

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 110**

51 Int. Cl.:
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
C07K 16/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06826560 .2**
96 Fecha de presentación: **24.10.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1940465**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.07.2008**

54 Título: **Nuevo uso de anticuerpos anti-IL-1beta**

30 Prioridad:
26.10.2005 US 730435 P
02.12.2005 US 742125 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.10.2012

73 Titular/es:
NOVARTIS AG (100.0%)
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH

72 Inventor/es:
LOWE, PHIL;
GRAM, HERMANN;
JUNG, THOMAS;
WRIGHT, TIMOTHY y
MUNDEL, TREVOR

74 Agente/Representante:
CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 389 110 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Nuevo uso de anticuerpos anti-IL-1beta

Esta divulgación se refiere al un nuevo uso de compuestos que interrumpen el ligando de IL-1 β /receptor de IL-1 (referidos en la presente como "Compuestos de IL- β "); tales como compuestos moleculares pequeños que interrumpen la interacción del ligando de IL-1 β -receptor de IL-1, anticuerpos de IL-1 β , o anticuerpos del receptor de IL-1, por ejemplo moléculas de enlace de IL-1 β descritas en la presente, por ejemplo los anticuerpos dados a conocer en la presente, por ejemplo los compuestos de enlace de IL-1 β , o los compuestos de enlace del receptor de IL-1, y/o a compuestos de ARN que disminuyen los niveles de los ligandos de IL-1 β o de proteína receptora de IL-1, en el tratamiento y/o en la prevención de síndromes autoinflamatorios, por ejemplo artritis reumatoide juvenil o síndrome de artritis reumatoide de adultos, y a métodos para el tratamiento y/o la prevención de síndromes autoinflamatorios, por ejemplo artritis reumatoide juvenil o síndrome de artritis reumatoide de adultos, en mamíferos, en particular en seres humanos.

La interleucina-1 β (IL-1beta o IL-1 β o interleucina-1 β tienen el mismo significado en la presente) es un potente inmunomodulador que media un amplio número de respuestas inmunes e inflamatorias. La producción inapropiada o excesiva de IL-1 β está asociada con la patología de diferentes enfermedades y trastornos, tales como septicemia, choque séptico o endotóxico, alergias, asma, pérdida ósea, isquemia, embolia, artritis reumatoide, y otros trastornos inflamatorios. Se han propuesto anticuerpos para IL-1 β , para utilizarse en el tratamiento de las enfermedades y trastornos mediados por IL-1; véase, por ejemplo, la Publicación Internacional Número WO 95/01997, y la discusión en su introducción, y la Publicación Internacional Número WO 02/16436, cuyo contenido se incorpora como referencia.

De conformidad con la presente divulgación, ahora se ha encontrado, de una manera sorprendente, que los Compuestos de IL-1beta son útiles en la prevención y en el tratamiento de síndromes autoinflamatorios, en pacientes tales como en mamíferos, en particular en seres humanos. Los síndromes autoinflamatorios de acuerdo con la divulgación son, por ejemplo, pero no se limitan a, un grupo de trastornos heredados caracterizados por episodios recurrentes de inflamación que, en contraste con las enfermedades autoinmunes, carecen de autoanticuerpos de alta titulación o de células-T específicas de los antígenos. Adicionalmente, los síndromes autoinflamatorios de acuerdo con la invención muestran una mayor secreción de IL-1beta (pérdida del papel regulador negativo de la pirina, que parece mutada en estas enfermedades), una activación de NF κ B, y una apoptosis de leucocitos deteriorada. Los síndromes autoinflamatorios de acuerdo con la divulgación son los síndromes de Muckle-Wells (MWS), el síndrome autoinflamatorio por resfriado familiar (FCAS), el síndrome inflamatorio de múltiples sistemas de establecimiento neonatal (NOMID), el síndrome neurológico, cutáneo, articular infantil crónico (CINCA), la fiebre del Mediterráneo familiar (FMF), y/o cierta forma de artritis juvenil, tal como artritis juvenil idiopática de establecimiento sistémico (SOIJA), cierta forma de artritis reumatoide juvenil, tal como artritis reumatoide juvenil idiopática de establecimiento sistémico y/o cierta forma de artritis reumatoide de adultos. De preferencia, los Compuestos de IL-1beta son útiles en la prevención y el tratamiento de artritis reumatoide juvenil y de artritis reumatoide de adultos, y/o del síndrome de Muckle-Wells.

La artritis juvenil idiopática de establecimiento sistémico fue tratada previamente con un inhibidor de anti-IL1Ra, anakinra (Pascual y colaboradores, 2005, vol. 201, páginas 1479-1486).

De conformidad con los hallazgos particulares de la presente invención, se proporcionan las siguientes modalidades:

La presente divulgación trata de composiciones y métodos para la prevención y el tratamiento de síndromes autoinflamatorios en mamíferos, incluyendo en seres humanos. De conformidad con lo anterior, los Compuestos de IL-1beta también son útiles para preparar medicinas y medicamentos para el tratamiento de síndromes autoinflamatorios. En un aspecto específico, estas medicinas y medicamentos comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de los Compuestos de IL-1beta con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otra modalidad, la divulgación proporciona el uso de un anticuerpo que se enlaza específicamente con cualquiera de los polipéptidos anteriormente o más adelante descritos, por ejemplo ligando de IL-1 β o receptor de IL-1 β , de preferencia ligando de IL-1 β , en la prevención y/o el tratamiento de artritis reumatoide juvenil o de síndrome de artritis reumatoide de adultos, y/u otros síndromes autoinflamatorios y/o síndrome de Muckle-Wells. Opcionalmente, el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo humanizado, un fragmento de anticuerpo, o un anticuerpo de una sola cadena. En un aspecto, la presente invención trata de un anticuerpo aislado que se enlaza con un ligando de IL-1 β . En otro aspecto, el anticuerpo inhibe o neutraliza la actividad de un ligando de IL-1 β (un anticuerpo antagonista). En otro aspecto, el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal, el cual tiene residuos de región determinante de complementariedad (CDR) humanos o no humanos, y residuos de región de estructura (FR) humanos. El anticuerpo se puede marcar, y se puede inmovilizar sobre un soporte sólido. En un aspecto adicional, el anticuerpo es un fragmento de anticuerpo, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo de una sola cadena, o un

anticuerpo antiidiotípico. En todavía otra modalidad, la presente invención proporciona una composición que comprende un anticuerpo anti-ligando de IL-1 β o anti-receptor de IL-1 β , de preferencia un anticuerpo anti-ligando de IL-1 β , en mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En un aspecto, la composición comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del anticuerpo. De una manera preferible, la composición es estéril. La composición se puede administrar en la forma de una formulación farmacéutica líquida, la cual se puede conservar para alcanzar una estabilidad prolongada al almacenamiento. De una manera alternativa, el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal, un fragmento de anticuerpo, un anticuerpo humanizado, o un anticuerpo de una sola cadena.

En otra modalidad, la divulgación proporciona el uso de Compuestos de IL-1beta, por ejemplo anticuerpo de IL-1beta, que son capaces de interrumpir el ciclo de retroalimentación de IL-1beta positivo in vivo; en la prevención y/o el tratamiento de artritis reumatoide juvenil o artritis reumatoide de adultos y/u otros síndromes autoinflamatorios y/o síndrome de Muckle-Wells. Esta retroalimentación positiva in vivo conduce a una sobreproducción autosostenida de IL-1 β en estos pacientes.

En otra modalidad, la divulgación proporciona el uso de un Compuesto de IL-1beta, por ejemplo un anticuerpo de IL-1beta, en enfermedades con una mutación en el gen MEFV, localizado sobre el cromosoma 16p13, y el cual codifica para la proteína pirina (también conocida como marenostrina). La pirina se expresa en los granulocitos, monocitos, y en los fibroblastos sinoviales. La pirina está involucrada en el procesamiento de IL-1beta.

En una modalidad adicional, la divulgación trata de un artículo de manufactura, el cual comprende: (a) una composición de materia que comprende un anticuerpo anti-ligando de IL-1beta o anti-receptor de IL-1beta, de preferencia un anticuerpo anti-ligando de IL-1 β ; (b) un recipiente que contiene esta composición; y (c) una etiqueta fijada a dicho recipiente, o un prospecto incluido en dicho recipiente, que hace referencia al uso de dicho anticuerpo anti-ligando de IL-1 β o anti-receptor de IL-1 β , de preferencia un anticuerpo anti-ligando de IL-1 β , en el tratamiento de artritis reumatoide juvenil o de artritis reumatoide de adultos y/u otros síndromes autoinflamatorios y/o síndrome de Muckle-Wells. La composición puede comprender una cantidad terapéuticamente efectiva de un anticuerpo anti-ligando de IL-1 β o anti-receptor de IL-1 β , de preferencia anti-ligando de IL-1 β .

En una modalidad adicional más, la divulgación proporciona un método o uso como se define anteriormente, el cual comprende la coadministración de una cantidad terapéuticamente efectiva de Compuestos de IL-1beta en forma libre o en forma de sal, de preferencia en una forma de suministro farmacéuticamente aceptable, tal como intravenosamente o subcutáneamente, y una segunda sustancia de fármaco, siendo esta segunda sustancia de fármaco un compuesto antiinflamatorio en forma libre o en forma de sal.

En una modalidad adicional más, un Compuesto de IL-1beta utilizado de acuerdo con la divulgación es una molécula de enlace de IL-1 β , la cual comprende un sitio de enlace a antígeno que comprende cuando menos un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina (V_H), el cual comprende, en secuencia, las regiones hipervariables CDR1, CDR2, y CDR3, teniendo dicha CDR1 la secuencia de aminoácidos Val-Tyr-Gly-Met-Asn, teniendo dicha CDR2 la secuencia de aminoácidos Ile-Ile-Trp-Tyr-Asp-Gly-Asp-Asn-Gln-Tyr-Tyr-Ala-Asp-Ser-Val-Lys-Gly, y teniendo dicha CDR3 la secuencia de aminoácidos Asp-Leu-Arg-Thr-Gly-Pro; y sus equivalentes directos.

En una modalidad adicional más, un Compuesto de IL-1beta utilizado de acuerdo con la divulgación es una molécula de enlace de IL-1 β , la cual comprende cuando menos un dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina (V_L), el cual comprende, en secuencia, las regiones hipervariables CDR1', CDR2', y CDR3', teniendo dicha CDR1' la secuencia de aminoácidos Arg-Ala-Ser-Gln-Ser-Ile-Gly-Ser-Ser-Leu-His, teniendo dicha CDR2' la secuencia de aminoácidos Ala-Ser-Gln-Ser-Phe-Ser, y teniendo dicha CDR3' la secuencia de aminoácidos His-Gln-Ser-Ser-Ser-Leu-Pro, y sus equivalentes directos.

En una modalidad adicional más, un Compuesto de IL-1beta utilizado de acuerdo con la divulgación es una molécula de enlace de IL-1beta de un solo dominio, que comprende una cadena pesada de inmunoglobulina aislada que comprende un dominio variable de cadena pesada (V_H) como se define anteriormente, por ejemplo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de artritis reumatoide juvenil o de síndrome de artritis reumatoide de adultos y/u otros síndromes autoinflamatorios, de preferencia artritis reumatoide juvenil o síndrome de artritis reumatoide de adultos y/o síndrome de Muckle-Wells.

En una modalidad adicional más, un Compuesto de IL-1beta utilizado de acuerdo con la divulgación es una molécula de enlace de IL-1 β que comprende ambos dominios variables de cadena pesada (V_H) y de cadena ligera (V_L), en donde dicha molécula de enlace de IL-1 β comprende cuando menos un sitio de enlace a antígeno que comprende:

- a) un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina (V_H), el cual comprende, en secuencia, las regiones hipervariables CDR1, CDR2, y CDR3, teniendo dicha CDR1 la secuencia de aminoácidos Val-Tyr-Gly-Met-Asn, teniendo dicha CDR2 la secuencia de aminoácidos Ile-Ile-Trp-Tyr-Asp-Gly-Asp-Asn-Gln-Tyr-Tyr-Ala-Asp-Ser-Val-Lys-Gly, y teniendo dicha CDR3 la secuencia de aminoácidos Asp-Leu-Arg-Thr-Gly-Pro;

y

b) un dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina (V_L), el cual comprende, en secuencia, las regiones hipervariables CDR1', CDR2', y CDR3', teniendo dicha CDR1' la secuencia de aminoácidos Arg-Ala-Ser-Gln-Ser-Ile-Gly-Ser-Ser-Leu-His, teniendo dicha CDR2' la secuencia de aminoácidos Ala-Ser-Gln-Ser-Phe-Ser, y teniendo dicha CDR3' la secuencia de aminoácidos His-Gln-Ser-Ser-Ser-Leu-Pro;

5 y sus equivalentes directos.

A menos que se indique de otra manera, cualquier cadena de polipéptido se describe en la presente por tener una secuencia de aminoácidos empezando en la extremidad N-terminal, y finalizando en la extremidad C-terminal. Cuando el sitio de enlace a antígeno comprende ambos dominios V_H y V_L , éstos se pueden localizar sobre la misma molécula de polipéptido, o de preferencia, cada dominio puede estar sobre una cadena diferente, siendo el dominio V_H parte de una cadena pesada de inmunoglobulina o fragmento de la misma, y siendo el V_L parte de una cadena ligera de inmunoglobulina o fragmento de la misma.

15 "Molécula de enlace de IL-1 β " significa cualquier molécula capaz de enlazarse con el ligando de IL-1 β , ya sea sola o asociada con otras moléculas. La reacción de enlace se puede mostrar mediante métodos convencionales (ensayos cualitativos), incluyendo, por ejemplo, un bioensayo para determinar la inhibición del enlace de IL-1 β con su receptor, o cualquier clase de ensayos de enlace, con referencia a una prueba de control negativo, en donde se utiliza un anticuerpo de una especificidad no relacionada pero del mismo isotipo, por ejemplo un anticuerpo anti-CD25. De una manera conveniente, el enlace de las moléculas de enlace de IL-1 β de la divulgación con IL-1 β se puede demostrar en un ensayo de enlace competitivo.

20 Los ejemplos de las moléculas de enlace de antígeno incluyen los anticuerpos producidos por las células-B o hibridomas, y los anticuerpos quiméricos, injertados con CDR, o humanos, o cualquier fragmento de los mismos, por ejemplo los fragmentos F(ab')₂ y Fab, así como los anticuerpos de una sola cadena o de un solo dominio.

25 Un anticuerpo de una sola cadena consiste en los dominios variables de las cadenas pesada y ligera de un anticuerpo covalentemente enlazado por un enlazador peptídico, usualmente consistente en de 10 a 30 aminoácidos, de preferencia en de 15 a 25 aminoácidos. Por consiguiente, esta estructura no incluye la parte constante de las cadenas pesada y ligera, y se cree que el espaciador peptídico pequeño debe ser menos antigénico que una parte constante entera. "Anticuerpo quimérico" significa un anticuerpo en donde las regiones constantes de las cadenas pesada o ligera, o ambas, son de origen humano, mientras que los dominios variables de ambas cadenas pesada y ligera son de origen no humano (por ejemplo, de murino), o de origen humano pero derivadas a partir de un anticuerpo humano diferente. "Anticuerpo injertado con CDR" significa un anticuerpo en donde las regiones hipervariables (CDRs) se derivan a partir de un anticuerpo donador, tal como un anticuerpo no humano (por ejemplo, de murino), o de un anticuerpo humano diferente, mientras que todas o sustancialmente todas las otras partes de la inmunoglobulina, por ejemplo las regiones constantes y las partes altamente conservadas de los dominios variables, es decir, las regiones de estructura, se derivan a partir de un anticuerpo aceptor, por ejemplo un anticuerpo de origen humano. Sin embargo, un anticuerpo injertado con CDR puede contener unos cuantos aminoácidos de la secuencia donadora en las regiones de estructura, por ejemplo, en las partes de las regiones de estructura adyacentes a las regiones hipervariables. "Anticuerpo humano" significa un anticuerpo en donde las regiones constante y variable de ambas cadenas pesada y ligera son todas de origen humano, o sustancialmente idénticas a las secuencias de origen humano, no necesariamente a partir del mismo anticuerpo, e incluye los anticuerpos producidos por ratones, en donde los genes de la parte variable y constante de inmunoglobulina de murino han sido reemplazados por sus contrapartes humanas, por ejemplo como se describe en términos generales en las Patentes Números EP 0546073 B1, USP 5545806, USP 5569825, USP 5625126, USP 5633425, USP 5661016, USP 5770429, EP 0 438474 B1, y EP 0 463151 B1.

35 40 45 Las moléculas de enlace de IL-1 β particularmente preferidas de la invención son los anticuerpos humanos, en especial el anticuerpo ACZ885, como se describe posteriormente en la presente, en los Ejemplos, y en la Publicación Internacional Número WO 02/16436.

50 Por consiguiente, en los anticuerpos preferidos de la divulgación, los dominios variables de ambas cadenas pesada y ligera son de origen humano, por ejemplo aquéllas del anticuerpo ACZ 885, que se muestran en las SEQ ID NO:1 y SEQ ID NO:2. Los dominios de la región constante de preferencia también comprenden dominios de región constante humanos adecuados, por ejemplo como se describe en "Sequences of Proteins of Immunological Interest", Kabat E. A. y colaboradores, Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, Servicio de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

55 Las regiones hipervariables se pueden asociar con cualquier clase de regiones de estructura, aunque de preferencia son de origen humano. Las regiones de estructura adecuadas se describen en Kabat E. A. y colaboradores, ibid. La estructura de cadena pesada preferida es una estructura de cadena pesada humana, por ejemplo aquélla del anticuerpo ACZ 885, que se muestra en la SEQ ID NO:1. Ésta consiste en secuencia de las regiones FR1, FR2, FR3, y FR4. De una manera similar, la SEQ ID NO:2 muestra la estructura de cadena ligera de ACZ 885 preferida, la

cual consiste, en secuencia, en las regiones FR1', FR2', FR3', y FR4'.

De conformidad con lo anterior, la divulgación también proporciona una molécula de enlace de IL-1 β , la cual comprende cuando menos un sitio de enlace a antígeno que comprende ya sea un primer dominio que tiene una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a la que se muestra en la SEQ ID NO:1, empezando con el aminoácido en la posición 1 y finalizando con el aminoácido en la posición 118, o bien un primer dominio como se describe anteriormente, y un segundo dominio que tiene una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a la que se muestra en la SEQ ID NO:2, empezando con el aminoácido en la posición 1, y finalizando con el aminoácido en la posición 107.

Los anticuerpos monoclonales reproducidos contra una proteína que se encuentra naturalmente en todos los seres humanos típicamente se desarrollan en un sistema no humano, por ejemplo en ratones, y como tales, son típicamente proteínas no humanas. Como una consecuencia directa de esto, un anticuerpo xenogénico, como es producido por un hibridoma, cuando se administra a seres humanos, provoca una respuesta inmune indeseable, la cual es predominantemente mediada por la parte constante de la inmunoglobulina xenogénica. Esto limita claramente el uso de estos anticuerpos, debido a que no se pueden administrar durante un período de tiempo prolongado. Por consiguiente, se prefiere particularmente utilizar anticuerpos de una sola cadena, de un solo dominio, quiméricos, injertados con CDR, o en especial humanos, que no tengan probabilidades de provocar una respuesta alógena sustancial cuando se administren a seres humanos.

En vista de lo anterior, una molécula de enlace de IL-1 β más preferida de la divulgación se selecciona a partir de una anticuerpo anti-IL-1 β humano, el cual comprende cuando menos:

a) una cadena pesada de inmunoglobulina o un fragmento de la misma, que comprende: (i) un dominio variable que comprende, en secuencia, las regiones hipervariables CDR1, CDR2, y CDR3, y (ii) la parte constante o fragmento de la misma de una cadena pesada humana; teniendo dicha CDR1 la secuencia de aminoácidos Val-Tyr-Gly-Met-Asn, teniendo dicha CDR2 la secuencia de aminoácidos Ile-Ile-Trp-Tyr-Asp-Gly-Asp-Asn-Gln-Tyr-Tyr-Ala-Asp-Ser-Val-Lys-Gly, y teniendo dicha CDR3 la secuencia de aminoácidos Asp-Leu-Arg-Thr-Gly-Pro, y

b) una cadena ligera de inmunoglobulina, o fragmento de la misma, que comprende: (i) un dominio variable que comprende, en secuencia, las regiones hipervariables, y opcionalmente también las regiones hipervariables CDR1, CDR2', y CDR3', y (ii) la parte constante o fragmento de la misma de una cadena ligera humana, teniendo dicha CDR1 la secuencia de aminoácidos Arg-Ala-Ser-Gln-Ser-Ile-Gly-Ser-Ser-Leu-His, teniendo dicha CDR2' la secuencia de aminoácidos Ala-Ser-Gln-Ser-Phe-Ser, y teniendo dicha CDR3' la secuencia de aminoácidos His-Gln-Ser-Ser-Ser-Leu-Pro;

y sus equivalentes directos.

De una manera alternativa, una molécula de enlace de IL-1 β de la divulgación se puede seleccionar a partir de una molécula de enlace de una sola cadena, la cual comprende un sitio de enlace a antígeno que comprende:

a) un primer dominio que comprende, en secuencia, las regiones hipervariables CDR1, CDR2, y CDR3, teniendo dicha CDR1 la secuencia de aminoácidos Val-Tyr-Gly-Met-Asn, teniendo dicha CDR2 la secuencia de aminoácidos Ile-Ile-Trp-Tyr-Asp-Gly-Asp-Asn-Gln-Tyr-Tyr-Ala-Asp-Ser-Val-Lys-Gly, y teniendo dicha CDR3 la secuencia de aminoácidos Asp-Leu-Arg-Thr-Gly-Pro,

b) un segundo dominio que comprende las regiones hipervariables CDR1', CDR2', y CDR3', teniendo dicha CDR1' la secuencia de aminoácidos Arg-Ala-Ser-Gln-Ser-Ile-Gly-Ser-Ser-Leu-His, teniendo dicha CDR2' la secuencia de aminoácidos Ala-Ser-Gln-Ser-Phe-Ser, y teniendo dicha CDR3' la secuencia de aminoácidos His-Gln-Ser-Ser-Ser-Leu-Pro, y

c) un enlazador peptídico que se enlaza ya sea con la extremidad N-terminal del primer dominio y con la extremidad C-terminal del segundo dominio, o bien con la extremidad C-terminal del primer dominio y con la extremidad N-terminal del segundo dominio;

y sus equivalentes directos.

Como es bien conocido, los cambios menores en secuencia de aminoácidos, tales supresión, adición, o sustitución de uno, unos cuantos, o inclusive varios aminoácidos, pueden conducir a una forma alélica de la proteína original, que tenga propiedades sustancialmente idénticas.

Por consiguiente, el término "sus equivalentes directos" significa cualquier molécula de enlace de IL-1 β de un solo dominio (molécula X),

(i) en donde las regiones hipervariables CDR1, CDR2, y CDR3, tomadas como un todo, son cuando menos el 80 por ciento homólogas, de preferencia cuando menos el 90 por ciento homólogas, más preferiblemente cuando menos el 95 por ciento homólogas a las regiones hipervariables mostradas anteriormente, y

5 (ii) la cual es capaz de inhibir el enlace de IL-1 β con su receptor sustancialmente hasta el mismo grado que una molécula de referencia que tenga regiones de estructura idénticas a aquéllas de la molécula X, pero que tenga regiones hipervariables CDR1, CDR2, y CDR3 idénticas a aquéllas mostradas anteriormente,

o bien, cualquier molécula de enlace de IL-1 β que tenga cuando menos dos dominios por sitio de enlace (molécula X'),

10 (i) en donde las regiones hipervariables CDR1, CDR2, CDR3, CDR1', CDR2', y CDR3', tomadas como un todo, son cuando menos el 80 por ciento homólogas, de preferencia cuando menos el 90 por ciento homólogas, más preferiblemente cuando menos el 95 por ciento homólogas, a las regiones hipervariables mostradas anteriormente, y

15 (ii) que sea capaz de inhibir el enlace de IL-1 β con su receptor sustancialmente hasta el mismo grado que una molécula de referencia que tenga las regiones de estructura y las partes constantes idénticas a la molécula X', pero que tenga las regiones hipervariables CDR1, CDR2, CDR3, CDR1', CDR2', y CDR3', idénticas a las mostradas anteriormente.

En un aspecto adicional, la divulgación también proporciona una molécula de enlace de IL-1beta, la cual comprende ambos dominios variables de cadena pesada (V_H) y de cadena ligera (V_L), en donde esta molécula de enlace de IL-1beta comprende cuando menos un sitio de enlace a antígeno que comprende:

20 a) un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina (V_H), el cual comprende, en secuencia, las regiones hipervariables CDR1, CDR2, y CDR3, teniendo dicha CDR1 la secuencia de aminoácidos Ser-Tyr-Trp-Ile-Gly, teniendo dicha CDR2 la secuencia de aminoácidos Ile-Ile-Tyr-Pro-Ser-Asp-Ser-Asp-Thr-Arg-Tyr-Ser-Pro-Ser-Phe-Gln-Gly, y teniendo dicha CDR3 la secuencia de aminoácidos Tyr-Thr-Asn-Trp-Asp-Ala-Phe-Asp-Ile, y

25 b) un dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina (V_L), el cual comprende una región hipervariable de CDR3' que tiene la secuencia de aminoácidos Gln-Gln-Arg-Ser-Asn-Trp-Met-Phe-Pro;

y sus equivalentes directos.

30 En un aspecto adicional, la divulgación proporciona una molécula de enlace de IL-1beta que comprende ambos dominios variables de cadena pesada (V_H) y de cadena ligera (V_L), en donde esta molécula de enlace de IL-1beta comprende cuando menos un sitio de enlace a antígeno que comprende:

35 a) un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina (V_H), el cual comprende, en secuencia, las regiones hipervariables CDR1, CDR2, y CDR3, teniendo dicha CDR1 la secuencia de aminoácidos Ser-Tyr-Trp-Ile-Gly, teniendo dicha CDR2 la secuencia de aminoácidos Ile-Ile-Tyr-Pro-Ser-Asp-Ser-Asp-Thr-Arg-Tyr-Ser-Pro-Ser-Phe-Gln-Gly, y teniendo dicha CDR3 la secuencia de aminoácidos Tyr-Thr-Asn-Trp-Asp-Ala-Phe-Asp-Ile, y

b) un dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina (V_L), el cual comprende, en secuencia, las regiones hipervariables CDR1', CDR2', y CDR3', teniendo dicha CDR1' la secuencia de aminoácidos Arg-Ala-Ser-Gln-Ser-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Ala, teniendo dicha CDR2' la secuencia de aminoácidos Asp-Ala-Ser-Asn-Arg-Ala-Thr, y teniendo dicha CDR3' la secuencia de aminoácidos Gln-Gln-Arg-Ser-Asn-Trp-Met-Phe-Pro;

40 y sus equivalentes directos.

En la presente descripción, las secuencias de aminoácidos son cuando menos el 80 por ciento homólogas unas a otras, si tienen cuando menos el 80 por ciento de residuos de aminoácidos idénticos en la misma posición cuando se alinea la secuencia óptimamente, contándose los huecos o inserciones en las secuencias de aminoácidos como residuos no idénticos.

45 La inhibición del enlace de IL-1 β con su receptor se puede probar de una manera conveniente en diferentes ensayos, incluyendo los ensayos descritos en la Publicación Internacional Número WO 02/16436. El término "hasta el mismo grado" significa que las moléculas de referencia y equivalentes exhiben, sobre una base estadística, curvas de inhibición de enlace de IL-1 β esencialmente idénticas en uno de los ensayos referidos anteriormente. Por ejemplo, en las moléculas de enlace de IL-1 β de la divulgación, típicamente tienen IC₅₀s para la inhibición del enlace

de IL-1 β con su receptor, que están dentro de +/- x5 de aquella de, preferiblemente sustancialmente la misma que, la IC₅₀ de la molécula de referencia correspondiente, cuando se ensayan como se describe en lo anterior.

Por ejemplo, el ensayo utilizado puede ser un ensayo de inhibición competitiva del enlace de IL-1 β mediante receptores de IL-1 solubles y las moléculas de enlace de IL-1 β de la divulgación.

5 De la manera más preferible, la molécula de enlace de IL-1 β para utilizarse de acuerdo con la divulgación es un anticuerpo de IL-1 humano, el cual comprende cuando menos:

a) una cadena pesada que comprende un dominio variable que tiene una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a la mostrada en la SEQ ID NO:1, empezando con el aminoácido en la posición 1, y finalizando con el aminoácido en la posición 118, y la parte constante de una cadena pesada humana; y

10 b) una cadena ligera que comprende un dominio variable que tiene una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a la mostrada en la SEQ ID NO:2, empezando con el aminoácido en la posición 1, y finalizando con el aminoácido en la posición 107, y la parte constante de una cadena ligera humana.

De la manera más preferible, la molécula de enlace de IL-1 β para utilizarse de acuerdo con la invención es ACZ885 (véase el Ejemplo).

15 La parte constante de una cadena pesada humana puede ser del tipo γ_1 , γ_2 , γ_3 , γ_4 , μ , α_1 , α_2 , δ o ϵ , de preferencia del tipo γ , más preferiblemente del tipo γ_1 , mientras que la parte constante de una cadena ligera humana puede ser del tipo κ o λ (que incluye los subtipos λ_1 , λ_2 , y λ_3), pero de preferencia es del tipo κ . Las secuencias de aminoácidos de todas estas partes constantes se dan en Kabat y colaboradores, ibid.

20 Una molécula de enlace de IL-1 β de la divulgación se puede producir mediante técnicas de ADN recombinante, por ejemplo, como se describe en la Publicación Internacional Número WO 02/16436.

25 En otra modalidad más de la invención, los Compuestos de IL-1 β pueden ser anticuerpos que tengan una especificidad de enlace para el epítipo antigénico de la IL-1 β humana, que incluya el ciclo que comprende el residuo Glu 64 de la IL-1 β humana madura (el residuo Glu 64 de la IL-1 β humana madura corresponde al residuo 180 del precursor de IL-1 β humano). Este epítipo está fuera del sitio de reconocimiento del receptor de IL-1 β , y por consiguiente, es muy sorprendente que los anticuerpos para este epítipo, por ejemplo el anticuerpo ACZ 885, sean capaces de inhibir el enlace de IL-1 β con su receptor. Por lo tanto, el uso de estos anticuerpos para el tratamiento de artritis reumatoide juvenil y de artritis reumatoide de adultos y/o de síndromes autoinflamatorios y/o síndrome de Muckle-Wells es novedoso, y se incluye dentro del alcance de la presente invención.

30 Por consiguiente, en un aspecto adicional, la divulgación incluye el uso de un anticuerpo para IL-1 β , el cual tiene especificidad de enlace de antígeno para un epítipo antigénico de la IL-1 β humana, que incluye el ciclo que comprende el residuo Glu 64 de la IL-1 β humana madura, y que es capaz de inhibir el enlace de IL-1 β con su receptor, para el tratamiento de artritis reumatoide juvenil o artritis reumatoide de adultos y/o síndromes autoinflamatorios y/o síndrome de Muckle-Wells.

En otros aspectos adicionales, la divulgación incluye:

35 i) el uso de un anticuerpo para IL-1 β , el cual tiene especificidad de enlace de antígeno para un epítipo antigénico de la IL-1 β humana madura, que incluye el ciclo que comprende Glu 64, y que es capaz de inhibir el enlace de IL-1 β con su receptor, para la prevención y/o el tratamiento de artritis reumatoide juvenil o artritis reumatoide de adultos y/o síndromes autoinflamatorios y/o síndrome de Muckle-Wells,

40 ii) un método para la prevención y/o el tratamiento de artritis reumatoide juvenil o artritis reumatoide de adultos y/o síndromes autoinflamatorios y/o síndrome de Muckle-Wells, en un paciente, el cual comprende administrar al paciente, una cantidad efectiva de un anticuerpo para IL-1 β , que tenga especificidad de enlace de antígeno para un epítipo de la IL-1 β humana madura, el cual incluye el ciclo que comprende Glu 64, y que es capaz de inhibir el enlace de IL-1 β con su receptor;

45 iii) una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo para IL-1 β , que tiene una especificidad de enlace de antígeno para un epítipo antigénico de la IL-1 β humana madura, que incluye el ciclo que comprende Glu 64, y que es capaz de inhibir el enlace de IL-1 β con su receptor, en combinación con un excipiente, diluyente, o vehículo farmacéuticamente aceptable; para el tratamiento de artritis reumatoide juvenil o síndrome de artritis reumatoide de adultos y/o síndromes autoinflamatorios y/o síndrome de Muckle-Wells;

iv) el uso de un anticuerpo para IL-1 β , el cual tiene una especificidad de enlace de antígeno para un epítipo antigénico de la IL-1 β humana madura, que incluye el ciclo que comprende Glu 64, y que es capaz de inhibir el enlace de IL-1 β con su receptor, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de artritis reumatoide juvenil o síndrome de artritis reumatoide de adultos y/o síndromes autoinflamatorios y/o síndrome de Muckle-Wells.

Para los propósitos de la presente descripción, un anticuerpo es "capaz de inhibir el enlace de IL-1 β " si el anticuerpo es capaz de inhibir el enlace de IL-1 β con su receptor sustancialmente hasta el mismo grado que el anticuerpo ACZ 885, es decir, tiene una constante de equilibrio de disociación (K_D) medida, por ejemplo, en un análisis BIAcore estándar, como se da a conocer en el Ejemplo, de 10 nM o menos, por ejemplo de 1 nM o menos, de preferencia de 100 pM o menos, más preferiblemente de 50 μ M o menos.

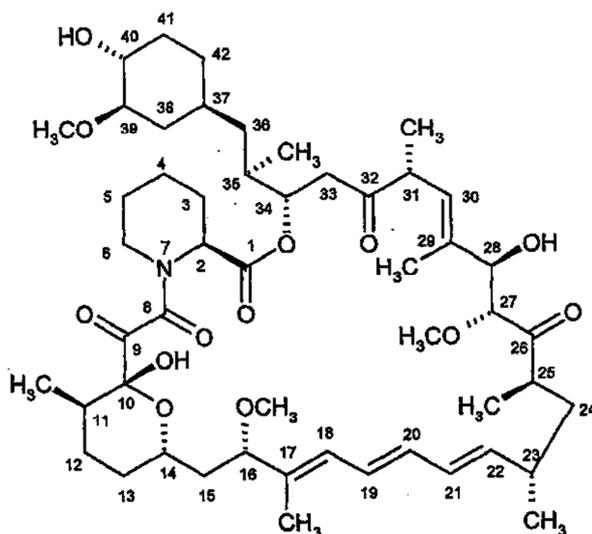
Por consiguiente, en un aspecto adicional más, la divulgación proporciona el uso de un anticuerpo para IL-1 β , que tiene una K_D para el enlace con IL-1 β de aproximadamente 10 nM, 1 nM, de preferencia 100 pM, más preferiblemente 50 pM o menos, para el tratamiento de artritis reumatoide juvenil o síndrome de artritis reumatoide de adultos y/o síndromes autoinflamatorios. Este aspecto de la divulgación también incluye los usos, métodos, y composiciones para estos anticuerpos de alta afinidad, como se describe anteriormente para los anticuerpos para IL-1 β , que tengan especificidad de enlace para un determinante antigénico de la IL-1 β humana madura, que incluya el ciclo que comprende Glu 64.

En la presente descripción, la expresión "artritis reumatoide juvenil o síndrome de artritis reumatoide de adultos y/o síndromes autoinflamatorios" abarca todas las enfermedades y condiciones médicas que sean parte de la artritis reumatoide juvenil o del síndrome de artritis reumatoide de adultos y/o de los síndromes autoinflamatorios, ya sea directamente o indirectamente, en la enfermedad o condición médica, incluyendo la causa, desarrollo, progreso, persistencia o patología de la enfermedad o condición.

En la presente descripción, la expresión "síndrome de Muckle-Wells" (también "MWS") abarca todas las enfermedades y condiciones médicas que sean parte del "síndrome de Muckle-Wells", ya sea directa o indirectamente, en la enfermedad o condición médica, incluyendo la causa, desarrollo, progreso, persistencia o patología de la enfermedad o condición.

Los compuestos de la Fórmula I se pueden administrar como el único ingrediente activo, o en conjunto con, por ejemplo, como un adyuvante para, otros fármacos, por ejemplo agentes inmunosupresores o inmunomoduladores u otros agentes antiinflamatorios, por ejemplo para el tratamiento o la prevención de rechazo agudo o crónico de alo- o xeno-injerto o de trastornos inflamatorios o autoinmunes, o un agente quimioterapéutico, por ejemplo un agente antiproliferativo de células malignas. Por ejemplo, los anticuerpos de acuerdo con la divulgación se pueden utilizar en combinación con un inhibidor de calcineurina, por ejemplo ciclosporina A o FK 506; un inhibidor de mTOR, por ejemplo rapamicina, 40-O-(2-hidroxi-etil)-rapamicina, CCI779, ABT578, AP23573, AP23464, AP23675, AP23841, TAFA-93, biolimus-7 o biolimus-9; una ascomicina que tenga propiedades inmunosupresoras, por ejemplo ABT-281, ASM981, etc.; corticosteroides; ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; leflunomida; mizoribina; ácido micofenólico o una sal; micofenolato-mofetil; 15-desoxiespergualina o un homólogo, análogo, o derivado inmunosupresor de la misma; un inhibidor de PKC, por ejemplo como se da a conocer en las Publicaciones Internacionales Números WO 02/38561 o WO 03/82859, por ejemplo el compuesto del Ejemplo 56 o 70; un inhibidor de la cinasa JAK3, por ejemplo N-bencil-3,4-dihidroxibenciliden-cianoacetamida, α -ciano-(3,4-dihidroxi)-[N-bencilcinamamida (Tirfostina AG 490), prodigiosina 25-C (PNU156804), [4-(4'-hidroxifenil)-amino-6,7-dimetoxiquinazolina] (WHI-P131), [4-(3'-bromo-4'-hidroxifenil)-amino-6,7-dimetoxiquinazolina] (WHI-P154), [4-(3',5'-dibromo-4'-hidroxi-fenil)-amino-6,7-dimetoxiquinazolina] WHI-P97, KRX-211, 3-[(3R,4R)-4-metil-3-[metil-(7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il]-3-oxopropionitrilo, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo el monocitrato (también denominado como CP-690.550), o un compuesto como se da a conocer en las Publicaciones Internacionales Números WO 04/052359 o WO 05/066156; anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ejemplo anticuerpos monoclonales para los receptores de leucocitos, por ejemplo MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD25, CD28, CD40, CD45, CD52, CD58, CD80, CD86 o sus ligandos; otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo una molécula de enlace recombinante que tenga cuando menos una porción del dominio extracelular de CTLA4 o un mutante del mismo, por ejemplo cuando menos una porción extracelular de CTLA4 o un mutante del mismo, unida a una secuencia de proteína que no sea de CTLA4, por ejemplo CTLA4Ig (por ejemplo, designada como ATCC 68629), o un mutante de la misma, por ejemplo LEA29Y; inhibidores de moléculas de adhesión, por ejemplo antagonistas de LFA-1, antagonistas de ICAM-1 o -3, antagonistas de VCAM-4, o antagonistas de VLA-4; o un agente quimioterapéutico, por ejemplo paclitaxel, gemcitabina, cisplatino, doxorubicina, o 5-fluorouracilo; o un agente antiinfeccioso. Los fármacos inmunomoduladores que son susceptibles para ser útiles en combinación con un compuesto de la presente divulgación incluyen, por ejemplo:

- mediadores, por ejemplo inhibidores, de la actividad de mTOR, incluyendo la rapamicina de la Fórmula:



5

10 y derivados de rapamicina, por ejemplo, incluyendo:

derivados de 40-O-alkil-rapamicina, tales como derivados de 40-O-hidroxi-alkil-rapamicina, tales como 40-O-(2-hidroxi)-etil-rapamicina (everolimus),

derivados de 32-desoxi-rapamicina y derivados de 32-hidroxi-rapamicina, tales como 32-desoxo-rapamicina,

15 derivados de rapamicina 16-O-sustituída, tales como 16-pent-2-iniloxi-32-desoxo-rapamicina, 16-pent-2-iniloxi-32-(S o R)-dihidro-rapamicina, 16-pent-2-iniloxi-32(S o R)-dihidro-40-O-(2-hidroxi-etil)-rapamicina,

derivados de rapamicina que están acilados en el grupo de oxígeno en la posición 40, por ejemplo 40-[3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)-2-metil-propanoato]-rapamicina (también conocida como CCI779),

derivados de rapamicina que están sustituidos en la posición 40 por heterociclilo, por ejemplo 40-epi-(tetrazolil)-rapamicina (también conocida como ABT578),

20 los denominados como rapálogos, por ejemplo como se dan a conocer en las Publicaciones Internacionales Números WO9802441, WO0114387 y WO0364383, tales como AP23573, y

los compuestos que se dan a conocer bajo el nombre TAFE-93 y biolimus (biolimus A9).

En la presente descripción, los términos "tratamiento" o "tratar" se refieren al tratamiento tanto profiláctico como preventivo, así como al tratamiento curativo o modificador de la enfermedad, incluyendo el tratamiento del paciente en riesgo de contraer la enfermedad, o del que se sospeche que ha contraído la enfermedad, así como de pacientes que estén enfermos o que hayan sido diagnosticados por sufrir de una enfermedad o condición médica, e incluye la supresión de la recurrencia clínica. Un tratamiento de éxito de acuerdo con la invención también incluye las remisiones de todos los síntomas reparables, pero no las remisiones de los síntomas irreparables. Por ejemplo, uno de los síntomas de Muckle-Wells es la sordera nerviosa progresiva que normalmente es irreparable, y por lo tanto, no hay expectativa alguna de que este síntoma se pueda tratar. Sin embargo, otros síntomas reparables de Muckle-Wells, tales como irritación de la piel, fiebre con dolor muscular, fatiga y conjuntivitis, pueden desaparecer completamente en un tratamiento de éxito de acuerdo con la invención. Otra medida de un tratamiento de éxito es la disminución de los biomarcadores relevantes para los síndromes autoinflamatorios, por ejemplo Muckle-Wells, es decir, la disminución de la proteína amiloide de suero (SAA), y de la proteína C-reactiva (CRP) hasta el intervalo normal, es decir, <10 miligramos por litro de suero, en los pacientes.

En la presente descripción, la enfermedad de "Muckle-Wells" está entre otras (patología molecular) determinadas de acuerdo con sus síntomas clínicos, que son episodios inflamatorios febriles agudos de artritis y urticaria, sordera nerviosa progresiva, y opcionalmente amiloidosis de múltiples órganos a largo plazo (en aproximadamente el 25% de los casos). La patología molecular es causada por una o varias mutaciones en el gen MEFV, localizado sobre el cromosoma 16p13, que codifica para la proteína denominada como pirina.

Las moléculas de enlace de IL-1 β , como se definen anteriormente, en particular las moléculas de enlace de IL-1 β de acuerdo con los primero y segundo aspectos de la invención; los anticuerpos que tienen especificidad de enlace para el epítipo antigénico de la IL-1 β humana madura que incluye el ciclo que comprende Glu 64, en particular los anticuerpos que son capaces de inhibir el enlace de IL-1 β con su receptor; y los anticuerpos para IL-1 β que tienen

una K_D para el enlace con IL-1 β de aproximadamente 10 nM, 1 nM, de preferencia 100 pM, más preferiblemente 50 pM o menos, son referidos en la presente como los Anticuerpos de la divulgación.

En otra modalidad más de la invención, los usos adicionales de los Compuestos de IL-1beta, por ejemplo los Anticuerpos de la Invención, son como sigue:

- 5 La prevención y el tratamiento de enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), artritis juvenil, artritis reactiva, espondilitis anquilosante, síndrome coronario, reestenosis arterial, fibrosis quística, enfermedad de Alzheimer, mieloma múltiple, arteriosclerosis, fibrosis pulmonar, Muckle-Wells y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

10 Para todas las indicaciones dadas a conocer en la presente en esta descripción (indicaciones de la divulgación), la dosificación apropiada, desde luego, variará dependiendo, por ejemplo, de los Compuestos de IL-1 β particulares, por ejemplo del Anticuerpo de la divulgación que se vaya a emplear, del huésped, del modo de administración, y de la naturaleza y gravedad de la condición que se esté tratando. Sin embargo, en el uso profiláctico, en general se indica que se obtienen resultados satisfactorios en dosificaciones de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 10 mg por kilogramo de peso corporal, más usualmente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 5 mg por kilogramo de peso corporal. El Anticuerpo de la divulgación se administra convenientemente de una manera parenteral, intravenosa, por ejemplo en la vena antecubital u otra vena periférica, intramuscular, o subcutánea.

15 En otra modalidad más, la divulgación trata de una frecuencia sorprendente de dosificación para los usos terapéuticos, es decir, el programa de tratamiento con los Compuestos de IL-1beta, de preferencia los anticuerpos de IL-1beta, más preferiblemente ACZ885 (en una dosis típica, por ejemplo, de entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 50 mg, más preferiblemente de entre 0,5 mg y 20 mg, y de una manera aún más preferible de entre 1 mg y 10 mg de ACZ885 por kg de peso corporal del paciente), puede ser una vez a la semana o con menos frecuencia, más preferiblemente una vez cada 2 semanas o con menos frecuencia, de una manera más preferible una vez cada 3 semanas o con menos frecuencia, más preferiblemente una vez cada mes o con menos frecuencia, de una manera más preferible una vez cada 2 meses o con menos frecuencia, más preferiblemente una vez cada 3 meses o con menos frecuencia, de una manera aún más preferible una vez cada 4 meses o con menos frecuencia, aún más preferiblemente una vez cada 5 meses o con menos frecuencia, o aún muy preferiblemente una vez cada 6 meses o con menos frecuencia. Se prefiere más una vez al mes.

20 Las composiciones farmacéuticas de la divulgación se pueden fabricar de una manera convencional. Una composición de acuerdo con la invención de preferencia se proporciona en una forma liofilizada. Para la administración inmediata, se disuelve en un vehículo acuoso adecuado, por ejemplo agua estéril para inyección o solución salina fisiológica regulada estéril. Si se considera recomendable formar una solución de un volumen mayor para administración mediante infusión en lugar de hacerlo como una inyección de bolo, es conveniente incorporar albúmina de suero humano o la propia sangre heparinizada del paciente en la solución salina en el momento de la formulación. La presencia de un exceso de esta proteína fisiológicamente inerte previene la pérdida del anticuerpo por la adsorción sobre las paredes del recipiente y la tubería utilizados con la solución para infusión. Si se utiliza albúmina, una concentración adecuada es del 0,5 al 4,5 por ciento en peso de la solución salina.

35 La invención se describe adicionalmente a manera de ilustración en los siguientes Ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1: ACZ885

40 La estructura y elaboración del ACZ885 se describen, por ejemplo, en la Publicación Internacional Número WO 02/16436. En resumen, las secuencias aminoterminales de los dominios variables de cadena pesada y ligera, y las secuencias de ADN correspondientes, se dan en las SEQ ID NO:1 y SEQ ID NO:2 en seguida, en donde se muestran las CDRs en itálicas y en tipo subrayado.

ES 2 389 110 T3

Región variable de cadena pesada de ACZ885 - SEQ ID NO:1.

```

TCAG
Q - 1

GTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCC
V Q L V E S G G G V V Q P G R S L R L S - 21

TGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTGTATGGCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCA
C A A S G F T F S V Y G M N W V R Q A P - 41

GGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAATTATTTGGTATGATGGAGATAATCAATACTATGCA
G K G L E W V A I I W Y D G D N Q Y Y A - 61

GACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACGCTGTATCTG
D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L - 81

CAAATGAACGGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGAGAGATCTTAGG
Q M N G L R A E D T A V Y Y C A R D L R - 101

ACTGGGCCCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC
T G P F D Y W G Q G T L V T V S S 118
    
```

Región variable de cadena ligera de ACZ885 - SEQ ID NO:2.

```

TGAA
E - 1

ATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTTCAGTCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATC
I V L T Q S P D F Q S V T P K E K V T I - 21

ACCTGCCGGGCCAGTCAGAGCATTGGTAGTAGCTTACACTGGTACCAGCAGAAACCAGAT
T C R A S Q S I G S S L H W Y Q Q K P D - 41

CAGTCTCCAAAGCTCCTCATCAAGTATGCTTCCCAGTCCTTCTCAGGGGTCCCCTCGAGG
Q S P K L L I K Y A S Q S F S G V P S R - 61

TTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTACCCTCACCATCAATAGCCTGGAAGCTGAA
F S G S G S G T D F T L T I N S L E A E - 81

GATGCTGCAGCGTATTACTGTCATCAGAGTAGTAGTTACCATTCACTTTCGGCCCTGGG
D A A A Y Y C H Q S S S L P F T F G P G - 101

ACCAAAGTGGATATCAAA - 107
T K V D I K
    
```

5

Ejemplo 2: Datos Bioquímicos y Biológicos de ACZ885

Se encuentra que el anticuerpo monoclonal ACZ 885 neutraliza la actividad de la interleucina-1 β in vitro. El anticuerpo monoclonal se caracteriza adicionalmente por su enlace con la IL-1 β humana recombinante, mediante un análisis de resonancia de plasmón superficial. El modo de neutralización se evalúa mediante estudios de enlace competitivo con receptores de IL-1 solubles. La actividad biológica del anticuerpo ACZ885 hacia la IL-1 β recombinante y naturalmente producida se determina en células humanas primarias que responden al estímulo por IL-1 β .

Determinación de la constante de equilibrio de disociación.

Las constantes de índice de asociación y disociación para el enlace de la IL-1beta humana recombinante con ACZ885 se determinan mediante un análisis de resonancia de plasmón superficial. ACZ885 se inmoviliza, y se mide el enlace de la IL-1beta recombinante en un intervalo de concentración de 1 a 4 nM, mediante resonancia de plasmón superficial. El formato seleccionado representa una interacción monovalente, y por lo tanto, permite tratar el evento de enlace de IL-1beta con ACZ885 de acuerdo con una estequiometría de 1:1. El análisis de los datos se lleva a cabo utilizando el software BIAevaluation.

	k_{on} [10⁵/Ms]	k_{off} [10⁻⁵/s]	K_D [pM]	
ACZ885	11,0 +/- 0,23	3,3 +/- 0,27	30,5 +/- 2,6	n=22

Conclusión: ACZ885 se enlaza con la IL-1beta humana recombinante con una afinidad muy alta.

Ejemplo 3: Estudio clínico con ACZ885

5 Con el objeto de evaluar la idoneidad de un Compuesto de IL-1beta, por ejemplo ACZ885, se efectúa un estudio de titulación de dosis de ACZ885 (anticuerpo monoclonal anti-IL-1beta humano) de etiqueta abierta, de un solo centro, para evaluar la eficacia clínica, la seguridad, la farmacocinética y la farmacodinámica en los pacientes con síndrome de MW, caracterizado por mutaciones de NAPL3.

10 Los pacientes se tratan mediante una infusión de una sola dosis de ACZ885 (10 mg/kg intravenosamente). La respuesta clínica se mide por la mejora de los síntomas (por ejemplo, irritación de la piel, dolor muscular, fiebre, fatiga), y por la disminución de las proteínas en fase aguda, la proteína amiloide de suero (SAA) y la proteína c-reactiva (CRP). En adición, se evalúa la respuesta al tratamiento mediante el análisis del ARNm obtenido a partir de los glóbulos sanguíneos periféricos. Se da un segundo tratamiento (1 mg/kg intravenosamente) después de la reaparición de los síntomas clínicos. Resultados: Remisión clínica de los síntomas (fiebre, irritación, conjuntivitis) dentro de 3 días, y disminución de CRP y SAA hasta el intervalo normal (<10 mg/l) en los pacientes. La remisión
15 clínica de los síntomas con la primera infusión dura cuando menos 134 días, típicamente entre 160 y 200 días. Después del segundo tratamiento con una dosis más baja, los pacientes responden con una mejora de los síntomas y la normalización de las proteínas en fase aguda.

20 El análisis del ARNm obtenido a partir de los glóbulos sanguíneos periféricos demuestra la disminución de la transcripción de IL-1β y de los genes inducidos por IL-1β dentro de 24 horas después del tratamiento con ACZ885. Esto sugiere que ACZ885 es capaz de interrumpir un ciclo de retroalimentación positiva in vivo, lo cual conduce a una sobreproducción autosostenida de IL-1β en estos pacientes. Esta contención también es apoyada por la caracterización inicial de los efectos de PK/PD del ACZ885, que demuestra el bloqueo de la producción de IL-1β después del tratamiento con ACZ885 en estos pacientes. Esta capacidad particular de ACZ885 puede contribuir (puede ser causal) para su efecto clínico de larga duración.

25

REIVINDICACIONES

1. Uso de un anticuerpo de enlace a IL-1beta humana para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la artritis reumatoide juvenil en un paciente, que comprende:
5 cuando menos un sitio de enlace a antígeno que comprende un primer dominio que tiene una secuencia de aminoácidos como la mostrada en SEQ ID NO:1, y un segundo dominio que tiene una secuencia de aminoácidos como la mostrada en SEQ ID NO:2.
2. Uso según la reivindicación 1, en el que dicho anticuerpo se administra de manera parenteral en una dosis entre 0,05-10 mg de dicho anticuerpo por kg de peso corporal del paciente.
3. Uso según la reivindicación 1, en el que la artritis reumatoide juvenil es artritis juvenil idiopática de establecimiento
10 sistémico.
4. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho anticuerpo es ACZ885.
5. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho anticuerpo se administra una vez a la semana o menos frecuentemente.
6. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho anticuerpo se administra una vez al
15 mes o menos frecuentemente.
7. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicha molécula de anticuerpo se administra al paciente de manera subcutánea.
8. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho anticuerpo se administra al paciente de manera intravenosa.
9. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho anticuerpo se administra en una dosis
20 entre 1-10 mg de dicho anticuerpo por kg de peso corporal del paciente.
10. Una composición farmacéutica que comprende anticuerpo de enlace a IL-1beta humana, que comprende cuando
25 menos un sitio de unión a antígeno que comprende un primer dominio que tiene una secuencia de aminoácidos como la mostrada en SEQ ID NO:1, y un segundo dominio que tiene una secuencia de aminoácidos como la mostrada en SEQ ID NO:2 o ACZ885, para el uso en el tratamiento de artritis juvenil idiopática de establecimiento sistémico en combinación con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que dicho anticuerpo se administra de manera parenteral.