

2990
1861
Organizacion CSA Ltda

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

03-79737

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: COMBINACION SINERGICA DE XOLAIR/OMALIZUMAB/E25
CON AGENTE INMUNOSUPRESOR.

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCION: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Suiza

IPC: A61K 39/395; A61P 37/08.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 02 de Agosto de 2007

OlarteRaisbeck



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-079737- -00000-0000

Fecha: 2007-08-03 16:33:46 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTE(YII) Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION (Folios: 79)

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2007/000130

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-456 Basel

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: CHARLES EDWARD OWEN, HOWARD GEORGE FOX, CHRISTOPH WALKER

Dirección: Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB, Gran
Bretaña

Nacionalidad o Domicilio: BRITANICA Y SUIZA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/000911

Fecha Febrero 2, 2006

Publicación Internacional No. WO 2006/082052

Fecha Agosto 10, 2006

6

Título (54) COMBINACION SINERGICA DE XOLAIR/OMALIZUMAB/E25 CON AGENTE
INMUNOSUPRESOR.

Clasificación Internacional (51) A61K 39/395, A61P 37/08.

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

Febrero 4, 2005

(31) Número de Solicitud

0502358.5

9

Comprobante de pago No. 07-60.711

Fecha 26 de Julio de 2007

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 06-094731

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

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

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-079737- -00000-0000

Fecha: 2007-08-03 16:33:46

Dep. 2020 NUECREACIONE

Tra 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 79

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 60,711
FECHA : JULIO 26 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBECK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	67532137	26/07/2007	4,866,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REY
Licencia 376 - 1993 Minis

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 1993

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376-1993 Min. J.

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahín
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahín
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

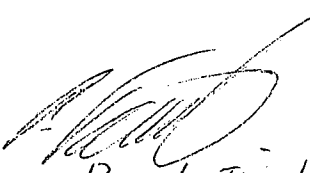
por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland


Arthur Camonte


Pascal Traub

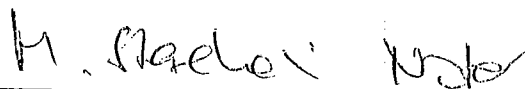
Attestation

- 1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)



Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),
2009 (two thousand and nine).

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *H. Fischer*

3. in his/her function as *Mayor*

4. and certified by the seal of the *Commune*

Certified *30. Aug. 2006*

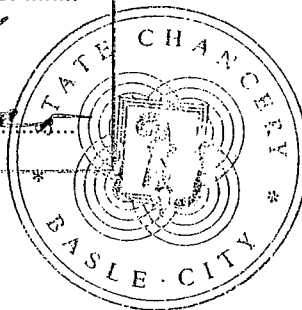
5. in Basel (Bâle) 6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. *2006/18584*

9. Seal/stamp: 10. Signature: *Fischer*

Heidi Fischer



CESIÓN

Por buena y onerosa consideración, del cual se acusa recibo suficiente, nosotros

(1) Charles Edward OWEN, (2) Howard George FOX, y (3) Christoph WALKER.

Domiciliados respectivamente en

(1) Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB, Gran Bretaña.

(2) Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB, Gran Bretaña. y

(3) Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB, Gran Bretaña.

por medio del presente vendemos y transferimos a NOVARTIS AG, una compañía constituida bajo las leyes de la Confederación Suiza, de Lichtstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza y sus sucesores, cesionarios, y representantes legales todos nuestros derechos título e interés para todos los países del mundo, excepto Austria y Novartis Pharma GmbH, una compañía constituida bajo las Leyes de Austria, de Brunner Strasse 59, 1230 Vienna, Austria y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos título e interés para Austria (Novartis AG y Novartis Pharma GmbH, llamados de ahora en adelante colectivamente los CESIONARIOS) en y para (1) todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada:

COMBINACION XOLAIR CON UN AGENTE INMUNOSUPRESOR.

Presentada* en el RO el _____, y de acuerdo con la Solicitud de Patente Internacional _____, (2) dicha solicitud de patente (3) todas las fases nacionales de dicha solicitud de patente internacional, (4) todas las demás solicitudes de patentes en todas las regiones y países que reivindiquen prioridad de la solicitud de patentes de la Gran Bretaña presentada el 4 de febrero de 2005 y de acuerdo con las solicitud número 0502358.5, (5) todas las continuaciones y divisiones de todas las solicitudes de patentes mencionadas (Incluyendo además continuaciones y divisiones como tal, sin límites de continuaciones de continuaciones y continuaciones de divisiones), ((2)-(5) llamados de ahora en adelante colectivamente "solicitudes de patentes"), (6) todas las patentes que sean concedidas de cualquiera de las solicitudes de patentes mencionadas, (7) todos los registros y confirmaciones y certificados de importación basados en una o mas de las patentes mencionadas y (8) todos los re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones

de dichas patentes, emisión de certificados de reexaminación para dichas patentes y certificados de protección adicional basados en dichas patentes incluyendo el derecho a presentar las solicitudes de patentes de dichos inventos y descubrimientos en nombre del CESIONARIO, sus diseños en cualquier o en todos nuestros nombres, en todas las regiones y países para todas las solicitudes de patentes mencionadas bajo el Convenio Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, y todos los demás acuerdos internacionales similares que sean aplicables) así mismo para se conservada y disfrutada por dichos cesionarios, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, proporcionar todos los términos para que todas las patentes puedan ser concedidas, para conservar y disfrutar plenamente y totalmente por nosotros, así mismo como lo harían si esta cesión no hubiera sido vendida y transferida.

*Nosotros por medio del presente autorizamos al CESIONARIO y sus representantes para incorporar en este instrumento el Número de la Solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud cuando esta sea notificada.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios o deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, registros confirmaciones, certificados de importación, re-otorgamientos, renovaciones, extensiones certificados de reexaminación, certificados de protección adicional a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable para el registro del mismo ante la Oficina de Patentes u otra oficina de propiedad industrial, agencia o de cualquier región o país en cuestión, y que nosotros, en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos cualquier solicitud de patente adicional, solicitudes para registros y/o confirmaciones de una o mas de las patentes mencionadas, solicitudes de certificados de importación basada en una o mas de las patentes mencionada, solicitudes de re-otorgamientos renovaciones y extensiones de una o mas de las patentes mencionadas y certificamos de protección adicional basados en una o mas de las patentes mencionadas y realizaremos las declaraciones necesarias juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Ejecutado el 10 de enero de 2006.
Charles Edward OWEN, (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 10 de enero de 2006.
Howard George FOX, (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 10 de enero de 2006.
Christoph WALKER, (firma ilegible) L.S.

TESTIFICACION

Yo, el suscrito notario público de Basilea, Suiza, certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas de Sr. Charles Edward Owen, ciudadano Británico, nacido el 19 (diez y nueve) de diciembre de 1966 (mil novecientos sesenta y seis), Sr. Howard George Fox, ciudadano Británico, nacido el 20 (veinte) de septiembre de 1962 (mil novecientos sesenta y dos) y el Sr. Christoph Walker, ciudadano de Oberdorf, suiza nacido el 9 (nueve) de mayo de 1958 (mil novecientos cincuenta y ocho).

La autenticidad de las firmas fue demostrada bajo comparación.

BASILEA, Suiza, 23 días del mes de diciembre de 2005

(Firma) Dr. M Staehelin
Notario de Basilea

Leg. Prot. Nr.: 1189/2005

Caso No. 34135

ACEPTACION DE LA CESION

En referencia con la cesión realizada a **NOVARTIS AG** de la invención titulada **"COMBINACIÓN DE XOLAIR CON AGENTES IMMUNOSUPRESORES"**, firmada por (1) Charles Edward OWEN, (2) Howard George FOX, y (3) Christoph WALKER; esta certificara que **NOVARTIS AG** acepta dicha cesión.

NOVARTIS AG

Por: [Firma Ilegible]
Nombre: June Violet Mentel
Cargo: Administrador Profesional de PI
Fecha: 06-03-2006

[Firma Ilegible]
Sabine Zeller
Administrador Experto de PI

TESTIFICACION

Yo, el suscrito notario público de Basilea, Suiza, certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas de Sra June Violet Mentel, ciudadana suiza de Grenchen/SO, Suiza, residente en Arlesheim, Suiza, y Sra. Sabine Zeller, ciudadano de Ormalingen, suiza, residente en Gelterkinden, Suiza, ambos actuando en nombre de Novartis AG, en Basilea, Suiza, ambos como representantes del apoderado, ambos con las firmas adjuntas.

La autenticidad de las firmas fue demostrada bajo comparación.

BASILEA, Suiza, 12 días del mes de Julio de 2007

(Firma) Dr. M Staehelin
Notario de Basilea

Leg.Prot. Nr.: 1170/2007

BASILEA, Suiza, 12 días del mes de Julio de 2007

(Firma) Dr. M Staehelin
Notario de Basilea

Leg.Prot. Nr.: 1173/2007

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAÍS: SUIZA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR: Dr. M. Staehelin
3. EN CALIDAD DE: NOTARIO PÚBLICO OFICIAL
4. CERTIFICADO CON EL SELLO DE: NOTARIO PÚBLICO

CERTIFICÓ

5. EN BASILEA
6. EL 13 DE JULIO DE 2007
7. POR: LA CANCELLERÍA DEL ESTADO DE CANTON DE BASILEA
8. No. 7'852/12'024
9. SELLO: DE LA CANCELLERÍA DE ESTADO CIUDAD DE BASILEA
10. FIRMA: (ILEGIBLE)
Heidi Fischer

702
527

(joint)

Patent Case PR/4 -34135A

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, we

(1) **Charles Edward OWEN**, (2) **Howard George FOX**, and (3) **Christoph WALKER**,

respectively residing at

(1) **Novartis Horsham Research Centre, Wimbleshurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB, Great Britain**,

(2) **Novartis Horsham Research Centre, Wimbleshurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB, Great Britain** and

(3) **Novartis Horsham Research Centre, Wimbleshurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB, Great Britain**,

do hereby sell, assign and transfer to Novartis AG, a company organized under the laws of the Swiss Confederation, of Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, and its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest for all countries of the world except Austria and to Novartis Pharma GmbH, a company organized under the laws of Austria, of Brunner Strasse 59, 1230 Vienna, Austria, and its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest for Austria (Novartis AG and Novartis Pharma GmbH hereinafter referred to collectively as the "**ASSIGNEES**") in and to (1) all of our inventions and discoveries described in the patent application(s) entitled

Combination of Xolair with Immunosuppressive Agent
filed* in the RO/ on

on , 20, and accorded International Patent Application Number PCT , (2) said patent application(s), (3) (3) all national stages of said international patent application, (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the **Great Britain**, patent application filed on **February 4, 2005** and accorded Application Number **0502358.5**, (5) all continuations and divisions of all of said patent applications (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(5) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (6) all patents that are granted on any of said patent applications, (7) all registrations and confirmations of, and importation certificates based on, one or more of said patents and (8) all reissues, renewals and extensions of said patents, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based on said patents (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of **ASSIGNEES**, their designees or in any or all of our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions and all rights of priority in all countries and regions for all of said patent applications under the International Convention for the Protection of Industrial Property, and all other applicable similar international agreements), the same to be held and enjoyed by said **ASSIGNEES**, their successors, assigns and legal representatives, to the full ends of the terms for which all patents therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made.

(joint)

Patent Case PR/4 -34135A

*We hereby authorize **ASSIGNEES** and their representatives to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said patent application when notified thereof.

And we hereby covenant and agree that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEES**, execute and deliver all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, patents, registrations, confirmations, importation certificates, reissues, renewals, extensions, reexamination certificates and supplementary protection certificates in **ASSIGNEES**, their successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of all further documents evidencing this sale, assignment and transfer as may be necessary or desirable for recording the same in the patent office or other intellectual property office, agency or the like of any country or region, that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEES**, execute all additional patent applications, applications for registration and/or confirmation of one or more of said patents, applications for certificates of importation based on one or more of said patents, applications for reissues, renewals and extensions of one or more of said patents and supplemental protection certificates based upon one or more of said patents, and that we will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of **ASSIGNEES**, the successors, assigns or other legal representatives.

Executed this ^{10th Jan} day of, 2006

Charles Edward Owen L.S.
Charles Edward OWEN

ACKNOWLEDGEMENT

State of)
) s.s.:
County of)

On this day of , 20, personally appeared before me to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

(joint)

Page 3

Patent Case PR/4 -34135A

Executed this ^{10th Jan} day of , 2006

Howard George Fox L.S.
Howard George FOX

ACKNOWLEDGEMENT

State of)
) s.s.:
County of)

On this day of , 20, personally appeared before me to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this ^{10th Jan} day of , 2006

Christoph Walker L.S.
Christoph WALKER

ACKNOWLEDGEMENT

State of)
) s.s.:
County of)

On this day of , 20, personally appeared before me to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)



(joint)

Page 4

Patent Case PR/4 -34135A
Notary Public

Attestation

I, the undersigned notary public of Basel, Switzerland, certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Charles Edward Owen**, British citizen, born on December 19 (nineteen), 1966 (nineteen hundred and sixty-six), **Mr. Howard George Fox**, British citizen, born on September 20 (twenty), 1962 (nineteen hundred and sixty-two), and **Mr. Christoph Walker**, citizen of Oberdorf, Switzerland, born on May 9 (nine), 1958 (nineteen hundred and fifty-eight).

The authenticity of the signatures was established by comparison.

Basel, this 23rd (twenty-third) day of December 2005 (two thousand and five).

M. Staehelin, Notar

Dr. M. Staehelin
Notar

Leg.Prot.Nr.: 1189/2005

ACCEPTANCE OF ASSIGNMENT

With reference to the Assignment to **NOVARTIS AG** of an invention entitled "**Combination of Xolair with Immunosuppressiv Agent**" signed by (1) **Charles Edward OWEN**, (2) **Howard George FOX**, and (3) **Christoph WALKER**; this will certify that **NOVARTIS AG** accepts such Assignment.

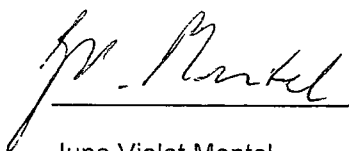
NOVARTIS AG

By :

Name :

Function :

Date:



June Violet Mentel

Admin. Professional IP



Sabine Zeller

Admin. Expert IP

Attestation

I, the undersigned notary public in Basel, Switzerland, certify herewith that the above signatures are the genuine signatures of **Ms. June Violet Mentel**, citizen of Grenchen/SO, Switzerland, residing in Arlesheim, Switzerland, and **Ms. Sabine Zeller**, citizen of Ormalingen, Switzerland, residing in Gelterkinden, Switzerland, both acting for **Novartis AG**, in Basel, Switzerland, both as proxy holders, both with joint signature.

The authenticity of the signatures was established by comparison.

BASEL, this 12th (twelfth) day of July 2007 (twothousandandseven)



M. Staehelin, Notar

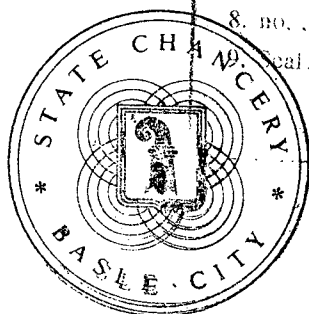
Leg.Prot.Nr.: 1170 /2007

FOR TRUE COPY

BASEL, Switzerland, this 12th (twelfth) day of July 2007 (twothousandandseven).

M. Staehelin, Noter

Leg. Prot. Nr. 1193 /2007



APOSTILLE
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)
This official document

2. is signed by M. Staehelin

3. in his/her function as Noter

4. and certified by the seal of the Oberrichter

Certified **13. Juli 2007**

5. in Basel (Bâle) 6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. 7852/12'024

9. seal/stamp: 10. Signature: Fischer
Heidi Fischer

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 August 2006 (10.08.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/082052 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 39/395 (2006.01) A61P 37/08 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2006/000911

(22) International Filing Date: 2 February 2006 (02.02.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0502358.5 4 February 2005 (04.02.2005) GB

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(71) Applicant (for AT only): **NOVARTIS PHARMA GMBH** [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **OWEN, Charles, Edward** [GB/GB]; Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB (GB). **FOX, Howard, George** [GB/GB]; Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB (GB). **WALKER, Christoph** [CH/GB]; Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB (GB).

(74) Agents: **DE WEERD, Peter** et al.; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: SYNERGISTIC COMBINATION OF XOLAIR/OMALIZUMAB/E25 WITH IMMUNOSUPPRESSIVE AGENT

(57) Abstract: The present invention provides a pharmaceutical composition comprising an Anti-IgE Antibody and at least one further immunosuppressive agent, in which the active ingredients are present in each case in free form or in the form of a pharmaceutically acceptable salt and optionally at least one pharmaceutically acceptable carrier; for simultaneous, separate or sequential use.



WO 2006/082052 A1

11

Combination of Xolair with Immunosuppressiv Agent

Background of the invention

The generally accepted aims in the treatment of allergic disease, are to provide relief from symptoms, improvement of the quality of life and prevention of both acute and chronic complications. Treatment of allergic disease varies with the severity and type of the symptoms. Short-term goals include relieving immediate symptoms, while long-term goals also include avoiding future allergic reactions. In order to achieve the therapeutical goals, it is often necessary to give medication to the patient having allergic disease. For example, corticosteroids such as dexamethasone or prednisone reduce the immune response and may be prescribed to reduce symptoms in allergic disease, antihistamines such as diphenhydramine may provide good relief of mild to moderate symptoms and epinephrine may be used to reduce swelling of the airways and other life-threatening symptoms of allergic disease. Generally, avoidance of the allergen is important for long-term treatment, particularly with allergic reaction to foods or medications. Also, desensitization (immunotherapy) is occasionally recommended if the allergen cannot be avoided. Desensitization includes regular injections of the allergen, given in increasing doses.

For example, in allergic asthma the treatment is aimed at controlling symptoms through medication. A variety of medications for treatment of allergic asthma are available. These medications include antiallergic compounds of various chemical and therapeutical classes, such as, for example, anti-inflammatory substances, leukotriene inhibitors, bronchodilators, cromolyn sodium and amino- or theophylline. Patients with mild asthma, i.e. having infrequent attacks, may use bronchodilators as needed while those with significant asthma, e.g. symptoms occurring more than twice per week, should be treated with anti-inflammatory medications, preferably inhaled corticosteroids, and with inhaled bronchodilators in addition. Acute severe asthma requires a medical evaluation and may require hospitalization, oxygen, and intravenous medications.

However, there generally remains a need to improve the presently available medication in order to better control the symptoms and to ameliorate the underlying disease processes in order to meet the therapeutic challenge of controlling allergic disease.

- 2 -

Summary of the invention

The present invention provides a pharmaceutical composition comprising as active ingredients an Anti-IgE Antibody and at least one agent suppressing immune response. The active ingredients are present in each case in free form or in the form of a pharmaceutically acceptable salt and optionally at least one pharmaceutically acceptable carrier; for simultaneous, separate or sequential use.

Also provided is a method for the prevention, delay of progression or treatment of allergic disease comprising administering to a warm-blooded animal a therapeutically effective amount of the composition of the invention.

In another aspect of the invention there is provided the use of the composition of the invention in medicine.

Furthermore, the use of a composition according to the invention for the manufacture of a medicament for the treatment of a warm-blooded animal having allergic disease is provided.

In another aspect, there is provided a kit comprising as active agent a composition according to this invention together with instructions for simultaneous, separate or sequential use thereof in the prevention, delay of progression or treatment of allergic disease.

Detailed description of the invention

The present invention relates to a combination, such as a combined preparation or pharmaceutical composition, respectively, which comprises an Anti-IgE Antibody and at least one immunosuppressive agent, in which the active ingredients are present in each case in free form or in the form of a pharmaceutically acceptable salt and optionally at least one pharmaceutically acceptable carrier; for simultaneous, separate or sequential use, especially in the prevention, delay of progression or treatment of allergic disease, especially allergic asthma, seasonal allergic rhinitis, perennial allergic rhinitis, atopic dermatitis, chronic

rhinosinusitis, COPD, food allergy such as e.g. peanut allergy and diseases and conditions associated with allergic disease and diseases and conditions associated with allergic disease.

The anti-IgE antibody and at least one immunosuppressive agent can be dosed independently or by use of different fixed combinations with distinguished amounts of the components. The parts of the kit of parts can then e.g. be administered chronologically staggered, that is at different time points and with equal or different time intervals for any part of the kit of parts. Preferably, the time intervals are chosen such that the effect on the treated disease or condition in the combined use of the parts is larger than the effect which would be obtained by use of only any one of the components. Preferably, there is at least one beneficial effect, e.g. a mutual enhancing of the effect of the active ingredients, additional advantageous effects, less side-effects, a combined therapeutical effect in a non-effective dosage of one or each of the active ingredients, and especially a synergism, e.g. a more than additive effect, between an anti-IgE antibody, respectively, and the at least one further compound as mentioned above.

An "Anti-IgE antibody" within the meaning of the invention may be any antibody directed against an IgE antibody, in particular an antibody directed against the Fc portion of an IgE antibody. Preferably the anti-IgE antibody is a humanized murine antibody or a fully human antibody. Preferably the anti-IgE antibody is a non-anaphylactogenic anti-IgE antibody. Thus, preferably, the IgE antibodies of the instant invention do not result in histamine release from mast cells or basophils.

Preferred anti-IgE antibodies of the invention are the antibodies named Omalizumab (E25), E26, CGP56901, CGP51901, or their fragments and derivatives, as further defined hereinbelow. Most preferably the anti-IgE antibody is Omalizumab, which is also named "E25" or "Xolair®." Another particularly preferred anti-IgE antibody is named "E26" as further defined hereinbelow.

Generally, anti-IgE antibodies are described in the prior art, and in greater detail in the International applications WO 93/04173 and WO 99/01556. In each case where citations of patent applications are given, the subject matter relating to the compounds is hereby incorporated into the present application by reference. For example, WO

14

- 4 -

99/01556 specifically describes Omalizumab, in Figure 12, and in the sequences ID-No. 13-14. Antibody molecules comprising a E26 sequence are described in WO 99/01556 and are selected from the group of F(ab) fragment (Sequence ID Nos. 19-20), sFv fragment (Sequence ID No. 22) and F(ab)₂ fragment (Sequence Nos. 24-25), in accordance to Figures 12-15. Within this invention, the terms E25 and E26 shall be construed accordingly.

Also included in the present invention are the antibodies as specifically described in US patents US6,066,718; US6,072,035 and US5,958,708.

U.S. Patent 5,449,760 generally describes anti-IgE antibodies that bind soluble IgE but not IgE on the surface of B cells or basophils. Antibodies such as these bind to soluble IgE and inhibit IgE activity by, for example, blocking the IgE receptor binding site, by blocking the antigen binding site and/or by simply removing the IgE from circulation. Additional anti-IgE antibodies and IgE-binding fragments derived from the anti-IgE antibodies are described in U.S. Patent 5,656,273. U.S. Patent 5,543,144 describes anti-IgE antibodies that bind soluble IgE and membrane-bound IgE on IgE-expressing B cells but not to IgE bound to basophils. The term "immunosuppressant" or "immunosuppressive agent" within the context of the present application refers to a compound useful to prevent the rejection of transplanted organs (allograft rejection). The "immunosuppressive agent" of the invention may be selected from the group consisting of (1) inhibitor of T-helper cell activation, (2) calcineurin inhibitor, (3) IL-2 antagonist, (4) inhibitor of T-Lymphocyte proliferation, (5) inhibitor of T-Lymphocyte migration.

Currently known immunosuppressants include without limitation a calcineurin inhibitor, e.g. a cyclosporin or an ascomycin, e.g. Cyclosporin A (NEORAL®), ISAtx-247, FK506 (tacrolimus), FK778, ABT-281 or ASM981, a mTOR inhibitor, e.g. rapamycin or a derivative thereof, e.g. Sirolimus (RAPAMUNE®), Everolimus (Certican®), CCI779, ABT578, biolimus-7, biolimus-9, a rapalog, e.g. AP23573, azathioprine, campath 1H, a S1P receptor modulator, e.g. FTY720 or an analogue thereof, an anti IL-8 antibody, mycophenolic acid or a salt thereof, e.g. sodium salt, or a prodrug thereof, e.g. Mycophenolate Mofetil (CELLCEPT®), OKT3 (ORTHOCLONE OKT3®), Prednisone, ATGAM®, THYMOGLOBULIN®, Brequinar Sodium, OKT4, T10B9.A-3A, 33B3.1, 15-deoxyspergualin, tresperimus, Leflunomide ARAVA®, CTLA1-Ig, anti-CD25, anti-IL2R, Basiliximab (SIMULECT®), Daclizumab (ZENAPAX®), mizorbine, , methotrexate, dexamethasone,

ISAtx-247, SDZ ASM 981 (pimecrolimus, Elidel®), CTLA4Ig (Abatacept), LEA29Y, LFA3Ig, hu5C8, etanercept (sold as Enbrel® by Immunex), adalimumab (Humira®), infliximab (Remicade®), an anti-LFA-1 antibody, natalizumab (Antegren®), UO126, , B7RP-1-fc, hul 124, BTI-322, allotrap-HLA-B270, Enlimomab, ABX-CBL, antithymocyte immunoglobulin, , Medi-500, Medi-507, Alefacept and efalizumab.

In one aspect the present invention provides a pharmaceutical composition comprising Xolair® and at least one immunosuppressive agent. The immunosuppressive agent is preferably selected from the group consisting of a calcineurin inhibitor, e.g. a cyclosporin or an ascomycin, e.g. Cyclosporin A (NEORAL®), ISAtx-247, FK506 (tacrolimus), FK778, ABT-281 or ASM981, a mTOR inhibitor, e.g. rapamycin or a derivative thereof, e.g. Sirolimus (RAPAMUNE®), Everolimus (Certican®), CCI779, ABT578, biolimus-7, biolimus-9, a rapalog, e.g. AP23573, azathioprine, campath 1H, a S1P receptor modulator, e.g. FTY720 or an analogue thereof, an anti IL-8 antibody, mycophenolic acid or a salt thereof, e.g. sodium salt, or a prodrug thereof, e.g. Mycophenolate Mofetil (CELLCEPT®), OKT3 (ORTHOCLONE OKT3®), Prednisone, ATGAM®, THYMOGLOBULIN®, Brequinar Sodium, OKT4, T10B9.A-3A, 33B3.1, 15-deoxyspergualin, tresperimus, Leflunomide ARAVA®, CTLA1-Ig, anti-CD25, anti-IL2R, Basiliximab (SIMULECT®), Daclizumab (ZENAPAX®), mizorbine, , methotrexate, dexamethasone, ISAtx-247, SDZ ASM 981 (pimecrolimus, Elidel®), CTLA4Ig (Abatacept), LEA29Y, LFA3Ig, hu5C8, etanercept (sold as Enbrel® by Immunex), adalimumab (Humira®), infliximab (Remicade®), an anti-LFA-1 antibody, natalizumab (Antegren®), UO126, , B7RP-1-fc, hul 124, BTI-322, allotrap-HLA-B270, Enlimomab, ABX-CBL, antithymocyte immunoglobulin, , Medi-500, Medi-507, Alefacept and efalizumab.

In a preferred embodiment, the present invention provides a pharmaceutical composition comprising Xolair® and at least one immunosuppressant antibody, preferably selected from the group consisting of an anti-IL2R antibody, an anti-CD25 antibody, basiliximab, daclizumab, an anti IL-8 antibody, adalimumab, infliximab, hu5C8, OKT3, OKT4, anti-TACac, T10B9.A-3A, 33B3.1, hul 124, BTI-322, allotrap-HLA-B270, Enlimomab, ABX-CBL, antithymocyte immunoglobulin, Medi-500, Medi-507, Alefacept and efalizumab. In a particularly preferred embodiment, the immunosuppressant is anti-IL2R antibody, e.g. basiliximab or daclizumab.

16

- 6 -

In another preferred embodiment, the immunosuppressant is a calcineurininhibitor, preferably selected from the group consisting of cyclosporin A, FK506 or pimecrolimus.

In yet another preferred embodiment, the immunosuppressant inhibits T-cell activation by blocking the IL-2 receptor such as e.g. an anti-IL2R antibody, an anti-CD25 antibody, basiliximab or daclizumab. T-cell activation and cytokine secretion appear to play central roles in the generation and potentiation of airway inflammation in chronic asthma. Patients with severe steroid-resistant asthma have been found to have significantly higher proportions of IL-2 receptor-positive activated T cells and elevated IL-2 levels in cultures of peripheral blood leukocytes. Targeting IL-2 receptors expressed on activated T cells inhibits the cascade of immune events that leads to airway inflammation and destruction in asthma. In accordance with the present invention, it has now been found that a combination of an anti-IgE antibody with an IL-2R dependent inhibitor T-cell activation is particularly effective in the treatment or prevention of allergic responses.

Conventional corticosteroid treatment has positive therapeutic benefit primarily by effecting T helper 2 cell responses, but has little impact the IgE pathway. A combination of an effective T cell inhibitor, such as an anti-CD25 antibody, with Xolair has, in accordance with the present invention, added therapeutic benefit. The combination in accordance with the present invention also provides therapeutic benefit by allowing treatment of both adaptive and humoral immune response concomitantly. Furthermore, in accordance with one embodiment of the present invention, immunosuppressive agents are therapeutically beneficial at sub-toxic doses when dosed in combination with Xolair.

In a preferred embodiment, the immunosuppressant inhibits the T-cell activation by at least 10%, 20%, 50%, 80%, 90%, 95% or 99%. Inhibition of T-cell activation can be measured by a suitable assay using e.g. an assay for T-cell activation wherein purified T-cells are stimulated with an activator (e.g. a monoclonal antibody or a cytokine) and proliferation is measured in the presence and in the absence of the T-cell inhibitor (see e.g. Anderson et al., Nature Medicine, 2000, 6: 211-214; Staffler et al., The Journal of Immunology, 2003, 171: 1707-1714).

An IL-2R antagonist is an agent that binds to the IL-2R (Interleukin 2 Receptor) on activated T- lymphocytes and inhibits the activity of the receptor. IL-2R antagonists include agents

17

- 7 -

that bind specifically to the alpha chain (or CD25) of the human IL-2R, such as daclizumab, basiliximab, BT563, and 7G8 (collectively known as anti-CD25 antibodies), or agents that bind to other subunits, such as Mig beta-2, which binds to the beta chain of human IL-2R.

In specific embodiments the IL-2R antagonist is an anti-CD25 antibody. In some cases, the anti-CD25 agent is daclizumab (Zenapax®). Daclizumab is an immunosuppressive, humanized IgG1 monoclonal antibody produced by recombinant DNA technology that binds specifically to the alpha subunit (p55 alpha, CD25, or Tac subunit) of the human high-affinity interleukin-2 (IL-2) receptor that is expressed on the surface of activated lymphocytes. Daclizumab is a composite of human (90%) and murine (10%) antibody sequences. The human sequences were derived from the constant domains of human IgG1 and the variable framework regions of the Eu myeloma antibody. The murine sequences were derived from the complementarily-determining regions of a murine anti-Tac antibody. The molecular weight predicted from DNA sequencing is 144 kilodaltons.

In other embodiments the anti-CD25 agent is basiliximab (Simulect®). Simulect is a chimeric (murine/human) monoclonal antibody (IgG 1k), produced by recombinant DNA technology, that functions as an immunosuppressive agent, specifically binding to and blocking the alpha chain of the IL-2R on the surface of activated T-lymphocytes. Basiliximab is a glycoprotein obtained from fermentation of an established mouse myeloma cell line genetically engineered to express plasmids containing the human heavy and light chain constant region genes and mouse heavy and light chain variable region genes encoding the RFT5 antibody that binds selectively to the IL-2R(alpha). Based on the amino acid sequence, the calculated molecular weight of the protein is 144 kilodaltons.

In some examples, the IL-2R antagonist is a combination of anti-CD25 antibodies. For example, daclizumab and basiliximab are administered together as a cocktail, or the agents are alternated in the administration schedule.

The structure of the active agents identified by code nos., generic or trade names may be taken from the actual edition of the standard compendium "The Merck Index" or the "Physician's Desk Reference (PDR)" or from databases, e.g. Patents International (e.g. IMS World Publications). The corresponding content thereof is hereby incorporated by reference. A person skilled in the art is fully enabled to identify the active agents and, based on these

18

- 8 -

references, likewise enabled to manufacture and test the pharmaceutical indications and properties in standard test models, both *in vitro* and *in vivo*.

It will be understood that in the discussion of methods, references to the active ingredients are meant to also include the pharmaceutically acceptable salts. If these active ingredients have, for example, at least one basic center, they can form acid addition salts. Corresponding acid addition salts can also be formed having, if desired, an additionally present basic center. The active ingredients having an acid group (for example COOH) can also form salts with bases. The active ingredient or a pharmaceutically acceptable salt thereof may also be used in form of a hydrate or include other solvents used for crystallization.

The combination which comprises an anti-IgE antibody such as, for example, Omalizumab (Xolair®) and at least one immunosuppressive agent, is present in each case in free form or in the form of a pharmaceutically acceptable salt, if at least one salt-forming group is present, will be referred to hereinafter as a COMBINATION OF THE INVENTION. A preferred combination in accordance with the present invention is Omalizumab with at least one immunosuppressive agent selected from the group consisting of Cyclosporin A (NEORAL®), ISAtx-247, FK778, ABT-281 or ASM981, azathioprine, campath 1H, FTY720 or an analogue thereof, an anti IL-8 antibody, mycophenolic acid or a salt thereof, e.g. Mycophenolate Mofetil (CELLCEPT®), OKT3 (ORTHOCLONE OKT3®), ATGAM®, THYMOGLOBULIN®, Brequinar Sodium, OKT4, T10B9.A-3A, 33B3.1, 15-deoxyspergualin, tresperimus, Leflunomide ARAVA®, CTLA1-Ig, anti-CD25, anti-IL2R, Basiliximab (SIMULECT®), Daclizumab (ZENAPAX®), mizorbine, ISAtx-247, CTLA4Ig (Abatacept), LEA29Y, LFA3Ig, hu5C8, etanercept (sold as Enbrel® by Immunex), adalimumab (Humira®), infliximab (Remicade®), an anti-LFA-1 antibody, natalizumab (Antegren®), UO126, B7RP-1-fc, hul 124, BTI-322, allotrap-HLA-B270, Enlimomab, ABX-CBL, antithymocyte immunoglobulin, Medi-500, Medi-507, Alefacept and efalizumab.

The combinations of the invention are appropriate for prevention of an allergic response as well as treating a pre-existing allergic condition.

The term "treatment" as used herein includes alleviation of one or more symptoms of the disorder, diminishment of the extent of the disorder, stabilization of the disorder, delay or

slowing of disorder progression, amelioration or palliation of the disorder, and partial or total remission.

The terms "warm-blooded animal" or "mammal" include a human being.

The term "prevention" means prophylactic administration of the combination to healthy patients to prevent the outbreak of the diseases and conditions mentioned herein. Moreover, the term "prevention" means prophylactic administration of such combination to patients being in a pre-stage of the allergic disease to be treated.

The term "delay of progression" used herein means administration of the combination to patients being in a pre-stage of the allergic disease to be treated in which patients a pre-form of the corresponding disease is diagnosed.

The term "allergic disease" is to be understood according to its meaning in the art of medicine. In particular, allergic disease within the meaning of the invention includes a disease that is characterized by an allergic and/or atopic immunological reaction to an antigen, which results in allergic and/or atopic symptoms in the patient suffering from allergic disease. The term "allergic disease" in particular includes a disease which is characterized by elevated circulating IgE levels. An allergic disease often is characterized by the generation of antigen-specific IgE and the resultant effects of the IgE antibodies. As is well-known in the art, IgE binds to IgE receptors on mast cells and basophils. Upon later exposure to the antigen recognized by the IgE, the antigen cross-links the IgE on the mast cells and basophils causing degranulation of these cells.

Preferred examples of allergic disease are allergic asthma, seasonal allergic rhinitis, perennial allergic rhinitis, atopic dermatitis, chronic rhinosinusitis, COPD, food allergy such as e.g. peanut allergy.

Thus, in a preferred embodiment, the COMBINATION OF THE INVENTION is used to treat allergic asthma, seasonal allergic rhinitis, perennial allergic rhinitis, atopic dermatitis, chronic rhinosinusitis, COPD, food allergy such as e.g. peanut allergy.



- 10 -

In another preferred embodiment, the COMBINATION OF THE INVENTION is used to treat a combination of allergic diseases, e.g. allergic asthma with seasonal allergic rhinitis or perennial allergic rhinitis, or with atopic dermatitis, or with chronic rhinosinusitis, or with COPD or with food allergy such as e.g. peanut allergy. Other combinations include, but are not limited to, a combination of seasonal allergic rhinitis with perennial allergic rhinitis; seasonal allergic rhinitis or perennial allergic rhinitis with one of the following: atopic dermatitis, chronic rhinosinusitis, COPD, food allergy such as e.g. peanut allergy; atopic dermatitis with chronic rhinosinusitis, or with COPD or with food allergy such as e.g. peanut allergy; chronic rhinosinusitis with COPD, food allergy such as e.g. peanut allergy; COPD with food allergy such as e.g. peanut allergy.

In yet another preferred embodiment, COMBINATION OF THE INVENTION is used to treat or prevent rejection of transplanted organs, prevention of acute renal allograft rejection.

Allergic asthma as a clinical disorder that is characterized by airway inflammation; airway obstruction, which is reversible; and increased sensitivity, referred to as hyperreactivity. Obstruction to airflow is measured by a decrement in forced expired volume in one second (FEV₁) which is obtained by comparison to baseline spirometry. Hyperreactivity of the airways is recognized by decreases in FEV₁ in response to very low levels of histamine or methacholine. Hyperreactivity may be exacerbated by exposure of the airways to allergen. Allergy testing can be helpful in identifying allergens in patients with persistent asthma. Common allergens include pet dander, dust mites, cockroach allergens, molds, and pollens. Common respiratory irritants include tobacco smoke, pollution, and fumes from burning wood or gas.

Allergic rhinitis is a clinical disorder characterized by nasal congestion, rhinorrhea, sneezing, and itching. Severity of these symptoms can vary from year to year, with occasional spontaneous remissions. Therefore, allergic rhinitis is classified by whether symptoms occur during certain seasons (SAR or seasonal allergic rhinitis) or year-round (PAR or perennial allergic rhinitis). The seasonal variety is usually caused by pollens from plants that depend on the wind for cross-pollination, such as grasses, trees, weeds, and mold spores. Serious complications, such as nasal polyps, recurrent sinusitis, recurrent ear infections, and hearing loss, can occur if allergic rhinitis is not treated or is undertreated. Psychosocial effects can

21

- 11 -

include frequent absences from work or school, poor performance, poor appetite, malaise, and chronic fatigue.

Atopic dermatitis is a skin disorder involving hypersensitivity reaction within the skin characterized by inflammation, itching, and scaling. Atopic dermatitis can occur in an infantile or adult form. There is often a family history of asthma, hay fever, eczema, psoriasis, or other allergic diseases or allergy-related disorders. In adults, it is generally a chronic condition. Neurodermatitis is also a form of atopic dermatitis. It is characterized by a self-perpetuating scratch-itch cycle. Although symptoms increase in times of stress, physiological changes in the nerve fibers are also present. A hypersensitivity reaction occurs in the skin, causing chronic inflammation.

Food allergy is an allergic reaction that occurs when the immune system responds defensively to a specific food protein when ingested. In adults, the most common foods to cause allergic reactions include: shellfish such as shrimp, crayfish, lobster, and crab; peanuts, a legume that is one of the chief foods to cause severe anaphylaxis, a sudden drop in blood pressure that can be fatal if not treated quickly; tree nuts such as walnuts; fish; and eggs. In children, the pattern is somewhat different. The most common food allergens that cause problems in children are eggs, milk, and peanuts. Adults usually do not lose their allergies, but children can sometimes outgrow them. Children are more likely to outgrow allergies to milk or soy than allergies to peanuts, fish, or shrimp.

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a general term for several lung diseases that includes chronic bronchitis, emphysema and chronic asthma. COPD adds to the work of the heart, since the amount of oxygen that goes to the blood may be reduced. The two primary causes of COPD are cigarette smoking and alpha1 antitrypsin deficiency. Air pollution and occupational dusts may also contribute to COPD, especially if the person exposed to these substances is a smoker.

22

- 12 -

Chronic rhinosinusitis is a group of disorders characterized by inflammation of the mucosa of the nose and paranasal sinuses lasting for at least 12 consecutive weeks. Factors associated with chronic rhinosinusitis include systemic (i.e., allergic, immunodeficiency, genetic/congenital, mucociliary dysfunction, endocrine, neuromechanism), local (i.e., anatomic, neoplastic, acquired mucociliary dysfunction), and environmental (i.e., microorganisms [viral, bacterial, fungal], noxious chemicals, pollutants, smoke, medications, trauma, surgery).

The nature of allergic disease and related diseases or conditions is multifactorial. Under certain circumstances, drugs with different mechanisms of action may be combined. However, just considering any combination of drugs having different mode of action but acting in the similar field does not necessarily lead to combinations with advantageous effects.

All the more surprising is the finding that the combined administration of a COMBINATION OF THE INVENTION, results in a beneficial, especially a synergistic, therapeutic effect and/or in additional benefits resulting from combined treatment such as a surprising prolongation of efficacy, a broader variety of therapeutic treatment and surprising beneficial effects on diseases and conditions associated with allergic asthma or seasonal allergic rhinitis compared to a monotherapy applying only one of the pharmaceutically active ingredients used in the COMBINATION OF THE INVENTION.

Accordingly, the invention provides a pharmaceutical composition which comprises an anti-IgE antibody such as, for example, Omalizumab and at least one immunosuppressive agent, or the pharmaceutically acceptable salts of such compounds where possible.

Preferably, the immunosuppressive agent is an antibody, in particular an anti-CD25 antibody. The antibodies are particularly suitable to be administered in a fixed combination for parenteral, and, in particular, subcutaneous administration.



- 13 -

Treatment with Omalizumab, respectively, can commence prior to, subsequent to or concurrent with commencement of treatment with the immunosuppressive agent of the invention.

It will be understood that any statistically significant attenuation in the disease symptoms of allergic disease, such as allergic asthma or seasonal allergic rhinitis pursuant to the treatment of the present invention is within the scope of the invention.

In practical use, the immunosuppressive agent can be combined as the active ingredients in intimate admixture with a pharmaceutical carrier according to conventional pharmaceutical compounding techniques. The carrier may take a wide variety of forms depending on the form of preparation desired for administration, e.g. subcutaneous administration, oral or parenteral (including intravenous). In preparing the compositions for oral or subcutaneous dosage form, any of the usual pharmaceutical media may be employed or carriers, diluents, granulating agents, lubricants, binders, disintegrating agents and the like. In the case of oral solid preparations such as, for example, powders, capsules and tablets, with the solid oral preparations being preferred over the liquid preparations. Because of their ease of administration, tablets and capsules represent the most advantageous oral dosage unit form in which case solid pharmaceutical carriers are obviously employed. The preferred dosage form is either as a liquid, or a reconstituted solution.

Preferred routes of administration are subcutaneous or intravenous. Also preferred are intra-nasal or inhaled delivery of the COMBINATION OF THE INVENTION.

In a particularly preferred embodiment, COMBINATION OF THE INVENTION is formulated as described in WO97/04801.

29

- 14 -

A further aspect of the present invention is the use of a pharmaceutical composition comprising the COMBINATION OF THE INVENTION for the preparation of a medicament for the prevention, delay of progression or treatment of allergic disease, in particular of allergic asthma, seasonal allergic rhinitis, perennial allergic rhinitis, atopic dermatitis, chronic rhinosinusitis, COPD, food allergy such as e.g. peanut allergy or a disease or condition associated with allergic disease.

There is further provided a method of prevention, delay of progression or treatment of and a pharmaceutical composition for the prevention, delay of progression or treatment of allergic disease. The treatment involves administering to a patient in need of such treatment a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutical carrier and a therapeutically effective amount of the COMBINATION OF THE INVENTION.

A further aspect of the present invention is a method of treatment of a warm-blooded animal, especially a human, having allergic disease, in particular allergic asthma, seasonal allergic rhinitis, perennial allergic rhinitis, atopic dermatitis, chronic rhinosinusitis, COPD, food allergy such as e.g. peanut allergy or a disease or condition associated with allergic disease, comprising administering to the animal a COMBINATION OF THE INVENTION in an amount which is jointly therapeutically effective against allergic disease in which the active ingredients can also be present in the form of their pharmaceutically acceptable salts simultaneously or sequentially in any order, separately or in a fixed combination.

In a preferred embodiment of the above aspects, there is provided a method of prevention, delay of progression or treatment of a warm-blooded animal, especially a human, having a combination of allergic disease, e.g. allergic asthma with seasonal allergic rhinitis or perennial allergic rhinitis, or with atopic dermatitis, or with chronic rhinosinusitis, or with COPD or with food allergy such as e.g. peanut allergy. Other combinations include, but are not limited to, a combination of seasonal allergic rhinitis with perennial allergic rhinitis; seasonal allergic rhinitis or perennial allergic rhinitis with

25

- 15 -

one of the following: atopic dermatitis, chronic rhinosinusitis, COPD, food allergy such as e.g. peanut allergy; atopic dermatitis with chronic rhinosinusitis, or with COPD or with food allergy such as e.g. peanut allergy; chronic rhinosinusitis with COPD, food allergy such as e.g. peanut allergy; COPD with food allergy such as e.g. peanut allergy.

In yet another preferred embodiment of the above aspects, there is provided a method of preventing the rejection of transplanted organs, e.g. an acute renal allograft rejection.

The invention relates in particular to a kit or commercial package comprising jointly therapeutically effective amounts of COMBINATION OF THE INVENTION together with instructions for use thereof in the treatment of allergic disease, in allergic asthma, seasonal allergic rhinitis, perennial allergic rhinitis, atopic dermatitis, chronic rhinosinusitis, COPD, food allergy such as e.g. peanut allergy or a disease or condition associated with allergic disease.

The therapeutically effective dosage of each of the active ingredients employed in the combination therapy may vary depending on the particular compound or pharmaceutical composition employed, the mode of administration, the condition being treated, the severity of the condition being treated, the species of the warm-blooded animal, body weight, sex, diet and age. Thus, the dosage regimen utilizing the compounds of the present invention is selected in accordance with a variety of factors including the route of administration and the renal and hepatic function of the patient. A physician, clinician or veterinarian of ordinary skill can readily determine and prescribe the effective amount of the drug required to prevent, counter or arrest the progress of the condition. Optimal precision in achieving concentration of drug within the range that yields efficacy without toxicity requires a regimen based on the kinetics of the drug's availability to target sites. This involves a consideration of the distribution, equilibrium, and elimination of a drug. Hence, the dosage regimen, i.e.

26

- 16 -

dose level and frequency of dosage, of any of the individual components of the COMBINATION OF THE INVENTION as described hereinafter may be adjusted to provide the optimal therapeutic response.

By "co-administration" is meant administration of the components of the compositions of the invention together or at substantially the same time, e.g. within fifteen minutes or less, either in the same vehicle or in separate vehicles, so that upon administration, for example, both compounds are present simultaneously in the gastrointestinal tract. The compounds may be administered as a fixed combination or may be administered in separate dosage forms.

It will be appreciated that the unit content of active ingredient or ingredients contained in an individual dose of each dosage form need not in itself constitute an effective amount since the necessary effective amount can be reached by administration of a plurality of dosage units.

The invention will be more fully understood by reference to the following examples. They should not, however, be construed as limiting the scope of the invention.

Example 1

It can be shown by established test models and especially those test models described herein that the COMBINATION OF THE INVENTION results in a more effective prevention or, preferably, treatment of allergic disease, and in particular allergic asthma, seasonal allergic rhinitis, perennial allergic rhinitis and atopic dermatitis and diseases and conditions associated with allergic disease.

The person skilled in the pertinent art is fully enabled to select a relevant in vitro or animal test model to assess the hereinbefore and hereinafter indicated therapeutic



- 17 -

indications and beneficial effects. Often the person skilled in the pertinent art will conduct a relevant clinical study to assess the hereinbefore and hereinafter indicated therapeutic indications and beneficial effects. For example, the anti-IgE antibody of the composition or combination to be tested may not cross-react with IgE from small mammals, other than primates and man.

Clinical studies

Clinical studies prove, e.g., the synergism of the COMBINATION OF THE INVENTION. The beneficial effects on allergic disease and conditions associated with allergic disease as defined in this application can be determined directly through the results of these studies or by changes in the study designs which are known as such to a person skilled in the art.

The studies are, in particular, suitable to assess the effects of monotherapy with an anti-IgE antibody such as, for example, Omalizumab, and the other active ingredients mentioned herein in comparison to a COMBINATION OF THE INVENTION on for example, exacerbation rates, symptom control, concomitant medication in use or other relevant functional parameters of allergic disease, such as for example the lung function. Measurement of free IgE may also serve as a marker of therapeutical efficacy. The length of the respective study depends on the combination to be tested, in many cases a duration of at least 16 weeks is likely to be needed.

Example for a Clinical double-blind, randomized, parallel-group studies in subjects with allergic asthma to assess efficacy of an an anti-IgE antibody administered together with a combination partner

Subjects with a diagnosis of allergic asthma are chosen for these trials. The effects on the reduction of rescue medication intake (such as antihistamines and corticosteroids) and/or reduction of clinical symptoms are determined in this studies with the control achieved on placebo.



Efficacy parameter scores are mean and median daily symptom scores which are calculated based on the patient's diary assessment of clinical symptoms. Symptoms are categorized into 7 domains (stuffy nose, runny nose, itchy nose, sneezing and itchy eyes, watery eyes, red eyes). Each category can score 0-3 (none-mild-moderate-severe). Daily rescue medication scores are given: 0 for no medication; 1 for topical antihistamines; 2 for systemic antihistamines, 3 for oral or topical corticosteroids. Only maximal score per day is assessed.

The primary outcome variable is the symptom load (mean daily symptom score plus mean daily rescue medication score). Secondary clinical efficacy variables measured are: symptom score (mean of the daily symptom score), rescue medication score (mean of the daily rescue medication score during entire pollen season), proportion of days with rescue and/or concomitant medication use, investigator's global evaluation of treatment tolerability.

Safety assessments include monitoring and recording of all adverse events and serious adverse events, hematological, serum chemistry and urinary laboratory evaluations.

Before starting with the double-blind treatment for 16 - 24 weeks, the subjects are administered for 4 weeks an anti-IgE antibody such as, for example, Omalizumab, matching placebos and a placebo matching the combination partner (period I). The subjects are then separated into four treatment groups for the 16 - 24 weeks double-blind study (period II) as depicted in Table 1. Approximately 50 to 250 subjects are randomized per treatment group. The total study duration including the run-in period for each subject can be, e.g 20 - 28 weeks. Statistical analysis can be carried out by methods known in the art.

Table 1: Treatment groups for the double-blind study

1.) anti-IgE antibody *+ combination partner placebo
2.) anti-IgE antibody placebo* + combination partner

29

- 19 -

3.) anti-IgE antibody *+ combination partner
4.) anti-IgE antibody placebo* + combination partner placebo

* administered subcutaneously

In one clinical study where the anti-IgE antibody is Omalizumab, the following administration and dosage scheme is chosen:

Omalizumab is supplied as a sterile, freeze dried preparation that can be reconstituted to a final Omalizumab concentration of 125 mg/ml. Each 10 ml vial contains 208 mg rhuMAb-E25. Omalizumab must be stored refrigerated at (2°–8°C) until time of administration to the subject, do not freeze. Each vial is reconstituted with 1.3 ml of Sterile Water for Injection (SWI), and the contents are gently swirled for 30 seconds, then left for up to 5 minutes to solubilize. 1.2 ml is then drawn up to deliver 150 mg of rhuMAb-E25. The formulation does not contain a preservative and is to be used for single-dose administration only.

After reconstitution, patients randomized to Omalizumab receive blinded test drug dependent on baseline IgE levels. The corresponding placebo group receive placebo dependent on IgE levels.

Omalizumab is administered using a disposable 25 gauge needle and a disposable plastic tuberculin-type syringe. The injections are administered in the deltoid region on the right arm. Alternately, the injections can be administered in the right thigh if medically significant reasons preclude administration in the deltoid region. The injections are administered subcutaneously.

The dose of Omalizumab which is based on baseline free serum IgE levels, is designed to suppresses free serum IgE to levels below 25 ng/ml. For example, in patients with asthma, Omalizumab 150 – 375mg may be administered subcutaneously every 2 or 4 weeks (Tables 2 and 3).

Table 2: Omalizumab Dosing Schedule / Number of injections per dose (mg)

Dose (mg)	Number of injections	Injection volume (mL)
150	1	1.2
225	2	1.8 (1.2 + 0.6)
300	2	2.4 (1.2 + 1.2)
375	3	3.0 (1.2 + 1.2 + 0.6)

The dose of Omalizumab is based on both the patient's body weight and their total serum IgE level measured before treatment, according to the scheme shown in Table 3.

Table 3: Omalizumab doses, SQ Administration

Baseline IgE (IU/mL)	Milligrams (mg) Per Dose						Frequency of Dosing
	Body weight (kg)						
	20-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-90	
>30-100	150	150	150	150	150	150	Q4wk
>100-200	150	150	300	300	300	300	
>200-300	150	300	300	300	225	225	Q2wk
>300-400	300	300	225	225	225	300	
>400-500	300	225	225	300	300	375	
>500-600	300	225	300	300	375		Not Dosed
>600-700	225	225	300	375			
>700-800	225	300	375				
>800-900	225	300	375				
>900-1000	300	375					
>1000-1100	300	375					
>1100-1200	300						
>1200-1300	375						

The 2-weekly schedule (Q2wk) should be adopted if the dose will present too large a volume of injection for administration at one visit.

Various parameters of the study described above can be modified, e.g. in order to optimize the dosage for special diseases or indications mentioned herein, to cope with tolerability problems during the study or to obtain similar or identical results with less efforts. For example, a different subject population can be involved in such a clinical trial, the term of the placebo run-in period (period I) can be changed, i.e. it can be extended, shortened or deleted; the visit schedule can be extended; the visit instructions can be changed; or one or more of the parameters to be determined during the study mentioned above can be deleted or the determination of additional parameters (see below) can be added.



Additional parameters can be determined in the course of the study, e.g. by additional tests. For example, a peak flow meter, a simple device to measure lung volume, can be used at home daily to check on lung functions. Peak flow values of 50-80% of an individual's personal best indicate a moderate asthma exacerbation, while values below 50% indicate a severe exacerbation.

Results

The combined administration of the COMBINATION OF THE INVENTION results in a beneficial, especially a synergistic, therapeutic effect, especially on allergic disease, and/or in additional benefits, or an improved safety profile, compared to a monotherapy applying only one of the active ingredients used in the COMBINATION OF THE INVENTION. Further benefits are, e.g., that lower doses of the individual drugs to be combined according to the present invention can be used to reduce the dosage, for example, that the dosages need not only often be smaller but are also applied less frequently, or can be used in order to diminish the incidence of side effects.

Furthermore, in a number of combinations as disclosed herein the side-effects observed with one of the active ingredients surprisingly do not accumulate on application of the COMBINATION OF THE INVENTION.

Additionally, the beneficial therapeutic effects, additional benefits and also the surprising beneficial effects are observed especially in patients poorly controlled by monotherapy with one of the components of the COMBINATION OF THE INVENTION.

33

Claims:

1. A pharmaceutical composition comprising as active ingredients an Anti-IgE Antibody and at least one immunosuppressive agent in which the active ingredients are present in each case in free form or in the form of a pharmaceutically acceptable salt and optionally at least one pharmaceutically acceptable carrier; for simultaneous, separate or sequential use.
2. The composition according to claim 1 wherein the Anti-IgE Antibody and the at least one further immunosuppressive agent is comprised in a single pharmaceutical formulation.
3. The composition according to claim 1 wherein the immunosuppressive agent is selected from the group consisting of a Cyclosporin A (NEORAL®), ISAtx-247, FK778, ABT-281 or ASM981, azathioprine, campath 1H, FTY720 or an analogue thereof, an anti IL-8 antibody, mycophenolic acid or a salt thereof, e.g. Mycophenolate Mofetil (CELLCEPT®), OKT3 (ORTHOCLONE OKT3®), ATGAM®, THYMOGLOBULIN®, Brequinar Sodium, OKT4, T10B9.A-3A, 33B3.1, 15-deoxyspergualin, tresperimus, Leflunomide ARAVA®, CTLA1-Ig, anti-CD25, anti-IL2R, Basiliximab (SIMULECT®), Daclizumab (ZENAPAX®), mizorbine, ISAtx-247, CTLA4Ig (Abatacept), LEA29Y, LFA3Ig, hu5C8, etanercept (sold as Enbrel® by Immunex), adalimumab (Humira®), infliximab (Remicade®), an anti-LFA-1 antibody, natalizumab (Antegren®), UO126, B7RP-1-fc, hul 124, BTI-322, allotrap-HLA-B270, Enlimomab, ABX-CBL, antithymocyte immunoglobulin, Medi-500, Medi-507, Alefacept and efalizumab.
4. A composition according to claims 3 wherein immunosuppressive agent is selected from the group consisting of an anti-IL2R antibody, an anti-CD25 antibody, basiliximab, daclizumab, an anti IL-8 antibody, adalimumab, infliximab, hu5C8, OKT3, OKT4, anti-TACac, T10B9.A-3A, 33B3.1, hul 124, BTI-322, allotrap-HLA-

- 24 -

B270, Enlimomab, ABX-CBL, antithymocyte immunoglobulin, ISAtx247, Medi-500, Medi-507, Alefacept and efalizumab.

5. A composition according to claims 1 to 4 wherein immunosuppressive agent inhibits T-cell activation.
6. A composition according to claim 5 wherein the immunosuppressive agent inhibits T-cell activation by at least 10%.
7. Use of the composition according to claim 1 to 6 for the prevention or treatment of allergic disease.
8. The composition according to any one of claims 1 to 6 wherein the Anti-IgE Antibody is Omalizumab.
9. The composition according to claim 8, characterized in that Omalizumab is administered in a concentration dependent on the baseline IgE level of the patient to be treated.
10. The composition according to any one of claims 1 to 9, wherein the Anti-IgE Antibody and the immunosuppressive agent are present in respective amounts which are jointly therapeutically effective against allergic disease.
11. The composition according to claim 10 wherein the Anti-IgE Antibody and the immunosuppressive agent are present in respective amounts which are jointly therapeutically effective against asthma.
12. A method for the prevention, delay of progression or treatment of allergic disease comprising administering to a warm-blooded animal a therapeutically effective amount of a composition according to any one of claims 1 to 11.



13. The use of a composition according to any one of claims 1 to 11 in medicine.

14. The use of a composition according to any one of claims 1 to 11 for the manufacture of a medicament for the treatment of a warm-blooded animal having allergic disease.

15. The use of a composition according to any one of claims 1 to 11 wherein said allergic disease is selected from the group consisting of allergic asthma, seasonal allergic rhinitis, perennial allergic rhinitis, atopic dermatitis, chronic rhinosinusitis, COPD, food allergy such as e.g. peanut allergy and diseases and conditions associated with allergic disease or of a combination of said diseases.

16. The use of a composition according to any one of claims 1 to 11 for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of rejection of transplanted organs or for the prevention of acute renal allograft rejection.

17. A kit comprising as active agent a composition according to any one of claims 1 to 11 together with instructions for simultaneous, separate or sequential use thereof in the prevention, delay of progression or treatment of allergic disease.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/000911

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K39/395 A61P37/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/057249 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS PHARMA GMBH; OWEN, CHARLES, EDWARD; FOX, HOWARD;) 17 July 2003 (2003-07-17) page 2; page 3, first paragraph; page 4, 5th paragraph-page 9, first paragraph; page 12, line 2; example 2; claims	1-15,17
X	US 6 723 833 B1 (LOWMAN HENRY B ET AL) 20 April 2004 (2004-04-20) column 1, line 47-column 2, line 5; column 2, line 61-column 3, line 11; column 12, line 64-column 13, line 44; column 15, lines 18-29; column 28, line 36-column 43, line 41; examples; claims	1-15,17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 April 2006

Date of mailing of the international search report

21. 06. 2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Renggli, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2006/000911

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-15, 17

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-15,17

An anti-IgE antibody and at least one immunosuppressive agent for treating allergy

2. claim: 16

An anti-IgE antibody and at least one immunosuppressive agent for treating or preventing the rejection of transplanted organs or for the prevention of acute renal allograft rejection

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/000911

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03057249	A	17-07-2003	AU 2003210153 A1
			BR 0306732 A
			CA 2472151 A1
			CN 1612751 A
			EP 1465662 A1
			JP 2005514414 T
			US 2005042215 A1
US 6723833	B1	20-04-2004	US 6172213 B1
			09-01-2001

COMBINACIÓN SINÉRGICA DE XOLAIR/OMALIZUMAB/E25 CON
AGENTE INMUNOSUPRESOR

Antecedentes de la Invención

5 Los objetivos generalmente aceptados en el tratamiento de
enfermedades alérgicas, son proporcionar un alivio de los síntomas,
mejorar la calidad de vida, y prevenir las complicaciones, tanto
agudas como crónicas. El tratamiento de enfermedades alérgicas
varía con la severidad y el tipo de los síntomas. Las metas a corto
10 plazo incluyen aliviar los síntomas inmediatos, mientras que las
metas a largo plazo también incluyen evitar reacciones alérgicas
futuras. Con el objeto de alcanzar las metas terapéuticas, con
frecuencia es necesario dar medicación al paciente que tenga una
enfermedad alérgica. Por ejemplo, los corticosteroides, tales como
15 dexametasona o prednisona, reducen la respuesta inmune, y se
pueden prescribir para reducir los síntomas en la enfermedad
alérgica; las antihistaminas, tales como difenhidramina, pueden
proporcionar un buen alivio de los síntomas leves a moderados, y se
puede utilizar la epinefrina para reducir el hinchamiento de las vías
20 respiratorias y otros síntomas amenazantes de la vida de la
enfermedad alérgica. En general, es importante evitar el alergeno
para el tratamiento a largo plazo, en particular con reacción alérgica
a alimentos o medicamentos. También, ocasionalmente se
recomienda la desensibilización (inmunoterapia) si no se puede
25 evitar el alergeno. La desensibilización incluye inyecciones regulares

del alérgeno, dadas en dosis crecientes.

Por ejemplo, en el asma alérgico, el tratamiento tiene como objetivo controlar los síntomas mediante medicación. Hay una variedad de medicamentos disponibles para el tratamiento de asma alérgico. Estos medicamentos incluyen compuestos anti-alérgicos de diferentes clases químicas y terapéutica, tales como, por ejemplo, sustancias anti-inflamatorias, inhibidores de leucotrienos, broncodilatadores, cromolín-sodio y amino- o teo-filina. Los pacientes con asma leve, es decir, que tienen ataques poco frecuentes, pueden utilizar broncodilatadores como sea necesario, mientras que aquéllos con asma significativo, por ejemplo, con síntomas que se presenten más de dos veces por semana, deben ser tratados con medicamentos anti-inflamatorios, de preferencia corticosteroides inhalados, y además con broncodilatadores inhalados. El asma severo agudo requiere de una evaluación médica, y puede requerir hospitalización, oxígeno, y medicamentos intravenosos.

Sin embargo, en general sigue habiendo una necesidad de mejorar la medicación actualmente disponible con el objeto de controlar los síntomas y de aminorar los procesos subyacentes de la enfermedad, con el fin de satisfacer el desafío terapéutico de controlar la enfermedad alérgica.

Breve Descripción de la Invención

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende, como ingredientes activos, un anticuerpo anti-IgE y cuando menos un agente que suprime la

respuesta inmune. Los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente cuando menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; para su uso simultáneo, separado, o en secuencia.

También se proporciona un método para la prevención, demora de progreso, o tratamiento de una enfermedad alérgica, el cual comprende administrar a un animal de sangre caliente, una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición de la invención.

En otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de la composición de la invención en medicina.

Adicionalmente, se proporciona el uso de una composición de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un animal de sangre caliente que tenga una enfermedad alérgica.

En otro aspecto, se proporciona un estuche terapéutico que comprende, como agente activo, una composición de acuerdo con esta invención, junto con instrucciones para su uso simultáneo, separado, o en secuencia, en la prevención, demora de progreso, o tratamiento de una enfermedad alérgica.

Descripción Detallada de la Invención

La presente invención se refiere a una combinación, tal como una preparación combinada o composición farmacéutica, respectivamente, la cual comprende un anticuerpo anti-IgE, y cuando menos un agente inmunosupresor, en donde los ingredientes activos

están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente cuando menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; para su uso simultáneo, separado, o en secuencia, en especial en la prevención, demora de progreso, o tratamiento de una enfermedad alérgica, especialmente asma alérgico, rinitis alérgica de temporada, rinitis alérgica perenne, dermatitis atópica, rinosinusitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, alergia a alimentos, tal como, por ejemplo, alergia al cacahuete, y enfermedades y condiciones asociadas con enfermedades alérgicas.

El anticuerpo anti-IgE y cuando menos un agente inmunosupresor, se pueden dosificar de una manera independiente, o mediante el uso de combinaciones fijas diferentes, con cantidades distinguidas de los componentes. Las partes del estuche de partes se pueden entonces administrar, por ejemplo, cronológicamente escalonadas, es decir, en diferentes puntos del tiempo y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del estuche de partes. De preferencia, los intervalos de tiempo se seleccionan de tal manera que el efecto sobre la enfermedad o condición tratada en el uso combinado de las partes sea mayor que el efecto que se obtendría mediante el uso de solamente cualquiera de los componentes. De preferencia, hay cuando menos un efecto benéfico, por ejemplo, una mejora mutua del efecto de los ingredientes activos, efectos convenientes adicionales, menos efectos secundarios, un efecto terapéutico combinado en una

44

dosificación no efectiva de uno o cada uno de los ingredientes activos, y en especial un sinergismo, por ejemplo, un efecto más que aditivo, entre un anticuerpo anti-IgE, respectivamente, y el cuando menos un compuesto adicional, como se mencionó anteriormente.

5 Un "anticuerpo anti-IgE", dentro del significado de la invención, puede ser cualquier anticuerpo dirigido contra un anticuerpo de IgE, en particular un anticuerpo dirigido contra la porción Fc de un anticuerpo IgE. De preferencia, el anticuerpo anti-IgE es un anticuerpo de murino humanizado o un anticuerpo completamente
10 humano. De una manera preferible, el anticuerpo anti-IgE es un anticuerpo anti-IgE no anafilactogénico. Por consiguiente, de preferencia, los anticuerpos de IgE de la presente invención no dan como resultado la liberación de histamina a partir de los mastocitos o de los basófilos.

15 Los anticuerpos anti-IgE de la invención son los anticuerpos denominados como Omalizumab (E25), E26, CGP56901, CGP51901, o sus fragmentos y derivados, como se definen adicionalmente más adelante en la presente. De una manera más preferible, el anticuerpo anti-IgE es Omalizumab, el cual también se denomina como "E25" o
20 "Xolair®". Otro anticuerpo anti-IgE particularmente preferido se denomina como "E26", como se define adicionalmente más adelante en la presente.

 En general, los anticuerpos anti-IgE se describen en la técnica anterior, y con mayor detalle en las Solicitudes Internacionales
25 Números WO 93/04173 y WO 99/01556. En cada caso en donde se

den citas de solicitudes de patente, el asunto objeto relacionado con los compuestos se incorpora a la presente solicitud por referencia. Por ejemplo, la Publicación Internacional Número WO 99/01556 describe de una manera específica el Omalizumab, en la Figura 12, y en las secuencias con números de identificación 13-14. Las moléculas de anticuerpo que comprenden una secuencia E26 se describen en la Publicación Internacional Número WO 99/01556, y se seleccionan a partir del grupo de fragmento F(ab) (Secuencias con Números de Identificación 19-20), fragmento sFv (Secuencia con Número de Identificación 22), y fragmento F(ab)'₂ (Secuencias con Números de Identificación 24-25), de acuerdo con las Figuras 12 a 15. Dentro de esta invención, los términos E25 y E26 se interpretarán de conformidad con lo mismo.

En la presente invención también se incluyen los anticuerpos específicamente descritos en las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números US6,066,718; US6,072,035, y US5,958,708.

La Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,449,760 describe en general anticuerpos anti-IgE que se enlazan con la IgE soluble, pero no con la IgE que está sobre la superficie de las células-B o los basófilos. Los anticuerpos como éstos se enlazan con la IgE soluble e inhiben la actividad de la IgE, por ejemplo, mediante el bloqueo del sitio de enlace del receptor de IgE, mediante el bloqueo del sitio de enlace de antígeno, y/o simplemente removiendo la IgE de la circulación. Se describen anticuerpos anti-IgE y fragmentos de enlace de IgE derivados a partir de los

anticuerpos anti-IgE adicionales en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,656,273. La Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,543,144 describe anticuerpos anti-IgE que se enlazan con la IgE soluble y con la IgE enlazada a membrana que se encuentra sobre las células-B que expresan IgE, pero no con la IgE enlazada a los basófilos. El término "inmunosupresor" o "agente inmunosupresor", dentro del contexto de la presente solicitud, se refiere a un compuesto útil par aprevenir el rechazo de órganos trasplantados (rechazo de aloinjerto). El "agente inmunosupresor" de la invención se puede seleccionar a partir del grupo que consiste en: (1) inhibidor de la activación de células auxiliares-T, (2) inhibidor de calcineurina, (3) antagonista de IL-2, (4) inhibidor de la proliferación de los linfocitos-T, (5) inhibidor de la migración de los linfocitos-T.

Los inmunosupresores actualmente conocidos incluyen, sin limitación, un inhibidor de calcineurina, por ejemplo una ciclosporina o una ascomicina, por ejemplo Ciclosporina A (NEORAL®), ISAtx-247, FK506 (tacrolimus), FK778, ABT-281 ó ASM981; un inhibidor de mTOR, por ejemplo rapamicina o un derivado de la misma, por ejemplo Sirolimus (RAPAMUNE®), Everolimus (Certican®), CCI779, ABT578, biolimus-7, biolimus-9; un rapálogo, por ejemplo AP23573, azatioprina, campath 1H, un modulador del receptor de S1P, por ejemplo FTY720 o un análogo del mismo, un anticuerpo anti-IL-8, ácido micofenólico o una sal del mismo, por ejemplo la sal sódica, o un profármaco del mismo, por ejemplo Micofenolato-Mofetil

47

(CELLCEPT®), OKT3 (ORTHOCLONE OKT3®), Prednisona, ATGAM®, THYMOGLOBULIN®, Brequinar-Sodio, OKT4, T10B9.A-3A, 33B3.1, 15-desoxiespergualina, tresperimus, Leflunomida ARAVA®, CTLA1-Ig, anti-CD25, anti-IL2R, Basiliximab (SIMULECT®),
5 Daclizumab (ZENAPAX®), mizorbina, metotrexato, dexametasona, ISAtx-247, SDZ ASM 981 (pimecrolimus, Elidel®), CTLA4Ig (Abatacept), LEA29Y, LFA3Ig, hu5C8, etanercept (vendido como Enbrel® por Immunex), adalimumab (Humira®), infliximab (Remicade®), un anticuerpo anti-LFA-1, natalizumab (Antegren®),
10 UO126, B7RP-1-fc, hul 124, BTI-322, allotrap-HLA-B270, Enlimomab, ABX-CBL, inmunoglobulina anti-timocitos, Medi-500, Medi-507, Alefacept, y efalizumab.

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende Xolair® y cuando menos
15 un agente inmunosupresor. El agente inmuno-supresor se selecciona de preferencia a partir del grupo que consiste en un inhibidor de calcineurina, por ejemplo una ciclosporina o una ascomicina, por ejemplo Ciclosporina A (NEORAL®), ISAtx-247, FK506 (tacrolimus), FK778, ABT-281 ó ASM981; un inhibidor de mTOR, por ejemplo
20 rapamicina o un derivado de la misma, por ejemplo Sirolimus (RAPAMUNE®), Everolimus (Certican®), CCI779, ABT578, biolimus-7, biolimus-9; un rapálogo, por ejemplo AP23573, azatioprina, campath 1H, un modulador del receptor de S1P, por ejemplo FTY720 o un análogo del mismo, un anticuerpo anti-IL-8, ácido micofenólico
25 o una sal del mismo, por ejemplo la sal sódica, o un profármaco del

20

mismo, por ejemplo Micofenolato-Mofetil (CELLCEPT®), OKT3 (ORTHOCLONE OKT3®), Prednisona, ATGAM®, THYMOGLOBULIN®, Brequinar-Sodio, OKT4, T10B9.A-3A, 33B3.1, 15-desoxiespergualina, tresperimus, Leflunomida ARAVA®, CTLA1-Ig, anti-CD25, anti-IL2R, Basiliximab (SIMULECT®), Daclizumab (ZENAPAX®), mizorbina, metotrexato, dexametasona, ISAtx-247, SDZ ASM 981 (pimecrolimus, Elidel®), CTLA4Ig (Abatacept), LEA29Y, LFA3Ig, hu5C8, etanercept (vendido como Enbrel® por Immunex), adalimumab (Humira®), infliximab (Remicade®), un anticuerpo anti-LFA-1, natalizumab (Antegren®), UO126, B7RP-1-fc, hul 124, BTI-322, allotrap-HLA-B270, Enlimomab, ABX-CBL, inmunoglobulina anti-timocitos, Medi-500, Medi-507, Alefacept, y efalizumab.

En una modalidad preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende Xolair® y cuando menos un anticuerpo inmunosupresor, de preferencia seleccionado a partir del grupo que consiste en un anticuerpo anti-IL2R, un anticuerpo anti-CD25, basiliximab, daclizumab, un anticuerpo anti-IL-8, adalimumab, infliximab, hu5C8, OKT3, OKT4, anti-TACac, T10B9.A-3A, 33B3.1, hul 124, BTI-322, allotrap-HLA-B270, Enlimomab, ABX-CBL, inmunoglobulina anti-timocitos, Medi-500, Medi-507, Alefacept, y efalizumab. En una modalidad particularmente preferida, el inmunosupresor es un anticuerpo anti-IL2R, por ejemplo basiliximab o daclizumab.

En otra modalidad preferida, el inmunosupresor es un inhibidor

de calcineurina, de preferencia seleccionado a partir del grupo que consiste en ciclosporina A, FK506, o pimecrolimus.

En todavía otra modalidad preferida, el inmuno-supresor inhibe la activación de las células-T mediante el bloqueo del receptor de IL-2, tal como, por ejemplo, un anticuerpo anti-IL2R, un anticuerpo anti-CD25, basiliximab o daclizumab. La activación de las células-T y la secreción de citoquina parecen tener papeles centrales en la generación y potenciación de la inflamación de las vías respiratorias en el asma crónico. Se ha encontrado que los pacientes con asma severo resistente a esteroides, tienen proporciones significativamente más altas de células-T activadas positivas para el receptor de IL-2, y niveles de IL-2 elevados en los cultivos de leucocitos de sangre periférica. La dirección de los receptores de IL-2 expresados sobre las células-T activadas, inhibe la cascada de eventos inmunes que conduce a la inflamación y destrucción de las vías respiratorias en el asma. De conformidad con la presente invención, ahora se ha encontrado que una combinación de un anticuerpo anti-IgE con un inhibidor de la activación de las células-T dependiente de IL-2R, es particularmente efectiva en el tratamiento o en la prevención de las respuestas alérgicas.

El tratamiento convencional con corticosteroides tiene un beneficio terapéutico positivo, primordialmente al afectar las respuestas de las células auxiliares-T 2, pero tiene poco impacto sobre la senda de IgE. Una combinación de un inhibidor de células-T efectivo, tal como un anticuerpo anti-CD25, con Xolair, de acuerdo

con la presente invención, ha agregado un beneficio terapéutico. La combinación de conformidad con la presente invención también proporciona beneficio al permitir el tratamiento de tanto la respuesta de adaptación como inmune humoral de una manera concomitante.

5 Además, de acuerdo con una modalidad de la presente invención, los agentes inmunosupresores son terapéuticamente benéficos en dosis sub-tóxicas cuando se dosifican en combinación con Xolair.

En una modalidad preferida, el inmunosupresor inhibe la activación de las células-T por cuando menos el 10 por ciento, el 20
10 por ciento, el 50 por ciento, el 80 por ciento, el 90 por ciento, el 95 por ciento, o el 99 por ciento. La inhibición o la activación de las células-T se puede medir mediante un ensayo adecuado utilizando, por ejemplo, un ensayo para la activación de células-T, en donde se estimulan las células-T purificadas con un activador (por ejemplo, un
15 anticuerpo monoclonal o una citoquina), y la proliferación se mide en la presencia y en ausencia del inhibidor de células-T (ver, por ejemplo, Anderson y colaboradores, Nature Medicine, 2000, 6: 211-214; Staffler y colaboradores, The Journal of Immunology, 2003, 171: 1707-1714).

20 Un antagonista de IL-2R es un agente que se enlaza con el IL-2R (Receptor de Interleucina 2) sobre los linfocitos-T activados, e inhibe la actividad del receptor. Los antagonistas de IL-2R incluyen a los agentes que se enlazan específicamente a la cadena alfa (ó CD25) del IL-2R humano, tales como daclizumab, basiliximab,
25 BT563, y 7G8 (colectiva-mente conocidos como anticuerpos anti-

CD25), o a los agentes que se enlazan a otras subunidades, tales como Mig beta-2, que se enlaza a la cadena beta del IL-2R humano.

En las modalidades específicas, el antagonista de IL-2R es un anticuerpo anti-CD25. En algunos casos, el agente anti-CD25 es daclizumab (Zenapax®). El daclizumab es un anticuerpo monoclonal de IgG1 humanizado, inmuno-supresor, producido mediante tecnología de ADN recombinante, que se enlaza específicamente a la subunidad alfa (subunidad p55 alfa, CD25, o Tac) del receptor de interleucina-2 (IL-2) humano de alta afinidad que se expresa sobre la superficie de los linfocitos activados. El daclizumab es un compuesto de secuencias de anticuerpo humanas (90 por ciento) y de murino (10 por ciento). Las secuencias humanas se derivaron a partir de los dominios constantes de la IgG1 humana y las regiones de estructura variables del anticuerpo de mieloma Eu. Las secuencias de murino se derivaron a partir de las regiones determinantes de complementariedad de un anticuerpo anti-Tac de murino. El peso molecular predicho a partir de la secuenciación del ADN es de 144 kilodáltones.

En otras modalidades, el agente anti-CD25 es basiliximab (Simulect®). Simulect es un anticuerpo monoclonal quimérico (murino/humano) (IgG 1k), producido mediante tecnología de ADN recombinante, que funciona como un agente inmunosupresor, enlazándose específica-mente a, y bloqueando, la cadena alfa del IL-2R sobre la superficie de los linfocitos-T activados. El basiliximab es una glicoproteína obtenida de la fermentación de una línea celular de



mieloma de ratón establecida genéticamente diseñada para expresar plásmidos que contengan los genes de las regiones constantes humanas de cadena pesada y ligera y los genes de las regiones variables de ratón de cadena pesada y ligera que codifican el anticuerpo RFT5 que se enlaza selectivamente con el IL-2R (alfa). Basándose en la secuencia de aminoácidos, el peso molecular calculado de la proteína es de 144 kilodáltones.

En algunos ejemplos, el antagonista de IL-2R es una combinación de anticuerpos anti-CD25. Por ejemplo, el daclizumab y el basiliximab se administran juntos como un cóctel, o los agentes se alternan en el programa de administración.

La estructura de los agentes activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales, se puede tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de la "Physician's Desk Reference (PDR)", o de las bases de datos, por ejemplo Patents International (por ejemplo, IMS World Publications). El contenido correspondiente de los mismos se incorpora a la presente como referencia. Una persona experta en este campo está absolutamente capacitada para identificar los agentes activos, y, basándose en estas referencias, de la misma manera está capacitada para fabricar y probar las indicaciones y propiedades farmacéuticas en modelos de prueba convencionales, tanto *in vitro* como *in vivo*.

Se entenderá que, en la discusión de los métodos, las referencias a los ingredientes activos también incluyen a las sales

farmacéuticamente aceptables. Si estos ingredientes activos tienen, por ejemplo, cuando menos un centro básico, pueden formar sales de adición de ácido. También se pueden formar las sales de adición de ácido correspondientes teniendo, si se desea, un centro básico adicionalmente presente. Los ingredientes activos que tienen un grupo ácido (por ejemplo, COOH) también pueden formar sales con bases. El ingrediente activo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también se puede utilizar en la forma de un hidrato, o puede incluir otros solventes utilizados para la cristalización.

La combinación que comprende un anticuerpo anti-IgE, tal como, por ejemplo, Omalizumab (Xolair®) y cuando menos un agente inmunosupresor, está presente en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, si está presente cuando menos un grupo formador de sal, será referida posteriormente en la presente como una COMBINACIÓN DE LA INVENCION. Una combinación preferida de conformidad con la presente invención es Omalizumab con cuando menos un agente inmunosupresor seleccionado a partir del grupo que consiste en Ciclosporina A (NEORAL®), ISAtx-247, FK778, ABT-281 ó ASM981, azatioprina, campath 1H, FTY720 o un análogo del mismo, un anticuerpo anti-IL-8, ácido micofenólico o una sal del mismo, por ejemplo Micofenolato-Mofetil (CELLCEPT®), OKT3 (ORTHOCLONE OKT3®), ATGAM®, THYMOGLOBULIN®, Brequinar-Sodio, OKT4, T10B9.A-3A, 33B3.1, 15-desoxiespergualina, tresperimus, Leflunomida ARAVA®, CTLA1-Ig, anti-CD25, anti-IL2R, Basiliximab

(SIMULECT®), Daclizumab (ZENAPAX®), mizorbina, ISAtx-247, CTLA4Ig (Abatacept), LEA29Y, LFA3Ig, hu5C8, etanercept (vendido como Enbrel® por Immunex), adalimumab (Humira®), infliximab (Remicade®), un anticuerpo anti-LFA-1, natalizumab (Antegren®),
5 UO126, B7RP-1-fc, hul 124, BTI-322, allotrap-HLA-B270, Enlimomab, ABX-CBL, inmunoglobulina anti-timocitos, Medi-500, Medi-507, Alefacept, y efalizumab.

Las combinaciones de la invención son apropiadas para la prevención de una respuesta alérgica, así como en el tratamiento de
10 una condición alérgica previamente existente.

El término "tratamiento", como se utiliza en la presente, incluye el alivio de uno o más síntomas del trastorno, la disminución de la extensión del trastorno, la estabilización del trastorno, la demora o el retraso del progreso del trastorno, la aminoración o paliación del
15 trastorno, y la remisión parcial o total.

Los términos "animal de sangre caliente" o "mamífero" incluyen a un ser humano.

El término "prevención" significa la administración profiláctica de la combinación a pacientes sanos para prevenir el brote de las
20 enfermedades y condiciones mencionadas en la presente. Más aún, el término "prevención" significa la administración profiláctica de esta combinación a los pacientes que estén en una etapa previa de la enfermedad alérgica que se vaya a tratar.

El término "demora de progreso" utilizado en la presente,
25 significa la administración de la combinación a los pacientes que

estén en una etapa previa de la enfermedad alérgica que se vaya a tratar, en donde se diagnostique a los pacientes una pre-forma de la enfermedad correspondiente.

El término "enfermedad alérgica" debe entenderse de acuerdo con su significado en el campo de la medicina. En particular, la enfermedad alérgica dentro del significado de la invención, incluye una enfermedad que se caracteriza por una reacción inmunológica alérgica y/o atópica a un antígeno, que da como resultado síntomas alérgicos y/o atópicos en el paciente que sufra de la enfermedad alérgica. El término "enfermedad alérgica" incluye en particular una enfermedad que se caracteriza por niveles elevados de IgE circulante. Una enfermedad alérgica con frecuencia se caracteriza por la generación de IgE específica del antígeno, y los efectos resultantes de los anticuerpos IgE. Como es bien conocido en la técnica, la IgE se enlaza a los receptores de IgE sobre los mastocitos y basófilos. Después de una exposición posterior al antígeno reconocido por la IgE, el antígeno reticula la IgE sobre los mastocitos y basófilos, causando la desgranulación de estas células.

Los ejemplos preferidos de la enfermedad alérgica son asma alérgico, rinitis alérgica de temporada, rinitis alérgica perenne, dermatitis atópica, rinosinusitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, alergia a alimentos, tal como, por ejemplo, alergia al cacahuete.

Por consiguiente, en una modalidad preferida, la COMBINACIÓN DE LA INVENCION se utiliza para tratar asma

alérgico, rinitis alérgica de temporada, rinitis alérgica perenne, dermatitis atópica, rinosinusitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, alergia a alimentos, tal como, por ejemplo, alergia al cacahuate.

5 En otra modalidad preferida, la COMBINACIÓN DE LA INVENCION se utiliza para tratar una combinación de enfermedades alérgicas, por ejemplo asma alérgico con rinitis alérgica de temporada o rinitis alérgica perenne, o con dermatitis atópica, o con rinosinusitis crónica, o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica,
10 o con alergia a alimentos, tal como, por ejemplo, alergia al cacahuate. Otras combinaciones incluyen, pero no se limitan a, una combinación de rinitis alérgica de temporada con rinitis alérgica perenne; rinitis alérgica de temporada o rinitis alérgica perenne con una de las siguientes: dermatitis atópica, rinosinusitis crónica,
15 enfermedad pulmonar obstructiva crónica, alergia a alimentos, tal como, por ejemplo, alergia al cacahuate; dermatitis atópica con rinosinusitis crónica, o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o con alergia a alimentos, tal como, por ejemplo, alergia al cacahuate; rinosinusitis con enfermedad pulmonar obstructiva
20 crónica, y alergia a alimentos, tal como, por ejemplo, alergia al cacahuate; enfermedad pulmonar obstructiva crónica con alergia a alimentos, tal como, por ejemplo, alergia al cacahuate.

 En todavía otra modalidad preferida, la COMBINACIÓN DE LA INVENCION se utiliza para tratar o prevenir el rechazo de órganos
25 trasplantados, y para la prevención de rechazo agudo de aloinjerto

renal.

El asma alérgico como un trastorno clínico, se caracteriza por inflamación de las vías respiratorias; obstrucción de las vías respiratorias, que es reversible; y mayor sensibilidad, referida como hiperreactividad. La obstrucción al flujo de aire se mide por una disminución en el volumen espirado forzado en un segundo (FEV I), que se obtiene mediante una comparación con la espirometría de la línea base. La hiperreactividad de las vías respiratorias es reconocida por reducciones en el volumen espirado forzado en un segundo en respuesta a niveles muy bajos de histamina o metacolina. La hiperreactividad se puede exacerbar por la exposición de las vías respiratorias al alérgeno. La prueba de alergia puede ser útil para identificar los alérgenos en los pacientes con asma persistente. Los alérgenos comunes incluyen caspa de mascotas, ácaros del polvo, alérgenos de cucaracha, mohos, y polen. Los irritantes respiratorios comunes incluyen humo de tabaco, contaminación, y humos de la quema de madera o gas.

La rinitis alérgica es un trastorno clínico caracterizado por congestión nasal, rinorrea, estornudos, y comezón. La severidad de estos síntomas puede variar de año a año, con remisiones espontáneas ocasionales. Por consiguiente, la rinitis alérgica se clasifica por si los síntomas se presentan durante ciertas temporadas (SAR o rinitis alérgica de temporada) o todo el año (PAR o rinitis alérgica perenne). La variedad de temporada normalmente es causada por el polen de plantas que dependen del viento para la

polinización cruzada, tales como pastos, árboles, hierbas, y esporas de moho. Se pueden presentar complicaciones serias, tales como pólipos nasales, sinusitis recurrente, infecciones recurrentes de oído, y pérdida de audición, si no se trata o se trata mal la rinitis alérgica. Los efectos psicosociales pueden incluir ausencias
5 frecuentes al trabajo o a la escuela, pobre desempeño, mal apetito, malestar, y fatiga crónica.

La dermatitis atópica es un trastorno de la piel que involucra reacción de hipersensibilidad dentro de la piel, caracterizada por inflamación, comezón, y descamación. La dermatitis atópica puede
10 presentarse en una forma infantil o adulta. Con frecuencia hay una historia familiar de asma, fiebre de heno, eczema, psoriasis, u otras enfermedades alérgicas o trastornos relacionados con alergias. En los adultos, en general es una condición crónica. La neuro-dermatitis
15 también es una forma de dermatitis atópica. Se caracteriza por un ciclo de comezón-rascarse que se auto-perpetúa. Aunque los síntomas aumentan en tiempos de tensión, también hay cambios fisiológicos presentes en las fibras nerviosas. Se presenta una reacción de hiper-sensibilidad en la piel, causando inflamación
20 crónica.

La alergia a alimentos es una reacción alérgica que se presenta cuando el sistema inmune responde defensiva-mente a una proteína alimenticia específica cuando se ingiere. En los adultos, los alimentos más comunes que causan reacciones alérgicas incluyen:
25 mariscos, tales como camarón, langostino, langosta, y cangrejo;

cacahuates, una legumbre que es uno de los principales alimentos que causan una severa anafilaxis, una caída repentina en la presión sanguínea que puede ser fatal si no se trata rápidamente; nogales, tales como nueces; pescado; y huevos. En los niños, el patrón es un poco diferente. Los alérgenos de alimentos más comunes que causan problemas en los niños son los huevos, leche, y cacahuates. Los adultos normalmente no pierden sus alergias, pero los niños algunas veces pueden deshacerse de ellas. Los niños tienen más probabilidades de deshacerse de sus alergias a la leche o a la soya que de sus alergias a los cacahuates, pescado, o camarón.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) es un término general para varias enfermedades de pulmón, que incluyen bronquitis crónica, enfisema y asma crónico. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica se suma al trabajo del corazón, debido a que se puede reducir la cantidad de oxígeno que va hacia la sangre. Las dos causas primarias de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica son el fumar cigarrillos y la deficiencia en anti-tripsina alfa-1. La contaminación del aire y los polvos ocupacionales también pueden contribuir a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en especial si la persona expuesta a estas sustancias es fumadora.

La rinosinusitis crónica es un grupo de trastornos caracterizados por inflamación de la mucosa de la nariz y de los senos paranasales durante cuando menos 12 semanas consecutivas. Los factores asociados con la rinosinusitis crónica incluyen los

sistémicos (es decir, alérgicos, inmunodeficiencia, genéticos/ congénitos, disfunción muco-ciliar, endocrinos, neuromecanismo), locales (es decir, anatómicos, neoplásticos, disfunción mucociliar adquirida), y medio-ambientales (es decir, microorganismos [virales, bacterianos, fúngicos], productos químicos nocivos, contaminantes, humo, medicamentos, trauma, cirugía).

La naturaleza de la enfermedad alérgica y de las enfermedades y condiciones relacionadas es multifactorial. Bajo ciertas circunstancias, se pueden combinar fármacos con diferentes mecanismos de acción. Sin embargo, el sólo considerar cualquier combinación de fármacos que tengan diferentes modos de acción, pero que actúen en un campo similar, no necesariamente conduce a combinaciones con efectos convenientes.

Lo más sorprendente es el descubrimiento de que la administración combinada de una COMBINACIÓN DE LA INVENCION, da como resultado un efecto terapéutico benéfico, en especial sinérgico, y/o beneficios adicionales resultantes del tratamiento combinado, tales como una prolongación sorprendente de la eficacia, una variedad más amplia de tratamientos terapéuticos, y efectos benéficos sorprendentes sobre las enfermedades y condiciones asociadas con asma alérgico o rinitis alérgica de temporada, comparándose con una monoterapia aplicando solamente uno de los ingredientes farmacéuticamente activos utilizados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCION.

De conformidad con lo anterior, la invención proporciona una

composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-IgE, tal como, por ejemplo, Omalizumab, y cuando menos un agente inmunosupresor, o las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos, cuando sea posible.

5 De preferencia, el agente inmunosupresor es un anticuerpo, en particular un anticuerpo anti-CD25. Los anticuerpos son particularmente adecuados para administrarse en una combinación fija para administración parenteral, y en particular, subcutánea.

10 El tratamiento con Omalizumab, respectivamente, puede comenzar antes de, subsecuentemente a, o concurrentemente con, el comienzo del tratamiento con el agente inmunosupresor de la invención.

15 Se entenderá que cualquier atenuación estadística-mente significativa en los síntomas de la enfermedad alérgica, tal como asma alérgico o rinitis alérgica de temporada, de acuerdo con el tratamiento de la presente invención, está dentro del alcance de la invención.

20 En el uso práctico, el agente inmunosupresor se puede combinar como los ingredientes activos en una mezcla íntima con un vehículo farmacéutico, de acuerdo con las técnicas de composición farmacéutica convencionales. El vehículo puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo administración subcutánea, oral, o parenteral (incluyendo intravenosa). En la preparación de las
25 composiciones para la forma de dosificación oral o subcutánea, se

puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, o vehículos, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes, y similares. En el caso de las preparaciones sólidas orales, tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, y tabletas, prefiriéndose las preparaciones orales sólidas sobre las preparaciones líquidas. Debido a su facilidad de administración, las tabletas y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más conveniente, en cuyo caso, obviamente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. La forma de dosificación preferida es como un líquido, o bien como una solución reconstituida.

Las vías de administración preferidas son subcutánea o intravenosa. También se prefiere el suministro intra-nasal o inhalado de la COMBINACIÓN DE LA INVENCION.

En una modalidad particularmente preferida, la COMBINACIÓN DE LA INVENCION se formula como se describe en la Publicación Internacional Número WO97/04801.

Un aspecto adicional de la presente invención es el uso de una composición farmacéutica que comprende la COMBINACIÓN DE LA INVENCION, para la preparación de un medicamento para la prevención, demora de progreso, o tratamiento de una enfermedad alérgica, en particular asma alérgico, rinitis alérgica de temporada, rinitis alérgica perenne, dermatitis atópica, rinosinusitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, alergia a alimentos, tal como, por ejemplo alergia al cacahuete, o una enfermedad o condición asociada con una enfermedad alérgica.

Además se proporciona un método para la prevención, demora de progreso, o tratamiento de, y una composición farmacéutica para la prevención, demora de progreso, o tratamiento de una enfermedad alérgica. El tratamiento involucra administrar a un paciente que
5 necesite dicho tratamiento, una composición farmacéutica que comprenda un vehículo farmacéutico y una cantidad terapéuticamente efectiva de la COMBINACIÓN DE LA INVENCION.

Un aspecto adicional de la presente invención es un método de tratamiento de un animal de sangre caliente, en especial un ser
10 humano, que tenga una enfermedad alérgica, en particular asma alérgico, rinitis alérgica de temporada, rinitis alérgica perenne, dermatitis atópica, rinosinusitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, alergia a alimentos, tal como, por ejemplo alergia al cacahuate, o una enfermedad o condición asociada con
15 una enfermedad alérgica, el cual comprende administrar al animal una COMBINACIÓN DE LA INVENCION, en una cantidad que sea conjuntamente terapéuticamente efectiva contra la enfermedad alérgica, en donde los ingredientes activos también pueden estar presentes en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables,
20 de una manera simultánea o en secuencia en cualquier orden, por separado, o en una combinación fija.

En una modalidad preferida de los aspectos anteriores, se proporciona un método de prevención, demora de progreso, o tratamiento de un animal de sangre caliente, en especial un ser
25 humano, que tenga una combinación de enfermedad alérgica, por

ejemplo asma alérgico con rinitis alérgica de temporada o rinitis alérgica perenne, o con dermatitis atópica, o con rinosinusitis crónica, o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o con alergia a alimentos, tal como, por ejemplo, alergia al cacahuete.

5 Otras combinaciones incluyen, pero no se limitan a, una combinación de rinitis alérgica de temporada con rinitis alérgica perenne; rinitis alérgica de temporada o rinitis alérgica perenne con una de las siguientes: dermatitis atópica, rinosinusitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, alergia a alimentos, tal como, por ejemplo, alergia al cacahuete; dermatitis atópica con rinosinusitis crónica, o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o con alergia a alimentos, tal como, por ejemplo, alergia al cacahuete; rinosinusitis con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y alergia a alimentos, tal como, por ejemplo, alergia al cacahuete; enfermedad pulmonar obstructiva crónica con alergia a alimentos, tal como, por ejemplo, alergia al cacahuete.

En todavía otra modalidad preferida de los aspectos anteriores, se proporciona un método para prevenir el rechazo de órganos trasplantados, por ejemplo, un rechazo agudo de aloinjerto renal.

20 La invención se refiere en particular a un estuche terapéutico o a un paquete comercial, el cual comprende cantidades conjuntamente terapéuticamente efectivas de la COMBINACIÓN DE LA INVENCION, junto con instrucciones para su uso en el tratamiento de enfermedad alérgica, en asma alérgico, rinitis alérgica de temporada, rinitis alérgica perenne, dermatitis atópica,

25

rinosinusitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, alergia a alimentos, tal como, por ejemplo, alergia al cacahuete, o una enfermedad o condición asociada con una enfermedad alérgica.

La dosificación terapéuticamente efectiva de cada uno de los
5 ingredientes activos empleados en la terapia de combinación puede
variar dependiendo del compuesto o composición farmacéutica
particular empleada, del modo de administración, de la condición que
se esté tratando, de la severidad de la condición que se esté
tratando, de la especie de animal de sangre caliente, del peso
10 corporal, sexo, dieta, y edad. Por consiguiente, el régimen de
dosificación utilizando los compuestos de la presente invención se
selecciona de acuerdo con una variedad de factores, incluyendo la
vía de administración y la función renal y hepática del paciente. Un
médico, clínico, o veterinario con una experiencia ordinaria, puede
15 determinar fácilmente y prescribir la cantidad efectiva del fármaco
requerido para prevenir, contrarrestar, o detener el progreso de la
condición. La precisión óptima para alcanzar la concentración del
fármaco dentro de un intervalo que produzca eficacia sin toxicidad,
requiere de un régimen basado en la cinética de la disponibilidad del
20 fármaco para los sitios objetivos. Esto involucra una consideración
de la distribución, equilibrio, y eliminación de un fármaco. Por
consiguiente, el régimen de dosificación, es decir, el nivel de dosis y
la frecuencia de dosificación, de cualquiera de los componentes
individuales de la COMBINACIÓN DE LA INVENCION, como se
25 describen posteriormente en la presente, se pueden ajustar para

proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

"Co-administración" significa la administración de los componentes de la composiciones de la invención juntos o sustancialmente al mismo tiempo, por ejemplo dentro de quince minutos o menos, ya sea en el mismo vehículo o en vehículos separados, de tal manera que, sobre su administración, por ejemplo, ambos compuestos estén presentes de una manera simultánea en el tracto gastro-intestinal. Los compuestos se pueden administrar como una combinación fija, o se pueden administrar en formas de dosificación separadas.

Se apreciará que el contenido unitario del ingrediente activo o los ingredientes activos contenidos en una dosis individual de cada forma de dosificación, no necesita constituir por sí mismo una cantidad efectiva, debido a que se puede alcanzar la cantidad efectiva necesaria mediante la administración de una pluralidad de unidades de dosificación.

La invención se entenderá más completamente haciendo referencia a los siguientes ejemplos. Sin embargo, no deben interpretarse como limitando el alcance de la invención.

Ejemplo 1

Se puede demostrar, mediante modelos de prueba establecidos, y en especial los modelos de prueba descritos en la presente, que la COMBINACIÓN DE LA INVENCION da como resultado una prevención más efectiva, o de preferencia, un tratamiento de una enfermedad alérgica, y en particular asma

alérgico, rinitis alérgica de temporada, rinitis alérgica perenne, y dermatitis atópica, y en enfermedades y condiciones asociadas con una enfermedad alérgica.

La persona experta en el ámbito pertinente está absolutamente capacitada para seleccionar un modelo de prueba *in vitro* o animal relevante para evaluar las indicaciones terapéuticas y efectos benéficos indicados anteriormente en la presente y más adelante en la presente. Con frecuencia, la persona experta en el ámbito pertinente conducirá un estudio clínico relevante para evaluar las indicaciones terapéuticas y efectos benéficos indicados anteriormente en la presente y más adelante en la presente. Por ejemplo, el anticuerpo anti-IgE de la composición o combinación que se vaya a probar, puede no reaccionar cruzadamente con la IgE de mamíferos pequeños, diferentes de los primates y el hombre.

Estudios Clínicos

Los estudios clínicos prueban, por ejemplo, el sinergismo de la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN. Los efectos benéficos sobre la enfermedad alérgica y las condiciones asociadas con una enfermedad alérgica, como se definen en esta solicitud, se pueden determinar directamente a través de los resultados de estos estudios, o por los cambios en los diseños de estudio, que son conocidos como tales por una persona experta en la materia.

Los estudios son, en particular, adecuados para evaluar los efectos de la monoterapia con un anticuerpo anti-IgE, tal como, por ejemplo, Omalizumab, y los otros ingredientes activos mencionados

en la presente, en comparación con una COMBINACIÓN DE LA INVENCION sobre, por ejemplo, los índices de exacerbación, el control de los síntomas, los medicamentos concomitantes en uso, u otros parámetros funcionales relevantes de enfermedad alérgica, tales como, por ejemplo, la función pulmonar. La medición de la IgE libre también puede servir como un marcador de la eficacia terapéutica. La duración del estudio respectivo depende de la combinación que se vaya a probar, y en muchos casos es probable que se necesite una duración de cuando menos 16 semanas.

Ejemplo para un estudio clínico, doble ciego, de selección aleatoria, y de grupos paralelos, en sujetos con asma alérgico, para evaluar la eficacia de un anticuerpo anti-IgE administrado junto con un componente de combinación asociado.

Para estos ensayos, se seleccionan sujetos con un diagnóstico de asma alérgico. En estos estudios se determinan los efectos sobre la reducción de ingestión de medicamento de rescate (tal como antihistamínicos y corticosteroides) y/o la reducción de los síntomas clínicos con el control alcanzado con placebo.

Los puntajes de parámetros de eficacia son los puntajes de síntomas diarios medios y promedios, los cuales se calculan basándose en la evaluación diaria de los síntomas clínicos del paciente. Los síntomas se categorizan en 7 dominios (nariz tapada, nariz acuosa, nariz con comezón, estornudos y ojos con comezón, ojos acuosos, ojos rojos). Cada categoría puede calificarse de 0 a 3 (ninguno - leve - moderado - severo). Las calificaciones de

medicamento de rescate diarias se dan como sigue: 0 para ningún medicamento; 1 para antihistaminas tópicas; 2 para anti-histaminas sistémicas; 3 para corticosteroides orales o tópicos. Solamente se evalúa el máximo puntaje por día.

5 La variable de resultados primaria es la carga del síntoma (puntaje de síntomas diario promedio más puntaje de medicamento de rescate diario promedio). Las variables de eficacia clínica secundaria medidas son: puntaje de síntomas (promedio del puntaje de síntomas diario), puntaje de medicamento de rescate (promedio
10 del puntaje de medicamento de rescate diario durante toda la temporada de polen), proporción de días con uso de medicamento de rescate y/o concomitante, evaluación global de la tolerabilidad al tratamiento del investigador.

Las evaluaciones de seguridad incluyen el monitoreo y registro
15 de todos los eventos adversos y eventos adversos serios, y evaluaciones de laboratorio de química hematológica de suero y urinarias.

Antes de empezar con el tratamiento doble-ciego durante 16 a 24 semanas, a los sujetos se les administra, durante 4 semanas, un
20 anticuerpo anti-IgE, tal como, por ejemplo, Omalizumab, placebos emparejados, y un placebo que se empareje con el componente asociado de la combinación (período I). Luego se separan los sujetos en cuatro grupos de tratamiento para el estudio doble-ciego de 16 a 24 semanas (período II), como se ilustra en la Tabla 1. Se
25 seleccionan aleatoriamente de aproximadamente 50 a 250 sujetos



por grupo de tratamiento. La duración total del estudio, incluyendo el período de inscripción para cada sujeto puede ser, por ejemplo, de 20 a 28 semanas. El análisis estadístico se puede llevar a cabo mediante métodos conocidos en este campo.

5

Tabla 1: Grupos de tratamiento para el estudio doble-ciego

10

1.) Anticuerpo anti-IgE* + componente de combinación placebo

2.) Anticuerpo anti-IgE placebo* + componente de combinación

3.) Anticuerpo anti-IgE* + componente de combinación

15

4.) Anticuerpo anti-IgE placebo* + componente de combinación placebo

* Se administra subcutáneamente.

20

En un estudio clínico en donde el anticuerpo anti-IgE es Omalizumab, se selecciona el siguiente esquema de administración y dosificación:

25

El Omalizumab se suministra como una preparación estéril, secada por congelación, que se puede reconstituir hasta una concentración final de Omalizumab de 125 mili-gramos/mililitro. Cada frasco de 10 mililitros contiene 208 miligramos de rhuMAb-E25. El

Omalizumab se debe almacenar refrigerado a (2°C-8°C) hasta el momento de su administración al sujeto; no se congele. Cada frasco se reconstituye con 1.3 mililitros de agua estéril para inyecciones (SWI), y el contenido se gira suavemente durante 30 segundos, y luego se deja por hasta 5 minutos para que se solubilice. Entonces se retiran 1.2 mililitros para suministrar 150 miligramos de rhuMAb-E25. La formulación no contiene un conservador, y se debe utilizar solamente para la administración de una sola dosis.

Después de la reconstitución, los pacientes aleatoriamente seleccionados para Omalizumab reciben el fármaco de prueba ciego, dependiendo de los niveles de IgE de la línea base. El grupo de placebo correspondiente recibe placebo, dependiendo de los niveles de IgE.

Omalizumab se administra utilizando una jeringa desechable calibre 25 y una jeringa de tipo tuberculina de plástico desechable. Las inyecciones se administran en la región deltoide del brazo derecho. De una manera alternativa, las inyecciones se pueden administrar en el muslo derecho si hay razones médicamente significativas que precluyan la administración en la región deltoide. Las inyecciones se administran subcutáneamente.

La dosis de Omalizumab, que se basa en los niveles de IgE libre en suero de la línea base, se diseña para suprimir la IgE libre en suero hasta niveles debajo de 25 nanogramos/mililitro. Por ejemplo, en los pacientes con asma, se pueden administrar de 150 a 375 miligramos de Omalizumab subcutáneamente cada 2 ó 4

semanas (Tablas 2 y 3).

Tabla 2: Programa de Dosificación de Omalizumab/Número de inyecciones por dosis (miligramos)

Dosis (mg)	Número de inyecciones	Volumen de inyección (mL)
150	1	1.2
225	2	1.8 (1.2 + 0.6)
300	2	2.4 (1.2 + 1.2)
375	3	3.0 (1.2+1.2+0.6)

La dosis de Omalizumab se basa tanto en el peso corporal del paciente como en su nivel de IgE total en suero medido antes del tratamiento, de acuerdo con el esquema mostrado en la Tabla 3.

Tabla 3: Dosis de Omalizumab, Administración SQ

IgE Línea Base (IU / mL)	Miligramos (mg) por Dosis						Frecuencia de Dosificación
	Peso Corporal (kg)						
	20-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-90	
>30-100	150	150	150	150	150	150	Q4wk

	>100-200	150	150	300	300	300	300	
	>200-300	150	300	300	300	225	225	Q2wk
	>300-400	300	300	225	225	225	300	
5	>400-500	300	225	225	300	300	375	
	>500-600	300	225	300	300	375		No Dosificados
	>600-700	225	225	300	375			
	>700-800	225	300	375				
10	>800-900	225	300	375				
	>900-1000	300	375					
	>1000-1100	300	375					
	>1100-1200	300						
15	>1200-1300	375						

Se debe adoptar el programa cada 2 semanas (Q2wk) si la dosis presentará un volumen demasiado grande de inyección para la administración en una cita.

Se pueden modificar diferentes parámetros del estudio descrito anteriormente, por ejemplo, con el objeto de optimizar la dosificación para enfermedades o indicaciones especiales mencionadas en la presente, con el fin de tratar con los problemas de tolerabilidad durante el estudio, o para obtener resultados similares o idénticos con menos esfuerzos. Por ejemplo, en este ensayo clínico se puede

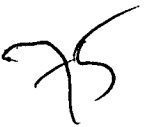
79

involucrar una población diferente de sujetos; se puede cambiar el plazo del período de introducción de placebo (período I), es decir, se puede prolongar, reducir, o suprimir; se puede extender el programa de citas; se pueden cambiar las instrucciones de la cita; o se pueden
5 suprimir uno o más parámetros que se vayan a determinar durante el estudio mencionado anteriormente, o se puede agregar la determinación de parámetros adicionales (ver en seguida).

Se pueden determinar parámetros adicionales en el transcurso del estudio, por ejemplo, mediante pruebas adicionales. Por ejemplo,
10 se puede utilizar en casa diariamente un medidor de flujo pico, un simple dispositivo para medir el volumen pulmonar, con el fin de verificar las funciones pulmonares. Los valores de flujo pico del 50 al 80 por ciento de una persona indican mejor una exacerbación moderada del asma, mientras que los valores debajo del 50 por
15 ciento indican una exacerbación severa.

Resultados

La administración combinada de la COMBINACIÓN DE LA INVENCION da como resultado un efecto terapéutico benéfico, en especial sinérgico, especialmente sobre las enfermedades alérgicas,
20 y/o beneficios adicionales, o un mejor perfil de seguridad, comparándose con una monoterapia aplicando solamente uno de los ingredientes activos utilizados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCION. Otros beneficios son, por ejemplo, que se pueden utilizar dosis más bajas de los fármacos individuales que se vayan a
25 combinar de acuerdo con la presente invención, con el fin de reducir



la dosificación, por ejemplo, que las dosificaciones no solamente necesitan ser con frecuencia más pequeñas, sino que también se aplican con menos frecuencia, o se pueden utilizar con el objeto de disminuir la incidencia de efectos secundarios.

5 Además, en un número de combinaciones, como se dan a conocer en la presente, los efectos secundarios observados con uno de los ingredientes activos sorprendentemente no se acumulan con la aplicación de la COMBINACIÓN DE LA INVENCION.

10 Adicionalmente, se observan efectos terapéuticos benéficos, beneficios adicionales, y también los efectos benéficos sorprendentes, en especial en los pacientes mal controlados por la monoterapia con uno de los componentes de la COMBINACIÓN DE LA INVENCION.

15

20

25

76

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende, como ingredientes activos, un anticuerpo anti-IgE y cuando menos un agente inmunosupresor, en donde los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y opcional-mente cuando menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; para su uso simultáneo, separado, o en secuencia.

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anticuerpo anti-IgE y el cuando menos un agente inmunosupresor adicional, están comprendidos en una sola formulación farmacéutica.

3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente inmunosupresor se selecciona a partir del grupo que consiste en una Ciclosporina A (NEORAL®), ISAtx-247, FK778, ABT-281 ó ASM981; azatioprina, campath 1H, FTY720 o un análogo del mismo, un anticuerpo anti-IL-8, ácido micofenólico o una sal del mismo, por ejemplo Micofenolato-Mofetil (CELLCEPT®), OKT3 (ORTHOCLONE OKT3®), ATGAM®, THYMOGLOBULIN®, Brequinar-Sodio, OKT4, T10B9.A-3A, 33B3.1, 15-desoxi-espergualina, tresperimus, Leflunomida ARAVA®, CTLA1-Ig, anti-CD25, anti-IL2R, Basiliximab (SIMULECT®), Daclizumab (ZENAPAX®), mizorbina, ISAtx-247, CTLA4Ig (Abatacept), LEA29Y, LFA3Ig, hu5C8, etanercept (vendido como Enbrel® por Immunex), adalimumab

76

(Humira®), infliximab (Remicade®), un anticuerpo anti-LFA-1, natalizumab (Antegren®), UO126, B7RP-1-fc, hul 124, BTI-322, allotrap-HLA-B270, Enlimomab, ABX-CBL, inmunoglobulina anti-timocitos, Medi-500, Medi-507, Alefacept, y efalizumab.

5 4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el agente inmunosupresor se selecciona a partir del grupo que consiste en un anticuerpo anti-IL2R, un anticuerpo anti-CD25, basiliximab, daclizumab, un anticuerpo anti-IL-8, adalimumab, infliximab, hu5C8, OKT3, OKT4, anti-TACac, T10B9.A-3A, 33B3.1, hul 124, BTI-322, allotrap-HLA-B270, Enlimomab, ABX-CBL, 10 inmunoglobulina anti-timocitos, ISAtx247, Medi-500, Medi-507, Alefacept, y efalizumab.

 5. Una composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, en donde el agente inmunosupresor inhibe la activación de las 15 células-T.

 6. Una composición de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el agente inmunosupresor inhibe la activación de las células-T por cuando menos el 10 por ciento.

 7. El uso de la composición de acuerdo con las 20 reivindicaciones 1 a 6, para la prevención o el tratamiento de una enfermedad alérgica.

 8. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el anticuerpo anti-IgE es Omalizumab.

 9. La composición de acuerdo con la reivindicación 8, 25

77

caracterizada porque el Omalizumab se administra en una concentración dependiente del nivel de IgE de la línea base del paciente que se vaya a tratar.

5 10. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el anticuerpo anti-IgE y el agente inmunosupresor están presentes en cantidades respectivas que son conjuntamente terapéuticamente efectivas contra las enfermedades alérgicas.

10 11. La composición de acuerdo con la reivindicación 10, en donde al anticuerpo anti-IgE y el agente inmunosupresor están presentes en cantidades respectivas que son conjuntamente terapéuticamente efectivas contra el asma.

15 12. Un método para la prevención, demora de progreso, o tratamiento de enfermedades alérgicas, el cual comprende administrar, a un animal de sangre caliente, una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

13. El uso de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en medicina.

20 14. El uso de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un animal de sangre caliente que tenga una enfermedad alérgica.

25 15. El uso de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la enfermedad alérgica se

selecciona a partir del grupo que consiste en asma alérgico, rinitis alérgica de temporada, rinitis alérgica perenne, dermatitis atópica, rinosinusitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, alergia a alimentos, tal como, por ejemplo, alergia al cacahuate, y enfermedades y condiciones asociadas con enfermedades alérgicas, o una combinación de estas enfermedades.

16. El uso de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de rechazo de órganos trasplantados, o para la prevención de rechazo agudo de aloinjerto renal.

17. Un estuche terapéutico que comprende, como agente activo, una composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 11, junto con instrucciones para su uso simultáneo, separado, o en secuencia, en la prevención, demora de progreso, o tratamiento de enfermedades alérgicas.

5

10

15

20

25



RESUMEN

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-IgE y cuando menos un agente inmunosupresor adicional, en donde los ingredientes
5 activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente cuando menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; para su uso simultáneo, separado, o en secuencia.

* * * * *

80

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-079737- -00000-0000

Fecha: 2007-08-03 16:33:46 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 79



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD

☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Audio M. N. N. C.

Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia