



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"USO DE ANTICORPOS ANTIESCLEROSTINA NO TRATAMENTO DE OSTEOGÊNESE IMPERFEITA"**.

**CAMPO DA INVENÇÃO**

[001] Esta invenção refere-se a anticorpos e seu uso como composições farmacêuticas, mais especificamente ao uso de anticorpos antiesclerostina no tratamento da osteogênese imperfeita.

**LISTAGEM DE SEQUÊNCIAS**

[002] O presente pedido contém uma Listagem de Sequências que foi submetida em formato ASCII via EFS-Web e é incorporada por referência em sua totalidade. A referida cópia ASCII, criada em 21 de dezembro de 2016, é denominada P069492US\_SeqListing.txt e tem 153 kilobytes de tamanho.

**ANTECEDENTE**

[003] A osteogênese imperfeita (OI) é um distúrbio genético raro do tecido conjuntivo caracterizado por fragilidade óssea e massa óssea reduzida. A OI compreende um conjunto de doenças hereditárias que, principalmente, porém, nem sempre, decorrem de mutações nos genes que codificam o colágeno tipo I. Cerca de 85% dos casos estão ligados a mutações em um dos dois genes que codificam o colágeno tipo I (COL1A1 e COL1A2). Clinicamente, a OI é caracterizada por ossos frágeis que fraturam facilmente e sem nenhum trauma. Além disso, os pacientes com OI são frequentemente afetados por fraqueza muscular, perda auditiva, fadiga, frouxidão articular, ossos curvos, escoliose, esclera azul, dentinogênese imperfeita e baixa estatura.

[004] O sistema de classificação clínica divide o OI em tipos I – V. Os pacientes com OI tipo I geralmente sofrem de uma doença leve, não deformante, que é frequentemente associada a um códon de interrupção prematuro em COL1A1. Este defeito resulta em uma taxa reduzida de produção de colágeno tipo I e quantitativamente menos co-

lágno no osso. Pacientes com OI tipo II geralmente morrem durante o período perinatal, como resultado de insuficiência respiratória de múltiplas fraturas graves que incluem a caixa torácica. OI tipos III e IV é frequentemente associada à substituição de glicina em COL1A1 e COL1A2, que é um defeito qualitativo que impede que as 3 cadeias de polipeptídeo do colágeno tipo I se entrelacem adequadamente para formar uma estrutura alfa helicoidal tripla normal. OI tipo III OI é a forma mais grave de OI naquelas crianças afetadas que sobrevivem à infância, enquanto pacientes com tipo IV têm deformidades ósseas leves a moderadas. OI tipo V é pouco freqüente.

[005] Existe ainda a necessidade de métodos terapêuticos e agentes para o tratamento da OI.

#### **BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO**

[006] Os inventores descobriram surpreendentemente que pacientes humanos com osteogênese imperfeita (OI) podem ser tratados com sucesso com um anticorpo antiesclerostina, como estabelecido pelos exemplos, que confirmam que um anticorpo antiesclerostina pode aumentar a formação óssea e reduzir a reabsorção óssea em pacientes com OI. Nós divulgamos anticorpos monoclonais antiesclerostina de alta afinidade, neutralizantes, totalmente humanos (coletivamente "o anticorpo monoclonal antiesclerostina humano") e sua potente atividade *in vitro* e atividade *in vivo* em nossa Patente US Nos 7.879.322, 8.246.953 e 8.486.661, que são aqui incorporadas em sua totalidade por referência a isto.

[007] Em um aspecto, a presente invenção é um método para tratar um paciente que sofre de osteogênese imperfeita, compreendendo administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um anticorpo antiesclerostina. Em uma modalidade, a presente invenção é um método para aumentar a formação óssea e reduzir a reabsorção óssea em uma osteogênese imperfeita, administrando ao

paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um anticorpo antiesclerostina. Em outro aspecto, a invenção fornece um anticorpo antiesclerostina para uso no tratamento da osteogênese imperfeita. Em uma modalidade, o anticorpo antiesclerostina aumenta a formação óssea e/ou reduz a reabsorção óssea. As seguintes modalidades aplicam-se a ambos os aspectos. Em uma modalidade, o anticorpo antiesclerostina compreende: a) pelo menos um domínio variável de cadeia pesada de imunoglobulina (VH) que compreende em regiões hipervariáveis de sequência uma região variável de cadeia pesada CDR1, uma região variável de cadeia pesada CDR2 e uma região variável de cadeia pesada CDR3, a referida região variável da cadeia pesada CDR1 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 4, a referida região variável de cadeia pesada CDR2 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 15 e a referida região variável de cadeia pesada CDR3 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 26; e b) pelo menos um domínio variável de cadeia leve de imunoglobulina (VL) que compreende em regiões hipervariáveis de sequência uma região variável de cadeia leve CDR1, uma região variável de cadeia leve CDR2 e uma região variável de cadeia leve CDR3, a referida região variável de cadeia leve CDR1 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 37, a referida região variável de cadeia leve CDR2 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 48 e a referida região variável de cadeia leve CDR3 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 59. Em outra modalidade, o anticorpo antiesclerostina compreende pelo menos uma ou mais sequências da região de determinação de complementaridade (CDR) selecionadas a partir do grupo que consiste em: (a) região variável da cadeia pesada CDR1 compreendendo uma sequência de aminoácido menci-

onada em SEQ ID NO: 4 ; (b) região variável de cadeia pesada CDR2 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 15; (c) região variável de cadeia pesada CDR3 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 26; (d) região variável de cadeia leve CDR1 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 37; (e) região variável de cadeia leve CDR2 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 48; e (f) região variável de cadeia leve CDR3 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 59. Em uma modalidade, o anticorpo antiesclerostina compreende pelo menos a região variável da cadeia pesada CDR3 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 26. Em uma modalidade, o anticorpo antiesclerostina compreende todas as 6 das CDRs acima mencionadas.

[008] Em outra modalidade, o anticorpo antiesclerostina compreende: (a) uma região variável de cadeia pesada CDR1 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 4; (b) uma região variável de cadeia pesada CDR2 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 15; (c) uma região variável de cadeia pesada CDR3 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 26 (d) uma região variável de cadeia leve CDR1 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 37; (e) uma região variável de cadeia leve CDR2 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 48; e (f) uma região variável de cadeia leve CDR3 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 59; ou um anticorpo antiesclerostina que se liga ao mesmo epítopo como um anticorpo antiesclerostina compreendendo: (a) uma região variável de cadeia pesada CDR1 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 4; (b) uma região variável

de cadeia pesada CDR2 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 15; (c) uma região variável de cadeia pesada CDR3 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 26; uma região variável de cadeia leve CDR1 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 37; (e) uma região variável de cadeia leve CDR2 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 48; e (f) uma região variável de cadeia leve CDR3 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 59. Em uma modalidade relacionada, o anticorpo antiesclerostina liga-se ao mesmo epítipo como um anticorpo antiesclerostina compreendendo uma sequência de polipeptídeo VL tendo as sequências de aminoácido mencionadas como SEQ ID NO: 81 e uma sequência de polipeptídeo VH tendo as sequências de aminoácido mencionadas em SEQ ID NO: 70. Em outra modalidade, o anticorpo antiesclerostina liga-se ao mesmo epítipo de um anticorpo antiesclerostina compreendendo uma sequência de aminoácido de cadeia leve de tamanho natural tendo a sequência de aminoácido mencionada como SEQ ID NO: 125 e uma sequência de aminoácido de cadeia pesada de tamanho natural tendo a sequência de aminoácido mencionada como SEQ ID NO: 114. Em uma modalidade, o anticorpo antiesclerostina liga-se ao mesmo epítipo como um anticorpo antiesclerostina compreendendo uma sequência de aminoácido de cadeia leve de tamanho natural tendo a sequência de aminoácido mencionada como SEQ ID NO: 173 e uma sequência de aminoácido de cadeia pesada de tamanho natural tendo a sequência de aminoácido mencionada como SEQ ID NO: 172.

[009] Em uma modalidade, o anticorpo antiesclerostina liga-se a um epítipo nas seguintes sequências de esclerostina humana: CGPARLLPNAIGRGKWWRPSGPDFRC (o "epítipo de alça 2"; SEQ ID NO: 174) e/ou DVSEYCRELHFTR SAKPVTELVCSGQC GPAR

WWRPSGPDFRCIPDRYR LVASCKCKRLTR (o "epítopo T20.6" SEQ ID NO: 175). Assim, em uma modalidade, o anticorpo antiesclerostina da invenção liga-se a/ dentro do epítopo de alça 2. Em outra modalidade, o anticorpo antiesclerostina liga-se a/ dentro do epítopo T20.6. Anticorpos antiesclerostina que se ligam a/ dentro das regiões de epítopo de alça 2 e T20.6 são conhecidos na técnica - veja, por exemplo, WO00/32773, WO2005/003158, WO2005/014650, WO2006/119107, WO2006/119062, WO2009/039175 e WO2008/061013. Os anticorpos 'Ab-A', 'Ab-B', 'Ab-C', 'Ab-D' e Ab-1 descritos em WO2006/119062 estão expressamente incorporados na presente descrição por referência a eles, expressamente incluindo os 6CDRs, sequências variáveis de cadeia pesada e leve, bem como sequências de cadeia pesada e leve de tamanho natural destes anticorpos. Em uma modalidade, o anticorpo antiesclerostina da invenção liga-se ao mesmo epítopo como um anticorpo antiesclerostina compreendendo uma sequência de polipeptídeo VL tendo as sequências de aminoácido mencionadas como SEQ ID NO: 176 e uma sequência de polipeptídeo VH tendo as sequências de aminoácido mencionadas como SEQ ID NO: 177. Em outra modalidade, o anticorpo antiesclerostina da invenção liga-se ao mesmo epítopo como Ab-A, Ab-B, Ab-C ou Ab-D descrito no documento WO2006/119062.

[0010] Em uma modalidade, o anticorpo antiesclerostina é selecionado de blosozumabe.

[0011] Em uma outra modalidade, o anticorpo antiesclerostina compreende um VH com pelo menos 90 (tal como pelo menos 95, 98 ou 99 ou 100) por cento de identidade para a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 70. Em outra modalidade, o anticorpo antiesclerostina compreende VH tendo pelo menos 90 (tal como pelo menos 95, 98, ou 99 ou 100) por cento de identidade para a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 81. Em ainda outra moda-

lidade, o anticorpo antiesclerostina compreende um VH tendo pelo menos 90 (tal como pelo menos 95, 98, ou 99 ou 100) por cento de identidade para a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 70, e VL tendo pelo menos 90 (tal como pelo menos 95, 98 ou 99 ou 100) por cento de identidade para a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 81. Em ainda outra modalidade, o anticorpo antiesclerostina compreende um VH tendo a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 70, e um VL tendo a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 81. Em ainda outra modalidade, o anticorpo antiesclerostina compreende uma cadeia pesada com pelo menos 90 (tal como pelo menos 95, 98 ou 99 ou 100) por cento de identidade para a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 114 ou 172, e/ou pelo menos 90 (tal como pelo menos 95, 98 ou 99 ou 100) por cento de identidade a uma cadeia leve tendo a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 125 ou 173. Em uma modalidade, o anticorpo antiesclerostina compreende uma cadeia pesada tendo a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 172 e uma cadeia leve tendo a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 173.

[0012] Em uma modalidade, a quantidade terapêuticamente eficaz do anticorpo antiesclerostina é cerca de 1-50 mg do referido anticorpo por kg de peso corporal do paciente humano.

[0013] Outro aspecto da invenção é a composição farmacêutica para o aumento da formação óssea e redução da reabsorção óssea em um paciente com osteogênese imperfeita. Em algumas modalidades, a composição contém um anticorpo antiesclerostina compreendendo: a) pelo menos um domínio variável de cadeia pesada de imunoglobulina (VH) que compreende em regiões hipervariáveis em sequência uma região variável de cadeia pesada CDR1, uma região variável de cadeia pesada CDR2 e uma região variável de cadeia pesada



CDR3, a referida região variável da cadeia pesada CDR1 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 4, a referida região variável da cadeia pesada CDR2 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 15 e a referida região variável da cadeia pesada CDR3 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 26; e b) pelo menos um domínio variável de cadeia leve de imunoglobulina (VL) que compreende em regiões hipervariáveis de sequência uma região variável de cadeia leve CDR1, uma região variável de cadeia leve CDR2, e uma região variável de cadeia leve CDR3, a referida região variável de cadeia leve CDR1 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 37, a referida região variável de cadeia leve CDR2 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 48, e a referida região variável de cadeia leve CDR3 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 59.

[0014] Em outra modalidade, o anticorpo antiesclerostina na composição farmacêutica compreende um VH tendo pelo menos 95 por cento de identidade para a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 70. Em ainda outra modalidade, o anticorpo antiesclerostina compreende um VL tendo pelo menos 95 por cento de identidade para a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 81.

[0015] Em ainda outra modalidade, o anticorpo antiesclerostina compreende um VH com pelo menos 95 por cento de identidade para a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 70 e um VL com pelo menos 95 por cento de identidade para a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 81. Em ainda outra modalidade, o anticorpo antiesclerostina compreende um VH tendo a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 70 e um VL tendo a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 81. Em outra modali-

dade, o anticorpo antiesclerostina compreende uma cadeia pesada tendo a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 114 ou 172, e/ou uma cadeia leve tendo a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 125 ou 173.

[0016] Em um aspecto, a invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo um anticorpo antiesclerostina como aqui descrito. Em uma modalidade, a composição farmacêutica pode ser usada nos métodos/usos aqui descritos.

### **BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS**

[0017] A Figura 1 mostra uma tabela que resulta dos resultados da análise do teste t de uma amostra para os biomarcadores do metabolismo ósseo.

[0018] A Figura 2 mostra uma tabela com os resultados da análise do teste t de duas amostras dos biomarcadores do metabolismo ósseo.

[0019] A Figura 3 mostra um gráfico representando relações para linha de base em médias geométricas (mais ou menos SD) para PINP.

[0020] A Figura 4 mostra um gráfico representando relações para linha de base em médias geométricas (mais ou menos SD) para PICP.

[0021] A Figura 5 mostra um gráfico representando relações para linha de base em médias geométricas (mais ou menos SD) para BSAP.

[0022] A Figura 6 mostra um gráfico representando relações para linha de base em médias geométricas (mais ou menos SD) para OC.

[0023] A Figura 7 mostra um gráfico representando probabilidades posteriores Bayesianas de relações para linha de base para DMO de dados da espinha lombar (medidos por DXA).

[0024] A Figura 8 mostra um gráfico representando relações de linha de base em médias geométricas (mais ou menos SD) para o TxX-1.

**DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO**

[0025] A presente invenção baseia-se nas descobertas inesperadas e surpreendentes de que pacientes humanos com osteogênese imperfeita (OI) podem ser tratados com sucesso com um anticorpo antiesclerostina. A administração de um anticorpo antiesclerostina a pacientes humanos com OI aumenta a formação óssea e reduz a reabsorção óssea, como mostrado nos exemplos.

[0026] Por meio do antecedente, a esclerostina é uma proteína de ocorrência natural que nos seres humanos é codificada pelo gene SOST. A esclerostina é uma glicoproteína segregada com um domínio tipo nodulação de cisteína C terminal (CTCK) e similaridade de sequência para a família de DAN (gene selecionado por rastreamento diferencial aberrativo em neuroblastoma) de antagonistas da proteína morfogenética óssea (BMP).

[0027] Como demonstrado pela primeira vez pelos presentes inventores, a inibição da esclerostina com anticorpos antiesclerostina aumenta a formação e a densidade óssea e fornece efeitos benéficos no tratamento da OI em humanos. Ao contrário dos tratamentos anabólicos anteriores, que usam GH ou PTH, que aumentam a renovação óssea, um tratamento com um anticorpo antiesclerostina oferece a vantagem de estimular a formação óssea e, ao mesmo tempo, inibir a reabsorção óssea em pacientes com OI. A utilidade clínica dos anticorpos antiesclerostina inclui, portanto, o tratamento da osteogênese imperfeita em humanos, onde a formação óssea é de benefício terapêutico em uma doença caracterizada por uma falta significativa de matriz óssea.

[0028] Como tal, a invenção é direcionada a métodos de uso de anticorpos antiesclerostina no tratamento da OI, assim como composições compreendendo anticorpos antiesclerostina para uso no tratamento da OI. Em um aspecto, a invenção refere-se ao tratamento de

osteogênese imperfeita tipos I, III ou IV. Consequentemente, a invenção fornece anticorpos antiesclerostina e composições farmacêuticas compreendendo os referidos anticorpos para uso no tratamento da OI, preferivelmente, OI tipo I, III ou IV. Em uma modalidade, o anticorpo antiesclerostina da invenção é um anticorpo antiesclerostina monoclonal. Em uma modalidade, o anticorpo antiesclerostina da invenção é um anticorpo antiesclerostina monoclonal humano ou humanizado. Alternativamente, o anticorpo pode ser, por exemplo, um anticorpo quimérico.

[0029] Os métodos e usos do anticorpo antiesclerostina na presente invenção foram inesperados e surpreendentes porque o tratamento com anticorpo em pacientes com OI resulta tanto no aumento da formação óssea como na redução da reabsorção óssea.

[0030] Para que a presente invenção possa ser mais facilmente entendida, certos termos são primeiro definidos. Definições adicionais são mencionadas ao longo da descrição detalhada.

[0031] O termo "compreendendo" abrange "incluindo" bem como "consistindo", por exemplo, uma composição "compreendendo" X pode consistir exclusivamente de X ou pode incluir algo adicional, por exemplo, X + Y.

[0032] O termo "cerca de" em relação a um valor numérico x significa, por exemplo,  $x \pm 10\%$ .

[0033] O termo esclerostina refere-se à esclerostina humana como definido em SEQ ID NO: 155. A esclerostina humana recombinante pode ser obtida em R & D Systems (Minneapolis, Minn., USA; 2006 cat# 1406-ST-025). Adicionalmente, a esclerostina de camundongo recombinante/SOST está comercialmente disponível de R & D Systems (Minneapolis, Minn., USA; 2006 cat# 1589-ST-025). Pat. U.S. Nos. 6.395.511 e 6.803.453, e as Publicações de Patente U.S. 20040009535 e 20050106683 referem-se a anticorpos antiesclerostina

em geral.

[0034] O termo "anticorpo" como aqui referido inclui anticorpos inteiros e qualquer fragmento de ligação ao antígeno (isto é, "porção de ligação ao antígeno") ou cadeias simples dos mesmos. Um "anticorpo" de ocorrência natural é uma glicoproteína que compreende pelo menos duas cadeias pesadas (H) e duas cadeias leves (L) interligadas por ligações de dissulfeto. Cada cadeia pesada é compreendida por uma região variável da cadeia pesada (aqui abreviada como VH) e uma região constante da cadeia pesada. A região constante da cadeia pesada é compreendida por três domínios, CH1, CH2 e CH3. Cada cadeia leve é compreendida por uma região variável de cadeia leve (aqui abreviada como VL) e uma região constante de cadeia leve. A região constante de cadeia leve é compreendida de um domínio, CL. As regiões VH e VL podem ser ainda subdivididas em regiões de hipervariabilidade, denominadas regiões de determinação de complementaridade (CDR), intercaladas com regiões que são mais conservadas, denominadas regiões de estrutura (FR). Cada VH e VL é composta por três CDRs e quatro FRs dispostas do terminal amino ao terminal carbóxi na seguinte ordem: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. As regiões variáveis das cadeias pesada e leve contêm um domínio de ligação que interage com um antígeno. As regiões constantes dos anticorpos podem mediar a ligação da imunoglobulina a tecidos ou fatores hospedeiros, incluindo várias células do sistema imune (por exemplo, células efectoras) e o primeiro componente (C1q) do sistema complementar clássico. Em uma modalidade, a referência a um anticorpo inclui anticorpos, isolados, monoclonais, humanos e monoclonais humanizados.

[0035] O termo "porção de ligação ao antígeno" de um anticorpo (ou simplesmente "porção de antígeno"), quando aqui usado, refere-se ao tamanho natural ou um ou mais fragmentos de um anticorpo que

mantêm a capacidade de se ligar especificamente a um antígeno (por exemplo, esclerostina). Mostrou-se que a função de ligação ao antígeno de um anticorpo pode ser realizada por fragmentos de um anticorpo de tamanho natural. Exemplos de fragmentos de ligação abrangidos no termo "porção de ligação ao antígeno" de um anticorpo incluem um fragmento Fab, um fragmento monovalente consistindo nos domínios VL, VH, CL e CH1; um fragmento F(ab)<sub>2</sub>, um fragmento bivalente compreendendo dois fragmentos Fab ligados por uma ponte de dissulfeto na região de articulação; um fragmento Fd consistindo nos domínios VH e CH1; um fragmento Fv consistindo nos domínios VL e VH de um único subdivisão de um anticorpo; um fragmento dAb (Ward et al., 1989 Nature 341: 544-546), que consiste em um domínio VH; e uma região de determinação de complementaridade isolada (CDR).

[0036] Além disso, embora os dois domínios do fragmento Fv, VL e VH, sejam codificados por genes separados, eles podem ser unidos, usando métodos recombinantes, por um ligante sintético que permite que eles sejam feitos como uma única cadeia de proteína em que as regiões VL e VH emparelham para formar moléculas monovalentes (conhecidas como Fv de cadeia única (scFv); veja, por exemplo, Bird et al., 1988 Science 242:423-426; e Huston et al., 1988 Proc. Natl. Acad. Sci. 85: 5879-5883). Pretende-se que estes anticorpos de cadeia única sejam abrangidos no termo "região de ligação ao antígeno" de um anticorpo. Estes fragmentos de anticorpo são obtidos usando técnicas convencionais conhecidas por aqueles de experiência na técnica, e os fragmentos são pesquisados quanto à utilidade da mesma maneira que os anticorpos intactos.

[0037] Um "anticorpo isolado", quando aqui usado, refere-se a um anticorpo que é substancialmente livre de outros anticorpos tendo diferentes especificidades antigênicas (por exemplo, um anticorpo isolado que se liga especificamente à esclerostina é substancialmente livre de

anticorpos que se ligam especificamente a antígenos outros que não a esclerostina). Um anticorpo isolado que se liga especificamente a esclerostina pode, no entanto, ter reatividade cruzada com outros antígenos, tais como moléculas de esclerostina de outras espécies. Além disso, um anticorpo isolado pode estar substancialmente isento de outro material celular e/ou produtos químicos. Em uma modalidade, a referência a um anticorpo aqui significa um anticorpo isolado.

[0038] Os termos "anticorpo monoclonal" ou "composição de anticorpo monoclonal", quando aqui usados, referem-se a uma preparação de moléculas de anticorpo de composição molecular única. Uma composição de anticorpo monoclonal apresenta uma especificidade e afinidade de ligação única para um epítopo particular.

[0039] O termo "anticorpo humano", quando aqui usado, pretende incluir anticorpos tendo regiões variáveis em que tanto a região de estrutura como a CDR são derivadas de sequências de origem humana. Além disso, se o anticorpo contém uma região constante, a região constante também é derivada de tais sequências humanas, por exemplo, sequências da linha germinativa humana, ou versões mutadas de sequências de linha germinativa humana ou sequências de estrutura de consenso contendo anticorpo derivadas de análise de sequências de estrutura humanas como descrito em Knappik, et al. (2000, J. Mol. Biol. 296, 57-86).

[0040] Os anticorpos humanos podem incluir resíduos de aminoácido não codificados por sequências humanas (por exemplo, mutações introduzidas por mutagênese randomizada ou específica de sítio *in vitro* ou por mutação somática *in vivo*). Contudo, o termo "anticorpo humano", quando aqui usado, não pretende incluir anticorpos nos quais as sequências de CDR derivadas da linha germinativa de outra espécie de mamífero, tal como um camundongo, foram enxertadas em sequências de estrutura humanas.

[0041] O termo "anticorpo monoclonal humano" refere-se a anticorpos que exibem uma especificidade de ligação única que possui regiões variáveis nas quais tanto a região estrutural como as regiões CDR são derivadas de sequências humanas. Em uma modalidade, os anticorpos monoclonais humanos são produzidos por um hibridoma que inclui uma célula B obtida de um animal transgênico não humano, por exemplo, um camundongo transgênico, tendo um genoma compreendendo um transgene de cadeia pesada humana e um transgene de cadeia leve fundido a uma célula imortalizada.

[0042] O termo "anticorpo humano recombinante", quando aqui usado, inclui todos os anticorpos humanos que são preparados, expressos, criados ou isolados por meios recombinantes, tais como anticorpos isolados de um animal (por exemplo, um camundongo) que é transgênico ou transcromossomal para genes de imunoglobulina humana ou um hibridoma preparado a partir dos mesmos, anticorpos isolados de uma célula hospedeira transformada para expressar o anticorpo humano, por exemplo, de um transfectoma, anticorpos isolados de uma biblioteca de anticorpo humano combinatória, recombinante, e anticorpos preparados, expressos, criados ou isolados por qualquer outro meio que envolva a junção de todo ou parte de um gene de imunoglobulina humana, sequências para outras sequências de DNA. Tais anticorpos humanos recombinantes têm regiões variáveis nas quais as regiões de estrutura e CDR são derivadas de sequências de imunoglobulina da linha germinativa humana. Em certas modalidades, no entanto, tais anticorpos humanos recombinantes podem ser submetidos à mutagênese *in vitro* (ou, quando um animal transgênico para sequências de Ig humanas é usada, mutagênese somática *in vivo*) e assim as sequências de aminoácido das regiões VH e VL dos anticorpos recombinantes são sequências que, embora derivadas e relacionadas com sequências VH e VL da linha germinativa humana, podem não



existir naturalmente no repertório da linha germinativa de anticorpos humanos *in vivo*.

[0043] Em uma modalidade, e quando aqui usado, um anticorpo que se liga à esclerostina (por exemplo, um anticorpo antiesclerostina) significa que se liga especificamente ao polipeptídeo de esclerostina. "Liga especificamente ao polipeptídeo de esclerostina" pretende referir-se a um anticorpo que se liga ao polipeptídeo de esclerostina com uma  $K_D$  de  $1 \times 10^{-8}$  M ou inferior,  $1 \times 10^{-9}$  M ou inferior, ou  $1 \times 10^{-10}$  M ou inferior. O termo "KD", quando aqui usado, pretende referir-se à constante de dissociação, que é obtida a partir da relação de  $K_d$  para  $K_a$  (isto é,  $K_d/K_a$ ) e é expressa como uma concentração molar (M). Os valores de  $K_D$  para anticorpos podem ser determinados usando métodos bem estabelecidos na técnica. Um método para determinar a  $K_D$  de um anticorpo é usando a ressonância de plasmônio superficial, ou usando um sistema biossensor, tal como um sistema Biacore®.

[0044] Ensaios-padrão para avaliar a capacidade de ligação dos anticorpos contra esclerostina de várias espécies são conhecidos na técnica, incluindo, por exemplo, ELISAs, western blots e RIAs. Ensaios adequados são descritos em detalhe em WO2009/047356. A cinética de ligação (por exemplo, afinidade de ligação) dos anticorpos também pode ser avaliada por ensaios convencionais conhecidos na técnica, tal como por análise Biacore. Os ensaios para avaliar os efeitos dos anticorpos nas propriedades funcionais da esclerostina (por exemplo, ligação ao receptor, prevenção ou melhoria da osteólise) são descritos em detalhe em WO2009/047356.

[0045] Quando aqui usado, o percentual de identidade entre duas sequências é uma função do número de posições idênticas compartilhadas pelas sequências (isto é, % de identidade = # de posições idênticas/total # de posições x 100), levando em consideração o número de intervalos, e o comprimento de cada intervalo, que precisam ser intro-

duzidos para o alinhamento ideal das duas sequências. A comparação de sequências e a determinação do percentual de identidade entre duas sequências podem ser realizadas usando um algoritmo matemático, como descrito nos exemplos não limitativos abaixo.

[0046] O percentual de identidade entre duas sequências de aminoácido pode ser determinado usando o algoritmo de E. Meyers e W. Miller (Comput. Appl. Biosci., 4:11-17, 1988) que foi incorporado no programa ALIGN (versão 2.0), usando uma tabela de resíduos de peso PAM120, uma penalidade de comprimento de intervalo de 12 e uma penalidade de intervalo de 4. Além disso, o percentual de identidade entre duas sequências de aminoácido pode ser determinada usando o algoritmo de Needleman e Wunsch (J. Mol. Biol. 48: 444-453, 1970) que foi incorporado no programa GAP no pacote de software GCG (disponível em <http://www.gcg.com>), usando uma matriz Blossom 62 ou uma matriz PAM250, e um peso de intervalo de 16, 14, 12, 10, 8, 6 ou 4 e um peso de comprimento de 1, 2, 3, 4, 5 ou 6.

[0047] Adicionalmente ou alternativamente, as sequências de proteína da presente invenção podem ainda ser usadas como uma "sequência de consulta" para realizar uma pesquisa em bancos de dados públicos para, por exemplo, identificar sequências relacionadas. Tais pesquisas podem ser realizadas usando o programa XBLAST (versão 2.0) de Altschul, *et al.*, 1990 J. Mol. Biol. 215: 403-10. As pesquisas de proteínas BLAST podem ser realizadas com o programa XBLAST, *score* = 50, comprimento de palavra = 3 para obter sequências de aminoácido homólogas às moléculas de anticorpo da invenção. Para obter alinhamentos com intervalos para efeitos de comparação, o Gapped BLAST pode ser utilizado como descrito em Altschul *et al.*, 1997 Nucleic Acids Res. 25 (17):3389-3402. Ao utilizar programas BLAST e Gapped BLAST, os parâmetros padrão dos respectivos programas (por exemplo, XBLAST e NBLAST) podem ser usados. Veja [http:](http://)

www.ncbi.nlm.nih.gov.

[0048] Vários aspectos da invenção são descritos em detalhe nas próximas subseções.

Métodos de Tratamento e Uso de Anticorpos Antiesclerostina no Tratamento de OI

[0049] Em um aspecto, a invenção é direcionada a métodos de tratamento de pacientes com OI com anticorpos antiesclerostina ou usos de anticorpos antiesclerostina no tratamento de OI. O tratamento com anticorpos antiesclerostina pode aumentar a formação óssea e reduzir a reabsorção óssea nos pacientes com OI. Em um aspecto, a invenção fornece um anticorpo antiesclerostina para uso no tratamento de OI. Anticorpos antiesclerostina adequados para uso no tratamento de OI são aqui descritos.

[0050] Em algumas modalidades, a invenção é um método para aumentar a formação óssea e reduzir a reabsorção óssea em um paciente com OI e o método compreende a administração ao paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um anticorpo antiesclerostina. Em uma modalidade, o tratamento de um paciente com OI com um anticorpo antiesclerostina da invenção aumenta a formação óssea e/ou reduz a reabsorção óssea no referido paciente com OI.

[0051] Em uma modalidade, as sequências de aminoácido VH do anticorpo antiesclerostina são mostradas em SEQ ID NO: 69-77. As sequências de aminoácido VL do anticorpo antiesclerostina são mostradas em SEQ ID NO: 80-88, respectivamente. As correspondentes sequências de aminoácido de cadeia pesada de tamanho natural de anticorpos do anticorpo antiesclerostina são mostradas na SEQ ID NO: 113-121. As correspondentes sequências de aminoácido de cadeia leve de tamanho natural de anticorpos do anticorpo antiesclerostina são mostradas em SEQ ID NO: 124-132, respectivamente. Em outra modalidade, o anticorpo antiesclerostina inclui aminoácidos que foram

mutados, mas têm pelo menos 60, 70, 80, 90 ou 95 por cento ou mais de identidade nas regiões CDR com as regiões CDR representadas nas sequências descritas acima. Em ainda outra modalidade, o anticorpo antiesclerostina inclui sequências de aminoácido mutantes em que não mais do que 1, 2, 3, 4 ou 5 aminoácidos foram mutados nas regiões CDR quando comparadas com as regiões CDR representadas na sequência descrita acima.

[0052] Em algumas modalidades, sequências de nucleotídeo parentais de cadeia pesada variáveis do anticorpo antiesclerostina são mostradas em SEQ ID NOs 89-90. Sequências de nucleotídeo parentais de cadeia pesada variáveis do anticorpo antiesclerostina são mostradas em SEQ ID NOs 100-101. Sequências de nucleotídeo de cadeia leve de tamanho natural otimizadas para expressão em uma célula de mamífero são mostradas em SEQ ID NOs 146-154. Sequências de nucleotídeo de cadeia pesada de tamanho natural otimizadas para expressão em uma célula de mamífero são mostradas em SEQ ID NOs 135-143. Sequências de aminoácido de cadeia leve de tamanho natural codificadas por sequências de nucleotídeo de cadeia leve otimizadas são mostradas em SEQ ID NOs 124-132. Sequências de aminoácido de cadeia pesada de tamanho natural codificadas por sequências de nucleotídeo de cadeia pesada otimizadas são mostradas em SEQ ID NOs 113-121. Em outras modalidades, o anticorpo antiesclerostina inclui aminoácidos ou ácidos nucleicos que foram mutados, ainda que tenham pelo menos 60, 70, 80, 90 ou 95 por cento ou mais de identidade com as sequências descritas acima. Em algumas modalidades, o anticorpo antiesclerostina inclui sequências de aminoácido mutantes em que não mais de 1, 2, 3, 4 ou 5 aminoácidos foram mutados nas regiões variáveis quando comparados com as regiões variáveis representadas na sequência descrita acima, enquanto mantendo substancialmente a mesma atividade terapêutica.

[0053] Em outras modalidades, as sequências de VH, VL, de cadeia leve de tamanho natural, e de cadeia pesada de tamanho natural (sequências de nucleotídeo e sequências de aminoácido) podem ser "misturadas e combinadas". A ligação de esclerostina de tais anticorpos "misturados e combinados" pode ser testada usando os ensaios de ligação descritos acima e nos Exemplos (por exemplo, ELISAs). Quando estas cadeias são misturadas e combinadas, uma sequência VH de um emparelhamento VH/VL particular deve ser substituída por uma sequência VH estruturalmente similar. Do mesmo modo, uma sequência de cadeia pesada de tamanho natural de um emparelhamento de cadeia pesada de tamanho natural/de cadeia leve de tamanho natural particular deve ser substituída por uma sequência de cadeia pesada de tamanho natural estruturalmente semelhante. Do mesmo modo, uma sequência VL de um emparelhamento VH/VL particular deve ser substituída por uma sequência VL estruturalmente semelhante. Do mesmo modo, uma sequência de cadeia leve de tamanho natural de um emparelhamento de cadeia pesada de tamanho natural/de cadeia leve de tamanho natural deve ser substituída por uma sequência de cadeia leve de tamanho natural estruturalmente semelhante. Por conseguinte, em um aspecto, a invenção fornece um anticorpo monoclonal isolado ou uma região de ligação ao antígeno do mesmo tendo: uma região variável de cadeia pesada compreendendo uma sequência de aminoácido selecionada a partir do grupo consistindo em SEQ ID NOs: 69-77; e uma região variável de cadeia leve compreendendo uma sequência de aminoácido selecionada a partir do grupo consistindo em SEQ ID NOs: 80-88; em que o anticorpo se liga especificamente à esclerostina.

[0054] Em algumas modalidades, o anticorpo antiesclerostina é (i) um anticorpo monoclonal isolado tendo: uma cadeia pesada de tamanho natural compreendendo uma sequência de aminoácido que foi

otimizada para expressão na célula de um mamífero selecionado a partir do grupo consistindo em SEQ ID NOs: 113-121; e uma cadeia leve de tamanho natural compreendendo uma sequência de aminoácido que foi otimizada para expressão na célula de um mamífero selecionado a partir do grupo consistindo em SEQ ID NOs: 124-132; ou (ii) uma proteína funcional compreendendo uma porção de ligação ao antígeno da mesma.

[0055] Em outras modalidades, o anticorpo antiesclerostina é (i) um anticorpo monoclonal isolado tendo: uma cadeia pesada de tamanho natural compreendendo uma sequência de nucleotídeo que foi otimizada para expressão na célula de um mamífero selecionado a partir do grupo consistindo em SEQ ID NOs: 135-143; e uma cadeia leve de tamanho natural compreendendo uma sequência de nucleotídeo que foi otimizada para expressão na célula de um mamífero selecionado a partir do grupo consistindo em SEQ ID NOs: 146-154; ou (ii) uma proteína funcional compreendendo uma porção de ligação ao antígeno da mesma.

[0056] Em ainda outro aspecto, o anticorpo antiesclerostina compreende as CDR1s, CDR2s e CDR3s de cadeia pesada e de cadeia leve dos anticorpos, ou suas combinações. As sequências de aminoácido das CDR1 de VH dos anticorpos são mostradas em SEQ ID NOs: 1-11. As sequências de aminoácido das CDR2 de VH dos anticorpos são mostradas em SEQ ID NOs: 12-22. As sequências de aminoácido das CDR3 de VH dos anticorpos são mostradas em SEQ ID NOs: 23-33. As sequências de aminoácido das CDR1 de VL dos anticorpos são mostradas em SEQ ID NOs: 34-44. As sequências de aminoácido das CDR2 de VL dos anticorpos são mostradas em SEQ ID NOs: 45-55. As sequências de aminoácido das CDR3s de VL dos anticorpos são mostradas em SEQ ID NOs: 56-66. As regiões CDR são delineadas usando o sistema Kabat (Kabat, E.A., et al., 1991 Sequences of Pro-

teins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242).

[0057] Em algumas modalidades, o anticorpo antiesclerostina é criado após a CDR1 de VH, 2 e 3 sequências e CDR1 de VL, 2 e 3 sequências são "misturadas e combinadas" (isto é, CDRs de diferentes anticorpos podem ser misturadas e combinadas). A ligação de esclerostina de tais anticorpos "misturados e combinados" pode ser testada usando os ensaios de ligação descritos acima e nos Exemplos (por exemplo, ELISAs). Quando as sequências de CDR de VH são misturadas e combinadas, a sequência de CDR1, CDR2 e/ou CDR3 de uma sequência VH particular deve ser substituída por uma sequência de CDR estruturalmente semelhante. Do mesmo modo, quando as sequências de CDR de VL são misturadas e combinadas, a sequência de CDR1, CDR2 e/ou CDR3 de uma sequência VL particular deve ser substituída por uma sequência(s) de CDR estruturalmente semelhante(s). Ficará facilmente evidente para o perito ordinariamente versado que novas sequências VH e VL podem ser criadas substituindo uma ou mais sequências da região CDH de VH e/ou VL por sequências estruturalmente semelhantes das sequências de CDR aqui mostradas para anticorpos monoclonais da presente invenção.

[0058] Por exemplo, o anticorpo antiesclerostina pode ter uma região variável de cadeia pesada CDR1 compreendendo uma sequência de aminoácido selecionada a partir do grupo consistindo em SEQ ID NOs: 1-11; uma região variável de cadeia pesada CDR2 compreendendo uma sequência de aminoácido selecionada a partir do grupo consistindo em SEQ ID NOs: 12-22; uma região variável de cadeia pesada CDR3 compreendendo uma sequência de aminoácido selecionada a partir do grupo consistindo em SEQ ID NO: 23-33; uma região variável de cadeia leve CDR1 compreendendo uma sequência de aminoácido selecionada a partir do grupo consistindo em SEQ ID NOs:

34-44; uma região variável de cadeia leve CDR2 compreendendo uma sequência de aminoácido selecionada a partir do grupo consistindo em SEQ ID Nos: 45-55; e uma região variável de cadeia leve CDR3 compreendendo uma sequência de aminoácido selecionada a partir do grupo consistindo em SEQ ID Nos: 56-66; em que o anticorpo liga-se especificamente à esclerostina.

[0059] Em uma certa modalidade, o anticorpo antiesclerostina compreende: uma região variável de cadeia pesada CDR1 de SEQ ID NO: 3; uma região variável de cadeia pesada CDR2 de SEQ ID NO: 14; uma região variável de cadeia pesada CDR3 de SEQ ID NO: 25; uma região variável de cadeia leve CDR1 de SEQ ID NO: 36; uma região variável de cadeia leve CDR2 de SEQ ID NO: 47; e uma região variável de cadeia leve CDR3 de SEQ ID NO: 58.

[0060] Em uma certa modalidade, o anticorpo antiesclerostina compreende: uma região variável de cadeia pesada CDR1 de SEQ ID NO: 4; uma região variável de cadeia pesada CDR2 de SEQ ID NO: 15; uma região variável de cadeia pesada CDR3 de SEQ ID NO: 26; uma região variável de cadeia leve CDR1 de SEQ ID NO: 37; uma região variável de cadeia leve CDR2 de SEQ ID NO: 48; e uma região variável de cadeia leve CDR3 de SEQ ID NO: 59.

[0061] Em uma certa modalidade, o anticorpo antiesclerostina compreende: uma região variável de cadeia pesada CDR1 de SEQ ID NO: 5; uma região variável de cadeia pesada CDR2 de SEQ ID NO: 16; uma região variável de cadeia pesada CDR3 de SEQ ID NO: 27; uma região variável de cadeia leve CDR1 de SEQ ID NO: 38; uma região variável de cadeia leve CDR2 de SEQ ID NO: 49; e uma região variável de cadeia leve CDR3 de SEQ ID NO: 60.

[0062] Em uma certa modalidade, o anticorpo antiesclerostina compreende: uma região variável de cadeia pesada CDR1 de SEQ ID NO: 6; uma região variável de cadeia pesada CDR2 de SEQ ID NO:



17; uma região variável de cadeia pesada CDR3 de SEQ ID NO: 28; uma região variável de cadeia leve CDR1 de SEQ ID NO: 39; uma região variável de cadeia leve CDR2 de SEQ ID NO: 50; e uma região variável de cadeia leve CDR3 de SEQ ID NO: 61.

[0063] Em uma certa modalidade, o anticorpo antiesclerostina compreende: uma região variável de cadeia pesada CDR1 de SEQ ID NO: 7; uma região variável de cadeia pesada CDR2 de SEQ ID NO: 18; uma região variável de cadeia pesada CDR3 de SEQ ID NO: 29; uma região variável de cadeia leve CDR1 de SEQ ID NO: 40; uma região variável de cadeia leve CDR2 de SEQ ID NO: 51; e uma região variável de cadeia leve CDR3 de SEQ ID NO: 62.

[0064] Em uma certa modalidade, o anticorpo antiesclerostina compreende: uma região variável de cadeia pesada CDR1 de SEQ ID NO: 8; uma região variável de cadeia pesada CDR2 de SEQ ID NO: 19; uma região variável de cadeia pesada CDR3 de SEQ ID NO: 30; uma região variável de cadeia leve CDR1 de SEQ ID NO: 41; uma região variável de cadeia leve CDR2 de SEQ ID NO: 52; e uma região variável de cadeia leve CDR3 de SEQ ID NO: 63.

[0065] Em uma certa modalidade, o anticorpo antiesclerostina compreende: uma região variável de cadeia pesada CDR1 de SEQ ID NO: 9; uma região variável de cadeia pesada CDR2 de SEQ ID NO: 20; uma região variável de cadeia pesada CDR3 de SEQ ID NO: 31; uma região variável de cadeia leve CDR1 de SEQ ID NO: 42; uma região variável de cadeia leve CDR2 de SEQ ID NO: 53; e uma região variável de cadeia leve CDR3 de SEQ ID NO: 64.

[0066] Em uma certa modalidade, o anticorpo antiesclerostina compreende: uma região variável de cadeia pesada CDR1 de SEQ ID NO: 10; uma região variável de cadeia pesada CDR2 de SEQ ID NO: 21; uma região variável de cadeia pesada CDR3 de SEQ ID NO: 32; uma região variável de cadeia leve CDR1 de SEQ ID NO: 43; uma re-

gião variável de cadeia leve CDR2 de SEQ ID NO: 54; e uma região variável de cadeia leve CDR3 de SEQ ID NO: 65.

[0067] Em uma certa modalidade, o anticorpo antiesclerostina compreende: uma região variável de cadeia pesada CDR1 de SEQ ID NO: 11; uma região variável de cadeia pesada CDR2 de SEQ ID NO: 22; uma região variável de cadeia pesada CDR3 de SEQ ID NO: 33; uma região variável de cadeia leve CDR1 de SEQ ID NO: 44; uma região variável de cadeia leve CDR2 de SEQ ID NO: 55; e uma região variável de cadeia leve CDR3 de SEQ ID NO: 66.

[0068] Em uma certa modalidade, o anticorpo antiesclerostina compreende: uma sequência de aminoácido de polipeptídeo VH com pelo menos 95 por cento de identidade para a sequência de aminoácido mencionada como SEQ ID NO: 70.

[0069] Em uma certa modalidade, o anticorpo antiesclerostina compreende: uma sequência de aminoácido de polipeptídeo VL com pelo menos 95 por cento de identidade para a sequência de aminoácido mencionada como SEQ ID NO: 81.

[0070] Em uma modalidade, o anticorpo antiesclerostina compreende: uma sequência de aminoácido de polipeptídeo VH tendo pelo menos 95 por cento de identidade para a sequência de aminoácido mencionada como SEQ ID NO: 70.

[0071] Em uma certa modalidade, o anticorpo antiesclerostina compreende: uma sequência de aminoácido de polipeptídeo VL tendo pelo menos 95 por cento de identidade para a sequência de aminoácido mencionada como SEQ ID NO: 81.

[0072] Em uma certa modalidade, o anticorpo antiesclerostina compreende: uma sequência de aminoácido de polipeptídeo VH mencionada como SEQ ID NO: 70 e uma sequência de aminoácido de polipeptídeo VL tendo pelo menos 95 por cento de identidade para a sequência de aminoácido mencionada como SEQ ID NO: 81.

[0073] Em uma certa modalidade, o anticorpo antiesclerostina compreende: a sequência de aminoácido de polipeptídeo de cadeia pesada mencionada como SEQ ID NO: 114 ou 172 e a sequência de aminoácido de polipeptídeo de cadeia leve mencionada como SEQ ID NO: 125 ou 173.

[0074] Em uma modalidade preferida, o anticorpo antiesclerostina é o anticorpo BPS804, que é um anticorpo monoclonal antiesclerostina humano. O BPS804 compreende as seguintes CDRs: região variável de cadeia pesada CDR1 de SEQ ID NO: 4; região variável de cadeia pesada CDR2 de SEQ ID NO: 15; região variável de cadeia pesada CDR3 de SEQ ID NO: 26; região variável de cadeia leve CDR1 de SEQ ID NO: 37; região variável de cadeia leve CDR2 de SEQ ID NO: 48; e região variável de cadeia leve CDR3 de SEQ ID NO: 59. As sequências VH e VL de BPS804 compreendem: a sequência de aminoácido de polipeptídeo VH mencionada como SEQ ID NO: 70 e a sequência de aminoácido de polipeptídeo VL mencionada como SEQ ID NO: 81. As sequências de cadeia pesada e leve de BPS804 compreendem: a sequência de aminoácido de polipeptídeo de cadeia pesada mencionada como SEQ ID NO: 172 e a sequência de aminoácido de polipeptídeo de cadeia leve mencionada como SEQ ID NO: 173.

[0075] As características adicionais dos anticorpos antiesclerostina da presente invenção, tal como BPS804 são descritas em WO2009/047356, cuja descrição, discussão e dados são aqui incorporados por referência. A título de exemplo apenas, os anticorpos da invenção podem exibir pelo menos uma das seguintes propriedades funcionais: o anticorpo bloqueia o efeito inibidor da esclerostina em um ensaio de sinalização wnt com base em célula, o anticorpo bloqueia o efeito inibidor da esclerostina em um ensaio de mineralização com base em célula, o anticorpo bloqueia o efeito inibitório da esclerostina no ensaio de fosforilação de Smad1, o anticorpo inibe a ligação da esclerostina

rostina ao LRP-6 e o anticorpo aumenta a formação e a massa óssea e a densidade. Como notado acima, estas propriedades são descritas em detalhe em WO2009/047356.

[0076] Em relação a um anticorpo que "bloqueia o efeito inibitório da esclerostina em um ensaio de sinalização wnt com base em célula", este destina-se a referir-se a um anticorpo que restaura a sinalização induzida por wnt na presença de esclerostina em um ensaio *super top flash* com base em célula (STF) com uma IC50 inferior a 1 mM, 100 nM, 20 nM, 10 nM ou inferior. WO2009/047356 descreve o referido ensaio wntSTF.

[0077] Em relação a um anticorpo que "bloqueia o efeito inibitório da esclerostina em um ensaio de mineralização baseado em células", isto pretende referir-se a um anticorpo que restaura a mineralização induzida por BMP2 na presença de esclerostina em um ensaio baseado em células com uma IC50 inferior a 1 mM, 500 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM ou menos.

[0078] Em relação a um anticorpo que "bloqueia o efeito inibitório da esclerostina no ensaio de fosforilação de Smad1", isto pretende referir-se a um anticorpo que restaura a fosforilação de Smad1 induzida por BMP6 na presença de esclerostina em um ensaio baseado em células com uma IC50 inferior a 1 mM, 500 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM ou menos.

[0079] Em relação a um anticorpo que "inibe a ligação da esclerostina à LRP-6", isto pretende referir-se a um anticorpo que inibe a ligação da esclerostina à LRP-6 com uma IC50 de 1nMM, 500nM, 100nM, 10nM, 5nM, 3nM, 1nM ou menos.

[0080] Em relação a um anticorpo que "aumenta a formação óssea e massa e densidade", isto pretende referir-se a um anticorpo que é capaz de atingir a formação óssea, massa e densidade ao nível de tratamento intermitente diário com alta dose anabólica de PTH, tal como

um tratamento intermitente diário com 100 µg/kg de hPTH.

[0081] Em uma modalidade, o anticorpo antiesclerostina da invenção aumenta a formação óssea e/ou reduz a reabsorção óssea.

#### Regime de dosagem

[0082] Os regimes de dosagem são ajustados para fornecer a resposta desejada ideal (por exemplo, uma resposta terapêutica). Por exemplo, um único bolo pode ser administrado, várias doses divididas podem ser administradas ao longo do tempo ou a dose pode ser proporcionalmente reduzida ou aumentada como indicado pelas exigências da situação terapêutica. É especialmente vantajoso formular composições parentéricas na forma de dosagem unitária para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. A forma de dosagem unitária quando aqui usada refere-se a unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias para os indivíduos a serem tratados; cada unidade contém uma quantidade predeterminada de composto ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado em associação com o veículo farmacêutico requerido. A especificação para as formas unitárias de dosagem da invenção é ditada por e diretamente dependente das características únicas do composto ativo e do efeito terapêutico particular a ser alcançado, e as limitações inerentes na técnica da composição tal como um composto para o tratamento da sensibilidade em indivíduos. Em uma modalidade, a forma de dosagem unitária da invenção compreende 10-5000 mg de anticorpo anti-esclerostina, ou 10-4000 mg, 10-3000 mg, 10-2000 mg, 10-1000 mg, 10-500 mg, 10- 400 mgs, 10-300 mgs, 10-200 mg, 10-150 mg, 10-100 mg, 10-80 mg, 10-60 mg, 10-50 mg, 10-40 mg, 10-35 mg, 10- 30 mg, 10-25 mg, 10-20 mg ou 10-15 mg. Em uma modalidade, a forma de dosagem unitária compreende 150 mg de anticorpo antiesclerostina. Em outra modalidade, a forma de dosagem unitária compreende 210 mg de anticorpo antiesclerostina.

[0083] Em uma modalidade, o anticorpo antiesclerostina da forma de dosagem unitária está em um estado liofilizado que pode estar em forma de pó. Em outra modalidade, o anticorpo antiesclerostina da forma de dosagem unitária está em solução. Em uma modalidade, a forma de dosagem unitária da invenção está contida dentro de um recipiente, tal como um frasco. Em outra modalidade, o recipiente é uma seringa.

[0084] Além da substância ativa (isto é, o anticorpo antiesclerostina), a forma de dosagem unitária pode compreender uma ou mais substâncias adicionais e/ou excipientes. Em uma modalidade, a forma de dosagem unitária compreende um ou mais dos seguintes: sacarose, cloridrato de arginina, L-histidina, polissorbato 80, ácido clorídrico e água para injeção (wfi).

[0085] Em um aspecto, a invenção fornece um kit compreendendo um anticorpo antiesclerostina da invenção ou uma composição farmacêutica da invenção, ou um liofilizado da invenção, ou uma forma de dosagem unitária da invenção. Opcionalmente, o kit pode ainda compreender instruções na forma de, por exemplo, um folheto informativo do paciente, instruções para a reconstituição do liofilizado e/ou instruções de administração. Em uma modalidade, o kit inclui uma seringa compreendendo uma ou mais doses terapeuticamente eficazes do anticorpo antiesclerostina. O anticorpo antiesclerostina na seringa pode estar presente na forma líquida ou liofilizada. O kit pode ainda compreender uma solução para reconstituição do liofilizado e/ou uma solução para perfusão (por exemplo, dextrose a 5% em água estéril).

[0086] Para a administração do anticorpo antiesclerostina, a dosagem varia de cerca de 1 miligrama do referido anticorpo por quilograma de peso corporal do paciente (aqui referido como "mg/kg" ao longo deste pedido) para 50 mg/kg, mais geralmente cerca de 1 para 30 mg/kg, e ainda mais geralmente cerca de 1 a 20 mg/kg. Por exemplo,

as dosagens podem ser cerca de 5 mg/kg de peso corporal, cerca de 10 mg/kg de peso corporal, cerca de 20 mg/kg de peso corporal, ou dentro da faixa de cerca de 5-20 mg/kg.

[0087] Em outro aspecto da invenção, o anticorpo antiesclerostina é administrado a uma dose de 1 - 50 mg por kg de peso corporal de um paciente, tal como a 2 - 50, 3 - 50, 5 - 50, 8 - 50 mg/kg.

[0088] Em uma modalidade, o anticorpo antiesclerostina é administrado em uma dose de 2 - 50 mg por kg de peso corporal de um paciente, tal como em 2-45, 2 - 40, 2 - 35, 2 - 30 mg/kg.

[0089] Em uma modalidade, o anticorpo antiesclerostina é administrado a uma dose de 3 - 50 mg por kg de peso corporal de um doente, tal como a 3 - 45, 3 - 40, 3 - 35, 3 - 30 mg/kg.

[0090] Em uma modalidade, o anticorpo antiesclerostina é administrado a uma dose de 5 - 50 mg por kg de peso corporal de um doente, tal como a 5 - 45, 5 - 40, 5 - 35, 5 - 30 mg/kg.

[0091] Em uma modalidade, o anticorpo antiesclerostina é administrado em uma dose de 8 - 50 mg por kg de peso corporal de um paciente, tal como em 8 - 45, 8 - 40, 8 - 35, 8 - 30 mg/kg.

[0092] Em uma modalidade, o anticorpo antiesclerostina é administrado em uma dose de 10 - 50 mg por kg de peso corporal de um doente, tal como a 10 - 45, 10 - 40, 10 - 35, 10 - 30 mg/kg.

[0093] Em uma modalidade, o anticorpo antiesclerostina é administrado em uma dose de 11 - 50 mg por kg de peso corporal de um paciente, tal como a 11 - 45, 11 - 40, 11 - 35, 11 - 30 mg/kg.

[0094] Em uma modalidade, o anticorpo antiesclerostina é administrado em uma dose de 12 - 50 mg por kg de peso corporal de um paciente, tal como em 12 - 45, 12 - 40, 12 - 35, 12 - 30 mg/kg.

[0095] Em uma modalidade, o anticorpo antiesclerostina é administrado em uma dose de 15 - 50 mg por kg de peso corporal de um paciente, como em 15 - 45, 15 - 40, 15 - 35, 15 - 30 mg/kg.

[0096] Em uma modalidade, o anticorpo antiesclerostina é administrado em uma dose de 18 - 50 mg por kg de peso corporal de um paciente, tal como 18 - 45, 18 - 40, 18 - 35, 18 - 30 mg/kg.

[0097] Em uma modalidade, o anticorpo antiesclerostina é administrado em uma dose de 20 - 50 mg por kg de peso corporal de um paciente, tal como em 20 - 45, 20 - 40, 20 - 35, 20 - 30 mg/kg.

[0098] Em uma modalidade, o anticorpo antiesclerostina é administrado a uma dose de 5 - 20 mg por kg de peso corporal de um paciente, tal como a 8 - 20, 10 - 20, 12 - 20, 15 - 20 mg/kg.

[0099] Em uma modalidade, o anticorpo antiesclerostina é administrado em uma dose de 10 mg por kg de peso corporal de um paciente, ou em 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 mg/kg .

[00100] Em uma modalidade, o anticorpo antiesclerostina é administrado a uma dose de 20 mg por kg de peso corporal de um paciente, ou a 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19 mg/kg.

[00101] Em uma modalidade, o anticorpo antiesclerostina é administrado em uma dose de 30 mg por kg de peso corporal de um paciente, ou em 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 mg/kg. .

[00102] Em uma modalidade, o anticorpo antiesclerostina é administrado em uma dose de 10 mg por kg de peso corporal de um paciente. Em uma modalidade relacionada, o anticorpo antiesclerostina é administrado a uma dose de 8 - 12 mg/kg ou a 8 - 15 mg/kg.

[00103] Em uma modalidade, o anticorpo antiesclerostina é administrado em uma dose de 20 mg por kg de peso corporal de um paciente. Em uma modalidade relacionada, o anticorpo antiesclerostina é administrado a uma dose de 18 - 22 mg/kg ou a 15 - 25 mg/kg.

[00104] Em outro aspecto da invenção, o anticorpo antiesclerostina é administrado em uma dose de 10 - 5000 mg. Em uma modalidade, o anticorpo antiesclerostina é administrado a uma dose de 10 - 4000 mg, 10 - 3000 mg, 10 - 2000 mg, 10 - 1000 mg, 10 - 500 mg, 10 - 400 mg,



10 - 300 mg, 10 - 200 mg, 10 - 150 mg, 10 - 100 mg, 10-80 mg, 10-60 mg, 10 - 50 mg, 10 - 40 mg, 10 - 35 mg, 10 - 30 mg, 10 - 25 mg, 10 - 20 mg ou 10 - 15 mg. Em uma modalidade, o anticorpo antiesclerostina é administrado em uma dose de 10 - 3500 mg. Em uma modalidade, o anticorpo antiesclerostina é administrado em uma dose de 10 - 3000 mg. Em uma modalidade, o anticorpo antiesclerostina é administrado a uma dose de 10 - 2000 mg. Em uma modalidade, o anticorpo antiesclerostina é administrado a uma dose de 10 - 1500 mg. Em uma modalidade, o anticorpo antiesclerostina é administrado em uma dose de 10 - 1000 mg.

[00105] Um regime de tratamento exemplar implica a administração de doses múltiplas, que podem ser da mesma dosagem ou dosagens diferentes que variam de, por exemplo, cerca de 5 - 20 mg/kg, sob um esquema de dosagem de uma vez por semana, uma vez a cada duas semanas, uma vez a cada três semanas, uma vez a cada quatro semanas, uma vez por mês ou mensalmente, uma vez a cada cinco semanas, uma vez a cada seis semanas, uma vez a cada sete semanas, uma vez a cada oito semanas, uma vez a cada dois meses (ou seja, trimestralmente), uma vez a cada três a seis meses, semestralmente ou anualmente. Em algumas modalidades, as doses múltiplas podem ser de 2 a 20 doses, mais usualmente de 2 a 10 doses, e ainda mais geralmente de 3 a 5 doses, e ainda mais geralmente 3 doses em esquema de dosagem de uma vez por semana, uma vez a cada duas semanas, uma vez a cada três semanas, uma vez a cada quatro semanas, uma vez por mês ou mensalmente, uma vez a cada cinco semanas, uma vez a cada seis semanas, uma vez a cada sete semanas uma vez a cada dois meses (ou seja, bimensalmente) uma vez a cada três meses, uma vez a cada três a seis meses, semestralmente ou anualmente.

[00106] Em outro aspecto da invenção, o anticorpo antiesclerostina

pode ser administrado a um paciente em uma base diária, semanal, bissemanal, mensal, bimensal, trimestral ou anual.

[00107] Em uma modalidade, o anticorpo antiesclerostina é administrado a um paciente em uma base semanal. Em outra modalidade, a administração ocorre a cada 2, 3, 4, 5, 6 ou 7 semanas.

[00108] Em uma modalidade, o anticorpo antiesclerostina é administrado a um paciente em uma base mensal. Em outra modalidade, a administração ocorre a cada 2, 3, 4, 5 ou 6 meses.

[00109] Em uma modalidade, o anticorpo antiesclerostina é administrado a um paciente a cada três meses (ou seja, em uma base trimestral). No caso de regimes de administração mais frequentes, como a administração semanal ou diária, é preferida uma via de administração que permita aos pacientes uma autoadministração. A título de exemplo, uma via de administração subcutânea, tópica ou oral pode facilitar a autoadministração do anticorpo antiesclerostina e impedir visitas a um médico / hospital para receber tratamento.

[00110] Outro exemplo de regime de tratamento implica a administração de doses múltiplas, que podem ser da mesma dosagem ou dosagens diferentes que variam de, por exemplo, cerca de 5 - 20 mg/kg, até que um alvo de tratamento seja alcançado ou alcançado no paciente. O alvo do tratamento é alcançado ou alcançado após um certo número de doses serem administradas. O alvo do tratamento pode ser uma normalização completa da densidade mineral óssea, uma normalização parcial da densidade mineral óssea ou uma frequência reduzida da incidência de fraturas ósseas, um aumento do nível de marcadores de formação óssea ou um nível reduzido de marcadores de reabsorção óssea. Assim, em uma modalidade, a invenção proporciona um anticorpo antiesclerostina para utilização no tratamento de OI, em que o anticorpo antiesclerostina reduz a taxa de fratura em uma população paciente / paciente em comparação com uma população de pacientes

/ pacientes de controle. De um modo preferido, o anticorpo antiesclerostina reduz a taxa de fratura em pelo menos 10, 20, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80 ou 90 por cento. Em uma modalidade, o anticorpo antiesclerostina reduz a taxa de fratura em pelo menos 30 por cento. Em uma modalidade, as fraturas são definidas como fraturas periféricas ou vertebrais (incluindo todas as fraturas clínicas maiores, menores e vertebrais; fraturas detectadas apenas por meio de investigações sem sintomas clínicos não são incluídas), confirmadas por investigação radiológica (s). Em uma modalidade, a taxa de fratura refere-se a uma população de pacientes. A população de pacientes e populações de pacientes de controle são, de um modo preferido, de um tamanho que permite que seja feita uma comparação estatisticamente significativa.

[00111] Em um aspecto da invenção, um regime de tratamento implica um primeiro regime de dosagem opcionalmente seguido por um segundo regime de dosagem. Um regime de dosagem inclui a dose administrada e a frequência de administração. Estes podem ser selecionados de qualquer uma das doses e frequências de administração acima mencionadas e podem ser variados de acordo com os requisitos clínicos de um paciente. As doses e frequências de administração descritas acima são aqui explicitamente abrangidas neste aspecto da invenção.

[00112] A título de exemplo, em uma modalidade, o primeiro regime de dosagem é 1 - 50 mg por kg de peso corporal de um paciente, ou 2 - 50 mg/kg, ou 3 - 50 mg/kg, ou 5 - 50 mg/kg kg, ou 8 - 50 mg/kg, ou 3 - 30 mg/kg, 5 - 30 mg/kg, ou 8 - 30 mg/kg, ou 10 - 30 mg/kg, ou 12 - 30 mg/kg, ou 15 - 30 mg/kg ou 12 - 25 mg/kg ou 15 - 25 mg/kg administrados mensalmente. Em outra modalidade exemplar, o primeiro regime de dosagem é de 10 - 5000 mg administrado em uma base mensal.

[00113] Em uma modalidade, o primeiro regime de dosagem é de 1

- 50 mg por kg de peso corporal de um paciente administrado em uma base mensal.

[00114] Em uma modalidade, o primeiro regime de dosagem é de 2 - 50 mg por kg de peso corporal de um paciente administrado em uma base mensal.

[00115] [00113] Em uma modalidade, o primeiro regime de dosagem é de 2 - 30 mg por kg de peso corporal de um paciente administrado em uma base mensal.

[00116] Em uma modalidade, o primeiro regime de dosagem é de 3 - 50 mg por kg de peso corporal de um paciente administrado em uma base mensal.

[00117] Em uma modalidade, o primeiro regime de dosagem é de 3 - 30 mg por kg de peso corporal de um paciente administrado em uma base mensal.

[00118] Em uma modalidade, o primeiro regime de dosagem é de 5 - 30 mg por kg de peso corporal de um paciente administrado em uma base mensal.

[00119] Em uma modalidade, o primeiro regime de dosagem é de 5 - 25 mg por kg de peso corporal de um paciente administrado em uma base mensal.

[00120] Em uma modalidade, o primeiro regime de dosagem é de 12 - 25 mg por kg de peso corporal de um paciente administrado em uma base mensal.

[00121] Em uma modalidade, o primeiro regime de dosagem é de 20 mg por kg de peso corporal de um paciente administrado em uma base mensal.

[00122] Em outra modalidade exemplar, o primeiro regime de dosagem é 1 - 50 mg por kg de peso corporal de um paciente, ou 2 - 50 mg/kg, ou 3 - 50 mg/kg ou 5 - 50 mg/kg, ou 8 - 50 mg/kg ou 8 - 30 mg/kg ou 10 - 30 mg/kg ou 12 - 30 mg/kg ou 15 - 30 mg/kg ou 12 - 25

mg/kg ou 15 - 25 mg/kg administrado trimestralmente. Em outra modalidade exemplar, o primeiro regime de dosagem é de 10 - 5000 mg administrado em uma base trimestral.

[00123] Em uma modalidade, o primeiro regime de dosagem é de 2 - 30 mg por kg de peso corporal de um paciente administrado em uma base trimestral.

[00124] Em uma modalidade, o primeiro regime de dosagem é de 3 - 30 mg por kg de peso corporal de um paciente administrado em uma base trimestral.

[00125] Em uma modalidade, o primeiro regime de dosagem é de 5 - 30 mg por kg de peso corporal de um paciente administrado trimestralmente.

[00126] Em uma modalidade, o primeiro regime de dosagem é de 5 - 25 mg por kg de peso corporal de um paciente administrado em uma base trimestral.

[00127] Em uma modalidade, o primeiro regime de dosagem é de 12 - 25 mg por kg de peso corporal de um paciente administrado em uma base trimestral.

[00128] Em uma modalidade, o primeiro regime de dosagem é de 20 mg por kg de peso corporal de um paciente administrado em uma base trimestral.

[00129] Em uma modalidade e apenas a título de exemplo, o segundo regime de dosagem 1 - 50 mg por kg de peso corporal de um paciente, ou 2 - 50 mg/kg, ou 3 - 50 mg/kg, ou 5 - 50 mg/kg, ou 8 - 50 mg/kg, ou 3 - 30 mg/kg, 5 - 30 mg/kg, ou 8 - 30 mg/kg, ou 10 - 30 mg/kg, ou 12 - 30 mg/kg, ou 12 - 25 mg/kg ou 15 - 30 mg/kg ou 15 - 25 mg/kg administrados mensalmente. Em outra modalidade exemplar, o segundo regime de dosagem é de 10 - 5000 mg administrado em uma base mensal.

[00130] Em uma modalidade, o segundo regime de dosagem é de 1

- 50 mg por kg de peso corporal de um paciente administrado em uma base mensal.

[00131] Em uma modalidade, o segundo regime de dosagem é de 2 - 50 mg por kg de peso corporal de um paciente administrado em uma base mensal.

[00132] Em uma modalidade, o segundo regime de dosagem é de 2 - 30 mg por kg de peso corporal de um paciente administrado em uma base mensal.

[00133] Em uma modalidade, o segundo regime de dosagem é de 3 - 50 mg por kg de peso corporal de um paciente administrado em uma base mensal.

[00134] Em uma modalidade, o segundo regime de dosagem é de 3 - 30 mg por kg de peso corporal de um paciente administrado em uma base mensal.

[00135] Em uma modalidade, o segundo regime de dosagem é de 5 - 30 mg por kg de peso corporal de um paciente administrado em uma base mensal.

[00136] Em uma modalidade, o segundo regime de dosagem é de 5 - 25 mg por kg de peso corporal de um paciente administrado em uma base mensal.

[00137] Em uma modalidade, o segundo regime de dosagem é de 12 - 25 mg por kg de peso corporal de um paciente administrado em uma base mensal.

[00138] Em uma modalidade, o segundo regime de dosagem é de 20 mg por kg de peso corporal de um paciente administrado em uma base mensal.

[00139] Em outra modalidade, o segundo regime de dosagem 1 - 50 mg por kg de peso corporal de um paciente, ou 2 - 50 mg/kg, ou 3 - 50 mg/kg, ou 5 - 50 mg/kg, ou 8 - 50 mg/kg, ou 3 - 30 mg/kg, 5 - 30 mg/kg ou 8 - 30 mg/kg, ou 10 - 30 mg/kg, ou 12 - 30 mg/kg, ou 12 - 25 mg/kg,

ou 15 - 30 mg/kg ou 15 - 25 mg/kg administrados em uma base bimensal. Em outra modalidade exemplar, o segundo regime de dosagem é de 10 - 5000 mg administrado em uma base bimensal.

[00140] Em uma modalidade, o segundo regime de dosagem é de 1 - 50 mg por kg de peso corporal de um paciente administrado em uma base bimensal.

[00141] Em uma modalidade, o segundo regime de dosagem é de 2 - 50 mg por kg de peso corporal de um paciente administrado em uma base bimensal.

[00142] Em uma modalidade, o segundo regime de dosagem é 2 - 30 mg por kg de peso corporal de um paciente administrado em uma base bimensal.

[00143] Em uma modalidade, o segundo regime de dosagem é de 3 - 50 mg por kg de peso corporal de um paciente administrado em uma base bimensal.

[00144] Em uma modalidade, o segundo regime de dosagem é de 3 - 30 mg por kg de peso corporal de um paciente administrado em uma base bimensal.

[00145] Em uma modalidade, o segundo regime de dosagem é de 5 - 30 mg por kg de peso corporal de um paciente administrado em uma base bimensal.

[00146] Em uma modalidade, o segundo regime de dosagem é de 5 - 25 mg por kg de peso corporal de um paciente administrado em uma base bimensal.

[00147] Em uma modalidade, o segundo regime de dosagem é de 12 - 25 mg por kg de peso corporal de um paciente administrado em uma base bimensal.

[00148] Em uma modalidade, o segundo regime de dosagem é de 20 mg por kg de peso corporal de um paciente administrado em uma base bimensal.

[00149] Em outra modalidade exemplar, o segundo regime de dosagem é 1 - 50 mg por kg de peso corporal de um paciente, ou 2 - 50 mg/kg 3 - 50 mg/kg, ou 5 - 50 mg/kg, ou 8 - 50 mg/kg, ou 8 - 30 mg/kg, ou 10 - 30 mg/kg, ou 12 - 30 mg/kg, ou 12 - 25 mg/kg, ou 15 - 30 mg/kg, ou 15 - 25 mg/kg administrado trimestralmente. Em outra modalidade exemplar, o segundo regime de dosagem é de 10 - 5000 mg administrado em uma base trimestral.

[00150] Em uma modalidade, o segundo regime de dosagem é de 2 - 30 mg por kg de peso corporal de um paciente administrado em uma base trimestral.

[00151] Em uma modalidade, o segundo regime de dosagem é de 3 - 30 mg por kg de peso corporal de um paciente administrado em uma base trimestral.

[00152] Em uma modalidade, o segundo regime de dosagem é de 5 - 30 mg por kg de peso corporal de um paciente administrado em uma base trimestral.

[00153] Em uma modalidade, o segundo regime de dosagem é de 5 - 25 mg por kg de peso corporal de um paciente administrado em uma base trimestral.

[00154] Em uma modalidade, o segundo regime de dosagem é de 12 - 25 mg por kg de peso corporal de um paciente administrado em uma base trimestral.

[00155] Em uma modalidade, o segundo regime de dosagem é de 20 mg por kg de peso corporal de um paciente administrado em uma base trimestral.

[00156] Em uma modalidade relacionada, o primeiro regime de dosagem é de 20 mg por kg de peso corporal de um paciente administrado em uma base mensal e o segundo regime de dosagem é de 20 mg por kg de peso corporal de um paciente administrado em uma base bimensal ou trimestral.



[00157] O período de tempo de administração do primeiro e segundo regimes de dosagem pode ser variado de acordo com os requisitos clínicos de um paciente. Assim, o primeiro regime de dosagem é administrado durante um primeiro período de tempo e o segundo regime de dosagem é administrado durante um segundo período de tempo.

[00158] Desta maneira, e a título de exemplo, o primeiro e segundo períodos de tempo podem ser 1 mês, 6 meses, 12 meses ou qualquer outro período de tempo.

[00159] Em uma modalidade, um anticorpo antiesclerostina pode ser administrado inicialmente a um paciente em uma base mensal por um período de 1 ano, seguido de administração em uma base bimensal ou trimestral por um período de pelo menos 1 ano (como 2 ou mais anos).

[00160] Desta maneira, em uma modalidade, o primeiro regime de dosagem pode ser de 20 mg por kg de peso corporal de um paciente humano administrado em uma base mensal durante um período de 1 ano, e o segundo regime de dosagem pode ser 20 mg por kg de peso corporal de um paciente humano administrado bimensal ou trimestralmente por um período de pelo menos 1 ano (como 2 ou mais anos).

[00161] Os períodos sem fármacos, isto é, os períodos em que o anticorpo antiesclerostina não é administrado, são também considerados pela presente invenção, dependendo das necessidades clínicas do paciente. Desta maneira, em uma modalidade, o tratamento com o anticorpo antiesclerostina é interrompido durante um ou mais (tal como 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12 ou mais) meses ou mesmo um ou mais anos.

[00162] As medições dos alvos são conhecidas na técnica. Por exemplo, a densidade mineral óssea pode ser medida por absorciometria radiológica de dupla energia (DXA), absorciometria radiológica de energia simples (SXA), tomografia computadorizada (TC) quantitativa e ultrassonografia. A DXA é uma técnica de raios X que se tornou o

padrão para medir a densidade óssea na técnica. Embora possa ser usado para medições de qualquer sítio do esqueleto, as determinações clínicas são geralmente feitas da coluna lombar e do quadril. Foram desenvolvidas máquinas DXA portáteis que medem o calcânhar (calcâneo), antebraço (rádio e ulna), ou dedo (falanges), e DXA também pode ser usado para medir a composição corporal. Consequentemente, tornou-se prática comum relacionar os resultados a valores "normais" usando os escores de T, que comparam resultados individuais com aqueles em uma população jovem que é pareada por raça e gênero. Alternativamente, os escores de Z comparam os resultados individuais aos de uma população pareada por idade que também é pareada por raça e gênero. Desta maneira, por exemplo, uma mulher de 60 anos com um escore de Z de - 1 (1 DP abaixo da média para idade) poderia ter um escore de T de - 2,5 (2,5 DP abaixo da média para um grupo controle jovem).

[00163] Ainda outro regime de tratamento exemplar implica a administração de doses múltiplas, que podem ser da mesma dosagem ou dosagens diferentes que variam de, por exemplo, cerca de 5 - 20 mg/kg, para uso ao longo do tempo sem uma linha de tempo específica para interromper a administração. Este pode ser o regime de tratamento a seguir quando uma dose é necessária para manter uma sintomatologia melhorada de forma contínua.

[00164] Em outras modalidades, os regimes de dosagem para o anticorpo antiesclerostina incluem três doses na mesma dosagem, por exemplo, a 5 mg/kg de peso corporal, 10 mg/kg de peso corporal ou 20 mg/kg de peso corporal por administração intravenosa sequencialmente com um intervalo de 1 - 3 semanas, preferivelmente 2 semanas entre duas doses consecutivas. Em outras modalidades, os regimes de dosagem para o anticorpo antiesclerostina incluem três doses nas três dosagens diferentes, por exemplo, primeiro a 5 mg/kg de peso

corporal, depois 10 mg/kg de peso corporal e finalmente 20 mg/kg de peso corporal por administração intravenosa sequencialmente com um intervalo de 1 - 3 semanas, preferivelmente 2 semanas entre duas doses consecutivas. Ainda em outras modalidades, os regimes de dosagem para o anticorpo antiesclerostina incluem três doses nas três dosagens diferentes, por exemplo, primeiro a 20 mg/kg de peso corporal, depois 10 mg/kg de peso corporal e finalmente 5 mg/kg de peso corporal por administração intravenosa sequencialmente com um intervalo de 1 - 3 semanas, preferivelmente 2 semanas entre duas doses consecutivas.

[00165] Em algumas modalidades, o anticorpo antiesclerostina e um ou mais anticorpos monoclonais com diferentes especificidades de ligação são administrados simultaneamente ou sequencialmente, caso em que a dosagem de cada anticorpo administrado está dentro dos intervalos indicados. Em uma modalidade, um ou mais anticorpos monoclonais adicionais são também anticorpos antiesclerostina. O anticorpo é geralmente administrado em várias ocasiões. Intervalos entre dosagens únicas podem ser, por exemplo, semanais, mensais, a cada dois meses (isto é, bimensalmente) a cada três meses ou anualmente. Os intervalos também podem ser irregulares, conforme indicado pela medição dos níveis sanguíneos de anticorpos para o antígeno alvo no paciente. Em alguns métodos, a dosagem é ajustada para atingir uma concentração de anticorpo no plasma de cerca de 1 a 1000 µg / ml e, em alguns métodos, cerca de 25 a 300 µg / ml. Em uma modalidade, a dosagem do anticorpo antiesclerostina da invenção é ajustada para alcançar uma concentração de anticorpo no plasma de cerca de 1 - 1000 µg / ml ou cerca de 25 - 300 µg / ml.

[00166] Alternativamente, em algumas modalidades, o anticorpo antiesclerostina pode ser administrado a pacientes com OI como uma formulação de liberação prolongada, caso em que é necessária uma

administração menos frequente. A dosagem e a frequência variam dependendo da meia-vida do anticorpo no paciente. Em geral, os anticorpos humanos apresentam a meia-vida mais longa, seguidos por anticorpos humanizados, anticorpos quiméricos e anticorpos não humanos. A dosagem e frequência de administração podem variar dependendo se o tratamento é profilático ou terapêutico. Em aplicações profiláticas, uma dosagem relativamente baixa é administrada em intervalos relativamente infrequentes durante um longo período de tempo. Alguns pacientes continuam recebendo tratamento pelo resto de suas vidas. Em aplicações terapêuticas, uma dosagem relativamente alta em intervalos relativamente curtos são por vezes necessários até que a progressão da doença seja reduzida ou terminada ou até que o paciente apresente uma melhora parcial ou completa dos sintomas da doença. Depois disso, o paciente pode ser administrado em regime profilático.

[00167] Em algumas modalidades, os níveis de dosagem reais do anticorpo antiesclerostina podem ser variados, de modo a obter uma quantidade do anticorpo antiesclerostina que é eficaz para alcançar a resposta terapêutica desejada para um paciente. O particular, composição e modo de administração, sem ser tóxico para o paciente. O nível de dosagem selecionado dependerá de uma variedade de fatores farmacocinéticos incluindo a atividade das composições particulares da presente invenção empregada, a via de administração, o tempo de administração, a taxa de excreção do anticorpo antiesclerostina particular a ser empregue, a duração do tratamento, outros fármacos, compostos e / ou materiais utilizados em combinação com as composições particulares empregues, a idade, sexo, peso, estado, estado geral de saúde e histórico clínico anterior do paciente a ser tratado e fatores semelhantes bem conhecidos nas técnicas médicas.

[00168] Uma "quantidade terapeuticamente eficaz" do anticorpo an-

tiesclerostina pode resultar em uma diminuição na gravidade dos sintomas da doença, um aumento na frequência e duração dos períodos livres de sintomas da doença, ou uma prevenção de deficiência ou incapacidade devido à aflição da doença.

[00169] Uma composição do anticorpo antiesclerostina pode ser administrada por uma ou mais vias de administração usando um ou mais de uma variedade de métodos conhecidos na técnica. Como será apreciado pelo técnico versado, a via e / ou modo de administração variará dependendo dos resultados desejados. As vias de administração para os anticorpos da invenção incluem vias de administração parentéricas intravenosas, intramusculares, intradérmicas, intraperitoneais, subcutâneas, espinais ou outras, por exemplo, por injeção ou infusão. Em uma modalidade, a administração ocorre através da via intravenosa. Em uma modalidade, a administração ocorre por via intravenosa por meio de uma infusão. Em uma modalidade, a administração ocorre subcutaneamente. A expressão "administração parentérica" quando aqui utilizada significa modos de administração diferentes da administração entérica e tópica, habitualmente por injeção, e inclui, sem limitação, intravenosa, intramuscular, intra-arterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, injeção e infusão subcutânea, subcuticular, intra-articular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinhal, epidural e intraesternal.

[00170] Alternativamente, o anticorpo antiesclerostina pode ser administrado por via parenteral, tal como uma via de administração tópica, epidérmica ou mucosa, por exemplo, por via intranasal, oral, vaginal, retal, sublingual ou tópica.

[00171] O anticorpo antiesclerostina pode ser preparado com veículos que podem proteger o composto contra a liberação rápida, como uma formulação de liberação controlada, incluindo implantes, adesivos

transdérmicos e sistemas de liberação microencapsulados. Polímeros biocompatíveis e biodegradáveis podem ser usados, tais como acetato de etilenovinila, polianidridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres e ácido polilático. Muitos métodos para a preparação de tais formulações são patenteados ou geralmente conhecidos por aqueles versados na técnica. Veja, por exemplo, *Release Sustained and Controlled Drug Delivery Systems*, J.R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978.

#### Grupo de pacientes

[00172] Em uma modalidade, os métodos e usos descritos aqui são para o tratamento de osteogênese imperfeita usando anticorpos anti-esclerostina descritos no presente documento. A OI é classificada pela genética e gravidade da doença e pode ser classificada como OI tipo I, OI tipo II, OI tipo III, OI tipo IV ou OI tipo V segundo classificação de Van Dijk e Sillence (2014, *Am J Med Genet Part A* 164A: 1470 - 1481 e Van Dijk e Sillence, 2014, *Am J Med Genet Parte A* 167A: 1178; que são aqui incorporados na sua totalidade por referência a eles). A classificação depende de uma combinação de avaliação clínica / diagnóstico, análise bioquímica, bem como testes genéticos moleculares, e é rotineira para aqueles versados na técnica. A nomenclatura / classificação de OI como usada aqui é como proposta por Van Dijk e Sillence, como referenciado nas publicações acima.

[00173] Em 80 % - 90 % das pessoas com OI, OI é causada por mutações nos genes COL1A1 e COL1A2 (17q21.33 e 7q22.3, respectivamente) que codificam as cadeias alfa1 e alfa2 do colágeno tipo I. Um banco de dados abrangente de mais de 1000 mutações conhecidas foi publicado juntamente com uma correlação genótipo-fenótipo (<https://oi.gene.le.ac.uk/home.php>; acessado em 12 de dezembro de 2016). Mutações em outros genes, como CRTAP, LEPRE1 ou PPIB, também são conhecidas. Testes genéticos moleculares para mutações

em i.a., os genes COL1A1 e COL1A2 são conhecidos e rotineiros para aqueles versados na técnica. A título de exemplo, Korkko et al. (1998) descrevem amplificação por PCR do gene COL1A1 e dos genes COL1A2, seguido por pesquisa de mutação por eletroforese em gel sensível à conformação (CSGE) (Am. J. Hum. Genet. 62: 98 - 110, 1998). van Dijk et al. (2010) descrevem a detecção de mutações no COL1A1 por meio de uma técnica de amplificação por sonda dependente da multiplexação (MLPA) (Genet Med 12 (11): 736–741). Mais recentemente, Straai, K. et al. (2016) descrevem métodos de sequenciamento de próxima geração (Sci. Rep. 6, 28417). Estas referências são aqui incorporadas por referência.

[00174] Em uma modalidade, os métodos e usos descritos aqui são para o tratamento de pacientes que apresentam uma deficiência de colágeno tipo I, por exemplo, OI tipos I - IV. Como resultado, a arquitetura normal do osso, consistindo de fibrilas de colágeno e cristais de hidroxiapatita, é alterada e causa fragilidade. Em uma modalidade, os métodos e utilizações aqui são para o tratamento de pacientes humanos com IO caracterizados por uma ou mais mutações em COL1A1 e / ou COL1A2.

[00175] Em uma modalidade, os métodos e usos descritos aqui são para o tratamento de OI tipo I, III e / ou IV. Em uma modalidade, OI tipo I, III e IV são confirmados por teste de DNA, isto é, detecção de mutações em COL1A1/COL1A2. Desta maneira, em uma modalidade, os métodos e utilizações da presente memória descritiva são para o tratamento de OI tipo I, III e / ou IV caracterizado por uma ou mais mutações em COL1A1 e / ou COL1A2.

[00176] Em algumas modalidades, os métodos e usos do anticorpo antiesclerostina são para o tratamento de uma forma leve a moderada de OI. Em outras modalidades dos métodos e utilizações do anticorpo antiesclerostina, o paciente em tratamento tem uma OI tipo I, uma OI

tipo II, uma OI tipo III ou uma OI tipo IV. Em ainda outras modalidades dos métodos e utilizações do anticorpo antiesclerostina, os pacientes com IO são pacientes adultos com 18 anos ou mais. Ainda em outras modalidades dos métodos e usos do anticorpo antiesclerostina, os pacientes com OI são pacientes pediátricos. Os pacientes pediátricos, tal como aqui definidos, abrangem crianças com idades compreendidas entre os 0 e os 17 anos, como as crianças dos 2 - 17, 3 - 17, 4 - 17 ou 5 - 17. O termo pacientes, quando aqui utilizado, significa pacientes humanos.

#### Composições Farmacêuticas

[00177] Em um outro aspecto, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica para aumentar a formação óssea e reduzir a reabsorção óssea em um paciente que sofre de osteogênese imperfeita, cuja composição contém o anticorpo antiesclerostina como descrito acima. A composição farmacêutica pode ser formulada com um veículo farmaceuticamente aceitável. Em um aspecto, a invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um anticorpo antiesclerostina como aqui descrito. Em uma modalidade, a composição farmacêutica compreendendo o anticorpo antiesclerostina é para uso no tratamento de OI.

[00178] Quando aqui usado, "veículo farmaceuticamente aceitável" inclui qualquer e todos os solventes, meios de dispersão, revestimentos, agentes antibacterianos e antifúngicos, isotônicos e retardadores de absorção, e similares que são fisiologicamente compatíveis. O veículo deve ser adequado para administração intravenosa, intramuscular, subcutânea, parentérica, espinal ou epidérmica (por exemplo, por injeção ou infusão). Dependendo da via de administração, o anticorpo antiesclerostina, pode ser revestido em um material para proteger o composto da ação de ácidos e outras condições naturais que podem inativar o composto.



[00179] Estas composições também podem conter adjuvantes, tais como conservantes, agentes umectantes, agentes emulsionantes e agentes dispersantes. A prevenção da presença de microrganismos pode ser assegurada tanto por procedimentos de esterilização, como pela inclusão de vários agentes antibacterianos e antifúngicos, por exemplo, parabeno, clorobutanol, fenol sórbico, e semelhantes. Pode também ser desejável incluir agentes isotônicos, tais como açúcares, cloreto de sódio e semelhantes nas composições. Adicionalmente, a absorção prolongada da forma farmacêutica injetável pode ser conseguida pela inclusão de agentes que retardam a absorção, tais como monoestearato de alumínio e gelatina.

[00180] Os veículos farmacêuticamente aceitáveis incluem soluções ou dispersões aquosas estéreis e pós estéreis para a preparação extemporânea de soluções ou dispersões injetáveis estéreis. A utilização de tais meios e agentes para substâncias farmacêuticamente ativas é conhecida na técnica. Exceto quando qualquer agente mediador convencional é incompatível com o composto ativo, a sua utilização nas composições farmacêuticas da invenção é considerada. Compostos ativos suplementares podem também ser incorporados nas composições.

[00181] As composições terapêuticas tipicamente devem ser estéreis e estáveis sob as condições de fabricação e armazenamento.

[00182] As soluções injetáveis estéreis podem ser preparadas incorporando o composto ativo na quantidade requerida em um solvente apropriado com um ou uma combinação de ingredientes enumerados acima, conforme necessário, seguido de esterilização por microfiltração. Geralmente, as dispersões são preparadas incorporando o composto ativo em um veículo estéril que contém um meio de dispersão básico e os outros ingredientes requeridos dos enumerados acima. No caso de pós estéreis para a preparação de soluções injetáveis

estéreis, os métodos de preparação são secagem a vácuo e secagem por congelamento (liofilização) que produzem um pó do ingrediente ativo mais qualquer ingrediente adicional desejado a partir de uma solução previamente esterilizada por filtração. Desta maneira, em uma modalidade, o anticorpo antiesclerostina da invenção / composição farmacêutica da invenção é formulado como um pó liofilizado. Em uma modalidade relacionada, o liofilizado é reconstituído antes da administração. Líquidos adequados para reconstituição incluem água para injeção (wfi).

[00183] A quantidade de ingrediente ativo que pode ser combinada com um material veículo para produzir uma forma de dosagem única variará dependendo do indivíduo a ser tratado e do modo particular de administração. A quantidade de ingrediente ativo que pode ser combinada com um material veículo para produzir como forma de dosagem única será geralmente aquela quantidade da composição que produz um efeito terapêutico. Geralmente, em cem por cento, esta quantidade variará de cerca de 0,01 por cento a cerca de noventa e nove por cento do ingrediente ativo, de cerca de 0,1 por cento a cerca de 70 por cento, ou de cerca de 1 por cento a cerca de 30 por cento do ingrediente ativo em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável.

[00184] Composições farmacêuticas da invenção e anticorpos da invenção também podem ser administradas em uma terapia de combinação, isto é, combinados com outros agentes ativos. Por exemplo, a terapia de combinação pode incluir um anticorpo antiesclerostina da presente invenção combinado com pelo menos um agente anti-inflamatório ou antiosteoporótico. Exemplos de agentes terapêuticos que podem ser usados em terapia combinada incluem bisfosfonatos (como alendronato, risedronato de sódio, ácido ibandrônico, ácido zoledrônico, olfadronato, neridronato, escamosas, ósseas), paratormônio

(por exemplo, teriparatida (rdna origem)), calcilíticos, calcimiméticos (por exemplo, cinacalcete), estatinas, esteroides anabolizantes, sais de lantânio e estrôncio e fluoreto de sódio. Desta maneira, em uma modalidade, os anticorpos antiesclerostina da invenção podem ser administrados em combinação com um ou mais agentes selecionados de: uma calcitonina ou seu análogo ou derivado, por exemplo, calcitonina de salmão, enguia ou humana, calcilíticos, calcimiméticos (por exemplo, cinacalcete), uma hormônio esteroide, por exemplo, um estrogênio, um agonista parcial de estrogênio ou combinação estrogênio-gestagênio, um SERM (Modulador Seletivo de Receptor de Estrogênio), por exemplo, raloxifeno, lasofoxifeno, bazedoxifeno, arzoxifeno, FC1271, Tibolona (Livial®), um SARM (Modulador Receptor de Androgênio Seletivo), um anticorpo RANKL (como denosumabe), um inibidor de catepsina K, vitamina D ou um análogo do mesmo ou PTH, um fragmento de PTH ou um derivado de PTH, por exemplo PTH (1-84) (tal como Preos™ (paratormônio 1-84)), PTH (1 - 34) (tal como Forteo™ (injeção de teriparatida (origem rdna))), PTH (1 - 36), PTH (1 - 38), PTH (1 - 31) NH2 ou PTS 893. De acordo com outra modalidade, os anticorpos da invenção podem ser empregues em combinação com outras abordagens atuais de terapia de osteoporose, incluindo bisfosfonatos (por exemplo, Fosamax™ (Alendronato), Actonel™ (risedronato de sódio), Bonviva™ (ácido ibandronico), Zometa™ (ácido zoledrônico), Aclasta™ / Reclast™ (ácido zoledrônico), olpadronato, neridronato, esquelide, bonefos), estatinas, esteroides anabolizantes, sais de lantânio e estrôncio e fluoreto de sódio.

[00185] Em uma modalidade, os anticorpos da invenção podem ser administrados em combinação com um agente de modulação de LRP4, isto é, um agente que modula a expressão ou atividade de LRP4, por exemplo, um anticorpo neutralizante de LRP4.

[00186] Em uma modalidade, os anticorpos da invenção podem ser

administrados em combinação com um agente de modulação de LRP5, isto é, um agente que modula a expressão ou atividade de LRP5, por exemplo, um anticorpo neutralizante de LRP5.

[00187] Em outra modalidade, os anticorpos da invenção podem ser administrados em combinação com um agente de modulação de DKK1, isto é, um agente que interfere ou neutraliza o antagonismo mediado por Dkk - 1 da sinalização de Wnt, por exemplo, um anticorpo neutralizante de DKK1.

[00188] Em uma modalidade, os anticorpos da invenção podem ser administrados em combinação com um bisfosfonato, por exemplo, alendronato, risedronato de sódio, ácido ibandrônico, ácido zoledrônico, ácido zoledrônico, olpadronato, neridronato, esquelide, bonefos.

[00189] Em uma modalidade, os anticorpos da invenção podem ser administrados em combinação com (i) ácido zoledrônico, (ii) um anticorpo anti-DKK1, (iii) alendronato, (iv) um anticorpo anti-LRP4, (v) hPTH e / ou (vi) agentes liberadores da paratormônio (calcilíticos).

[00190] Outros agentes que podem ser administrados em combinação com os anticorpos antiesclerostina da invenção incluem vitamina D e / ou cálcio. Em uma modalidade, a vitamina D e / ou cálcio é administrada se o paciente tiver uma deficiência em vitamina D e / ou cálcio.

[00191] Em uma modalidade, os anticorpos da invenção são administrados em conjunto com outro agente (por exemplo, os agentes acima mencionados), de uma forma sequencial (ou seja, um após o outro) ou simultaneamente. Em uma modalidade, o anticorpo antiesclerostina é administrado de acordo com as doses e frequências de administração acima mencionadas. Doses adequadas para o agente de terapia combinada podem ser variadas de acordo com os requisitos clínicos do paciente.

[00192] As composições são preferivelmente formuladas em pH fi-

siológico.

[00193] As composições terapêuticas podem ser administradas com dispositivos médicos conhecidos na técnica. Por exemplo, em uma modalidade, uma composição terapêutica da invenção pode ser administrada com um dispositivo de injeção hipodérmica sem agulha, tal como os dispositivos mostrados na Patente No. 5.399.163; 5.383.851; 5.312.335; 5.064.413; 4.941.880; 4.790.824 ou 4.596.556. Exemplos de implantes e módulos bem conhecidos úteis na presente invenção incluem: Patente 4.487.603, que mostra uma bomba de microinfusão implantável para distribuir medicação a uma taxa controlada; Patente. US No. 4.486.194, que mostra um dispositivo terapêutico para administração de medicamentos através da pele; Patente. 4.447.233, que mostra uma bomba de infusão de medicamentos para administrar medicação a uma taxa de infusão precisa; Patente. U.S. No. 4.447.224, que mostra um aparelho de infusão implantável de fluxo variável para distribuição contínua de fármacos; Patente. U.S. No. 4.439.196, que mostra um sistema de liberação de fármacos osmótico com compartimentos multicâmara; e Patente. U.S. No. 4.475.196, que mostra um sistema de liberação de fármaco osmótica. Estas patentes são aqui incorporadas por referência. Muitos outros implantes, sistemas de liberação e módulos deste tipo são conhecidos por aqueles versados na técnica. Em uma modalidade, a composição terapêutica da invenção pode ser administrada com uma seringa.

[00194] Em certas modalidades, os anticorpos da invenção podem ser formulados para garantir a distribuição adequada in vivo.

[00195] Em um aspecto, a invenção proporciona a utilização de um anticorpo antiesclerostina para a fabricação de um medicamento para o tratamento da osteogênese imperfeita. Todos os outros aspectos/modalidades aqui descritos aplicam-se igualmente a este aspecto particular da invenção.

[00196] Em outro aspecto, a invenção fornece um anticorpo antiesclerostina para uso no tratamento da osteogênese imperfeita. Todos os outros aspectos/modalidades aqui descritos aplicam-se igualmente a este aspecto particular da invenção.

[00197] Em um aspecto, a invenção fornece um anticorpo antiesclerostina para uso em um ensaio clínico para osteogênese imperfeita compreendendo a comparação do número de fraturas que ocorreram na população de ensaio clínico em um período de tempo provisório durante o período de ensaio clínico com o número de fraturas esperadas no referido ponto de tempo intermédio para a referida população de ensaio clínico.

[00198] Em um aspecto relacionado, a invenção fornece um método de condução de um ensaio clínico para osteogênese imperfeita com um anticorpo antiesclerostina compreendendo a comparação do número de fraturas que ocorreram em uma população de ensaio clínico em um momento provisório durante o ensaio clínico período com o número de fraturas esperadas no referido ponto de tempo intermédio para a referida população de ensaio clínico. Em uma modalidade dos aspectos acima mencionados, o aspecto pode ainda compreender o recrutamento de pacientes adicionais para a população de ensaio clínico se o número de fraturas na população de ensaio clínico no ponto de tempo provisório for inferior ao número esperado de fraturas para a referida população de ensaio clínico. Em uma modalidade, o período de ensaio clínico é prolongado se o número de fraturas na população de ensaio clínico no ponto de tempo intermediário for menor do que o número esperado de fraturas para a referida população de ensaios clínicos. Em outra modalidade, o período de ensaio clínico é reduzido se o número de fraturas na população de ensaio clínico no ponto de tempo provisório for superior ao número esperado de fraturas para a referida população de ensaios clínicos. A população de ensaios clínicos é

composta por pacientes que recebem o anticorpo antiesclerostina e um grupo controle de pacientes que receberam um placebo. Uma vantagem destes aspectos/modalidades é que permite que o período de ensaio clínico seja variado em resposta a desenvolvimentos na clínica, o que conduz a um ensaio clínico mais eficiente e rentável que também beneficia os pacientes. O número esperado de fraturas pode ser calculado a partir de uma taxa de fratura basal que pode ser derivada de dados históricos e / ou de dados da população de estudos clínicos antes do início do período do estudo clínico. Em uma modalidade, o anticorpo antiesclerostina é um anticorpo antiesclerostina como aqui definido. O ponto de tempo intermediário pode ser variado e selecionado de acordo com quando uma comparação estatisticamente significativa pode ser feita. O período do ensaio clínico começa com a administração do anticorpo antiesclerostina ou placebo e termina quando a dose final do anticorpo antiesclerostina / placebo tiver sido administrada e os dados relevantes coletados.

Sequência da cadeia H de BPS804 (SEQ ID NO: 172):

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSHWLSWVRQAPGKGL  
 EWVSNINYDGSSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA  
 VYYCARDTYLHFDYWGGTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES  
 TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV  
 VTPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTKVERKCCVECPPCPAPPV  
 AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGV  
 EVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGL  
 PAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD  
 IAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV  
 FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Sequência da cadeia L de BPS804 (SEQ ID NO: 173):

DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVG DINDVSWYQQHPGKAPK

LMIYDVNNRPSGVSNRFSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCQSYA  
 GSYLSEVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLIS  
 DFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPE  
 QWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

## **MODOS PARA REALIZAR A INVENÇÃO**

### Exemplo 1

[00199] Este exemplo descreve um ensaio clínico para avaliar o uso de um anticorpo antiesclerostina no tratamento de pacientes adultos com OI. Os pacientes foram tratados com três doses sequenciais escalonadas intrapaciente de anticorpo antiesclerostina BPS804, administradas como infusões intravenosas separadas por 2 semanas de cada dose. Um grupo de referência não tratado foi também inscrito para monitorização e observação da progressão natural da doença OI no que diz respeito às alterações nos perfis dos biomarcadores ósseos. Este estudo foi um estudo de escalonamento de dose aleatória, aberto, intrapaciente com um grupo de referência não tratado em 14 pacientes adultos com OI moderada. Os pacientes foram randomizados para o grupo de tratamento ou o grupo de referência na relação de 2:1.

[00200] Os pacientes foram administrados a cada duas semanas com doses crescentes do anticorpo antiesclerostina: Semana 1 : 5 mg/kg, Semana 3 : 10 mg/kg e Semana 5 : 20 mg/kg. O período de tratamento foi seguido por um período de acompanhamento de cerca de 3,6 meses. Os pacientes que foram aleatorizados para o grupo de referência não tratado no rastreio só foram admitidos no sítio do estudo na semana 7, no estudo Dia 43 e no final do estudo.

[00201] Uma descrição do fármaco do estudo BPS804 é apresentada na Tabela 1. A solução para infusão de BPS804 foi administrada como uma infusão a uma taxa de fluxo de cerca de 2 mL / min até a dose desejada ter sido administrada.

[00202] Biomarcadores do metabolismo ósseo incluindo propeptí-



deo N-terminal do procolágeno I (PINP), propeptídeo C-terminal do procolágeno I (PICP), fosfatase alcalina específica do osso (BSAP), osteocalcina (OC) e densidade mineral óssea (BMD) (medida por DXA) foram ensaiados no início, dia 43 e dia 141.

**Tabela 1 FÁRMACO DO ESTUDO BPS804**

<b>Nome</b>	<b>BPS804</b>
Formulação	Pó para solução para perfusão (lio- filizado em frasco)
Aparência antes da reconstituição	Massa liofilizada branca
Aparência após reconstituição	Opalescente para solução límpida e incolor
Dose Unitária	150 mg por frascote*
Embalagem	Frascos de vidro de 6 mL Tipo I
Diluyente para administração iv	Dextrose 5% em água (USP ou equivalente) em 250 mL

\* Os frascotes contêm 20 % de transbordo para permitir uma retirada completa da quantidade rotulada de BPS804.

[00203] Dos 14 pacientes incluídos no estudo, nove pacientes foram expostos ao tratamento com anticorpo antiesclerostina. A média geral de idade dos pacientes foi marginalmente maior no grupo de anticorpos antiesclerostina (30,7 anos) quando comparado ao grupo de referência (27,4 anos). O peso médio total e a altura entre os dois grupos foram muito semelhantes. O resumo da demografia dos pacientes é apresentado na Tabela 2. Os escores medianos gerais do escore z da espinha lombar foram comparativamente menores no grupo de anticorpos antiesclerostina. Os anos totais em bisfosfonatos não podem ser comparados entre os grupos considerando o tamanho relativo do número de pacientes em cada grupo. Veja a Tabela 3.

**Tabela 2 Sumário Demográfico por Grupo de Tratamento**

	<b>BPS804 N=9</b>	<b>Referência N=5</b>	<b>Total N=14</b>
Idade (anos)			
Média (SD)	30,7 (13,47)	27,4 (15,47)	29,5(13,71)
Mediano	25,0	21,0	21,5
Range	19,57	19,55	19,57
Sexo - n (%)			
Macho	7 (77,8)	3 (60,0)	10 (71,4)
Fêmea	2 (22,2)	2 (40,0)	4 (28,6)
Raça Predominante - n (%)			
Caucasiana	9 (100)	5 (100)	14 (100)
Etnia- n (%)			
Etnia mista	1 (11,1)	1 (20,0)	2 (14,3)
Outros	8 (88,9)	4 (80,0)	12 (85,7)
Peso (kg)*			
Média (SD)	61,84(14,378)	58,20(13,034)	60,54(13,519)
Mediano	63,90	54,00	59,45
Faixa	43,5, 80,1	44,0, 75,0	43,5, 80,1
Altura (cm)*			
Média (SD)	161,6 (12,19)	162,8 (13,85)	162,0 (12,28)
Mediano	162,0	161,0	162,0
Faixa	142, 178	142, 176	142, 178

\* O peso e a altura são retirados das avaliações de sinais vitais de rastreamento.

**Tabela 3 Características da Doença por Grupo de Tratamento na Entrada do Estudo**

	<b>BPS804 N=9</b>	<b>Referência N=5</b>	<b>Total N=14</b>
Escore z da espinha lombar*			
Média (SD)	-2,59(1,191)	-2,18(0,514)	-2,44(0,997)
Mediano	-2,30	-2,07	-2,19
Faixa	-4,9, -1,1	-2,9, -1,5	-4,9, -1,1
Yrs, em bisfosfonatos#			
N	2	1	3
Média (SD)	8,53 (4,882)	15,46 (-)	10,84(5,283)
Mediano	8,53	15,46	11,99
Faixa	5,1, 12,0	15,5, 15,5	5,1, 15,5
Indivíduos com dados de Biomarcador de D43 - n (%)	9(100)	5(100)	14(100)
Indivíduos com dados de BMD de D141 - n (%)	9(100)	4(80,0)	13(92,9)

\* Escore z da espinha lombar é tirado no rastreamento.

#Anos em bisfosfonatos é calculado a partir da página do histórico médico, tomando-se a diferença entre a data de início mais precoce da medicação com bisfosfonatos e a data do rastreamento.

[00204] Os resultados do ensaio dos biomarcadores do metabolismo ósseo para o estudo são apresentados na Figura 1. As relações de médias geométricas para PINP, PICP, BSAP e OC no Dia 43 foram de 1,84, 1,53, 1,59 e 1,44 com valores de  $P < 0,001$ , 0,003,  $<0,001$  e 0,012 no grupo BPS804. A relação das médias geométricas para a BMD no Dia 141 foi de 1,04 com valor de  $P$  de 0,038.

[00205] A análise Bayesiana de mudança da linha de base para PINP, PICP e BSAP mostrou uma probabilidade posterior de cerca de 90 % ou superior para um aumento de pelo menos 70 % (PINP) ou 30 % (PICP, BSAP). A análise Bayesiana para a BMD mostrou um posterior provavelmente de 98 % para um aumento na BMD e 87 % para um

aumento de pelo menos 2 %. Veja a Figura 3, Figura 4, Figura 5, Figura 6 e Figura 7 para obter detalhes sobre os resultados de PINP, PICP, BSAP, OC e BMD, respectivamente.

[00206] Os resultados médios da CTX - 1 do Dia 8 ao Dia 43 mostraram uma diminuição nos níveis de concentração de CTX - 1 que, juntamente com os resultados dos biomarcadores de formação óssea, suportam os efeitos anabólicos do osso. A Figura 8 apresenta os detalhes dos valores desde a linha de base. No Dia 43, a relação da linha de base no grupo BPS804 foi de 56 % da linha de base, portanto, uma redução de 44 %. Os níveis de concentração aumentaram de forma constante do Dia 50 ao Dia 85 com uma diminuição marginal nos Dias 113 e 141.

[00207] A comparação de relações com as relações de correspondência no grupo de referência foi realizada de acordo com os dois testes t planejados de duas amostras (um lado) e um valor P abaixo de 0,1 nessa comparação foi considerado evidência de apoio para a eficácia. Com base na análise de dois testes t de amostra, os valores de  $P < 0,001$ , 0,014, 0,006 e 0,015 para PINP, PICP, BSAP e OC, respectivamente, que suportaram a evidência de eficácia. A comparação do grupo de valor para o tratamento da BMD foi de 0,1, também apoiando a evidência de que o aumento foi maior sob o anticorpo antiesclerostina do que no grupo de referência. Veja a Figura 2. Essas análises confirmaram a evidência de maior aumento no grupo de anticorpos antiesclerostina do que no grupo de referência, para todos os três dados de biomarcadores e para os dados de BMD.

[00208] Após a administração do anticorpo antiesclerostina, os níveis medianos de PINP, PICP, BSAP e OC foram aumentados no dia 43 em 84 %, 53 %, 59 % e 44 %, respectivamente, enquanto os biomarcadores correspondentes permaneceram inalterados ou diminuíram moderadamente. no grupo de referência não tratado. Além disso,

após a administração do anticorpo antiesclerostina, o nível de CTX - 1 diminuiu em 44 % no dia 43 em relação ao valor basal. O aumento dos níveis de biomarcadores de formação óssea (PINP, PICP, BSAP e OC) e a redução do nível do biomarcador de reabsorção óssea (CTX - 1) estiveram de acordo com o aumento observado de ~ 4 % na BMD de lombar no início do Dia14 no anticorpo antiesclerostina grupo de tratamento, confirmando assim a primeira evidência clínica dos efeitos anabólicos de um anticorpo antiesclerostina em pacientes com osteogênese imperfeita.

[00209] Além disso, o estudo mostrou que o anticorpo antiesclerostina foi seguro e bem tolerado nos pacientes adultos com OI. Os AE mais comumente relatados foram cefaleia, influenza, artralgia e fadiga. Nenhum dos AEs relatados foi considerado relacionado ao fármaco do estudo. Houve uma SAE (Goiter) de intensidade leve relatada em um paciente no grupo de referência. Este AE foi considerado grave devido à hospitalização. A SAE resolveu antes do final do estudo. As AEs apresentaram indicação de toxicidade em órgãos-alvo. Três fraturas foram relatadas durante o estudo (indivíduo 5103 - Dia 47, indivíduo 5109 - Dia 4, Indivíduo 5113 - Dia 4). Também não houve anormalidades clinicamente significantes de hematologia, química clínica, urinálise, ECG ou sinal de tempo de comunicação comprometendo a segurança dos pacientes.

[00210] De acordo com os resultados do estudo clínico, com um tratamento osteoanabólico como BPS804, a atividade anabólica óssea e formação óssea pode ser melhor estimulada em pacientes com OI. O aumento da BMD resulta em melhor qualidade óssea, levando a uma redução na taxa de fratura e risco. A genotipagem pode ser necessária para identificar ou prever pacientes com OI que possam se beneficiar mais dessa estratégia de tratamento.

### Exemplo 2

[00211] Um modelo farmacocinético (PK) foi desenvolvido para BPS804 juntamente com modelo farmacocinético (PK) e farmacodinâmico (PD) (PK-PD) para efeitos de esclerostina circulante após a administração de BPS804 com base em uma combinação de dados de ensaios clínicos e dados publicamente disponíveis sobre outros anticorpos antiesclerostina. O modelo PK-PD foi ligado a um modelo existente de farmacologia de sistemas para avaliar os regimes de dosagem propostos para BPS804. Simulações de modelo foram usadas para fornecer orientação para seleção de dose e intervalo de dosagem durante 1 - 2 anos de tratamento para pacientes com OI típicos. Estes incluíram cenários com diferentes considerações de dosagem para o primeiro ano (por exemplo, comparação da quantidade de dosagem e dosagem QM (ou seja, mensalmente) vs. Q3M (ou seja, trimestralmente)) bem como considerações para os anos subsequentes (por exemplo, mudança da dosagem QM para Q3M).

#### Resultados:

[00212] Os dados demonstraram que os regimes de dosagem de BPS804 próximos da inibição máxima (> 75 %) da esclerostina proporcionam respostas quase máximas na esclerostina circulante, marcadores de turnover ósseo (BTM) e densidade mineral óssea da coluna lombar (BMD). Para demonstrar isto, uma faixa de doses de 0,1 mg/kg a 20 mg/kg foi simulada utilizando intervalos QM (isto é, mensalmente) e Q3M (isto é, trimestralmente) durante um curso de tempo de dois anos. Os resultados foram avaliados assumindo os efeitos da exposição total à BPS804 na esclerostina e em relação à inibição máxima. No geral, a dose de 20 mg/kg de QM aproximou-se da resposta máxima de esclerostina. O nível máximo de inibição foi atingido pelos regimes de dosagem mensais e trimestrais, e ambos os regimes de dosagem QM e Q3M 20 mg/kg atingiram o nível máximo de inibição.

[00213] Os resultados da modelagem indicaram ainda que uma do-

se de 20 mg/kg QM de BPS804 proporcionaria um aumento de BMD de 12 meses similar ou ligeiramente maior em comparação com a dosagem de Q3M devido à inibição sustentada mais longa da esclerostina com BPS804.

[00214] Após um ano de tratamento com BPS804 20 mg/kg QM, quase o mesmo pico de resposta máxima de esclerostina também pode ser alcançado com uma dose de 20 mg/kg administrada trimestralmente. Esta mudança potencial no regime de dosagem após um ano de dosagem pode refletir a obtenção de um aparente novo estado estacionário no sistema de remodelação óssea após um ano de terapia de inibição da esclerostina. Portanto, a dosagem menos frequente após o primeiro ano de dosagem pode permitir a manutenção do aumento da BMD a partir do primeiro ano de dosagem.

[00215] Em resumo, os dados de modelação mostram que se prevê que a dosagem de 20 mg/kg QM de BPS804 proporcione uma inibição quase máxima da esclerostina que se traduziria em resposta máxima à BMD. Além disso, estender os intervalos de dosagem para dosagem de longo prazo (por exemplo, mudar para dosagem a cada dois meses (Q2M) ou Q3M após um ano de dosagem QM) pode ser vantajoso dadas as alterações observadas nos marcadores de renovação óssea após o primeiro ano de tratamento.

[00216] As patentes e publicações aqui listadas descrevem a experiência geral na técnica. No caso de qualquer conflito entre uma referência citada e esta especificação, a especificação deve controlar. Na descrição de modalidades do presente pedido, é empregue terminologia específica por uma questão de clareza. No entanto, a invenção não se destina a ser limitada à terminologia específica assim selecionada. Nada nesta especificação deve ser considerado como limitando o escopo da presente invenção. Todos os exemplos apresentados são representativos e não limitativos. As modalidades acima descritas po-

dem ser modificadas ou variadas, sem se afastar da invenção, como apreciado por aqueles versados na técnica na luz dos ensinamentos acima. É, por conseguinte, para ser entendido que, dentro do escopo das reivindicações e seus equivalentes, a invenção pode ser praticada de forma diferente da especificamente descrita.



## REIVINDICAÇÕES

1. Método para o tratamento de osteogênese imperfeita (OI) em um paciente humano, caracterizado pelo fato de que compreende a administração ao paciente humano de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um anticorpo antiesclerostina.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a OI é OI tipo I, OI tipo III ou OI tipo IV.

3. Método de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o paciente humano possui uma ou mais mutações nos genes COL1A1 e/ou COL1A2.

4. Método de acordo com qualquer reivindicação anterior, caracterizado pelo fato de que o anticorpo antiesclerostina compreende:

(a) uma região variável de cadeia pesada CDR1 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 4;

(b) uma região variável de cadeia pesada CDR2 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 15;

(c) uma região variável de cadeia pesada CDR3 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 26;

(d) uma região variável de cadeia leve CDR1 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 37;

(e) uma região variável de cadeia leve CDR2 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 48;  
e

(f) uma região variável de cadeia leve CDR3 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 59;

ou um anticorpo antiesclerostina que se liga ao mesmo epítopo que um anticorpo antiesclerostina compreendendo:

(a) uma região variável de cadeia pesada CDR1 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 4;

(b) uma região variável de cadeia pesada CDR2 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 15;

(c) uma região variável de cadeia pesada CDR3 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 26;

(d) uma região variável de cadeia leve CDR1 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 37;

(e) uma região variável de cadeia leve CDR2 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 48;  
e

(f) uma região variável de cadeia leve CDR3 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 59.

5. Método de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o anticorpo antiesclerostina se liga ao mesmo epítopo como um anticorpo antiesclerostina compreendendo uma sequência de polipeptídeo VL tendo as sequências de aminoácido mencionadas como SEQ ID NO: 81 e uma sequência de polipeptídeo VH tendo as sequências de aminoácido mencionadas na SEQ ID NO: 70.

6. Método de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o anticorpo antiesclerostina se liga ao mesmo epítopo como um anticorpo antiesclerostina compreendendo uma sequência de aminoácido de cadeia leve de tamanho natural tendo a sequência de aminoácido mencionada como SEQ ID NO: 173 e uma sequência de aminoácido de cadeia pesada de tamanho natural tendo a sequência de aminoácido mencionada como SEQ ID NO: 172.

7. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-3, caracterizado pelo fato de que o anticorpo antiesclerostina compreende pelo menos uma sequência de região de determinação de complementaridade (CDR) selecionada a partir do grupo que consiste em:

(a) região variável de cadeia pesada CDR1 compreendendo

uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 4;

(b) região variável de cadeia pesada CDR2 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 15;

(c) região variável de cadeia pesada CDR3 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 26;

(d) região variável de cadeia leve CDR1 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 37;

(e) região variável de cadeia leve CDR2 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 48; e

(f) região variável de cadeia leve CDR3 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 59.

8. Método de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que o anticorpo antiesclerostina compreende pelo menos a região variável da cadeia pesada CDR3 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 26.

9. Método de acordo com a reivindicação 7 ou reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o anticorpo antiesclerostina compreende:

(a) uma região variável de cadeia pesada CDR1 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 4;

(b) uma região variável de cadeia pesada CDR2 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 15;

(c) uma região variável de cadeia pesada CDR3 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 26;

(d) uma região variável de cadeia leve CDR1 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 37;

(e) uma região variável de cadeia leve CDR2 compreendendo uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 48;

e

(f) uma região variável de cadeia leve CDR3 compreenden-

do uma sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 59.

10. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 7-9, caracterizado pelo fato de que o anticorpo antiesclerostina compreende:

a) uma sequência de polipeptídeo VH com pelo menos 90 por cento de identidade de sequência para as sequências de aminoácido mencionadas em SEQ ID NO: 70; e/ou

b) uma sequência de polipeptídeo VL tendo pelo menos 90 por cento de identidade de sequência para as sequências de aminoácido mencionadas em SEQ ID NO: 81.

11. Método de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o anticorpo antiesclerostina compreende uma sequência de polipeptídeo VL compreendendo a sequência de aminoácido mencionada como SEQ ID NO: 81 e uma sequência de polipeptídeo VH compreendendo a sequência de aminoácido mencionada como SEQ ID NO: 70

12. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 7-11, caracterizado pelo fato de que o anticorpo antiesclerostina compreende:

a) uma sequência de aminoácido de cadeia pesada de tamanho natural tendo pelo menos 90 por cento de identidade de sequência com a sequência de aminoácido mencionada como SEQ ID NO: 172; e/ou

b) uma sequência de aminoácido de cadeia leve de tamanho natural tendo pelo menos 90 por cento de identidade de sequência com a sequência de aminoácido mencionada como SEQ ID NO: 173.

13. Método de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o anticorpo antiesclerostina compreende uma sequência de aminoácido de cadeia leve de tamanho natural compreendendo a sequência de aminoácido mencionada como SEQ ID NO: 173

e uma sequência de aminoácido de cadeia pesada de tamanho natural compreendendo a sequência de aminoácido mencionada como SEQ ID NO: 172.

14. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-3, caracterizado pelo fato de que o anticorpo antiesclerostina se liga a uma sequência selecionada de SEQ ID NO: 174 e/ou SEQ ID NO: 175.

15. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-3 ou 14, caracterizado pelo fato de que o anticorpo antiesclerostina se liga ao mesmo epítipo como um anticorpo antiesclerostina compreendendo uma sequência de polipeptídeo VL tendo as sequências de aminoácido mencionadas como SEQ ID NO: 176 e uma sequência de polipeptídeo VH tendo as sequências de aminoácido estabelecidas em SEQ ID NO: 177.

16. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-3, caracterizado pelo fato de que o anticorpo antiesclerostina é blosozumabe.

17. Método de acordo com qualquer reivindicação anterior, caracterizado pelo fato de que o anticorpo antiesclerostina é administrado em uma dose de 1-50 mg por kg de peso corporal do paciente humano.

18. Método de acordo com qualquer reivindicação anterior, caracterizado pelo fato de que o anticorpo antiesclerostina é administrado em uma dose de 10-30 mg por kg de peso corporal do paciente humano.

19. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-16, caracterizado pelo fato de que o anticorpo antiesclerostina é administrado em uma dose de 10-5000 mg.

20. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-16 ou 19, caracterizado pelo fato de que o anticorpo antiescle-

rostina é administrado em uma dose de 100-3000 mg.

21. Método de acordo com qualquer reivindicação anterior, caracterizado pelo fato de que o anticorpo antiesclerostina é administrado ao paciente humano em uma base diária, semanal, bi-semanal, mensal, bimensal ou trimestral.

22. Método de acordo com qualquer reivindicação anterior, caracterizado pelo fato de que o anticorpo antiesclerostina é administrado ao paciente humano em uma base mensal.

23. Método de acordo com qualquer reivindicação anterior, caracterizado pelo fato de que o anticorpo antiesclerostina é administrado ao paciente humano em uma base bimensal ou trimestral.

24. Método de acordo com qualquer reivindicação anterior, caracterizado pelo fato de que o regime de tratamento compreende um primeiro regime de dosagem opcionalmente seguido por um segundo regime de dosagem.

25. Método de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que o primeiro regime de dosagem é 1-50 mg por kg de peso corporal do paciente humano administrado em uma base mensal.

26. Método de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que o primeiro regime de dosagem é de 20 mg por kg de peso corporal do paciente humano administrado em uma base mensal.

27. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 24-26, caracterizado pelo fato de que o segundo regime de dosagem é 1-50 mg por kg de peso corporal do paciente humano administrado em uma base bimensal ou trimestral.

28. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 24-27, caracterizado pelo fato de que o segundo regime de dosagem é de 20 mg por kg de peso corporal do paciente humano admi-

nistrado em uma base bimensal ou trimestral.

29. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 24-28, caracterizado pelo fato de que o primeiro regime de dosagem é de 20 mg por kg de peso corporal do paciente humano administrado em uma base mensal e o segundo regime de dosagem é de 20 mg por kg de peso corporal do paciente humano administrado em uma base bimestral ou trimestral.

30. Método de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que o primeiro regime de dosagem é de 20 mg por kg de peso corporal do paciente humano, administrado em uma base mensal por um período de 1 ano, e o segundo regime de dosagem é de 20 mg por kg de peso corporal do paciente humano administrado em uma base bimestral ou trimestral por um período de pelo menos 1 ano.

31. Método de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que o primeiro regime de dosagem é de 10-5000 mg administrado em uma base mensal.

32. Método de acordo com a reivindicação 24 ou reivindicação 31, caracterizado pelo fato de que o segundo regime de dosagem é de 10-5000 mg administrado em uma base bimensal ou trimestral.

33. Método de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que o primeiro regime de dosagem é de 10-5000 mg administrado em uma base mensal e o segundo regime de dosagem é de 10-5000 mg administrado em uma base bimensal ou trimestral.

34. Método de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que o primeiro regime de dosagem é de 10-5000 mg administrado em uma base mensal durante um período de 1 ano, e o segundo regime de dosagem é de 10-5000 mg administrado em uma base bimensal ou trimestral por um período de pelo menos 1 ano.

35. Método de acordo com qualquer reivindicação anterior,

caracterizado pelo fato de que o anticorpo antiesclerostina é administrado intravenosamente.

36. Método de acordo com qualquer reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de que compreende a administração de um agente terapêutico adicional, tais como bisfosfonato, paratormônio, calcilíticos, calcimiméticos (por exemplo, cinacalcete), estatinas, esteroides anabólicos, sais de lantânio e estrôncio e/ou fluoreto de sódio.

37. Liofilizado, caracterizado pelo fato de que compreende um anticorpo antiesclerostina como definido em qualquer uma das reivindicações 1-16.

38. Liofilizado de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo fato de que também compreendendo sacarose, cloridrato de arginina, L-histidina, polissorbato 80 e ácido clorídrico.

39. Forma de dosagem unitária, caracterizada pelo fato de que compreende um anticorpo antiesclerostina como definido em qualquer uma das reivindicações 1-16, ou um liofilizado como definido na reivindicação 37 ou reivindicação 38.

40. Forma de dosagem unitária de acordo com a reivindicação 39, caracterizada pelo fato de que compreende 10-5000 mg do anticorpo antiesclerostina.

41. Kit, caracterizado pelo fato de que compreende um anticorpo antiesclerostina como definido em qualquer uma das reivindicações 1-16, um liofilizado como definido na reivindicação 37 ou reivindicação 38, ou uma forma de dosagem unitária como definida na reivindicação 39 ou reivindicação 40.

42. Kit, de acordo com a reivindicação 41 caracterizado pelo fato de que compreende um agente terapêutico adicional, tal como um agente de terapia combinada, por exemplo, bisfosfonato, paratormônio, calcilíticos, calcimiméticos (por exemplo, cinacalcete), estatinas, esteroides anabolizantes, sais de lantânio e estrôncio e/ou fluore-



to de sódio.

43. Anticorpo antiesclerostina como definido em qualquer uma das reivindicações 1-16, o liofilizado de acordo com a reivindicação 37 ou reivindicação 38, a forma de dosagem unitária de acordo com a reivindicação 39 ou reivindicação 40, ou o kit de acordo com a reivindicação 41 ou reivindicação 42, caracterizado(s) pelo fato de ser(em) para uso em um método como definido em qualquer uma das reivindicações 1-36.

44. Método, anticorpo antiesclerostina, liofilizado, forma de dosagem unitária, kit e/ou uso substancialmente, caracterizado pelo fato de ser(em) como aqui descrito com referência aos desenhos.

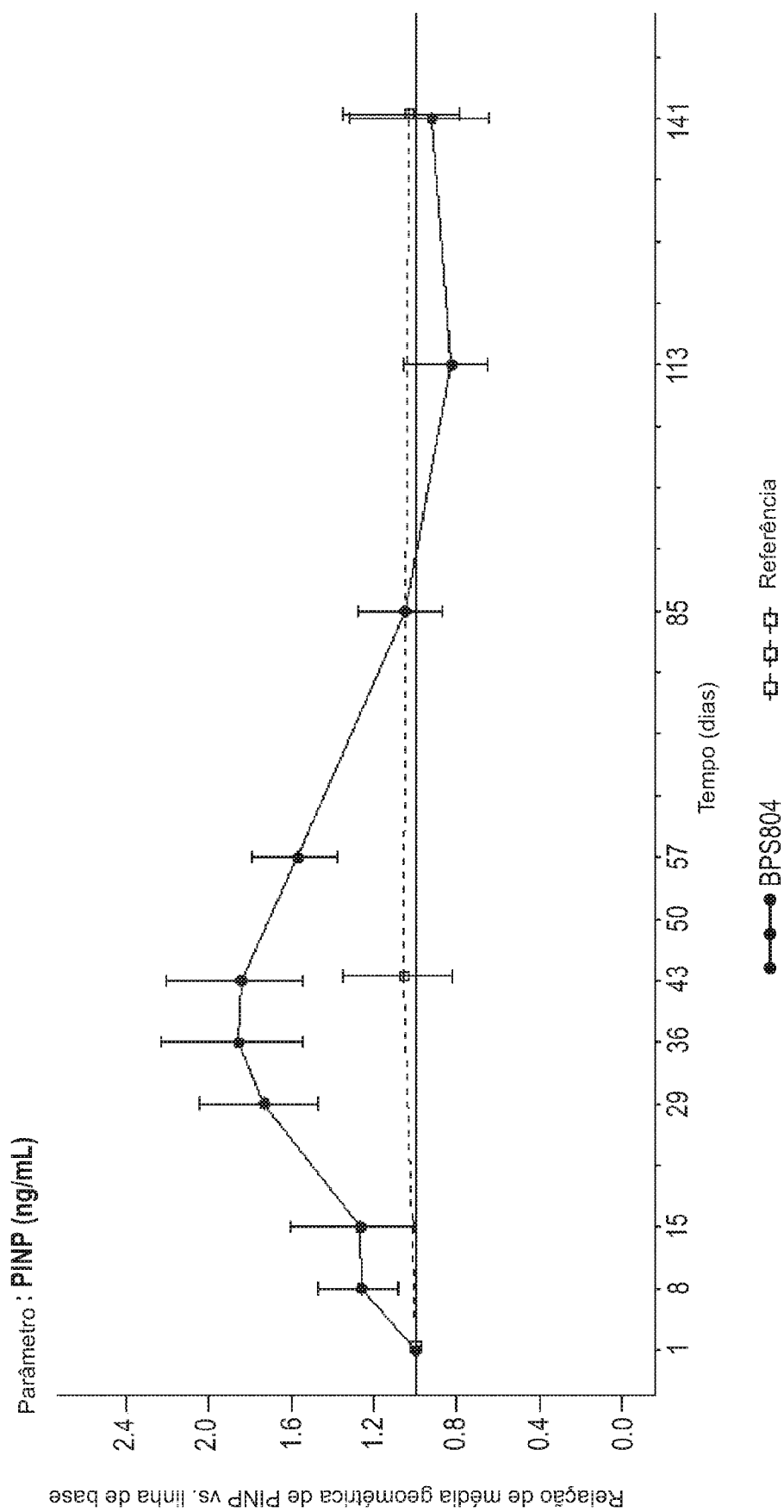
FIG. 1

Parâmetro	PINP	PICP	BSAP	OC	BMD
	MOR05813	Referência MOR05813	Referência MOR05813	Referência MOR05813	Referência MOR05813
Linha de base	N	9	5	9	5
		9	9	9	9
Média geométrica	44.89	50.02	36.48	31.31	29.24
					0.77
					0.82
Dia 43	N	9	5	9	5
		9	9	9	9
Média geométrica	82.81	76.39	58.00	45.14	23.66
Dia 141	N				9
					4
Média geométrica					0.80
					0.82
Relação de Médias Geométricas	1.84 [1.65, 2.06]	1.06 [0.83, 1.34]	1.53 [1.27, 1.84]	1.05 [0.87, 1.26]	0.87 [0.53, 1.42]
			1.59 [1.36, 1.86]	1.44 [1.17, 1.78]	1.04 [1.01, 1.07]
					1.01 [1.00, 1.01]
[90% CI]					
Valor P (2 lados)	<.001	0.651	0.003	0.012	0.436
			<.001	0.582	0.038
					0.138

**FIG. 2**

MOR05813		Referência			
Parâmetro	N	Média Geométrica	N	Média Geométrica	Relação de médias geométricas [90% CI] Valor P (1 lado)
PINP	9	1.84	5	1.06	1.75 [1.43, 2.14] <0.001
PICP	9	1.53	5	1.05	1.45 [1.11, 1.90] 0.014
BSAP	9	1.59	5	0.87	1.83 [1.27, 2.62] 0.006
OC	9	1.44	5	0.81	1.78 [1.17, 2.71] 0.015

FIG. 3



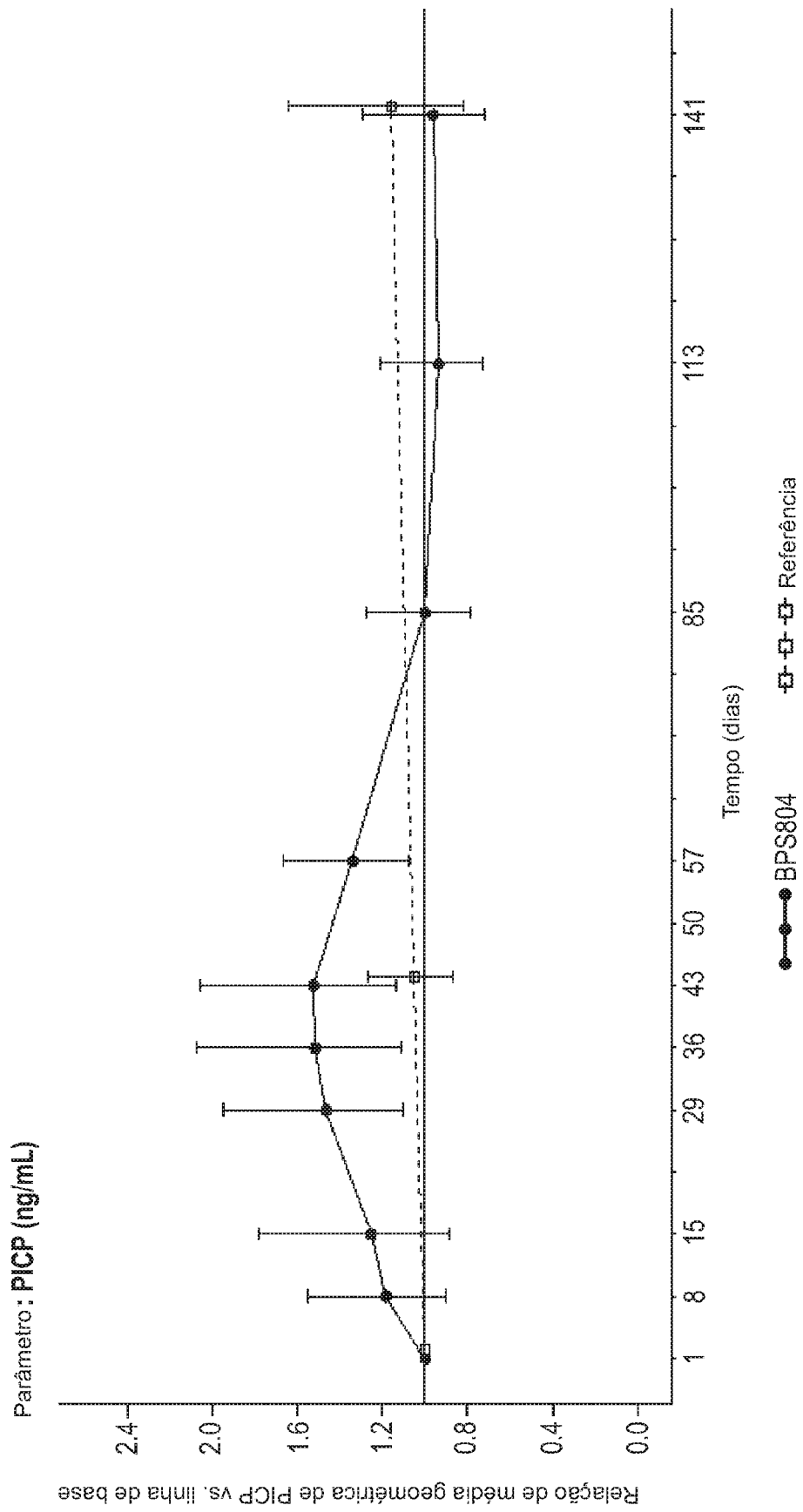
**FIG. 4**

FIG. 5

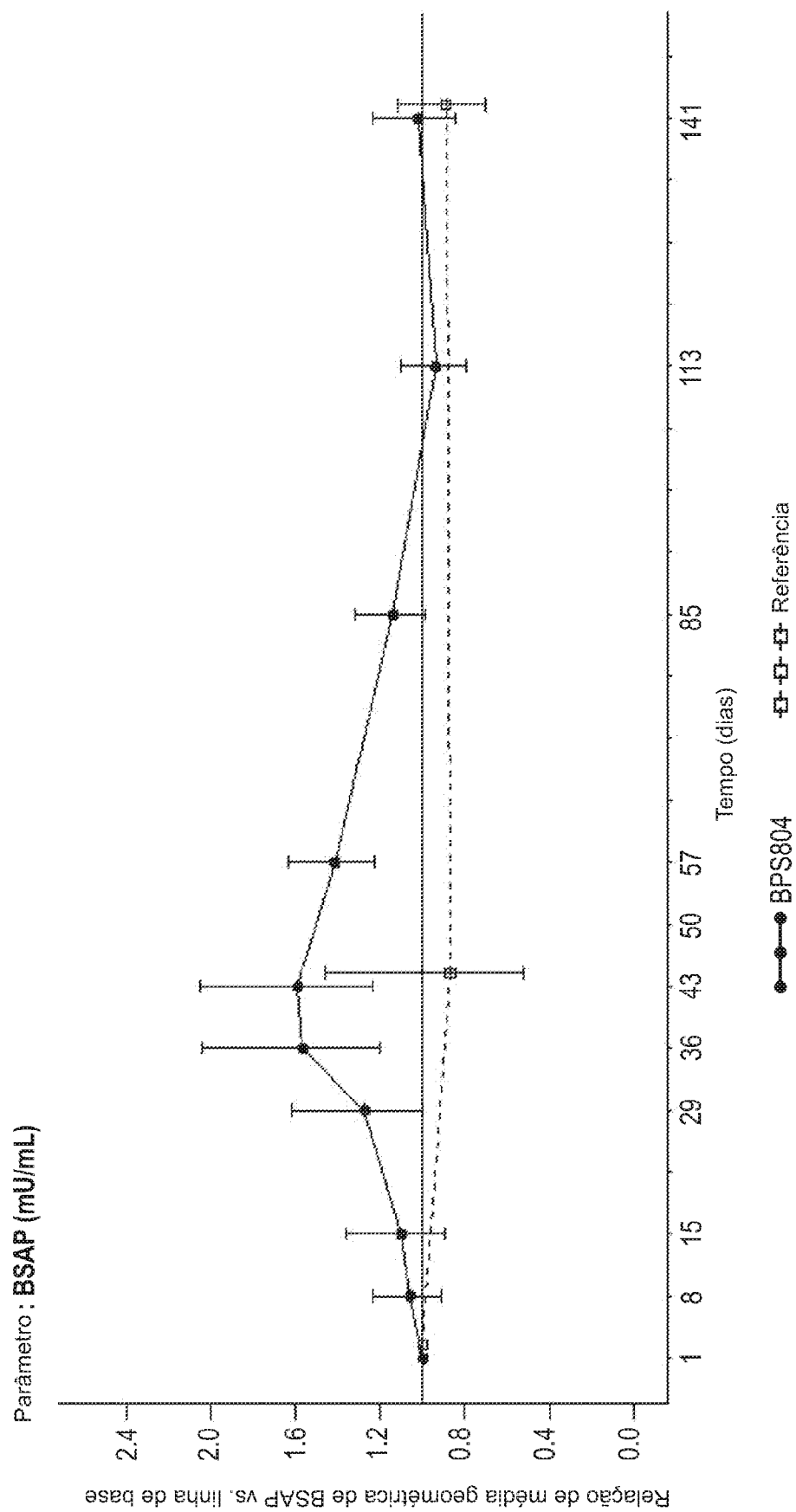
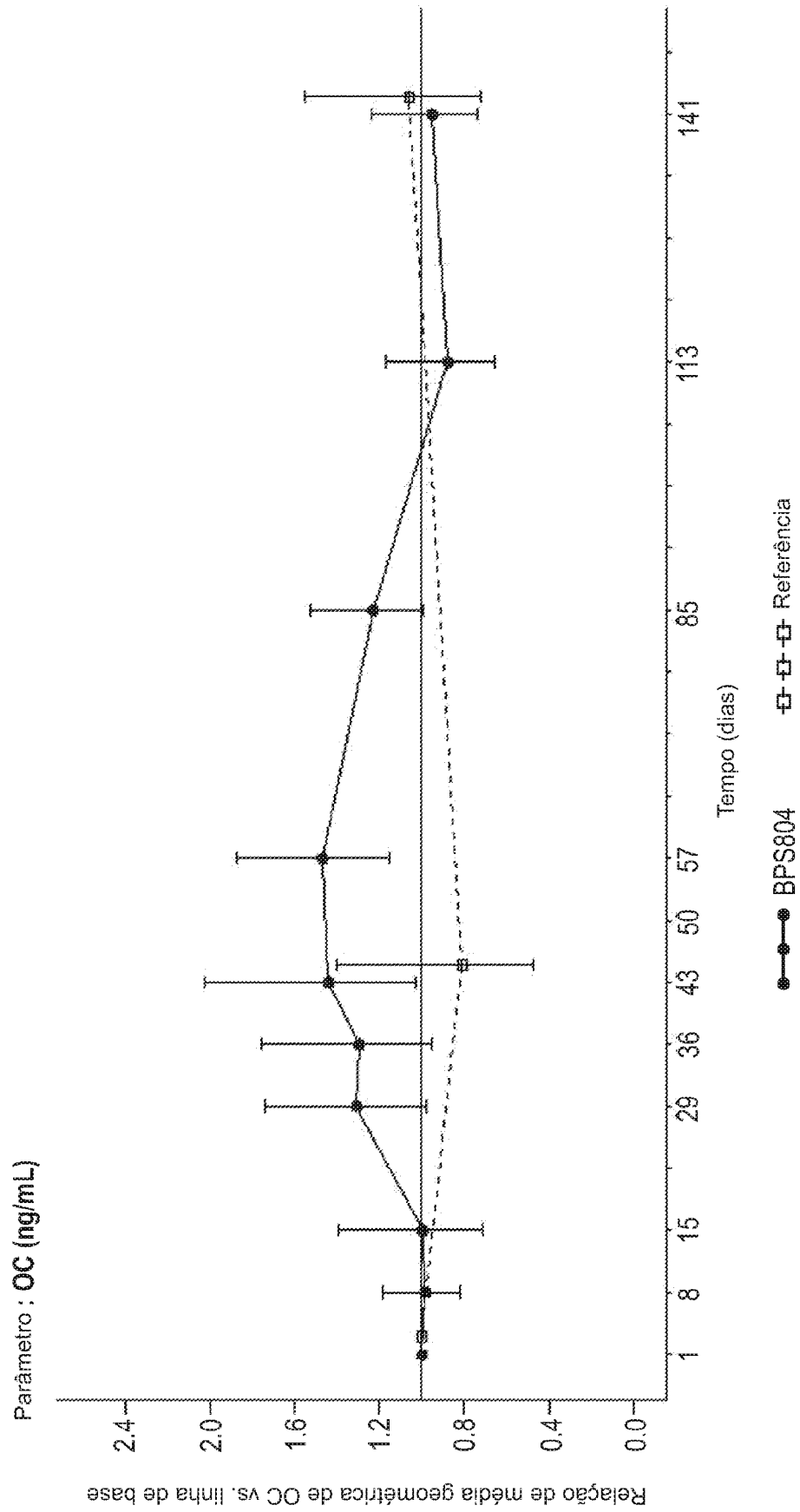
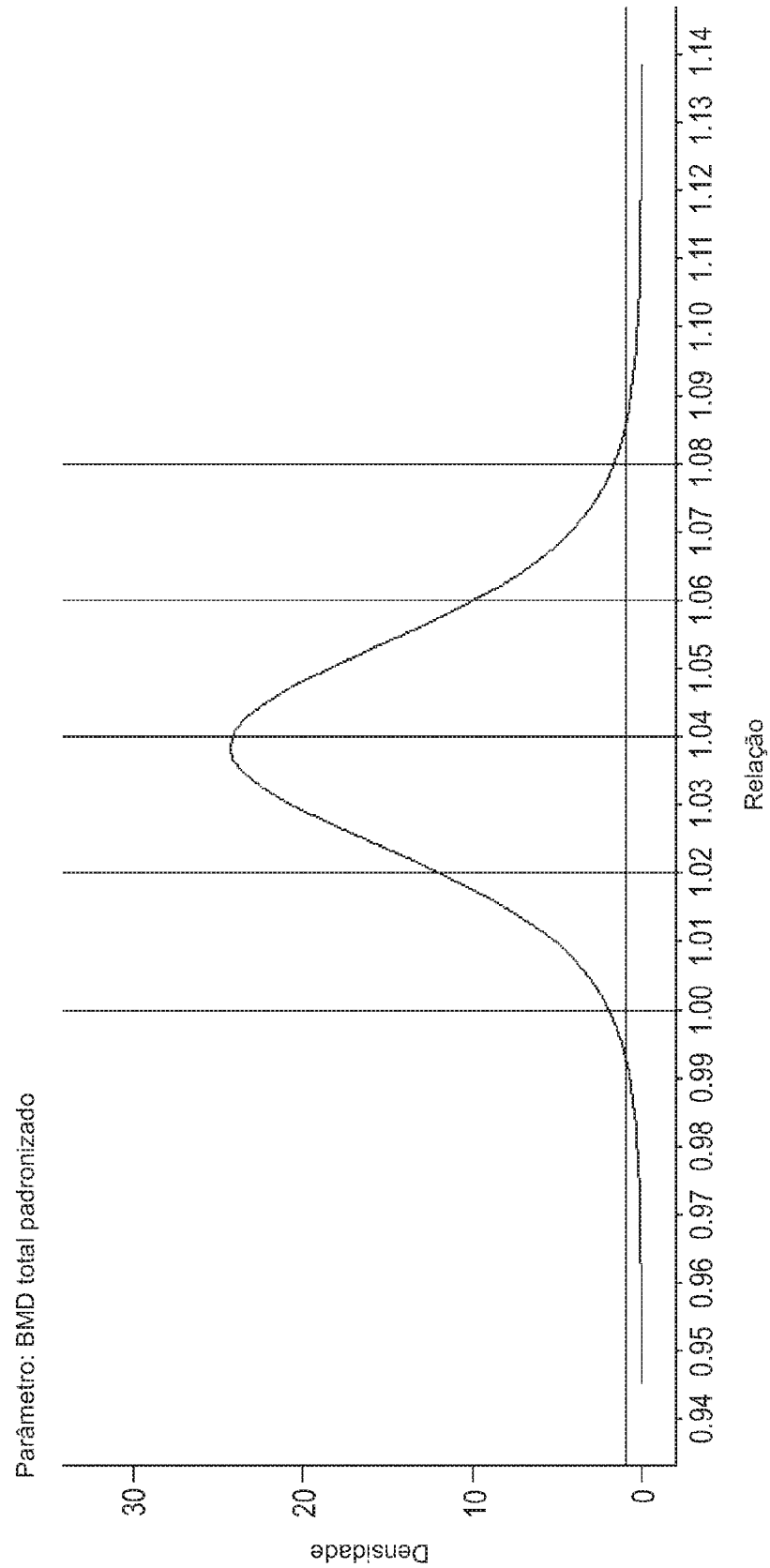


FIG. 6



**FIG. 7**

Uma distribuição anterior não informativa foi usada

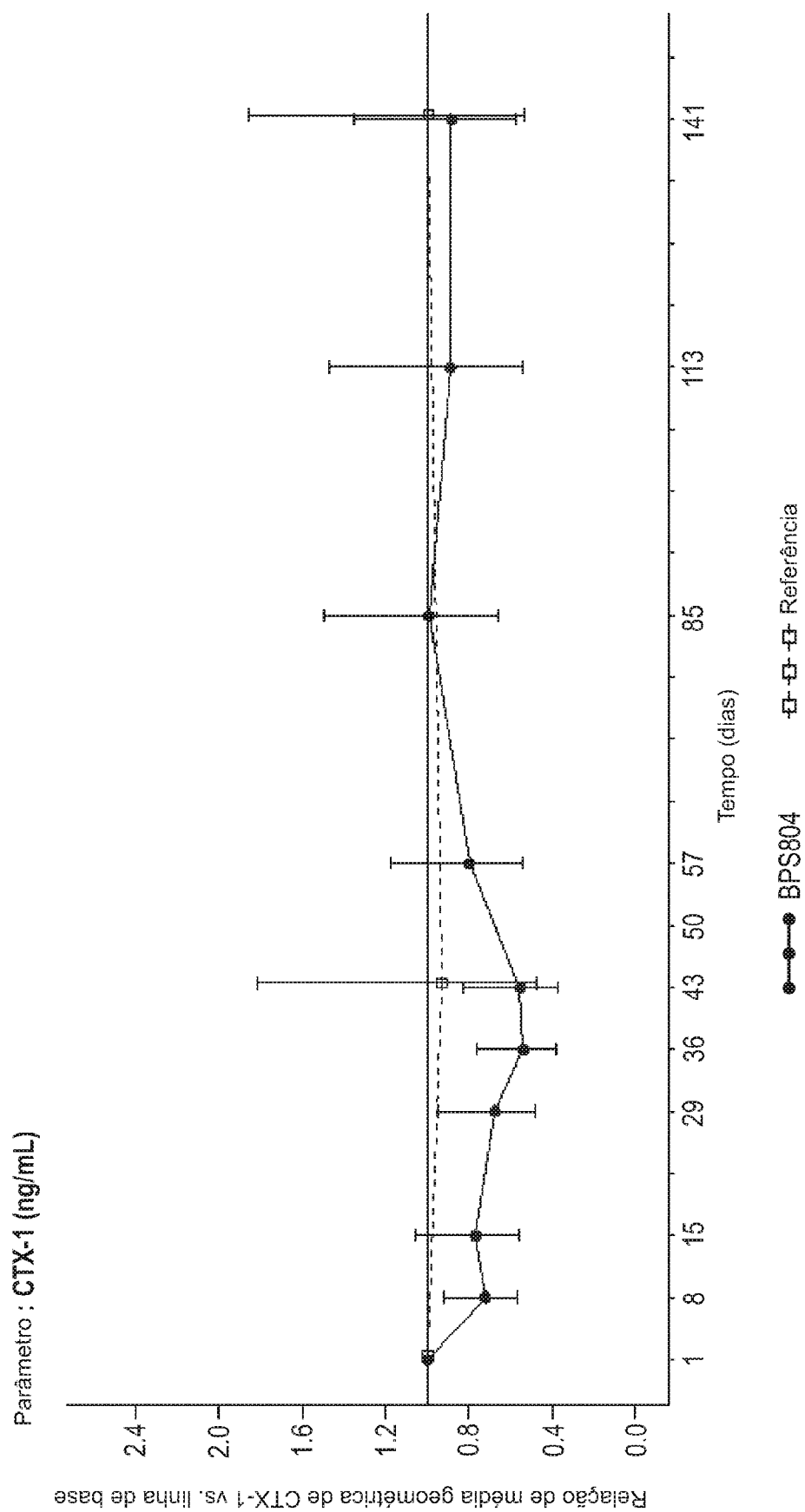
Probabilidade  $\{ \text{Relação} > 1 \mid \text{Dados} \} = 0.981$  Probabilidade  $\{ \text{Relação} > 1.02 \mid \text{Dados} \} = 0.866$

Probabilidade  $\{ \text{Relação} > 1.04 \mid \text{Dados} \} = 0.471$  Probabilidade  $\{ \text{Relação} > 1.06 \mid \text{Dados} \} = 0.112$

Probabilidade  $\{ \text{Relação} > 1.08 \mid \text{Dados} \} = 0.017$



FIG. 8



## RESUMO

Patente de Invenção: **"USO DE ANTICORPOS ANTIESCLEROSTINA NO TRATAMENTO DE OSTEOGÊNESE IMPERFEITA"**.

São descritos métodos para o tratamento de um paciente que sofre de osteogênese imperfeita compreendendo a administração ao paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um anticorpo antiesclerostina. Os métodos para aumentar a formação óssea e reduzir a reabsorção óssea em um paciente com osteogênese imperfeita administrando ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um anticorpo antiesclerostina são também descritos. Além disso, são descritas composições para aumentar a formação óssea e reduzir a reabsorção óssea em um paciente com osteogênese imperfeita. As composições compreendem uma quantidade terapeuticamente eficaz de um anticorpo antiesclerostina. A invenção também fornece um anticorpo antiesclerostina para uso no tratamento da osteogênese imperfeita.