

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo que comprende:

5 (a) una región madura variable de cadena pesada que comprende los tres CDRs de Kabat de la SEQ ID NO: 161, excepto que la posición 32 (numeración de Kabat) puede ser N, S o Q, y la posición 33 (numeración de Kabat) puede ser G o A, y en donde la posición 1 (numeración de Kabat) está ocupada por E; y

10 (b) una región madura variable de cadena ligera que comprende los tres CDRs de Kabat de la SEQ ID NO: 123.

2. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 1, en donde la región madura variable de cadena pesada es por lo menos 90% idéntica a la SEQ ID NO: 161, y la región madura variable de cadena ligera es por lo menos 90% idéntica a la SEQ ID NO: 123.

3. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 1, en donde la región madura variable de cadena pesada es por lo menos 95% idéntica a la SEQ ID NO: 161, y la región madura variable de cadena ligera es por lo menos 95% idéntica a la SEQ ID NO: 123.

4. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 1, en donde la región madura variable de cadena pesada es por lo menos 98% idéntica a la SEQ ID NO: 161, y la región madura variable de cadena ligera es por lo menos 95% idéntica a la SEQ ID NO: 123.

5. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 1, en donde la región madura variable de

cadena pesada es por lo menos 99% idéntica a la SEQ ID NO: 161, y la región madura variable de cadena ligera es por lo menos 95% idéntica a la SEQ ID NO: 123.

5 6. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 1, en donde la región madura variable de cadena pesada tiene la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO:157, SEQ ID NO:158, SEQ ID NO:159, SEQ ID NO:160, o SEQ ID NO:161, y en donde la región madura variable de cadena ligera es por lo menos 95% idéntica a la SEQ ID NO:123.

10 7. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 1, en donde la región madura variable de cadena pesada es por lo menos 95% idéntica a la SEQ ID NO: 161, y la región madura variable de cadena ligera es por lo menos 98% idéntica a la SEQ ID NO: 123.

15 8. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 1, en donde la región madura variable de cadena pesada es por lo menos 95% idéntica a la SEQ ID NO: 161, y la región madura variable de cadena ligera es por lo menos 99% idéntica a la SEQ ID NO: 123.

20 9. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 1, en donde la región madura variable de cadena pesada es por lo menos 95% idéntica a la SEQ ID NO: 161 y la región madura variable de cadena ligera tiene la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO:121, SEQ ID NO:122,
25 o SEQ ID NO:123.

 10. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 1, en donde la región madura variable de cadena pesada es por lo menos 98% idéntica a la SEQ ID NO:

161, y la región madura variable de cadena ligera es por lo menos 98% idéntica a la SEQ ID NO: 123.

11. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 1, en donde la región madura variable de cadena pesada es por lo menos 99% idéntica a la SEQ ID NO: 161, y la región madura variable de cadena ligera es por lo menos 99% idéntica a la SEQ ID NO: 123.

12. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 1, en donde la región madura variable de cadena pesada tiene la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO:157, SEQ ID NO:158, SEQ ID NO:159, SEQ ID NO:160, o SEQ ID NO:161, y en donde la región madura variable de cadena ligera tiene la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO:121, SEQ ID NO:122, o SEQ ID NO:123.

13. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 1, en donde la región variable madura de cadena pesada tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:161, y en donde la región variable madura de cadena ligera tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:123.

14. El anticuerpo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que es un anticuerpo humanizado.

15. Un anticuerpo anti-MCAM aislado que se une al MCAM humano (SEQ ID NO: 11) en un epítipo que incluye el residuo del aminoácido 141.

16. El anticuerpo anti-MCAM aislado de conformidad con la reivindicación 15, en donde el epítipo comprende el residuo del aminoácido 145.

17. El anticuerpo anti-MCAM aislado de conformidad

con la reivindicación 15 o 16, en donde el epítipo comprende por lo menos cinco residuos de aminoácidos contiguos de MCAM humano incluyendo el residuo del aminoácido 141.

18. El anticuerpo anti-MCAM aislado de conformidad
5 con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en donde el anticuerpo no es el anticuerpo monoclonal 2120.4.19 o un anticuerpo que comprende CDRs sustancialmente de anticuerpo monoclonal 2120.4.19.

19. El anticuerpo anti-MCAM aislado de conformidad
10 con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18, en donde el anticuerpo es monoclonal.

20. El anticuerpo anti-MCAM aislado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 19, en donde el anticuerpo es quimérico, humanizado, revestido o humano.

15 21. El anticuerpo o anticuerpo anti-MCAM aislado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, 74 o 75, que es un fragmento de unión a antígeno.

22. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o el anticuerpo anti-MCAM aislado de conformidad
20 con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, 74 o 75.

23. Una formulación farmacéutica que comprende:

(a) un anticuerpo que comprende:

(i) una región madura variable de cadena pesada que comprende los tres CDRs de Kabat de la SEQ ID NO:
25 161, excepto que la posición 32 (numeración de Kabat) puede ser N, S o Q, y la posición 33 (numeración de Kabat) puede ser G o A; y

(ii) una región madura variable de cadena

ligera que comprende los tres CDRs de Kabat de la SEQ ID NO: 123.

(b) tampón de histidina presente en una concentración dentro del rango de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 30 mM;

(c) uno o más azúcares y polioles ("azúcar/poliol") seleccionados de:

(i) sacarosa presente en una concentración dentro del rango de aproximadamente 200 mM a aproximadamente 260 mM; y

(ii) trehalosa presente en una concentración dentro del rango de aproximadamente 200 mM a aproximadamente 260 mM; y

(d) polisorbato 20 presente en una concentración dentro del rango de aproximadamente 0.005% a aproximadamente 0.05% por peso;

en donde la formulación farmacéutica se caracteriza por un pH dentro del rango de aproximadamente 5.5 a aproximadamente 7.

24. La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 23, en donde la región madura variable de cadena pesada es por lo menos 90% idéntica a la SEQ ID NO: 161, y la región madura variable de cadena ligera es por lo menos 90% idéntica a la SEQ ID NO: 123.

25. La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 23 o 24, en donde la posición 1 (numeración de Kabat) de la región variable madura de cadena pesada está ocupada por E.

26. La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25, en donde la región madura variable de cadena pesada tiene la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO:157, SEQ ID NO:158, SEQ ID NO:159, SEQ ID NO:160, o SEQ ID NO:161, y en donde la región madura variable de cadena ligera tiene la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO:121, SEQ ID NO:122, o SEQ ID NO:123.

27. La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 26, en donde la región variable madura de cadena pesada tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 161 y la región variable madura de cadena ligera tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 123.

28. Una formulación farmacéutica que comprende:

(a) el anticuerpo anti-MCAM aislado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 21;

(b) tampón de histidina presente en una concentración dentro del rango de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 30 mM;

(c) uno o más azúcares y polioles ("azúcar/poliol") seleccionados de:

(i) sacarosa presente en una concentración dentro del rango de aproximadamente 200 mM a aproximadamente 260 mM; y

(ii) trehalosa presente en una concentración dentro del rango de aproximadamente 200 mM a aproximadamente 260 mM; y

(d) polisorbato 20 presente en una concentración dentro del rango de aproximadamente 0.005% a aproximadamente 0.05% por peso;

5 en donde la formulación farmacéutica se caracteriza por un pH dentro del rango de aproximadamente 5.5 a aproximadamente 7.

29. La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 28, en donde el anticuerpo anti-MCAM aislado se une a MCAM humano (SEQ ID NO: 11) en un epítopo
10 que incluye el residuo del aminoácido 141.

30. La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 29, 76 o 77, en donde el anticuerpo o el anticuerpo anti-MCAM aislado está presente en una concentración de aproximadamente 40 mg/mL.

15 31. La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 30, 76 o 77, en donde el tampón de histidina está presente en una concentración de aproximadamente 20 mM.

20 32. La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 31, 76 o 77, en donde el azúcar/poliol es sacarosa presente en una concentración de aproximadamente 220 mM.

25 33. La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 32, en donde el pH es de aproximadamente 6.0.

34. La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 33, que se caracteriza por una osmolalidad de aproximadamente 295 mOsm/kg.

35. La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 31, 76 o 77, en donde el azúcar/poliool es trehalosa presente en una concentración de aproximadamente 220 mM.

5 36. La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 35, en donde el pH es de aproximadamente 6.5.

37. La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 36, que se caracteriza por una osmolalidad
10 de aproximadamente 287 mOsm/kg.

38. La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 37, 76 o 77, en donde menos de aproximadamente el 5% de anticuerpo o el anticuerpo anti-MCAM aislado está presente como un agregado en la
15 formulación.

39. La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 38, 76 o 77, que además comprende un agente de carga.

40. La formulación farmacéutica de conformidad con
20 cualquiera de las reivindicaciones 23 a 39, 76 o 77, que es estéril.

41. La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 40, 76 o 77, que es estable en el congelamiento y el descongelamiento.

25 42. La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 41, 76 o 77, en el que al menos el 65% de la proteína aparece como un solo pico en cromatografía de interacción hidrófoba después del

almacenamiento por al menos 30 días a 38-42°C y/o después del almacenamiento por al menos 3 meses a 38-42°C.

43. La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 41, 76 o 77, que
5 tiene no más del 5% de proteína agregada por peso en cromatografía por exclusión de tamaño de alto rendimiento después del almacenamiento por al menos 30 días a 38-42°C o después del almacenamiento por al menos 3 meses a 38-42°C.

44. Una formulación liofilizada que comprende:

10 (a) el anticuerpo o el anticuerpo anti-MCAM aislado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 21, 23 a 27, 74 o 75;

(b) tampón de histidina;

(c) sacarosa o trehalosa; y

15 (d) polisorbato 20

45. La formulación liofilizada de conformidad con la reivindicación 44, que, al añadir agua, se reconstituye a una formulación que tiene un pH de entre aproximadamente 5.5 a aproximadamente 6.5.

20 46. La formulación liofilizada de conformidad con la reivindicación 44 o la reivindicación 45, que comprende aproximadamente 10 mg a aproximadamente 40 mg de anticuerpo o anticuerpo anti-MCAM aislado.

47. La formulación liofilizada de conformidad con
25 cualquiera de las reivindicaciones 44 a 46, en donde la formulación comprende tampón de histidina presente en una cantidad de aproximadamente 20 mM cuando se reconstituye.

48. La formulación liofilizada de conformidad con

cualquiera de las reivindicaciones 44 a 47, en donde la formulación comprende sacarosa presente en una cantidad de aproximadamente 220 mM cuando se reconstituye.

5 49. La formulación liofilizada de conformidad con la reivindicación 48, en donde la formulación tiene un pH de aproximadamente 6.0 cuando se reconstituye.

10 50. La formulación liofilizada de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 44 a 47, en donde la formulación comprende trehalosa presente en una cantidad de aproximadamente 220 mM cuando se reconstituye.

51. La formulación liofilizada de conformidad con la reivindicación 50, en donde la formulación tiene un pH de aproximadamente 6.5 cuando se reconstituye.

15 52. La formulación liofilizada de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 44 a 51, en donde el polisorbato 20 está presente en una cantidad dentro del rango de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 0.05% en peso.

20 53. La formulación liofilizada de conformidad con la reivindicación 44, que es reconstituible al añadir agua a una solución acuosa que comprende:

(a) el anticuerpo o el anticuerpo anti-MCAM aislado que está presente en una concentración de aproximadamente 40 mg/mL;

25 (b) tampón de histidina presente en una concentración de aproximadamente 20 mM;

(c) sacarosa presente en una concentración de aproximadamente 220 mM;

(d) polisorbato 20 presente en una concentración de

aproximadamente 0.02%; y

(e) un pH de aproximadamente 6.0.

54. La formulación liofilizada de conformidad con la reivindicación 53, que comprende:

5 (a) 200 mg de anticuerpo o el anticuerpo anti-MCAM aislado;

(b) 15.5 mg de histidina

(c) 376 mg de sacarosa.

(d) 1 mg de polisorbato 20; y

10 (e) un pH de aproximadamente 6.0.

55. La formulación liofilizada de conformidad con la reivindicación 44, que es reconstituible al añadir agua a una solución acuosa que comprende:

(a) el anticuerpo o el anticuerpo anti-MCAM aislado
15 que está presente en una concentración de aproximadamente 40 mg/mL;

(b) tampón de histidina presente en una concentración de aproximadamente 20 mM;

(c) trehalosa presente en una concentración de
20 aproximadamente 220 mM;

(d) polisorbato 20 presente en una concentración de aproximadamente 0.02%; y

(e) un pH de aproximadamente 6.5.

56. La formulación liofilizada de conformidad con
25 la reivindicación 55, que comprende:

(a) 200 mg de anticuerpo o el anticuerpo anti-MCAM aislado;

(b) 15.5 mg de histidina

(c) 416 mg de dihidrato de trehalosa;

(d) 1 mg de polisorbato 20; y

(e) un pH de aproximadamente 6.5.

5 57. El uso de anticuerpo o el anticuerpo anti-MCAM
aislado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones
1 a 21, 74 o 75 en la fabricación de un medicamento para el
tratamiento de un trastorno inflamatorio en un sujeto
mamífero, caracterizado por la infiltración de células que
expresan MCAM en un sitio de inflamación en el cuerpo.

10 58. El uso de anticuerpo o el anticuerpo anti-MCAM
aislado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones
1 a 21, 74 o 75 en la fabricación de un medicamento para el
tratamiento de un trastorno inflamatorio del sistema nervioso
central (SNC) en un sujeto mamífero, caracterizado por la
15 infiltración de células que expresan MCAM en el SNC.

59. El uso de anticuerpo o el anticuerpo anti-MCAM
aislado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones
1 a 21, 74 o 75 en la fabricación de un medicamento para el
tratamiento de esclerosis múltiple en un sujeto mamífero.

20 60. El uso de anticuerpo o el anticuerpo anti-MCAM
aislado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones
1 a 21, 74 o 75 en la fabricación de un medicamento para el
tratamiento de psoriasis en un sujeto mamífero.

25 61. El uso de anticuerpo o el anticuerpo anti-MCAM
aislado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones
1 a 21, 74 o 75 en la fabricación de un medicamento para el
tratamiento de un tumor sólido, tal como melanoma, en un
sujeto mamífero.

62. El uso de anticuerpo o el anticuerpo anti-MCAM aislado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, 74 o 75 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de sarcoidosis en un sujeto mamífero.

5 63. El uso de anticuerpo o el anticuerpo anti-MCAM aislado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, 74 o 75 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de artritis psoriásica en un sujeto mamífero.

10 64. El uso de anticuerpo o el anticuerpo anti-MCAM aislado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, 74 o 75 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en un sujeto mamífero.

15 65. El uso de anticuerpo o el anticuerpo anti-MCAM aislado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, 74 o 75 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de dermatitis alérgica de contacto en un sujeto mamífero.

20 66. Un método para el tratamiento de un trastorno inflamatorio caracterizado por la infiltración de células que expresan MCAM a un sitio de inflamación, el método comprende administrar a un sujeto mamífero en necesidad del mismo una cantidad eficaz de anticuerpo o el anticuerpo anti-MCAM aislado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones
25 1 a 21, 74 o 75.

67. El método de conformidad con la reivindicación 66, en donde las células que expresan MCAM son células TH17.

68. El método o el uso de conformidad con

cualquiera de las reivindicaciones 57 a 67, en donde el sujeto mamífero es un ser humano.

69. Un péptido aislado que comprende un epítopo para unirse a un anticuerpo monoclonal anti-MCAM, en donde el
5 péptido comprende 5-50 residuos de aminoácidos contiguos de MCAM humano (SEQ ID NO: 11) incluyendo el residuo de aminoácido 141.

70. El péptido aislado de conformidad con la reivindicación 69, en donde el péptido está vinculado a un
10 polipéptido portador.

71. El péptido aislado de conformidad con la reivindicación 69 o la reivindicación 70, en donde el péptido está combinado con un adyuvante.

72. Un método para generar un anticuerpo que
15 inhibe la unión de MCAM humano a una cadena de laminina α -4, que comprende:

(a) inmunizar a un sujeto con un péptido tal como se define por cualquiera de las reivindicaciones 66 a 68;

(b) aislar las células de B del sujeto, en donde
20 las células B secretan anticuerpos; y

(c) detectar los anticuerpos para identificar un anticuerpo que inhibe la unión de MCAM humano a una cadena de laminina α -4.

73. El método de conformidad con la reivindicación
25 72, que además comprende:

(d) fusionar las células B con células inmortalizadas en cultivo para formar células de hibridoma productoras de anticuerpo monoclonal;

(e) cultivar las células de hibridoma; y,

(f) aislar los anticuerpos monoclonales del cultivo.

74. El anticuerpo de conformidad con la
5 reivindicación 1, en donde la región variable madura de
cadena pesada tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID
NO:161 y la región variable madura de cadena ligera tiene la
secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:123, y en donde el
anticuerpo comprende una región constante de cadena pesada
10 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:171 y
una región constante de cadena ligera que tiene la secuencia
de aminoácidos de la SEQ ID NO:168.

75. El anticuerpo de conformidad con la
reivindicación 1, en donde la región variable madura de
15 cadena pesada tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID
NO:161 y la región variable madura de cadena ligera tiene la
secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:123, y en donde el
anticuerpo comprende una región constante de cadena pesada
que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:172 y
20 una región constante de cadena ligera que tiene la secuencia
de aminoácidos de la SEQ ID NO:168.

76. La formulación farmacéutica de conformidad con
cualquiera de las reivindicaciones 23 a 27, en donde la
región variable madura de cadena pesada tiene la secuencia de
25 aminoácidos de la SEQ ID NO:161 y la región variable madura
de cadena ligera tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ
ID NO:123, y en donde el anticuerpo comprende una región
constante de cadena pesada que tiene la secuencia de

aminoácidos de la SEQ ID NO:171 y una región constante de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:168.

77. La formulación farmacéutica de conformidad con
5 cualquiera de las reivindicaciones 23 a 27, en donde la
región variable madura de cadena pesada tiene la secuencia de
aminoácidos de la SEQ ID NO:161 y la región variable madura
de cadena ligera tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ
ID NO:123, y en donde el anticuerpo comprende una región
10 constante de cadena pesada que tiene la secuencia de
aminoácidos de la SEQ ID NO:172 y una región constante de
cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ
ID NO:168.

15

20