR3 framework regions encoded by germline gene DP-54 or DPK-9, or an amino acid sequence at least 95% identical to the VH FR1, FR2 and FR3 framework regions encoded by the germline gene DP-54 or DPK-9.

65. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 43 having a constant region mutated to decrease one or more of: Fc receptor binding, antibody glycosylation, the number of cysteine residues, effector cell function, or complement function.

66. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 65, further comprising a human IgG1 constant region mutated at one or more residues 116 or 119 of SEQ ID NO:17.

67. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 66, further comprising a human kappa light chain.

68. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 63, further comprising a light chain comprising a human kappa constant region, or an active fragment thereof, and a heavy chain comprising a human IgG constant region, or an active fragment thereof.

69. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 68, wherein the human kappa constant region of said light chain comprises the amino acid sequence of SEQ ID NO:18, or an active fragment thereof.

70. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 69, wherein the human IgG constant region of said heavy chain is mutated to reduce FcR and complement binding.

71. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 70, wherein the mutated human IgG constant region of said heavy chain comprises the amino acid sequence of SEQ ID NO:17, or an active fragment thereof.

72. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 43, wherein the amino acid sequence of the heavy chain immunoglobulin variable domain is at least 95% identical to SEQ ID NO:15, 16, or 36.

73. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 43, wherein the amino acid sequence of the light chain immunoglobulin variable domain is at least 95% identical to SEQ ID NO:11, 12, or 35.

74. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 43, further comprising a heavy chain constant region that is at least 95% identical to the amino acid sequence of SEQ ID NO:17.

75. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 43 or 74, further comprising a light chain constant region that is at least 95% identical to the amino acid sequence of SEQ ID NO:18.

76. A pharmaceutical composition comprising the antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 43 and a pharmaceutically acceptable carrier.

77. The pharmaceutical composition of claim 76 that is adapted for subcutaneous, inhalation, or topical administration.

78. A pharmaceutical composition comprising an antibody, or an antigen-binding fragment thereof, of claim 43, comprising a heavy chain immunoglobulin variable domain sequence and a light chain immunoglobulin variable domain sequence that binds to IL-13 with a K_D of less than 10^{-7} M as determined by surface plasmon resonance (SPR) and a pharmaceutically acceptable carrier, co-formulated with one or more additional therapeutic agents selected from the group consisting of:

inhaled steroids; beta-agonists; antagonists of leukotrienes or leukotriene receptors; IgE inhibitors; phosphodiesterase inhibitors; xanthines; anticholinergic drugs; mast cell-stabilizing agents; IL-4 inhibitors; IL-5 inhibitors; eotaxin/CCR3 inhibitors; antihistamines; TNF antagonists; TNF enzyme antagonists; TGF β antagonists; interferon gamma; perfenidone; chemotherapeutic agents; NSAIDs; immunomodulators; p38 inhibitors; and NF κ B inhibitors.

79. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 43, which contacts IL-13 at residues GLU49, ASN53, GLY69, PRO72, HIS73, LYS74, and ARG86 of SEQ ID NO:32.

80. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 43, wherein the heavy chain immunoglobulin variable region comprises an amino acid sequence encoded by a nucleic acid that hybridizes under high stringency conditions to the complement of a nucleic acid encoding a heavy chain variable domain comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO:15, 16, or 36, or to the complement of a nucleic acid comprising the nucleotide sequence of SEQ ID NO:7, 8, or 34.

105

81. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 80, wherein the light chain immunoglobulin variable region comprises an amino acid sequence encoded by a nucleic acid that hybridizes under high stringency conditions to the complement of a nucleic acid encoding a light chain variable domain comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO:11, 12, or 35, or to the complement of a nucleic acid comprising the nucleotide sequence of SEQ ID NO:3, 4, or 33.

82. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, of claim 43, wherein the heavy chain immunoglobulin variable region comprises an amino acid sequence encoded by the nucleic acid comprising the nucleotide sequence of SEQ ID NO:7, 8, or 34.

106

83. The antibody, or antigen fragment thereof, of claim 82, wherein the light chain immunoglobulin variable region comprises an amino acid sequence encoded by the nucleic acid comprising the nucleotide sequence of SEQ ID NO:3, 4, or 33.

84. An isolated, recombinant IgG antibody that comprises two immunoglobulin chains: a light chain that comprises SEQ ID NO:12 and a heavy chain that comprises SEQ ID NO:16.

85. The isolated, recombinant IgG antibody of claim 84, wherein the heavy chain further comprises SEQ ID NO:17 and the light chain further comprises SEQ ID NO:18.

* * * * *

19.

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
CERTIFICATE OF CORRECTION

PATENT NO. : 7,615,213 B2
APPLICATION NO. : 11/149309
DATED : November 10, 2009
INVENTOR(S) : Marion T. Kasaian et al.

Page 1 of 1

It is certified that error appears in the above-identified patent and that said Letters Patent is hereby corrected as shown below:

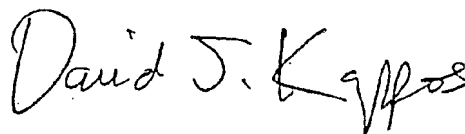
On the Title page,

[*] Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under
35 U.S.C. 154(b) by 404 days.

Delete the phrase "by 404 days" and insert -- by 825 days --

Signed and Sealed this

Twenty-seventh Day of July, 2010



David J. Kappos
Director of the United States Patent and Trademark Office