



República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0617830-8 A2**

(22) Data de Depósito: 24/10/2006  
(43) Data da Publicação: 09/08/2011  
(RPI 2118)



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

(54) Título: **USO DE COMPOSTOS IL-1BETA**

(30) Prioridade Unionista: 26/10/2005 US 60/730,435,  
02/12/2005 US 60/742,125, 02/12/2005 US 60/742,125, 26/10/2005  
US 60/730,435

(73) Titular(es): Novartis AG

(72) Inventor(es): Hermann Gram, Phil Lowe, Thomas Jung,  
Timothy Wright, Trevor Mundel

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &  
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006041479 de 24/10/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/050607 de 03/05/2007

(57) Resumo: USO DE COMPOSTOS IL-1BETA. A presente invenção refere-se a um novo uso de compostos de rompimento ligante IL-1  $\beta$ /receptor IL-1  $\zeta\beta$  (referidos aqui, neste pedido de patente como "Compostos IL-1 beta"); tais como os compostos de pequeno peso molecular que rompem a interação ligante IL-1 $\beta$ /receptor IL-1  $\beta$ , anticorpos IL-1 $\beta$  ou anticorpos do receptor de IL-1 $\beta$ , como, por exemplo, moléculas de ligação de IL-1 $\beta$  descritas aqui, por exemplo, os anticorpos descritos aqui, por exemplo, os compostos de ligação de IL-1 $\beta$  ou os compostos de ligação aos receptores de IL-1 $\beta$ , e/ou os compostos de RNA que diminuem tanto os níveis dos ligantes de IL-1 $\beta$  como da proteína do receptor de IL-1 $\beta$ , para o tratamento e/ou a prevenção de síndromes auto-inflamatórias, como por exemplo, as síndromes da artrite reumatóide juvenil ou artrite reumatóide em adultos e a métodos para o tratamento e/ou a prevenção das síndromes auto-inflamatórias como por exemplo, as síndromes da artrite reumatóide juvenil ou artrite reumatóide em adultos em mamíferos, especificamente seres humanos.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "USO DE COMPOSTOS IL-1BETA".

A presente invenção refere-se a um novo uso de compostos de rompimento ligante IL-1 $\beta$ /receptor IL-1 $\beta$  (referidos aqui, neste pedido de patente como "Compostos IL-1beta"); tais como os compostos de pequeno peso molecular que rompem a interação ligante IL-1 $\beta$ /receptor IL-1 $\beta$ , anticorpos IL-1 $\beta$  ou anticorpos do receptor de IL-1 $\beta$ , como, por exemplo, moléculas ligando IL-1 $\beta$  descritas aqui, neste pedido de patente, como, por exemplo, os anticorpos descritos aqui, neste pedido de patente, como por exemplo, os compostos de ligação de IL-1 $\beta$  ou os compostos de ligação aos receptores de IL-1 $\beta$ , e/ou os compostos de RNA que diminuem tanto os níveis dos ligantes de IL-1 $\beta$  como das proteínas do receptor de IL-1 $\beta$ , para o tratamento e/ou a prevenção de síndromes auto-inflamatórias, como por exemplo, as síndromes da artrite reumatóide juvenil ou artrite reumatóide em adultos e a métodos para o tratamento e/ou a prevenção das síndromes auto-inflamatórias como, por exemplo, as síndromes da artrite reumatóide juvenil ou artrite reumatóide em adultos em mamíferos, especificamente seres humanos.

A interleucina-1 $\beta$  (IL-1beta ou IL-1 $\beta$  ou interleucina-1 $\beta$  têm o mesmo significado aqui, neste pedido de patente) é um potente imunomodulador que media uma ampla faixa de respostas de imunização e inflamatórias. A produção não apropriada ou excessiva de IL-1 $\beta$  está associada com a patologia de diversas doenças e distúrbios, tais como a septicemia, choque séptico ou endotóxico, alergias, asma, perda óssea, isquemia, acidente vascular cerebral, artrite reumatóide e outros distúrbios inflamatórios. Tem sido propostos anticorpos para a IL-1 $\beta$  para serem usados no tratamento de doenças e distúrbios mediados pela IL-1 $\beta$ ; vide, por exemplo, a WO 95/01997 e a discussão na introdução da mesma e a WO 02/16436, o conteúdo das quais é incorporado aqui, neste pedido de patente por referência.

De acordo com a presente invenção, foi descoberto agora de forma surpreendente que os compostos de IL-1beta são úteis para a prevenção e o tratamento de Síndromes Auto-inflamatórias em pacientes tais como

mamíferos, especificamente seres humanos. As Síndromes Auto-inflamatórias de acordo com os inventores são, por exemplo, porém não estão limitadas a distúrbios herdados caracterizados por episódios recorrentes de inflamação, que, em contraste com as doenças de auto-imunização não têm um a alta titulação de anticorpos ou células T específicas para antígenos. Além do mais, as Síndromes Auto-inflamatórias de acordo com os inventores exibem um aumento na secreção de IL-1beta (perda do papel regulador negativo da pirina que parece mudada nas referidas doenças), a ativação de NFkB e a apoptose prejudicada de leucócitos. As Síndromes Auto-inflamatórias de acordo com a invenção são as síndromes de Muckle-Wells (MWS), síndrome familiar auto-inflamatória do frio (FCAS), aparecimento neonatal de síndrome inflamatória de multissistemas (NOMID), síndrome infantil crônica neurológica, cutânea, articulares (CINCA), febre Mediterrânea familiar (FMF) e/ou determinadas formas de artrite juvenil tais como o aparecimento sistêmico de artrite osteopática juvenil (SOIJA), determinadas formas de artrite reumatóide juvenil tais como o aparecimento sistêmico de artrite reumatóide idiopática juvenil e/ou determinadas formas de artrite reumatóide em adultos. De preferência os Compostos de IL-1beta são úteis para a prevenção e para o tratamento da artrite reumatóide juvenil e da artrite reumatóide adulta e/ou da Síndrome de Muckle-Wells.

De acordo com as descobertas específicas da presente invenção, são providas as seguintes modalidades:

A presente invenção refere-se a composições e métodos para a prevenção e o tratamento das Síndromes Auto-inflamatórias em mamíferos, incluindo seres humanos. Em consequência, os Compostos IL-1beta também são úteis para a preparação de remédios e medicamentos para o tratamento de Síndromes Auto-inflamatórias. Em um aspecto específico, esses remédios e medicamentos compreendem uma quantidade terapeuticamente efetiva de Compostos IL-1beta com um veículo farmacologicamente aceitável.

Em outra modalidade, a invenção proporciona o uso de um anticorpo que se liga especificamente a qualquer um dos polipeptídeos descritos acima ou abaixo, como por exemplo, o ligante IL-1 $\beta$  ou o receptor de IL-1 $\beta$ ,

de preferência o ligante de IL-1 $\beta$ , para a prevenção e/ou o tratamento da síndrome da artrite reumatóide juvenil ou da artrite reumatóide adulta e/ou outras Síndromes Auto-inflamatórias e/ou a Síndrome de Muckle-Wells. Op-  
cionalmente, o anticorpo é um anticorpo monoclonal, fragmento de anticor-  
5 po ou um anticorpo de cadeia única. Em um aspecto, a presente invenção se refere a um anticorpo isolado que se liga a um ligante IL-1 $\beta$ . Em outro aspecto, o anticorpo inibe ou neutraliza a atividade de um ligante IL-1 $\beta$  (um anticorpo antagonista). Em outro aspecto, o anticorpo é um anticorpo monoclonal, que tem resíduos de, ou uma região complementarmente determinante  
10 humana ou não humana (CDR) e resíduos de região de estrutura humana (FR). O anticorpo pode ser marcado e pode ser imobilizado sobre um suporte sólido. Em um aspecto adicional, o anticorpo é um fragmento de anticorpo, um anticorpo monoclonal, um anticorpo de cadeia única, ou um anticorpo anti-idiotípico. Em ainda outra modalidade, a presente invenção proporciona uma composição que compreende um anticorpo antiligante IL-1 $\beta$  ou receptor IL-1 $\beta$ , de preferência um anticorpo, antiligante IL-1 $\beta$  em uma mistura com um veículo farmacologicamente aceitável. Em um aspecto, a composição compreende uma quantidade terapeuticamente efetiva do anticorpo.  
15 De preferência, a composição é estéril. A composição pode ser administrada na forma de uma formulação farmacêutica líquida, que pode ser preservada para alcançar uma estabilidade de armazenamento prolongada. De forma alternativa, o anticorpo é um anticorpo monoclonal, um fragmento de anticorpo, um anticorpo humanizado, ou um anticorpo de cadeia única.

Em outra modalidade, a invenção proporciona o uso de Compos-  
25 tos de IL-1beta, como por exemplo, um anticorpo IL-1beta, que são capazes de interromper o loop de retro alimentação do IL-1 $\beta$  positivo *in vivo*; para a prevenção e/ou o tratamento da artrite reumatóide juvenil ou artrite reumatóide adulta e/ou outras Síndromes Auto-inflamatórias e/ou a Síndrome de Muckle Wells. Essa retro alimentação positiva *in vivo* leva a produção exagerada auto continuada de IL-1 $\beta$  nesses pacientes.  
30

Em outra modalidade, a invenção proporciona o uso de um dos Compostos IL-1beta, como por exemplo, o anticorpo IL-1beta, em doenças

com uma mutação no gene MEVF, localizado no cromossomo 16p13 e que codifica para a proteína pirina (também conhecida como marenostrina). A pirina é expressa em granulócitos, monócitos e fibroblastos sinoviais. A pirina está envolvida no processamento do IL-1 $\beta$ .

5                   Em outra modalidade adicional, a invenção refere-se a um artigo de fabricação compreendendo: (a) uma composição de matéria compreendendo um ligante anti-IL-1 $\beta$  ou um anticorpo receptor de IL-1 $\beta$ , de preferência um anticorpo antiligante IL-1 $\beta$ ; (b) um recipiente contendo a referida composição; e (c) um rótulo afixado ao referido recipiente, ou um inserto na  
10 embalagem incluído no referido recipiente se referindo ao uso do referido anticorpo antiligante IL-1 $\beta$  ou anticorpo anti-receptor IL-1 $\beta$ , de preferência um anticorpo antiligante IL-1 $\beta$ , no tratamento da artrite reumatóide juvenil ou artrite reumatóide adulta e/ou outras Síndromes Auto-inflamatórias e/ou a Síndrome de Muckle Wells. A composição pode compreender uma quanti-  
15 dade terapêuticamente efetiva de um anticorpo antiligante IL-1 $\beta$  ou anti-receptor IL-1 $\beta$ , de preferência um antiligante IL-1 $\beta$ .

                  Em ainda outra modalidade, a invenção proporciona um método para o uso como definido acima, compreendendo a co-administração de  
20 uma quantidade terapêuticamente efetiva de Compostos IL-1beta na forma livre ou na forma de sal, de preferência em uma forma de suprimento farmacologicamente aceitável tal como por via intravenosa ou subcutânea, e uma segunda substância de um fármaco, a referida segunda substância de fármaco sendo um Composto Anti Inflamatório na forma livre ou na forma de um sal.

25                   Em ainda outra modalidade, um dos Compostos IL-1beta usados de acordo com a invenção é uma molécula de ligação com IL-1 $\beta$  que compreende um sítio de ligação com um antígeno compreendendo pelo menos um domínio variável de uma cadeia pesada de imunoglobulina (V<sub>H</sub>) que compreende em seqüência as regiões hipervariáveis CDR1, CDR2 e CDR3,  
30 a referida CDR1 tendo uma seqüência de aminoácidos Val-Tyr-Gly-Met-Asn, a referida CDR2, tendo a seqüência de aminoácidos Ile-Ile-Trp-Tyr-Asp-Gly-Asp-Asn-Gln-Tyr-Tyr-Ala-Asp-Ser-Val-Lys-Gly, e a referida CDR3 tendo a

seqüência de aminoácidos Asp-Leu-Arg-Thr-Gly-Pro; e os equivalentes diretos das mesmas.

Em ainda outra modalidade, um dos Compostos IL-1beta de acordo com a invenção é uma molécula de ligação com IL-1 $\beta$  que compreende pelo menos um domínio variável de uma cadeia leve de imunoglobulina (V<sub>L</sub>), que compreende em seqüência as regiões hipervariáveis CDR1', CDR2' e CDR3', a referida CDR1' tendo a seqüência de aminoácidos Arg-Ala-Ser-Gln-Ser-Ile-Gly-Ser-Ser-Leu-His, a referida CDR2' tendo a seqüência de aminoácidos Ala-Ser-Gln-Ser-Phe-Ser e a referida CDR3' tendo a seqüência de aminoácidos His-Gln-Ser-Ser-Ser-Leu-Pro, e equivalentes diretos das mesmas.

Em ainda uma modalidade adicional, um Composto IL-1beta usado de acordo com a invenção é uma molécula de ligação com IL-1beta tendo um único domínio, que compreende uma cadeia pesada de imunoglobulina isolada, que compreende um domínio variável de cadeia pesada (V<sub>H</sub>) como definido acima, por exemplo, para a preparação de um medicamento para o tratamento da síndrome da artrite reumatóide juvenil ou da artrite reumatóide adulta e/ou outras Síndromes Auto-inflamatórias, de preferência a artrite reumatóide juvenil ou da artrite reumatóide adulta e/ou a Síndrome de Muckle Wells.

Em ainda outra modalidade, um Composto IL-1beta usado de acordo com a invenção, é uma molécula de ligação com IL-1 $\beta$  compreendendo ambos os domínios variáveis de cadeia pesada (V<sub>H</sub>) e cadeia leve (V<sub>L</sub>) nas quais a referida molécula de ligação com IL-1 $\beta$  compreende pelo menos um sítio de ligação com um antígeno, que compreende:

(a) um domínio variável de uma cadeia pesada de imunoglobulina (V<sub>H</sub>) que compreende em seqüência as regiões hipervariáveis CDR1, CDR2 e CDR3, a referida CDR1 tendo uma seqüência de aminoácidos Val-Tyr-Gly-Met-Asn, a referida CDR2, tendo a seqüência de aminoácidos Ile-Ile-Trp-Tyr-Asp-Gly-Asp-Asn-Gln-Tyr-Tyr-Ala-Asp-Ser-Val-Lys-Gly, e a referida CDR3 tendo a seqüência de aminoácidos Asp-Leu-Arg-Thr-Gly-Pro; e

(b) um domínio variável de uma cadeia leve de imunoglobulina

(V<sub>L</sub>) que compreende em seqüência as regiões hipervariáveis CDR1', CDR2' e CDR3', a referida CDR1' tendo a seqüência de aminoácidos Arg-Ala-Ser-Gln-Ser-Ile-Gly-Ser-Ser-Leu-His, a referida CDR2' tendo a seqüência de aminoácidos Ala-Ser-Gln-Ser-Phe-Ser e a referida CDR3' tendo a seqüência de aminoácidos His-Gln-Ser-Ser-Ser-Leu-Pro;  
5 e os equivalentes diretos das mesmas.

A não ser que indicado de outra forma, qualquer cadeia de polipeptídios é descrita aqui, neste pedido de patente como tendo uma seqüência de aminoácidos se iniciando na extremidade do terminal N e finalizando na extremidade do terminal C. Quando o sítio de ligação com o antígeno compreende ambos os domínios (V<sub>H</sub>) e (V<sub>L</sub>), esses domínios podem estar localizados na mesma molécula de polipeptídio, ou de preferência, cada domínio pode estar em uma cadeia diferente, o domínio V<sub>H</sub> fazendo parte de uma cadeia pesada de imunoglobulina ou de um fragmento da mesma e o V<sub>L</sub> fazendo parte de uma cadeia leve de imunoglobulina ou de um fragmento da mesma.  
10  
15

Por "molécula de ligação com IL-1 $\beta$ " é significada qualquer molécula capaz de se ligar ao ligante IL-1 $\beta$  tanto de forma isolada como associada com outras moléculas. A reação de ligação pode ser mostrada através de métodos padronizados (análise quantitativa), incluindo, por exemplo, uma bioanálise para a determinação da inibição da ligação do IL-1 $\beta$  ao seu receptor, ou quaisquer tipos de análises de ligação, com referência a um teste de controle negativo no qual um anticorpo de especificidade não relacionada, porém do mesmo isotipo, como por exemplo, um anticorpo anti-CD25, é usado. De forma vantajosa, a ligação das moléculas de ligação com o IL-1 $\beta$  da invenção ao IL-1 $\beta$  pode ser mostrada em uma análise competitiva de ligação.  
20  
25

Os exemplos de moléculas de ligação com antígenos incluem os anticorpos como os produzidos pelas células B ou hibridomas ou quiméricos, CDR enxertados em anticorpos humanos ou em qualquer fragmento do mesmo, como por exemplo, os fragmentos F(ab')<sub>2</sub> e Fab, bem como anticorpos de domínio único ou de cadeia única.  
30

Um anticorpo de cadeia única consiste em domínios variáveis das cadeias pesada e leve de um anticorpo ligado de modo covalente por um ligante de peptídeo, que consiste usualmente de a partir de 10 até 30 aminoácidos, de preferência a partir de 15 até 25 aminoácidos. Por esse motivo, tal estrutura não inclui a parte constante das cadeias pesada ou leve e se acredita que o pequeno espaçador de peptídeo deve ser menos antigênico do que uma parte constante inteira. Por "anticorpo quimérico" é significado um anticorpo no qual as regiões constantes das cadeias pesada ou leve ou ambas são de origem humana enquanto que os domínios variáveis de ambas as cadeias pesada e leve são de origem não humana (como por exemplo, murina) ou de origem humana, porém derivado a partir de um anticorpo humano diferente. Por "anticorpo CDR enxertado" é entendido um anticorpo no qual as regiões hipervariáveis (as CDR) são derivadas a partir de um anticorpo doador, tal como um anticorpo não humano (como por exemplo, murino) ou de um anticorpo humano diferente, enquanto que todas, ou substancialmente todas as outras partes da imunoglobulina, como por exemplo as regiões constantes e as partes altamente conservadas dos domínios variáveis, isto é, as regiões da estrutura, são derivadas a partir de um anticorpo aceitados, como por exemplo, um anticorpo de origem humana. Um anticorpo CDR enxertado pode no entanto conter uns poucos aminoácidos da seqüência doadora nas regiões de estrutura, por exemplo, nas partes das regiões de estrutura adjacentes às regiões hipervariáveis. Por "anticorpo humano" é entendido um anticorpo no qual as regiões constantes e variáveis de ambas as cadeias pesada e leve são todas de origem humana, ou substancialmente idênticas a seqüências de origem humana, não necessariamente a partir do mesmo anticorpo e inclui os anticorpos produzidos por camundongos nos quais os genes das partes variáveis e constantes da imunoglobulina murina tenham sido substituídas pelas suas contrapartes humanas, como por exemplo, como descrito em termos gerais na EP 0546073 B1, USP 5545806, USP 5569825, USP 5625126, USP 5633425, USP 5661016, USP 5770429, EP 0 438474 B1 e EP 0 463151 B1.

As moléculas de ligação com IL-1 $\beta$  da invenção de preferência

específica, são anticorpos humanos, especificamente o anticorpo ACZ 885 como descrito a seguir aqui, nos exemplos deste pedido de patente e na WO 02/16436.

Desse modo, nos anticorpos de preferência da invenção, os domínios variáveis de ambas as cadeias pesada e leve são de origem humana, por exemplo, aqueles do anticorpo ACZ 885, que estão mostrados na SEQ ID Nº: 1 e na SEQ ID Nº: 2. Os domínios das regiões constantes também compreendem, de preferência, domínios de regiões constantes humanas adequados, por exemplo como os descritos em "Sequences of Proteins of Immunological Interest", Kabat E.A. et al, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institute of Health.

As regiões hipervariáveis podem estar associadas com qualquer tipo de regiões de estrutura, embora de preferência sejam de origem humana. As regiões de estrutura adequadas estão descritas em Kabat E.A. et al., ibid. A estrutura de preferência da cadeia pesada é uma estrutura de cadeia pesada humana, por exemplo, aquela do anticorpo ACZ 885 que está mostrada na SEQ IF NO: 1. Ela consiste em seqüências de regiões FR1, FR2, FR3 e FR4. De uma maneira similar, a SEQ ID Nº: 2 mostra a estrutura de preferência da cadeia leve da ACZ 885 que consiste, em seqüência de regiões FR1', FR2', FR3' e FR4'.

Por consequência a invenção também proporciona uma molécula de ligação com o IL-1 $\beta$  que compreende pelo menos um sítio de ligação com antígeno compreendendo tanto um primeiro domínio que tenha uma seqüência de aminoácido substancialmente idêntica àquela mostrada na SEQ ID Nº: 1, se iniciando com o aminoácido na posição 1 e finalizando com o aminoácido na posição 118, como um primeiro domínio como descrito acima e um segundo domínio que tenha uma seqüência de aminoácidos substancialmente idêntica àquela mostrada na SEQ ID Nº: 2, se iniciando com o aminoácido na posição 1 e finalizando com o aminoácido na posição 107.

Os anticorpos monoclonais levantados contra uma proteína encontrada naturalmente em todos os seres humanos são tipicamente desen-

volvidos em um sistema não humano, como por exemplo, em camundongos, e como tal são tipicamente proteínas não humanas. Como uma consequência direta disso, um anticorpo xenogênico como o produzido por um hibridoma, quando administrado a seres humanos, provoca uma resposta de imunização não desejada que seja predominantemente mediada pela parte constante da imunoglobulina xenogênica. Isso limita claramente o uso de tais anticorpos na medida em que eles não podem ser administrados durante um período prolongado de tempo. Por esse motivo é de preferência específica o uso de anticorpos de cadeia única, de domínio único, quimérico, CDR enxertados, ou especialmente humanos que não são prováveis de provocar uma resposta alogênica substancial quando administrados a seres humanos.

Em vista do precedente, uma molécula de ligação com IL-1 $\beta$  da invenção de mais preferência é selecionada a partir de um anticorpo humano anti-IL-1 $\beta$  que compreenda, pelo menos

(a) uma cadeia pesada de imunoglobulina ou um fragmento da mesma que compreende (i) um domínio variável que compreende em seqüência as regiões hipervariáveis CDR1, CDR2 e CDR3, e (ii) a parte constante ou fragmento da mesma de uma cadeia pesada humana; a referida CDR1 tendo a seqüência de aminoácidos Val-Tyr-Gly-Met-Asn, a referida CDR2, tendo a seqüência de aminoácidos Ile-Ile-Trp-Tyr-Asp-Gly-Asp-Asn-Gln-Tyr-Tyr-Ala-Asp-Ser-Val-Lys-Gly, e a referida CDR3 tendo a seqüência de aminoácidos Asp-Leu-Arg-Thr-Gly-Pro; e

(b) uma cadeia leve de imunoglobulina ou um fragmento da mesma que compreende (i) um domínio variável que compreende em seqüência as regiões hipervariáveis e opcionalmente também as regiões hipervariáveis CDR1', CDR2' e CDR3' e (ii) a parte constante ou o fragmento de uma cadeia leve humana, a referida CDR1' tendo a seqüência de aminoácidos Arg-Ala-Ser-Gln-Ser-Ile-Gly-Ser-Ser-Leu-His, a referida CDR2' tendo a seqüência de aminoácidos Ala-Ser-Gln-Ser-Phe-Ser e a referida CDR3' tendo a seqüência de aminoácidos His-Gln-Ser-Ser-Ser-Leu-Pro, e equivalentes diretos das mesmas.

De forma alternativa, uma molécula de ligação com IL-1 $\beta$  da in-

venção pode ser selecionada a partir de uma molécula se ligando a uma cadeia única que compreende um sítio de ligação com o antígeno, compreendendo:

5 a) um primeiro domínio compreendendo em seqüência as regiões hipervariáveis CDR1, CDR2 e CDR3, a referida CDR1 tendo a seqüência de aminoácidos Val-Tyr-Gly-Met-Asn, a referida CDR2, tendo a seqüência de aminoácidos Ile-Ile-Trp-Tyr-Asp-Gly-Asp-Asn-Gln-Tyr-Tyr-Ala-Asp-Ser-Val-Lys-Gly, e a referida CDR3 tendo a seqüência de aminoácidos Asp-Leu-Arg-Thr-Gly-Pro;

10 (b) um segundo domínio compreendendo as regiões hipervariáveis CDR1', CDR2' e CDR3', a referida CDR1' tendo a seqüência de aminoácidos Arg-Ala-Ser-Gln-Ser-Ile-Gly-Ser-Ser-Leu-His, a referida CDR2' tendo a seqüência de aminoácidos Ala-Ser-Gln-Ser-Phe-Ser e a referida CDR3' tendo a seqüência de aminoácidos His-Gln-Ser-Ser-Ser-Leu-Pro, e

15 (c) um ligante de peptídeo que está ligado tanto à extremidade do terminal N do primeiro domínio como à extremidade do terminal C do segundo domínio ou à extremidade do terminal C do primeiro domínio e à extremidade do terminal V do segundo domínio; e os equivalentes diretos dos mesmos.

20 Como é bem-conhecido, pequenas mudanças em uma seqüência de aminoácidos tal como um cancelamento, adição ou substituição de um, poucos ou mesmo vários aminoácidos podem levar a uma forma alélica da proteína original que tenha propriedades substancialmente idênticas.

25 Desse modo, pela expressão "equivalentes diretos dos mesmos" é significado qualquer domínio isolado de ligação ao IL-1 $\beta$  com a molécula (molécula X).

30 (i) na qual as regiões hipervariáveis CDR1, CDR2 e CDR3 tomadas como um todo são pelo menos 80% homólogas, de preferência pelo menos 90% homólogas, de mais preferência pelo menos 95% homólogas as regiões hipervariáveis como mostradas acima e.

(ii) que são capazes de inibir a ligação do IL-1 $\beta$  ao seu receptor, substancialmente no mesmo grau como uma molécula de referência que

tenha regiões de estrutura idênticas aquelas da molécula X, porém tendo regiões hipervariáveis CDR1, CDR2 e CDR3 idênticas àquelas mostradas acima,

5 ou qualquer molécula de ligação com IL-1 $\beta$  que tenha pelo menos dois domínios por sítio de ligação (molécula X')

(i) na qual as regiões hipervariáveis CDR1, CDR2, CDR3, CDR1', CDR2' e CDR3' tomadas como um todo são pelo menos 80% homólogas, de preferência pelo menos 90% homólogas, de mais preferência pelo menos 95% homólogas, as regiões hipervariáveis como mostradas acima e

10 (ii) que seja capaz de inibir a ligação do IL-1 $\beta$  ao seu receptor, substancialmente no mesmo grau como uma molécula de referência que tenha regiões de estrutura e partes constantes idênticas aquelas da molécula X', porém tendo regiões hipervariáveis CDR1, CDR2, CDR3, CDR1', CDR2' e CDR3' idênticas àquelas mostradas acima.

15 Em um outro aspecto a invenção também proporciona uma molécula de ligação com IL-1beta compreendendo ambos os domínios variáveis de cadeia pesada (V<sub>H</sub>) e de cadeia leve (V<sub>L</sub>) nos quais a referida molécula de ligação com IL-1beta compreenda, pelo menos um sítio de ligação com o antígeno, que compreenda:

20 (a) um domínio variável de cadeia pesada de imunoglobulina (V<sub>H</sub>) que compreenda em seqüência as regiões hipervariáveis CDR1, CDR2 e CDR3, a referida CDR1 tendo uma seqüência de aminoácidos Ser-Tyr-Trp-Ile-Gly, a referida CDR2 tendo a seqüência de aminoácidos Ile-Ile-Tyr-Pro-Ser-Asp-Ser-Asp-Thr-Arg-Tyr-Ser-Pro-Ser-Phe-Gln-Gly, e a referida  
25 CDR3 tendo a seqüência de aminoácidos Tyr-Thr-Asn-Trp-Asp-Ala-Phe-Asp-Ile, e

(b) um domínio variável de uma cadeia leve de imunoglobulina (V<sub>L</sub>) que compreende uma região hipervariável CDR3' que tenha a seqüência de aminoácidos Gln-Gln-Arg-Ser-Asn-Trp-Met-Phe-Pro;  
30 e equivalentes diretos das mesmas.

Em um outro aspecto a invenção proporciona uma molécula de ligação com o IL-1beta que compreende ambos os domínios variáveis de

cadeia pesada ( $V_H$ ) e de cadeia leve ( $V_L$ ) nos quais a referida molécula de ligação com IL-1beta compreenda pelo menos um sítio de ligação com o antígeno; que compreende

5 (a) um domínio variável de uma cadeia pesada de imunoglobulina ( $V_H$ ) que compreende em seqüência as regiões hipervariáveis CDR1, CDR2 e CDR3, a referida CDR1 tendo a seqüência de aminoácidos Ser-Tyr-Trp-Ile-Gly, a referida CDR2 tendo a seqüência de aminoácidos Ile-Ile-Tyr-Pro-Ser-Asp-Ser-Asp-Thr-Arg-Tyr-Ser-Pro-Ser-Phe-Gln-Gly, e a referida CDR3 tendo a seqüência de aminoácidos Tyr-Thr-Asn-Trp-Asp-Ala-Phe-Asp-  
10 Ile, e

(b) um domínio variável de uma cadeia leve de imunoglobulina ( $V_L$ ) que compreende em seqüência as regiões hipervariáveis CDR1', CDR2' e CDR3', a referida CDR1' tendo a seqüência de aminoácidos Arg-Ala-Ser-In-Ser-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu Ala, a referida CDR2' tendo a seqüência de aminoácidos Asp-Ala-Ser-Asn-Arg-Ala-Thr, e a referida CDR3' tendo a seqüên-  
15 cia de aminoácidos Gln-Gln-Arg-Ser-Asn-Trp-Met-Phe-Pro; e os equivalentes diretos das mesmas.

Na presente descrição as seqüências de aminoácidos são pelo menos 80% homólogas uma com a outra se elas tiverem pelo menos 80%  
20 de resíduos de aminoácidos idênticos em uma mesma posição quando as seqüências são alinhadas otimamente, os intervalos e inserções nas seqüências de aminoácidos sendo contados como resíduos não idênticos.

A inibição da ligação do IL-1 $\beta$  ao seu receptor, pode ser testada de forma conveniente em várias análises incluindo tais análises que estão  
25 descritas na WO 02/16436. Através da expressão "no mesmo grau" é entendido que as moléculas de referência e as moléculas equivalentes exibem, em uma base estatística, essencialmente curvas de inibição de ligação a IL-1 $\beta$  idênticas em uma das análises referidas acima. Por exemplo, nas moléculas de ligação com IL-1 $\beta$  da invenção tem tipicamente os IC<sub>50</sub> com relação à inibi-  
30 ção da ligação de IL-1 $\beta$  ao seu receptor que estão dentro de +/-x 5 daquela de, preferencialmente substancialmente a mesma como, os IC<sub>50</sub> da molécula de referência correspondente quando analisada como descrito acima.

Por exemplo, a análise usada pode ser qualquer análise competitiva de inibição da ligação de IL-1 $\beta$  através de receptores de IL-1 solúveis e as moléculas de ligação de IL-1 $\beta$  da invenção.

De mais preferência, a molécula de ligação com IL-1 $\beta$  para ser usada de acordo com a invenção é um anticorpo IL-1 humano, que compreenda, pelo menos,

(a) uma cadeia pesada que compreenda um domínio variável que tenha uma seqüência de aminoácidos substancialmente idêntica àquela mostrada na SEQ ID Nº: 1, se iniciando com o aminoácido na posição 1 e finalizando com o aminoácido na posição 118 e a parte constante de uma cadeia pesada humana; e

(b) uma cadeia leve que compreenda um domínio variável que tenha uma seqüência de aminoácidos substancialmente idêntica aquela mostrada na SEQ ID Nº: 2, se iniciando com o aminoácido na posição 1 e finalizando com o aminoácido na posição 107 e a parte constante de uma cadeia leve humana.

De mais preferência, a molécula de ligação a IL-1 $\beta$  para ser usada de acordo com a invenção é a ACZ885 (vide o Exemplo).

A parte constante de uma cadeia pesada humana pode ser do tipo  $\gamma_1$ ,  $\gamma_2$ ,  $\gamma_3$ ,  $\gamma_4$ ,  $\mu$ ,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\delta$  ou  $\epsilon$ , de preferência do tipo  $\gamma$ , de mais preferência do tipo  $\gamma_1$ , enquanto que a parte constante de uma cadeia leve humana pode ser do tipo  $\kappa$  ou  $\lambda$  (que inclui os subtipos  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  e  $\lambda_3$ ) porém é de preferência do tipo  $\kappa$ . As seqüências de aminoácido dessas partes constantes são dadas em Kabat et al., *ibid*.

Uma molécula de ligação a IL-1 $\beta$  pode ser produzida através de técnicas de DNA recombinante como, por exemplo está descrito na WO 02/26436.

Em ainda uma outra modalidade da invenção, os Compostos IL-1beta podem ser anticorpos que têm especificidade de ligação com relação ao epítopo do antígeno do IL-1 $\beta$  humano que inclui o loop que compreende o resíduo Glu 64 do IL-1 $\beta$  humano maduro (O resíduo Glu 64 do IL-1 $\beta$  humano maduro corresponde ao resíduo 180 do precursor humano IL-1beta). Este

epítopo está fora do sítio de reconhecimento do receptor IL-1beta e é, por esse motivo, mais surpreendente do que anticorpos com relação a esse epítopo, como por exemplo, o anticorpo ACZ 885, que são capazes de inibir a ligação do IL-1 $\beta$  ao seu receptor. Desse modo, o uso de tais anticorpos para o tratamento da artrite reumatóide juvenil e para a artrite reumatóide adulta e/ou das Síndromes Auto-inflamatórias e/ou da Síndrome de Muckle Wells é novo e estão incluídos dentro do âmbito da presente invenção.

Dessa forma, em um outro aspecto, a invenção inclui o uso de um anticorpo para o IL-1 $\beta$  que tem especificidade de ligação com relação a um epítopo antigênico de IL-1 $\beta$  humano, que inclui o loop que compreende os resíduo Glu 64 de IL-1 $\beta$  humano maduro e que é capaz de inibir a ligação do IL-1 $\beta$  ao seu receptor para o tratamento da artrite reumatóide juvenil e para a artrite reumatóide adulta e/ou das Síndromes Auto-inflamatórias e/ou da Síndrome de Muckle Wells.

Em ainda um aspecto adicional, a invenção inclui:

(i) o uso de um anticorpo para IL-1 $\beta$  que tem uma especificidade de ligação ao antígeno com relação a um epítopo antigênico de IL-1 $\beta$  humano maduro, que inclui o loop que compreende o Glu 64 que é capaz de inibir a ligação do é capaz de inibir a ligação do IL-1 $\beta$  ao seu receptor, para a prevenção e/ou o tratamento da artrite reumatóide juvenil e da artrite reumatóide adulta e/ou das Síndromes Auto-inflamatórias e/ou da Síndrome de Muckle Wells;

(ii) um método para a prevenção e/ou o tratamento da artrite reumatóide juvenil e da artrite reumatóide adulta e/ou das Síndromes Auto-inflamatórias e/ou da Síndrome de Muckle Wells em um paciente que compreende a administração ao paciente de uma quantidade efetiva de um anticorpo para IL-1 $\beta$  que tenha uma especificidade de ligação ao antígeno com relação a um epítopo antigênico de IL-1 $\beta$  humano maduro que inclui o loop que compreende Glu 64 e que é capaz de inibir a ligação do IL-1 $\beta$  ao seu receptor;

(iii) uma composição farmacêutica que compreende um anticorpo para IL-1 $\beta$  que tem especificidade de ligação com antígeno com relação a

um epítipo antigênico de IL-1 $\beta$  humano maduro que inclui o loop que compreende Glu 64 e que é capaz de inibir a ligação do IL-1 $\beta$  ao seu receptor, em combinação com um excipiente, diluente ou veículo farmacologicamente aceitável; para o tratamento da síndrome da artrite reumatóide juvenil, da  
5 artrite reumatóide adulta e/ou das Síndromes Auto-inflamatórias e/ou a Síndrome de Muckle Wells;

(iv) o uso de um anticorpo para o IL-1 $\beta$  que tem especificidade de ligação com antígeno com relação a um epítipo antigênico de IL-1 $\beta$  humano maduro que inclui o loop que compreende Glu 64 e que é capaz de  
10 inibir a ligação do IL-1 $\beta$  ao seu receptor, para a preparação de um medicamento para o tratamento da síndrome da artrite reumatóide juvenil, da artrite reumatóide adulta e/ou das Síndromes Auto-inflamatórias e/ou a Síndrome de Muckle Wells.

Para a finalidade da presente descrição um anticorpo é "capaz  
15 de inibir a ligação de IL-1 $\beta$ " se o anticorpo for capaz de inibir a ligação de IL-1 $\beta$  ao seu receptor substancialmente no mesmo grau como o do anticorpo ACZ 885, isto é tenha uma constante de equilíbrio de dissociação ( $K_D$ ) medida, por exemplo, em uma análise BIAcore padrão como descrita no Exemplo de 10 nm ou mais baixo, por exemplo 1 nM ou mais baixo, de preferência  
20 100 pM ou mais baixo, de mais preferência 50 pM ou mais baixo.

Assim, em um outro aspecto a invenção proporciona o uso de um anticorpo para IL-1 $\beta$  que tem uma  $K_D$  para ligação com IL-1 $\beta$  de cerca de 10 nM, de preferência de 100 pM, de mais preferência de 50 pM ou menos para o tratamento das síndrome de artrite reumatóide juvenil ou artrite reumatóide  
25 adulta e/ou de Síndromes Auto-inflamatórias. Este aspecto da invenção também inclui o uso de métodos e composições para esses anticorpos de alta afinidade, como descrito acima com relação a anticorpos IL-1 $\beta$  que tem especificidade de ligação com relação a um determinante antigênico de IL-1 $\beta$  humano maduro que inclui o loop que compreende Glu 64.

30 Na presente descrição a frase "síndrome de artrite reumatóide juvenil ou artrite reumatóide adulta e/ou de Síndromes Auto-inflamatórias" engloba todas as doenças e condições médicas que fazem parte da síndrome

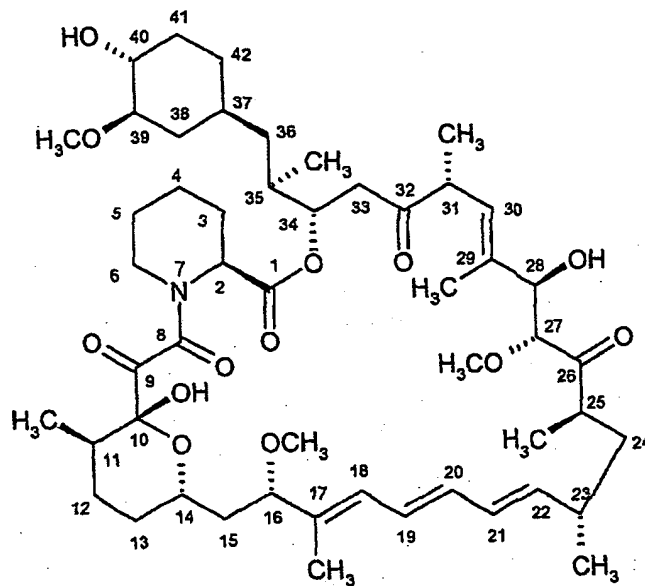
me de artrite reumatóide juvenil ou artrite reumatóide adulta e/ou de Síndromes Auto-inflamatórias, seja diretamente ou indiretamente, na doença ou na condição médica, incluindo a causa, o desenvolvimento, o progresso, a persistência ou a patologia da doença ou da condição.

5 Na presente descrição a frase "Síndrome de Muckle Wells" (também "MSW") engloba as doenças e condições médicas que fazem parte da "Síndrome de Muckle Wells", seja diretamente ou indiretamente, na doença ou na condição médica, incluindo a causa, desenvolvimento, o progresso, a persistência ou a patologia da doença ou da condição.

10 Os compostos da fórmula I podem ser administrados como o único ingrediente ativo ou em conjunto com, por exemplo, como um adjuvante para, outros fármacos, como por exemplo, agentes de supressão de imunização ou de modulação da imunização ou outros agentes antiinflamatórios, como por exemplo, para o tratamento ou a prevenção de distúrbios inflama-  
 15 tórios ou de rejeição aguda ou crônica de enxertos alo ou externos, ou um agente químico terapêutico, como por exemplo um agente antiproliferação de célula maligna. Por exemplo, os anticorpos de acordo com a invenção podem ser usados em combinação com um inibidor da calcineurina, como por exemplo, a ciclosporina A ou FK 506, um inibidor mTOR, como por exemplo a rapamicina, 40-O-(2-hidroxi-  
 20 til)-rapamicina, CCI779, ABT578, AP23573, AP23464, AP23675, AP23841, TAFA-93, biolimus-7 ou biolimus-9; uma ascomicina que tenha propriedades de supressão de imunização, como por exemplo, ABT-281, ASM981, etc.; corticosteróides; ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexate; leflunomida; mizoribina; ácido micofenólico ou sal;  
 25 micofenolato mofetil; 15-deoxipergualina ou um homólogo, análogo ou derivado da mesma; um inibidor PKC, como por exemplo os descritos na WO 02/38561 ou WO 03/82859, como por exemplo o composto dos Exemplos 56 ou 70; um inibidor da JAK3 quinase, como por exemplo, N-benzil-3,4-  
 30 diidróxi-benzilideno-ciano acetamida □-ciano-(3,4-diidróxi)-]N-benzilcinamamida (Tyrphostin 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'-

hidroxilfenil)-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-oxo-propionitrila, na forma livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável, como por exemplo, o monocitrato (também denominado de CP-690,550), ou um composto como descrito nas WO 04/052359 ou WO 05/066156; anticorpos monoclonais de supressão de imunização, como por exemplo, anticorpos monoclonais para receptores de leucócitos, como por exemplo, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD25, CD28, CD40, CD45, CD52, CD58, CD80, CD86 ou os ligantes dos mesmos; outros compostos de modulação de imunização, como por exemplo, uma molécula recombinante de ligação que tenha pelo menos uma parte do domínio extracelular de CTLA4 ou um mutante da mesma, como por exemplo, pelo menos uma parte extracelular de CTLA4 ou um mutante da mesma ligada a uma seqüência de proteína não CTLA4, como por exemplo, CTLA4lg (por exemplo, denominada como ATCC 68629) ou um mutante da mesma, como por exemplo, LEA29Y; inibidores da adesão de molécula, como por exemplo o antagonista LFA-1, os antagonistas ICAM-1 ou -3, antagonistas VCAM-4 ou antagonistas VLA-4; ou um agente quimioterapêutico, como por exemplo, o paclitaxel, gemcitabina, cisplatínio, doxorubicina ou 5-fluoracil; ou um agente anti-infeccioso, fármacos moduladores de imunização que são prováveis de serem úteis em combinação com um composto da presente invenção, incluem, por exemplo,

- mediadores, como por exemplo inibidores, da atividade de mTOR, incluindo a rapamicina da fórmula



e derivados da rapamicina, incluindo, por exemplo, derivados de 40-O-alkuil-rapamicina, tais como os derivados de 40-O-hidroxi-alkuil-rapamicina, tais como o 40-O-(2-hidróxi)-etil-rapamicina (averolimus), derivados de 32-deoxo-rapamicina e derivados de 32-hidróxi-rapamicina, tais como 32-deoxo rapamicina, derivados de 10-O-rapamicina substituídos tais como o 16-pent-2-inilóxi-32-deoxorapamicina, 16-pent-2-inilóxi-32- (S ou R)-diidro rapamicina, 16-pent-2-inilóxi-32- (S ou R)-diidro-40-O-(2-hidroxi-etil)-rapamicina, derivados de rapamicina que são acilados no grupo oxigênio na posição 40, como por exemplo, 40-[3-hidróxi-2-(hidróxi-metil)-2-metil propanoato]-rapamicina (também conhecido como CCI779), derivados de rapamicina que são substituídos na posição 40 por heterociclila, como por exemplo, 40-epi-(tetrazolil)-rapamicina (também conhecido como ABT578), os chamados rapalogs, por exemplo como descritos nas WO9802441, WO0114387 e WO0364383, tais como o AP23573, e compostos descritos sob o nome de Tafa-93 e biolimus (biolimus A9).

Na presente descrição os termos "tratamento" ou "tratar" se refere a ambos ao tratamento profilático ou preventivo bem como curativo ou tratamento de modificação de doença, incluindo o tratamento de pacientes em risco de contrair a doença ou suspeitos de ter contraído a doença bem como pacientes que estão doentes ou que tenham sido diagnosticados como sofrendo de uma doença ou de condição médica, e inclui a supressão da recaída clínica. Um tratamento com sucesso de acordo com a invenção tam-

bém inclui as remissões de todos os sintomas reparáveis porém as não remissões dos sintomas não reparáveis. Por exemplo, um dos sintomas da Muckle Wells é a surdez nervosa progressiva que é normalmente irreparável e por esse motivo não existe a presunção de que este sintoma possa ser tratado. No entanto, outros sintomas reparáveis da Muckle Wells tais como erupções na pele, febre e dor nos músculos, fadiga e conjuntivite podem desaparecer completamente em um tratamento com sucesso de acordo com a invenção. Uma outra medida de um tratamento com sucesso é a diminuição de biomarcadores relevantes com relação às Síndromes Auto-inflamatórias, como por exemplo Muckle Wells, isto é, a redução da proteína amilóide no soro (SAA) e da proteína c-reativa (CPR) para a faixa normal, isto é, < 10 mg por litro se soro no paciente.

Na presente descrição, a doença "Muckle Wells" (patologia molecular) é determinada entre outras de acordo com os seus sintomas clínicos que são episódios inflamatórios febris agudos de artrite e de urticária, surdez nervosa progressiva o opcionalmente em longo prazo, amiloidose de múltiplos órgãos (cerca de 25% dos casos). A patologia molecular é causada por uma ou várias mutações no gene MEFV, localizado no cromossomo 16p13, que codifica para a proteína denominada de pirina.

As moléculas de ligação com IL-1 $\beta$  como definidas acima, especificamente as moléculas de ligação com IL-1 $\beta$  de acordo com o primeiro e segundo aspectos dos anticorpos da invenção que têm especificidade de ligação com relação ao epítipo antigênico do IL-1 $\beta$  humano maduro que inclui o loop que compreende Glu 64, especificamente os anticorpos que são capazes de inibir a ligação do IL-1 $\beta$  ao seu receptor; e os anticorpos para IL-1 $\beta$  que têm um  $K_D$  para a ligação com IL-1 $\beta$  de cerca de 10 nM, 1 nM de preferência 100 pM, de mais preferência 50 pM ou menos são aqui, neste pedido de patente referidos como os Anticorpos da Invenção.

Em ainda outra modalidade da invenção, os usos adicionais dos Compostos IL-1beta, como por exemplo, os Anticorpos da Invenção são como se segue:

prevenção e tratamento da Doença Inflamatória do Intestino

(IBD), artrite juvenil, artrite reativa, espondilite anquilosante, síndrome coronariana, restenose arterial, fibrose cística, doença de Alzheimer, mieloma múltiplo, arteriosclerose, fibrose pulmonar, Muckle Wells e Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (COPD).

5                    Para todas as indicações descritas aqui, nesta descrição (indicações das invenções), a dosagem apropriada irá variar, por cento, dependendo, por exemplo, dos Compostos IL-1beta específicos, como por exemplo o Anticorpo da Invenção a ser empregado, o hospedeiro, o modo de administração e a natureza e a gravidade da condição que está sendo tratada.

10                    No entanto, no uso profilático, são geralmente indicados resultados satisfatórios como sendo obtidos em dosagens a partir de cerca de 0,05 mg até cerca de 10 mg por quilograma de peso corporal, mais usualmente a partir de cerca de 0,1 mg até cerca de 5 mg por quilograma de peso corporal. O Anticorpo da Invenção é administrado de forma conveniente por via parenteral,

15                    intravenosa, por exemplo na veia "antecurbita" ou em outra veia periférica, por via intramuscular ou subcutânea.

                          Em ainda outra modalidade, a invenção refere-se a uma frequência surpreendente de dosagem para usos terapêuticos, isto é, o programa de tratamento com os Compostos IL-1beta, de preferência os anticorpos IL-

20                    1beta, de mais preferência o ACZ885 (em uma dose típica, por exemplo, entre cerca de 0,1 mg até cerca de 50 mg, de mais preferência entre 0,5 mg até 20 mg, ainda de mais preferência a partir de 1 mg até 10 mg de ACZ885 por quilo de peso corporal do paciente) pode ser de uma vez a cada semana ou menos freqüentemente, de mais preferência uma vez a cada duas semanas ou

25                    menos freqüentemente, de mais preferência uma vez a cada 3 semanas ou menos freqüentemente, de mais preferência uma vez a cada mês ou menos freqüentemente, de mais preferência uma vez a cada dois meses ou menos freqüentemente, de mais preferência uma vez a cada três meses ou menos

30                    freqüentemente, ainda de mais preferência uma vez a cada 4 meses ou menos freqüentemente, ainda de mais preferência uma vez a cada 5 meses ou menos freqüentemente, ou ainda de mais preferência uma vez a cada 6 meses ou menos freqüentemente. De maior preferência é uma vez a cada mês.

As composições farmacêuticas da invenção podem ser fabricadas em uma maneira convencional. Uma composição de acordo com a invenção é provida de preferência em forma liofilizada. Para a administração imediata ela é dissolvida em um veículo aquoso adequado, por exemplo, 5 água estéril para injeção ou solução fisiológica salina tamponada estéril. Se for considerado desejável fazer uma solução de um volume maior para a administração por infusão no lugar de uma injeção em bolus, é vantajosa a incorporação de albumina de soro humano ou o sangue heparinizado do próprio paciente na solução salina na ocasião da formulação. A presença de 10 um excesso de tal proteína fisiologicamente inerte impede a perda de anticorpo por absorção sobre as paredes do recipiente e da tubulação usada com a solução de infusão. Se a albumina for usada, uma concentração adequada é a partir de 0,5 até 4,5% em peso da solução salina.

A invenção é a seguir descrita a título de ilustração nos Exemplos que se seguem. 15

### EXEMPLOS

#### Exemplo 1: ACZ885

A estrutura e a fabricação do ACZ885 estão descritos, por exemplo, na WO 02/16436. Em resumo, as seqüências terminais de amino 20 dos domínios variáveis das cadeias pesada e leve e as seqüências de DNA correspondentes são dadas na SEQ ID Nº: 1 e na SEQ ID Nº: 2 abaixo, nas quais as CDR são mostradas em tipo *itálico* e sublinhadas.

Região variável da cadeia 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

TGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTGTTPATGGCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCA  
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

GACTCCGTGAAGGGCCGATTCCACATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTG.  
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

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

### Região variável da cadeia leve 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

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

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

GATGCTGCAGCGTATTACTGTCATCAGAGTAGTAGTTACCATTCACTTTCCGGCCCTGGG  
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

### Exemplo 2: Dados Bioquímicos e Biológicos do ACZ885

O anticorpo monoclonal ACZ 885 é descoberto como neutralizando a atividade da interleucina 1 $\beta$  in vitro. O anticorpo monoclonal é também caracterizado pela sua ligação a IL-1 $\beta$  humana recombinante através de análise de ressonância da superfície do plasmônio. O modo de neutralização é acessado através de estudos competitivos de ligação com receptores de IL-1 $\beta$  solúveis. A atividade biológica do anticorpo ACZ885 com relação ao IL-1 $\beta$  recombinante e produzido de forma natural é determinado em célula humana primária, que responde ao estímulo pelo IL-1 $\beta$ .

### Determinação da constante de equilíbrio de dissociação

As constantes da taxa de associação e a dissociação de IL-1 $\beta$  humano recombinante com relação ao ACZ885 são determinadas através de análise de ressonância da superfície do "plasmônio". O ACZ885 é imobilizado e a ligação ao IL-1 $\beta$  em uma faixa de concentração a partir de 1 até 4 nM é medida através de ressonância a superfície do plasmônio. O formato escolhido representa uma interação monovalente e desse modo permite o tratamento do evento de ligação do IL-1 $\beta$  ao ACZ885 de acordo com uma estequiometria de 1:1. A análise dos dados é realizada com a utilização do software BIAavaliação.

	$k_{on}$ [ $10^5$ /Ms]	$k_{off}$ [ $10^{-5}$ /s]	$K_D$ [pM]	
ACZ885	11.0 +/- 0.23	3.3 +/- 0.27	30.5 +/- 2.6	n=22

*Conclusão: o ACZ885 se liga a IL-1beta humana recombinante com uma afinidade muito elevada*

### Exemplo 3: Teste clínico com o ACZ885

Com a finalidade de avaliar a adequabilidade de um Composto IL-1 $\beta$ , como por exemplo, o ACZ 885, é feito um estudo de titulação de dose de centro único, marcador aberto do ACZ885 (anticorpo monoclonal humano anti-IL-1beta) para a avaliação da eficácia clínica, segurança, farmacocinética e farmacodinâmicas em pacientes com a síndrome MW, caracterizada por mutações em NALP3.

Os pacientes são tratados com uma dose única em infusão de ACZ885 (10 mg/kg i.v.). A resposta clínica é medida pela melhora dos sintomas (por exemplo, erupções na pele, dor nos músculos, febre, fadiga) e pelo abaixamento de proteína da proteína amilóide no soro na fase aguda (SAA) e da proteína c-reativa (CPR). Além disso, a resposta ao tratamento é avaliada através da análise do mRNA obtido a partir de células do sangue periférico. Um segundo tratamento (1 mg/kg i. v.) é dado depois do reaparecimento de sintomas clínicos. Resultados: a remissão clínica dos sintomas (febre, erupção da pele, conjuntivite) dentro de 3 dias, e a diminuição da CPR e da SAA para uma faixa normal (< 10 mg/l) nos pacientes. A remissão clínica dos sintomas com a primeira infusão dura pelo menos 134 dias, tipi-

camente entre 160 e 200 dias. Quando do segundo tratamento com uma dose mais baixa, os pacientes respondem com uma melhora dos sintomas e a normalização das proteínas da fase aguda.

5 A análise do mRNA obtido a partir de células de sangue periférico demonstra a regulação para baixo da transcrição da IL-1 $\beta$  e dos genes induzida pela IL-1 $\beta$  na ocasião do tratamento com ACZ885. Isso sugere que o ACZ885 é capaz de interromper alça de um loop retroalimentação positivo que leva a uma superprodução autocontinuada do IL-1 $\beta$  nesses pacientes. Essa contenção também é sustentada pela caracterização inicial dos efeitos

10 PK/PD do AZC885, que demonstra o bloqueio da produção de IL-1 $\beta$  quando do tratamento com ACZ885 nesses pacientes. Essa capacidade específica do ACZ885 pode contribuir (ser a causa) com relação ao seu efeito clínico de longa duração.

## REIVINDICAÇÕES

1. Uso de Compostos IL-1beta para a fabricação de um medicamento para o tratamento da síndrome auto-inflamatória

2. Método para o tratamento da síndrome auto-inflamatória em um paciente que esteja necessitando do mesmo que compreende a administração ao paciente de uma quantidade efetiva de um Composto IL-1beta.

3. Composição farmacêutica para ser usada para o tratamento da síndrome auto-inflamatória compreendendo um Composto IL-1beta, em combinação com um excipiente, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

4. Uso, método de tratamento ou composição farmacêutica como definidos nas reivindicações 1, 2 ou 3, em que os Compostos IL-1beta são moléculas de ligação IL-1beta que compreendem um sítio de ligação com antígeno compreendendo pelo menos uma região variável de uma cadeia pesada de imunoglobulina ( $V_H$ ) que compreende em seqüência as regiões hipervariáveis CDR1, CDR2 e CDR3, a referida CDR1 tendo a seqüência de aminoácidos Val-Tyr-Gly-Met-Asn, a referida CDR2 tendo a seqüência de aminoácidos Ile-Ile-Trp-Tyr-Asp-Gly-Asp-Asn-Gln-Tyr-Tyr-Ala-Asp-Ser-Val-Lys-Gly, e a referida CDR3 tendo a seqüência de aminoácidos Asp-Leu-Arg-Thr-Gly-Pro; e os equivalentes diretos das mesmas.

5. Uso, método de tratamento ou composição farmacêutica como definidos nas reivindicações de 1 até 4, em que os Compostos IL-1beta são moléculas de ligação IL-1beta que compreendem ambas os domínios variáveis de cadeia pesada ( $V_H$ ) e de cadeia leve ( $V_L$ ) nos quais a referida molécula de ligação com IL-1beta compreende, pelo menos um sítio de ligação com o antígeno compreendendo:

(a) um domínio variável de uma cadeia pesada de imunoglobulina ( $V_H$ ) que compreende em seqüência as regiões hipervariáveis CDR1, CDR2 e CDR3, a referida CDR1 tendo uma seqüência de aminoácidos Val-Tyr-Gly-Met-Asn, a referida CDR2, tendo a seqüência de aminoácidos Ile-Ile-Trp-Tyr-Asp-Gly-Asp-Asn-Gln-Tyr-Tyr-Ala-Asp-Ser-Val-Lys-Gly, e a referida CDR3 tendo a seqüência de aminoácidos Asp-Leu-Arg-Thr-Gly-Pro; e

(b) um domínio variável de uma cadeia leve de imunoglobulina (V<sub>L</sub>) que compreende em seqüência as regiões hipervariáveis CDR1', CDR2' e CDR3', a referida CDR1' tendo a seqüência de aminoácidos Arg-Ala-Ser-Gln-Ser-Ile-Gly-Ser-Ser-Leu-His, a referida CDR2' tendo a seqüência de aminoácidos Ala-Ser-Gln-Ser-Phe-Ser e a referida CDR3' tendo a seqüência de aminoácidos His-Gln-Ser-Ser-Ser-Leu-Pro; e os equivalentes diretos das mesmas.

6. Uso, método de tratamento ou composição farmacêutica como definidos nas reivindicações de 1 até 5, em que os Compostos IL-1beta são moléculas de ligação IL-1beta que compreendem pelo menos um sítio de ligação com o antígeno compreendendo tanto um primeiro domínio que tem uma seqüência de aminoácidos substancialmente idêntica àquela mostrada na SEQ ID N<sup>o</sup>:1 e um segundo domínio que tem uma seqüência de aminoácidos substancialmente idêntica àquela mostrada na SEQ ID N<sup>o</sup>: 2.

7. Uso, método de tratamento ou composição farmacêutica como definidos nas reivindicações de 1 até 6, em que a síndrome auto-inflamatória é síndrome da artrite reumatóide juvenil, ou artrite reumatóide adulta ou Síndrome de Muckle Wells.

8. Uso, método de tratamento ou composição farmacêutica como definidos nas reivindicações de 1 até 7, em que a aplicação dos Compostos IL-1beta é pela via subcutânea.

**RESUMO**

Patente de Invenção: **"USO DE COMPOSTOS IL-1BETA"**.

A presente invenção refere-se a um novo uso de compostos de rompimento ligante IL-1 $\beta$ /receptor IL-1 $\beta$  (referidos aqui, neste pedido de patente como "Compostos IL-1beta"); tais como os compostos de pequeno peso molecular que rompem a interação ligante IL-1 $\beta$ /receptor IL-1 $\beta$ , anticorpos IL-1 $\beta$  ou anticorpos do receptor de IL-1 $\beta$ , como, por exemplo, moléculas de ligação de IL-1 $\beta$  descritas aqui, por exemplo, os anticorpos descritos aqui, por exemplo, os compostos de ligação de IL-1 $\beta$  ou os compostos de ligação aos receptores de IL-1 $\beta$ , e/ou os compostos de RNA que diminuem tanto os níveis dos ligantes de IL-1 $\beta$  como da proteína do receptor de IL-1 $\beta$ , para o tratamento e/ou a prevenção de síndromes auto-inflamatórias, como por exemplo, as síndromes da artrite reumatóide juvenil ou artrite reumatóide em adultos e a métodos para o tratamento e/ou a prevenção das síndromes auto-inflamatórias como por exemplo, as síndromes da artrite reumatóide juvenil ou artrite reumatóide em adultos em mamíferos, especificamente seres humanos.