

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 697 056**

51 Int. Cl.:

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.04.2012 PCT/US2012/031803**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.10.2012 WO12135812**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.04.2012 E 12765366 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.08.2018 EP 2694107**

54 Título: **Tratamiento para patologías dermatológicas**

30 Prioridad:

01.04.2011 US 201161470538 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

21.01.2019

73 Titular/es:

**XBIOTECH, INC (100.0%)
1055 West Hastings Street, Suite 300
Vancouver, British Columbia V6E 2E9, CA**

72 Inventor/es:

SIMARD, JOHN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 697 056 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

Tratamiento para patologías dermatológicas

CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 La invención se refiere generalmente a los campos de la medicina, la dermatología y la inmunología. Más concretamente, la invención se refiere al uso de anticuerpos (Ab) que se unen específicamente a interleucina-1a (IL-1 α) para reducir la inflamación cutánea y tratar enfermedades cutáneas inflamatorias, que incluyen psoriasis vulgar y acné vulgar.

ANTECEDENTES

10 Los trastornos cutáneos inflamatorios acné, rosácea y psoriasis afectan a muchos millones de personas. Aunque normalmente no son letales, estas afecciones pueden provocar malestar físico y afectar al bienestar emocional. Existe actualmente un gran número de tratamientos diferentes para los trastornos cutáneos inflamatorios que incluyen corticosteroides, análogos de la vitamina D, alquitrán de hulla, luz ultravioleta, retinoides, metotrexato, ciclosporina, hidroxiurea, antibióticos y agentes biológicos tales como inhibidores de TNF-alfa. Si bien se ha demostrado que estas terapias son útiles para muchos pacientes, muchas causan efectos secundarios indeseados y ninguna es ideal para todas las situaciones.

COMPENDIO

15 La invención se basa en el descubrimiento de que un mAb que se une específicamente a IL-1a es útil para reducir la inflamación cutánea, así como para tratar enfermedades cutáneas inflamatorias que incluyen la psoriasis vulgar y el acné vulgar. Este descubrimiento fue sorprendente por una serie de razones que incluyen los informes previos de que los niveles de IL-1a se reducen en la piel psoriásica (por ejemplo, Bonifati *et al.*, *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 1997, Oct-Dic; 11(4): 133-6) y un informe que involucra a la anakinra (antagonista del receptor de IL-1) como agente causal en el desarrollo de la psoriasis (Gonzalez-Lopez *et al.*, *British Journal of Dermatology*, 158:1146-1148, 2008). El trabajo de YOST JOHN ET AL: "The role of TNF inhibitors in psoriasis therapy: new implications for associated comorbidities.", *F1000 MEDICINE REPORTS* 2009, vol. 1, 2009, divulga el uso de anticuerpos anti-TNF α para el tratamiento de la psoriasis. El documento WO 95/24917 se refiere al uso de antagonistas de IL-1 α tales como la proteína antagonista del receptor de IL-1 (IL-1rap) o anticuerpos anti-IL-1 α monoclonales para el tratamiento del acné. Los datos experimentales divulgados en D8 revelan que cuando se cultivan conductos pilosebáceos en presencia de IL-1a, tiene lugar una hiperconformación del conducto, lo que bloquea el conducto. Se considera que este proceso se asemeja al bloqueo de conductos y la formación del comedón que tienen lugar *in vivo* y se puede prevenir añadiendo IL-1rap o un anticuerpo anti-IL-1 α .

20 Por consiguiente, la invención presenta un método para reducir la inflamación cutánea en un sujeto humano. Este método puede incluir el paso de administrar al sujeto una composición farmacéutica que incluya un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad de un agente que se une selectivamente a IL-1 α para reducir la inflamación cutánea en el sujeto. El agente puede ser un anticuerpo anti-IL-1a tal como un anticuerpo monoclonal (por ejemplo, del isotipo IgG1), un anticuerpo monoclonal que incluya una región determinante de la complementariedad de MABp1, o MABp1. La inflamación cutánea puede estar asociada con el acné vulgar y/o la psoriasis vulgar.

25 Por ejemplo, un aspecto de la invención presenta un método para reducir la inflamación cutánea en un sujeto humano administrando al sujeto una composición farmacéutica que incluye un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad de un Ab anti-IL-1 α (u otro agente que se une específicamente y/o selectivamente a IL-1 α) eficaz para reducir un síntoma de inflamación cutánea (por ejemplo, rojez, hinchazón, infiltración de leucocitos o desarrollo de lesiones) en el sujeto en al menos aproximadamente un 10% (por ejemplo, al menos un 8, 9, 10, 15, 17, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 o 100%) medido mediante cualquier prueba dermatológica estándar. El Ab anti-IL-1 α puede ser un mAb tal como una IgG1. El Ab anti-IL-1a puede ser el mAb designado como MABp1 o un mAb que incluya una o más regiones determinantes de la complementariedad (CDR) de MABp1. La inflamación cutánea puede estar asociada con el acné o la psoriasis. La composición farmacéutica se puede administrar al sujeto mediante inyección, por vía subcutánea, intravenosa, intramuscular o intradérmica. En el método, la dosis puede ser de al menos 0.25 (por ejemplo, al menos 0.2, 0.5, 0.75, 1, 2, 3, 4 o 5) mg/mL.

30 En otros aspectos, la invención incluye el uso de un agente que se une selectivamente a IL-1a para tratar una inflamación cutánea en el sujeto y una composición farmacéutica para tratar la inflamación cutánea en el sujeto, comprendiendo la composición un agente que se une selectivamente a IL-1 α . En lo anterior, el agente puede ser un anticuerpo anti-IL-1a tal como un anticuerpo monoclonal (por ejemplo, del isotipo IgG1), un anticuerpo monoclonal que incluya una región determinante de la complementariedad de MABp1, o MABp1; y la inflamación cutánea puede estar asociada con el acné vulgar y/o la psoriasis vulgar.

35 A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos utilizados en la presente tienen el mismo

significado que entiende normalmente un experto en la técnica a la que esta invención pertenece. Las definiciones entendidas normalmente de los términos biológicos se pueden encontrar en Rieger et al., *Glossary of Genetics: Classical and Molecular*, 5.^a edición, Springer-Verlag: Nueva York, 1991; y Lewin, *Genes V*, Oxford University Press: Nueva York, 1994. Las definiciones entendidas normalmente de los términos médicos se pueden encontrar en *Stedman's Medical Dictionary*, 27.^a edición, Lippincott, Williams & Wilkins, 2000.

Tal como se utiliza en la presente, un "anticuerpo" o "Ab" es una inmunoglobulina (Ig), una solución de Ig idénticas o heterogéneas, o una mezcla de Ig. Un "Ab" también se puede referir a fragmentos y versiones modificadas de Ig tales como fragmentos Fab, Fab' y F(ab')₂; y los scFv, Ab heteroconjugados y moléculas artificiales similares que empleen CDR derivadas de Ig para conferir especificidad antigénica. Un "anticuerpo monoclonal" o "mAb" es un Ab expresado por una línea de linfocitos B clonal o una población de moléculas de Ab que contenga solamente una especie de un sitio de unión a antígeno que pueda reaccionar de forma inmunitaria con un epítipo particular de un antígeno particular. Un "Ab policlonal" es una mezcla de Ab heterogéneos. Habitualmente, un Ab policlonal incluirá una miríada de moléculas de Ab diferentes que se unen a un antígeno particular con al menos algunos de los diferentes Ab que reaccionan de forma inmunitaria con un epítipo diferente del antígeno. Tal como se utiliza en la presente, un Ab policlonal puede ser una mezcla de dos o más mAb.

Una "parte de unión a antígeno" de un Ab está contenida dentro de la región variable de la parte Fab de un Ab y es la parte del Ab que confiere especificidad antigénica al Ab (es decir, habitualmente el compartimento tridimensional formado por las CDR de las cadenas pesadas y ligeras del Ab). Una "parte Fab" o "región Fab" es el fragmento proteolítico de una Ig digerida con papaína que contiene la parte de unión a antígeno de esa Ig. Una "parte no Fab" es la parte de un Ab que no se encuentra dentro de la parte Fab, por ejemplo, una "parte Fc" o una "región Fc". Una "región constante" de un Ab es la parte del Ab fuera de la región variable. Generalmente, englobada dentro de la región constante se encuentra la "parte efectora" de un Ab, que es la parte de un Ab que es responsable de la unión a otros componentes del sistema inmunitario que facilitan la respuesta inmune. Por tanto, por ejemplo, el sitio de un Ab que se une a componentes del complemento o receptores de Fc (no a través de su parte de unión a antígeno) es una parte efectora de ese Ab.

Al hacer referencia a una molécula proteica tal como un Ab, el término "purificado" se refiere a separado de los componentes que acompañan naturalmente a dichas moléculas. Habitualmente, un Ab o proteína está purificado cuando está al menos aproximadamente un 10% (por ejemplo, un 9%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, 99.9% y un 100%) en peso, exento de las proteínas que no son Ab u otras moléculas orgánicas de origen natural con las cuales se encuentra asociado de forma natural. La pureza se puede medir mediante cualquier método apropiado, por ejemplo, cromatografía en columna, electroforesis en gel de poliacrilamida o análisis por HPLC. Una proteína sintetizada químicamente u otra proteína recombinante producida en un tipo de célula distinto del tipo de célula en el que se encuentra de forma natural está "purificada".

Por "unirse" "que se une" o "que reacciona con" se indica que una molécula reconoce y se adhiere a una segunda molécula particular en una muestra, pero que no reconoce o se adhiere sustancialmente a otras moléculas en la muestra. Por lo general, un Ab que "se une específicamente" a otra molécula tiene una K_d superior a aproximadamente 10⁵, 10⁶, 10⁷, 10⁸, 10⁹, 10¹⁰, 10¹¹ o 10¹² litros/mol por esa otra molécula. Un Ab que "se une selectivamente" a una primera molécula se une específicamente a la primera molécula en un primer epítipo, pero no se une específicamente a otras moléculas que no tengan el primer epítipo. Por ejemplo, un Ab que se une selectivamente a IL-1 alfa se une específicamente a un epítipo en IL-1 alfa, pero no se une específicamente a IL-1 beta (la cual no tiene el epítipo).

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad que puede producir un efecto médicamente deseable en un animal o ser humano tratado (por ejemplo, una mejoría o prevención de una enfermedad o síntoma de una enfermedad).

Aunque se pueden utilizar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente en la práctica o la prueba de la presente invención, se describen métodos y materiales adecuados a continuación. Todas las solicitudes y publicaciones mencionadas en la presente se incorporan por referencia en su totalidad. En caso de conflicto, prevalecerá la presente memoria descriptiva, incluidas las definiciones. Además, las realizaciones particulares descritas a continuación son solamente ilustrativas y no se pretende que sean limitantes.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La divulgación engloba composiciones y métodos para reducir la inflamación cutánea que incluyen mejorar uno o más síntomas de una patología dermatológica en un sujeto. Las realizaciones preferidas descritas más adelante ilustran la adaptación de estas composiciones y métodos. No obstante, a partir de la descripción de estas realizaciones, se pueden producir y/o practicar otros aspectos de la invención basándose en la descripción proporcionada a continuación. El alcance de la invención está definido únicamente por las reivindicaciones adjuntas.

Metodología general

En la presente se describen métodos que conllevan técnicas biológicas moleculares e inmunológicas convencionales. Los métodos inmunológicos (por ejemplo, ensayos para la detección y localización de complejos Ab-antígeno, inmunoprecipitación, inmunotransferencia y similares) se conocen generalmente en la técnica y se describen en tratados de metodología tales como *Current protocols in Immunology*, Coligan *et al.*, ed., John Wiley & Sons, Nueva York. Las técnicas de biología molecular se describen en detalle en tratados tales como *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2.^a ed., vol. 1-3, Sambrook *et al.*, ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y., 2001; y *Current Protocols in Molecular Biology*, Ausubel *et al.*, ed., Greene Publishing and Wiley-Interscience, Nueva York. Los métodos de los Ab se describen en el *Handbook of Therapeutic Abs*, Dubel, S., ed., Wiley-VCH, 2007. Los métodos generales de tratamiento médico se describen en McPhee and Papadakis, *Current Medical Diagnosis and Treatment* 2010, 49.^a edición, McGraw-Hill Medical, 2010; y Fauci *et al.*, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17.^a edición, McGraw-Hill Professional, 2008. Los métodos en dermatología se describen en James *et al.*, *Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology – Expert Consult*, 11.^a Ed., Saunders, 2011 y Burns *et al.*, *Rook's Textbook of Dermatology*, 8.^a Ed., Wiley-Blackwell, 2010.

Tratamiento de la inflamación cutánea

Las composiciones y métodos descritos en la presente son útiles para el tratamiento de la inflamación cutánea (por ejemplo, asociada con rosácea, eczema, psoriasis, xerosis, dermatitis, acné, pioderma gangrenosa, urticaria, trastornos liquenoides, enfermedades bullosas tales como el pénfigo bulloso, vasculitis cutánea y enfermedades cutáneas granulomatosas) en un sujeto mamífero administrando al sujeto una composición farmacéutica que incluye una cantidad de un Ab anti-IL-1a eficaz para mejorar al menos una característica (por ejemplo, reducción en el número o tamaño de las lesiones, reducción de la rojez y reducción del picor) de la inflamación en el sujeto. El sujeto mamífero podría ser cualquiera que padezca de inflamación cutánea, incluidos seres humanos, perros, gatos, caballos, ganado bovino, ovejas, cabras y cerdos. Los sujetos humanos podrían ser masculinos, femeninos, adultos, niños, ancianos (65 y mayores) y aquellos con otras enfermedades. Se prefieren particularmente aquellos sujetos cuya enfermedad ha progresado o no ha respondido tras el tratamiento con otros agentes antiinflamatorios o antimicrobianos tales como retinoides, antibióticos, esteroides o inhibidores de citocinas tales como inhibidores de TNFalfa. Los sujetos que han desarrollado una respuesta de anticuerpos antihumanos humanos debido a una administración anterior de anticuerpos terapéuticos se prefieren cuando el Ab anti-IL-1a es un Ab humano verdadero (por ejemplo, uno que se expresa de forma natural en un sujeto humano) tal como MABpl. Cualquier tipo de enfermedad cutánea inflamatoria susceptible de tratamiento con un Ab anti-IL-1a se podría utilizar como objetivo. Se cree que la administración de Ab anti-IL-1a es particularmente eficaz para tratar el acné vulgar y la psoriasis vulgar.

Anticuerpos y otros agentes que se dirigen a IL-1a

Cualquier tipo adecuado de Ab que se una específicamente a IL-1a y reduzca una característica de la inflamación cutánea y/o una enfermedad cutánea inflamatoria tal como el acné vulgar o la psoriasis vulgar en un sujeto se podría utilizar en la invención. Por ejemplo, el Ab anti-IL-1a utilizado podría ser mAb, un Ab policlonal, una mezcla de mAb o un fragmento de Ab o molécula de tipo Ab modificada tal como un scFv. La K_d del Ab es preferentemente al menos $1 \times 10^9 \text{ M}^{-1}$ o superior (por ejemplo, superior a $9 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$, $8 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$, $7 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$, $6 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$, $5 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$, $4 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$, $3 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$, $2 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$ o $1 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$). En una realización preferida, la invención utiliza un mAb totalmente humano que incluye (i) una región variable de unión a antígeno que presenta una afinidad de unión muy elevada (por ejemplo, al menos nano- o picomolar) por la IL-1a humana y (ii) una región constante. El Ab humano es preferentemente una IgG1, aunque podría ser de un isotipo diferente tal como IgM, IgA o IgE, o una subclase tal como IgG2, IgG3 o IgG4. Un ejemplo de un mAb particularmente útil es el MABpl, un mAb de IgG1 específico para IL-1 α descrito en la solicitud de patente de EE. UU. con número de serie 12/455 458, presentada el 1 de junio de 2009. Otros mAb útiles son aquellos que incluyen al menos una, pero preferentemente todas, las CDR de MABpl.

Como los linfocitos B que expresan Ig específica para IL-1a humana están presentes de forma natural en los seres humanos, un método preferido en la actualidad para obtener mAb es aislar en primer lugar un linfocito B de este tipo a partir de un sujeto y posteriormente immortalizarlo, de modo que se pueda replicar continuamente en un cultivo. Los sujetos que carezcan de grandes cantidades de linfocitos B que estén presentes de forma natural que expresen Ig específica para IL-1a humana se pueden inmunizar con uno o más antígenos para IL-1a humanos con el fin de aumentar el número de dichos linfocitos B. Los mAb humanos se preparan immortalizando una célula secretora de Ab humana (por ejemplo, una célula plasmática humana). Remítase a, por ejemplo, la patente de EE. UU. n.º 4 634 664.

En un método ilustrativo, se criban uno o más (por ejemplo, 5, 10, 25, 50, 100, 1000 o más) sujetos humanos para determinar la presencia de dicho Ab específico para IL-1 α humana en su sangre. Aquellos sujetos que expresen el Ab deseado se pueden utilizar posteriormente como donantes de linfocitos B. En un posible método, se obtiene sangre periférica de un donante humano que posee linfocitos B que expresan el Ab específico para IL-1 α humana. Dichos linfocitos B se aíslan posteriormente a partir de la muestra de sangre, por ejemplo, mediante clasificación de células (por ejemplo, clasificación de células activadas por fluorescencia, "FACS", por sus siglas en inglés; o

clasificación de células con esferas magnéticas) para seleccionar linfocitos B que expresan Ig específica para IL-1 α humana. Estas células se pueden inmortalizar posteriormente mediante transformación vírica (por ejemplo, utilizando EBV) o mediante fusión a otra célula inmortalizada tal como un mieloma humano de acuerdo con técnicas conocidas. Los linfocitos B dentro de esta población que expresan Ig específica para IL-1 α humana se pueden aislar posteriormente mediante métodos de dilución limitante (por ejemplo, se seleccionan y subcultivan las células en pocillos de una placa de microtitulación que son positivos para Ig específica para IL-1 α humana y el proceso se repite hasta que se puede aislar una línea clonal deseada). Remítase a, por ejemplo, Goding, *MABs: Principles and Practice*, págs. 59-103, Academic Press, 1986. Se prefieren aquellas líneas de células clonales que expresan Ig que tienen afinidades de unión al menos nanomolares o picomolares por la IL-1 α humana. Los MABs secretados por estas líneas de células clonales se pueden purificar a partir del medio de cultivo o un fluido corporal (por ejemplo, ascitis) mediante procedimientos de purificación de Ig convencionales tales como mermas de sales, exclusión por tamaños, separación por intercambio iónico y cromatografía de afinidad.

Aunque se podrían utilizar linfocitos B inmortalizados en cultivos *in vitro* para producir directamente mAb, en ciertos casos podría ser deseable utilizar sistemas de expresión heteróloga para producir los mAb. Remítase a, por ejemplo, los métodos descritos en la solicitud de patente de EE. UU. número 11/754 899. Por ejemplo, los genes que codifican un mAb específico para IL-1 α humana se podrían clonar e introducir en un vector de expresión (por ejemplo, un vector de expresión basado en plásmidos) para la expresión en una célula hospedadora heteróloga (por ejemplo, células CHO, células COS, células de mieloma y células de *E. coli*). Como las Ig incluyen cadenas pesadas (H) y ligeras (L) en una configuración H₂L₂, los genes que codifican cada una pueden aislarse por separado y expresarse en vectores diferentes.

Aunque por lo general son menos preferidos debido a la mayor probabilidad de que un sujeto desarrolle una respuesta anti-Ab, se podrían utilizar en la invención mAb quiméricos (por ejemplo, mAb "humanizados") que son moléculas de unión a antígeno que tienen partes diferentes procedentes de diferentes especies animales (por ejemplo, la región variable de una Ig de ratón fusionada a la región constante de una Ig humana). Dichos Ab quiméricos se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica. Remítase a, por ejemplo, Morrison *et al.*, *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA*, 81:6851, 1984; Neuberger *et al.*, *Nature*, 312:604, 1984; Takeda *et al.*, *Nature*, 314:452, 1984. De forma similar, los Ab se pueden humanizar mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los mAb con una especificidad de unión deseada pueden ser humanizados por varios proveedores o tal como se describe en las Pat. de EE. UU. N.ºs 5 693 762; 5 530 101 o 5 585 089.

Se podría madurar la afinidad de los mAb descritos en la presente para aumentar o alterar de otro modo su especificidad de unión mediante métodos conocidos tales como reordenamiento de dominios VH y VL (Marks *et al.* *Bio/Technology* 10:779-783, 1992), mutagénesis aleatoria de las regiones hipervariables (HVR, por su siglas en inglés) y/o residuos del marco (Barbas *et al.*, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 91:3809-3813, 1994; Schier *et al.*, *Gene* 169:147-155, 1995; Yelton *et al.*, *J. Immunol.* 155:1994-2004, 1995; Jackson *et al.*, *J. Immunol.* 154(7):3310-9, 1995; y Hawkins *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 226:889-896, 1992. Se pueden preparar variantes de la secuencia de aminoácidos de un Ab introduciendo cambios apropiados en la secuencia de nucleótidos que codifica el Ab. Además, se pueden alterar las modificaciones de las secuencias de ácidos nucleicos que codifican los mAb (por ejemplo, sin cambiar la secuencia de aminoácidos del mAb) para aumentar la producción del mAb en ciertos sistemas de expresión (por ejemplo, eliminación de intrones y/u optimización de codones para un sistema de expresión determinado). Los mAb descritos en la presente también se pueden modificar mediante conjugación con otra proteína (por ejemplo, otro mAb) o molécula no proteica. Por ejemplo, un mAb se podría conjugar con un polímero hidrosoluble tal como polietilenglicol o un nanotubo de carbono (remítase a, por ejemplo, Kam *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 11600-11605, 2005). Remítase a la solicitud de patente de EE. UU. número 11/754 899.

Preferentemente, para garantizar que se pueden administrar concentraciones elevadas de un mAb específico para IL-1 α humana a un sujeto con efectos adversos mínimos, las composiciones de mAb de la invención son al menos un 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99, 99.9 o más por ciento en peso puras (excluidos cualesquiera excipientes). Las composiciones de mAb de la invención podrían incluir solamente un único tipo de mAb (es decir, uno producido a partir de una única línea de linfocitos B clonales) o podrían incluir una mezcla de dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) tipos diferentes de mAb.

Con el fin de modificar o potenciar su función, los mAb para IL-1 α humana se podrían conjugar con otra molécula tal como una citotoxina. Un mAb específico para IL-1 α humana se podría conjugar con una o más citotoxinas para matar células que expresan IL-1 α más eficazmente. Las citotoxinas para su uso en la invención pueden ser cualquier agente citotóxico (por ejemplo, molécula que pueda matar una célula después de entrar en contacto con la célula) que se pueda conjugar con un mAb específico para IL-1 α humana. Los ejemplos de citotoxinas incluyen, sin carácter limitante, radionúclidos (por ejemplo, ³⁵S, ¹⁴C, ³²P, ¹²⁵I, ¹³¹I, ⁹⁰Y, ⁸⁹Zr, ²⁰¹Tl, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ⁵⁷Cu, ²¹³Bi y ²¹¹At), radionúclidos conjugados y agentes quimioterapéuticos. Algunos ejemplos adicionales de citotoxinas incluyen, sin carácter limitante, antimetabolitos (por ejemplo, 5-fluorouracilo (5-FU), metotrexato (MTX), fludarabina, etc.), agentes antimicrotubulares (por ejemplo, vincristina, vinblastina, colchicina, taxanos (tales como paclitaxel y docetaxel), etc.), agentes alquilantes (por ejemplo, ciclofosfamida, melfalán, biscloroetilnitrosourea (BCNU), etc.), agentes de platino

(por ejemplo, cisplatino (también denominado cDDP), carboplatino, oxaliplatinato, JM-216, CI-973, etc.), antraciclinas (por ejemplo, doxorubicina, daunorrubicina, etc.), agentes antibióticos (por ejemplo, mitomicina-C), inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, etopósido, tenopósido y camptotecinas) u otros agentes citotóxicos tales como ricina, toxina de la difteria (DT), exotoxina de *Pseudomonas* (PE) A, PE40, abrina, saporina, proteína vírica de hierba carmín, bromuro de etidio, glucocorticoides, toxina de ántrax y otros. Remítase a, por ejemplo, la Pat. de EE. UU. N.º 5 932 188.

Si bien se prefieren los Ab específicos para IL-1 α descritos anteriormente para su uso en la invención, en algunos casos, se podrían utilizar otros agentes que se dirijan específicamente a la IL-1 α , siempre que su administración dé lugar a una mejora de una característica de una enfermedad cutánea inflamatoria. Estos otros agentes podrían incluir vacunas que provoquen la producción de Ab anti-IL-1 α , proteínas o péptidos que se unan a IL-1 α y moléculas orgánicas de bajo peso molecular que se dirijan específicamente a IL-1 α . Se prefieren aquellos que no se unen específicamente a otros agentes que se dirijan específicamente a la IL-1 β .

Composiciones farmacéuticas y métodos

Las composiciones de Ab anti-IL-1 α (y otros agentes que se dirigen específicamente a IL-1 α) se pueden administrar a animales o seres humanos en portadores farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, solución salina estéril), que se seleccionan basándose en el modo y vía de administración y en la práctica farmacéutica estándar. Una lista de portadores farmacéuticamente aceptables, así como formulaciones farmacéuticas, se puede encontrar en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, un texto estándar en este campo y en USP/NF. Pueden añadirse otras sustancias a las composiciones y tomarse otros pasos para estabilizar y/o preservar las composiciones y/o para facilitar su administración a un sujeto.

Por ejemplo, las composiciones de Ab podrían liofilizarse (remítase a Draber *et al.*, *J. Immunol. Methods*. 181:37, 1995; y al documento WO1990/011091); disolverse en una solución que incluya iones de sodio y cloro; disolverse en una solución que incluya uno o más agentes estabilizantes tales como albúmina, glucosa, maltosa, sacarosa, sorbitol, polietilenglicol y glicina; filtrarse (por ejemplo, utilizando un filtro de 0.45 y/o 0.2 micras); ponerse en contacto con beta-propiolactona y/o disolverse en una solución que incluya un microbicida (por ejemplo, un detergente, un disolvente orgánico y una mezcla de un detergente y un disolvente orgánico).

Las composiciones de Ab se pueden administrar a animales o seres humanos mediante cualquier técnica adecuada. Habitualmente, dicha administración será parenteral (por ejemplo, introducción intravenosa, subcutánea, intramuscular o intraperitoneal). Las composiciones también se pueden administrar directamente al sitio diana (por ejemplo, la piel) mediante, por ejemplo, aplicación tópica. En la técnica se conocen otros métodos de suministro, por ejemplo, suministro liposomal o difusión a partir de un dispositivo impregnado con la composición. La composición se puede administrar en un bolo único, inyecciones múltiples o mediante infusión continua (por ejemplo, por vía intravenosa o diálisis peritoneal).

Una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad que puede producir un resultado deseable desde un punto de vista médico en un animal o ser humano tratados. Una cantidad eficaz de composiciones de Ab anti-IL-1 α es una cantidad que muestra eficacia clínica en pacientes tal como se mide mediante la mejora en uno o más síntomas de inflamación cutánea. Como es bien sabido en las técnicas médicas, la dosificación para cualquier animal o ser humano depende de muchos factores, que incluyen el tamaño del sujeto, el área de superficie corporal, la edad, la composición particular a administrar, el sexo, el tiempo y la vía de administración, la salud general y otros fármacos que se estén administrando simultáneamente. Las dosis preferidas oscilan entre aproximadamente 0.1 y 5 (por ejemplo, 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5 o 6) mg/kg de peso corporal. En algunos casos, una única dosis es eficaz para resolver un episodio de inflamación cutánea. En otros casos, las dosis se pueden proporcionar repetidamente, por ejemplo, semisemanalmente, semanalmente, bisemanalmente, trisemanalmente, semimensualmente, una vez cada tres semanas, mensualmente, bimensualmente o según sea necesario (si la inflamación cutánea reaparece).

Ejemplos

Ejemplo 1 - Xilonix™

El Xilonix™ es una formulación líquida inyectable estéril de 15 mg/ml de MABpl en un tampón isotónico estabilizante (pH 6.4). Cada vial de suero de vidrio de borosilicato de Tipo I de 10 ml contiene 5 ml de la formulación, y está sellado con un tapón de caucho butilo Daikyo Flurotec de 20 mm y un cierre hermético de aluminio de tipo "flip-off". El producto se almacena a 5 \pm 3 °C y se permite la exposición a temperatura ambiente. La composición exacta del producto farmacológico se muestra a continuación:

Composición del producto farmacológico (Xilonix™)			
Ingrediente	Grado	Fabricante	Concentración
MABp1 Ab	GMP	XBiotech	15 mg/mL
Fosfato sódico dibásico	compendiado	JT Baker	12 mg/mL
Ácido cítrico monohidratado	compendiado	JT Baker	2 mg/mL
Trehalosa.2H2O (pureza elevada, baja en endotoxinas)	compendiado	Ferro-Pfanstiehl	60 mg/mL
polisorbato 80	compendiado	JT Baker	0.2 mg/mL
Ácido fosfórico, para ajustar el pH	compendiado	JT Baker	0.04 mg/mL
Agua para inyección	compendiado	Microbix	c. b. p.

Método de administración

El volumen calculado se extrae del o de los viales que contienen fármaco (mAb) utilizando una jeringa adecuada. El fármaco se inyecta posteriormente en un sujeto por vía subcutánea.

5 Ejemplo 2 – Tratamiento del acné vulgar

Un varón de 18 años presentaba acné vulgar de moderado a grave que afectaba sus brazos, espalda, tórax y rostro. Existía una induración significativa de las lesiones, en particular, en la espalda. El paciente describió esta situación como un brote agudo, pero refirió problemas continuados de acné vulgar desde los 15 años de edad. Se habían utilizado retinoides y corticosteroides tópicos en el pasado con cierto grado de eficacia. También un tratamiento con UV limitado, mediante el uso de camas de bronceado, se había utilizado con resultados limitados. Al paciente se le proporcionó una única inyección subcutánea de 3 ml de Xilonix™ (MABp1; 15 mg/ml) que representaba una dosis de 0.6 mg/kg.

El paciente se mantuvo en observación durante 2 horas después de la infusión. No hubo reacción aparente a la infusión o respuesta adversa al fármaco. Después de 24 horas se reevaluó al paciente. Las lesiones de gran tamaño en el hombro y la espalda habían reducido drásticamente su tamaño. Una infiltración inflamatoria reducida de las lesiones faciales se evidenció por una menor rojez de las lesiones y unos tamaños de las lesiones reducidos en comparación con antes de la dosis. Las lesiones parecían estar secándose.

Después de 72 horas, se reexaminó al paciente. La mejoría fue notable. La mayor parte de las lesiones mostraron una inflamación drásticamente menor o muchas eran totalmente inapreciables. Las lesiones en el hombro y la espalda que tenían una induración notable se habían resuelto, solamente estaban ligeramente decoloradas y suaves al tacto. El rostro del paciente tenía un aspecto esencialmente normal y el paciente destacó que estaba muy contento con el aspecto de su piel. Una semana después de la inyección, el paciente mostró una mejora continuada y todas las áreas de la piel aparecían sin lesiones notables.

Ejemplo 3 – Formulación de MABp1 para inyección subcutánea.

La T2-18C3 es una formulación líquida estéril de 100 ± 5 mg/ml de MABp1 en un tampón de formulación isotónica estabilizante (pH 6.4 ± 0.1). Un volumen de 1.4 ± 0.1 ml de esta formulación estaba contenido dentro de viales de suero de vidrio de borosilicato de Tipo I de dos ml sellados con un tapón de caucho butilo Daikyo Flurotec de 20 mm y un cierre de aluminio de tipo "flip-off". El producto con almacenado en vertical a 5 ± 3 °C y se permitió la exposición a temperatura ambiente. La composición exacta del Producto farmacológico se muestra a continuación en la Tabla 2:

Ingrediente	Grado	Fabricante	Concentración
Anticuerpo MABp1	GMP	XBiotech USA Inc	100 mg/mL
Trehalosa 2H ₂ O	GMP, pureza elevada, bajo en endotoxinas	Ferro-Pfanstiehl (EE. UU.)	60 mg/mL
Fosfato sódico dibásico	GMP, EP, USP, JP	JT Baker (EE. UU.)	12 mg/mL
Ácido cítrico monohidratado	GMP, EP, USP, BP	JT Baker (EE. UU.)	2 mg/mL
Polisorbato 80	GMP, EP, NF, JP	JT Baker (EE. UU.)	nada
Agua estéril para inyección	GMP, EP, USP	Microbix (Canadá)	c. p. b.

Ejemplo 4 – Tratamiento de la psoriasis

5 Se trató a un varón de 48 años con un historial de psoriasis vulgar de Tipo I, diagnosticado a la edad de 5 años con T2-18C3. El paciente tenía un historial familiar positivo de psoriasis vulgar, con su hermano, padre y abuela afectados también. Se había tratado previamente con retinoides tópicos y preparados de vitamina D3 con una mejora mínima. Un tratamiento previo con esteroides tópicos y un tratamiento con UV mostraron beneficios. Antes de la administración de T2-18C3, el paciente no tenía ningún historial de tratamiento con agentes biológicos.

10 Se administraron 2 inyecciones subcutáneas de MABp1 en el abdomen inferior al paciente (un total de 160 mg de MABp1) en el día 0. El paciente toleró bien las inyecciones y no hubo complicaciones. La espalda del paciente se evaluó a las 17 horas, 41 horas, 5 días, 6 días y 10 días después de la administración. A las 17 horas, se observó una modesta mejora en la rojez asociada con las lesiones. A las 41 horas, se notó una mejora continuada con una disminución visible en el tamaño y la rojez de las lesiones. En el día 5, se observó una resolución significativa de las lesiones. Esta mejora continuó durante el día 6. Las lesiones estaban prácticamente resueltas por completo en el día 10.

15 Ejemplo 5 – Tratamiento de la psoriasis

20 Se llevó a cabo un ensayo abierto del anticuerpo monoclonal True Human™ RA-18C3 (específico para IL-1alfa) en sujetos humanos con psoriasis de placas moderadas a graves. Los sujetos del ensayo recibieron 200 mg de RA-18C3 mediante inyección subcutánea en los Días 0, 21 y 42 con un total de 3 inyecciones. Se obtuvieron puntuaciones PASI (evaluación del índice de gravedad y área de la psoriasis, por sus siglas en inglés) para cada sujeto en diferentes puntos temporales. De los primeros cinco sujetos de estudio evaluables, todos mostraron una disminución en la puntuación PASI (es decir, una mejora de la enfermedad) en el día 56. La reducción promedio en las puntuaciones PASI de los cinco primeros sujetos evaluables en el día 56 fue de prácticamente un 50%. Otras realizaciones

25 Se ha de sobreentender que, aunque la invención se ha descrito junto con su descripción detallada, se pretende que la descripción anterior ilustre y no que limite el alcance de la invención, que está definido por el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo anti-IL-1 α para su uso en el tratamiento de la psoriasis vulgar o el acné vulgar.
2. El anticuerpo anti-IL-1 α para el uso de la reivindicación 1, donde el anticuerpo anti-IL-1 α es un anticuerpo monoclonal.
- 5 3. El anticuerpo anti-IL-1 α para el uso de la reivindicación 2, donde el anticuerpo monoclonal es una IgG1.
4. El anticuerpo anti-IL-1 α para el uso de la reivindicación 2 o la reivindicación 3, donde el anticuerpo monoclonal es MABp1.