

NOVEDAD DE LA INVENCION

Habiendo descrito la presente invención como antecede, se considera como novedad y, por lo tanto, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes:

5

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno que comprende una región variable de cadena pesada, caracterizado porque comprende

10 (i) una VH CDR1 que comprende la secuencia de GYX₁LX₂NYLIE (SEQ ID NO:45),

(ii) una VH CDR2 que comprende la secuencia de VX₃TPGX₄GTIN (SEQ ID NO:46), y

(ii) una VH CDR3,

15 en donde uno o más de los siguientes es cierto: X₁ no es A, X₂ no es S, X₃ no es I y X₄ no es S.

2. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque X₁ es V o una sustitución conservadora de V, X₂ es P o una
20 sustitución conservadora de P, X₃ es T o una sustitución conservadora de T, y X₄ es G o una sustitución conservadora de G.

3. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque

el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno posee una afinidad elevada y/o potencia elevada por IL-6 humana al compararse con otro anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que comprende una secuencia de región variable de cadena pesada donde X_1 es A, X_2 es S, X_3 es I y X_4 es S.

4. Un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo, caracterizado porque comprende (i) una VH CDR1 que comprende la secuencia de SEQ ID NO:31, una VH CDR2 que comprende la secuencia de SEQ ID NO:32, y una VH CDR3 que comprende la secuencia de SEQ ID NO:33.

5. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno posee una afinidad elevada y/o potencia elevada por IL-6 humana al compararse con un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que comprende una VH CDR1 que comprende la secuencia de SEQ ID NO:4, una VH CDR2 que comprende la secuencia de SEQ ID NO:5, y una VH CDR3 que comprende la secuencia de SEQ ID NO:6.

6. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno comprende (i) una secuencia de región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:37, o (ii)

una secuencia de región variable de cadena pesada que es al menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, o 99% idéntica a SEQ ID NO:37.

7. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno comprende (i) SEQ ID NO:39 o SEQ ID NO:54, o (ii) una secuencia que es al menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, o 99% idéntica a SEQ ID NO:39 o SEQ ID NO:54.

8. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno comprende (i) una secuencia de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:41, o (ii) una secuencia de cadena pesada que es al menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, o 99% idéntica a SEQ ID NO:41.

9. Un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno, caracterizado porque comprende una secuencia de región variable de cadena pesada que es al menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, o 99% idéntica a SEQ ID NO:37, en donde dicha secuencia de cadena pesada comprende uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) aminoácidos seleccionados de entre V28, P30, T51, y G55 (la numeración es de acuerdo a SEQ ID

NO:41).

10. Un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno, caracterizado porque comprende una secuencia que es al menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, o 99% idéntica a
5 SEQ ID NO:39 o SEQ ID NO:54, en donde dicha secuencia comprende uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) aminoácidos seleccionados de entre V28, P30, T51, y G55 (la numeración es de acuerdo a SEQ ID NO:41).

11. Un anticuerpo aislado o fragmento de unión al
10 antígeno, caracterizado porque comprende una secuencia de cadena pesada que es al menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, o 99% idéntica a SEQ ID NO:41, en donde dicha secuencia de cadena pesada comprende uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) aminoácidos seleccionados de entre V28, P30, T51, y G55
15 (la numeración es de acuerdo a SEQ ID NO:41).

12. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno posee una afinidad elevada y/o potencia elevada por
20 IL-6 humana al compararse con un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno que es idéntico excepto que comprende A28, S30, I51, y S55.

13. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11,

caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno comprende V28, P30, T51, y G55 y el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno muestra afinidad elevada y/o potencia elevada por IL-6 humana al compararse con un
5 anticuerpo o fragmento de unión al antígeno que es idéntico excepto que comprende A28, S30, I51, y S55.

14. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento
10 de unión al antígeno además comprende una VL CDR1 que comprende la secuencia de SEQ ID N0:34, una VL CDR2 que comprende la secuencia de SEQ ID N0:35, y una VL CDR3 que comprende la secuencia de SEQ ID N0:36.

15. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno además comprende (i) una secuencia de región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID N0:38 o
20 al menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, o 99% idéntica a SEQ ID N0:38.

16. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento

de unión al antígeno además comprende (i) una secuencia de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:42 o (ii) una secuencia de cadena ligera que es al menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, o 99% idéntica a SEQ ID NO:42.

5 17. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 3, 5, 12, o 13, caracterizado porque la afinidad se encuentra elevada en al menos 1.5, 1.6, 1.7, 1.8. 1.9, 2, 3, o 4 veces.

10 18. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de cualquiera de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque la afinidad se evalúa utilizando resonancia de superficie de plasmones (SPR) o citometría de flujo.

15 19. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 3, 5, 12, o 13, caracterizado porque la potencia se encuentra elevada tal como lo indica por

(i) una disminución en IC₅₀, opcionalmente donde IC₅₀ disminuye en al menos 5, 10, 20, 30, 40, o 50 veces

20 y/o

(ii) una disminución en IC₉₀, opcionalmente donde IC₉₀ disminuye en al menos 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, o 500 veces.

20. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de

conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 3, 5, o 13, caracterizado porque la potencia se evalúa utilizando un ensayo HEK-Blue™ o un ensayo de proliferación T1165.

21. Un anticuerpo aislado o fragmento de unión al
5 antígeno, caracterizado porque comprende una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:37 y una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:38.

22. Un anticuerpo aislado o fragmento de unión al
antígeno, caracterizado porque comprende una región variable
10 de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:41 y una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:42.

23. Un Fab aislado, caracterizado porque comprende una
secuencia de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:39 o SEQ
ID NO:54 y una secuencia de cadena ligera que comprende SEQ
15 ID NO:42.

24. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de
conformidad con cualquiera de las reivindicaciones
precedentes, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento
de unión al antígeno posee

20 (i) un IC₅₀ menor de 47 pM (por ejemplo, un IC₅₀ menor que 40, 30, 20, 10, 5, 4, 3, 2, o 1 pM) tal como se evalúa en un ensayo HEK-Blue™ con 20 pM de IL-6

y/o

(ii) un IC₉₀ menor que 4350 pM (por ejemplo, un IC₉₀

menor que 4000, 2000, 1000, 100, 50, 40, 30, 20, 15, 10, o 5 pM) tal como se evalúa en un ensayo HEK-Blue™ con 20 pM de IL-6.

25. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno posee una retención mejorada en el ojo cuando se administra vía intravítrea, por ejemplo, cuando se compara con tocilizumab y/o Eylea®.

10 26. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno comprende una mutación (por ejemplo, en 1, 2, 3, o 4 mutaciones) a una o más posiciones que
15 corresponden a H311, D313, I254, o H436 (la numeración es de acuerdo a SEQ ID NO:41).

27. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado porque dicha mutación se selecciona de entre una o más de H311A,
20 H311E, H311N, D313T, I254A, I254R, y H436A.

28. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno comprende una mutación H311A (la

numeración es de acuerdo a SEQ ID NO:41).

29. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 26 a 28, caracterizado porque dicha mutación reduce la acumulación
5 sistémica del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno al compararse con la acumulación sistémica del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno que no comprende la mutación.

30. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 26 a 28,
10 caracterizado porque dicha mutación reduce la acumulación sistémica del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno al compararse con la acumulación sistémica del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno que no comprende la mutación, donde la acumulación sistémica se evalúa después de la
15 administración intravítrea del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno.

31. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento
20 de unión al antígeno posee una vida media sistémica más corta que la de tocilizumab y/o Eylea®.

32. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento

de unión al antígeno es una isoforma IgG2-A o una isoforma IgG2-A/B, pero no una isoforma IgG2-B.

33. Un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno, caracterizado porque comprende una secuencia de
5 cadena pesada que comprende SEQ ID NO:47 y, opcionalmente, una secuencia de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:42.

34. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque es para su utilización en
10 el tratamiento de un sujeto (por ejemplo, un humano) con una enfermedad asociada a IL-6.

35. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado porque dicha enfermedad es una enfermedad ocular que se caracteriza
15 por un nivel elevado de IL-6 en el cuerpo vítreo.

36. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de conformidad con la reivindicación 34 o 35, caracterizado porque es para su utilización en el tratamiento de un sujeto (por ejemplo, un humano) con edema macular diabético (DME),
20 retinopatía diabética, uveítis, sequedad ocular (por ejemplo, queratoconjuntivitis), degeneración macular relacionada a la edad (AMD), retinopatía diabética proliferativa (PDR), oclusión de la vena central de la retina (RVO), neuromielitis óptica (NMO), trasplante de córnea, abrasión de la córnea, o

daño físico al ojo.

37. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado porque es para su utilización en el tratamiento de un sujeto (por
5 ejemplo, un humano) con DME.

38. Una composición, caracterizada porque comprende al anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, y, opcionalmente, un acarreador farmacéuticamente aceptable.

10 39. La composición de conformidad con la reivindicación 38, caracterizada porque la composición comprende al menos 60, 70, 80, 90, 95, o 99% de las isoformas IgG2-A o IgG2-A/B del anticuerpo, o una combinación de las mismas.

15 40. La composición de conformidad con la reivindicación 38 o 39, caracterizada porque las composiciones comprenden menos del 10%, 5%, 2%, 1%, o 0.5% de la isoforma IgG2-B del anticuerpo.

20 41. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 38-40, caracterizada porque es para su utilización en el tratamiento de una enfermedad asociada a IL-6.

42. La composición de conformidad con la reivindicación 41, caracterizada porque es para su utilización en el tratamiento de una enfermedad ocular caracterizada por un

nivel elevado de IL-6.

43. La composición de conformidad con la reivindicación 41, caracterizada porque es para su utilización en el tratamiento de edema macular diabético (DME), retinopatía diabética, sequedad ocular (por ejemplo, queratoconjuntivitis), conjuntivitis alérgica, uveítis, degeneración macular relacionada a la edad (AMD), retinopatía diabética proliferativa (PDR), desprendimiento de retina regmatógeno (RRD), oclusión de la vena central de la retina (RVO), neuromielitis óptica (NMO), trasplante de córnea, abrasión de la córnea, o daño físico al ojo.

44. Un método para tratar una enfermedad asociada a IL-6, caracterizado porque el método comprende la administración a un sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de un anticuerpo de IL-6 o fragmento de unión al antígeno de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37.

45. El método de conformidad con la reivindicación 44, caracterizado porque la enfermedad asociada a IL-6 es una enfermedad ocular caracterizada por un nivel elevado de IL-6 en el cuerpo vítreo.

46. El método de conformidad con la reivindicación 44 o 45, caracterizado porque la enfermedad asociada a IL-6 es edema macular diabético (DME), retinopatía diabética, uveítis, sequedad ocular (por ejemplo, queratoconjuntivitis),

degeneración macular relacionada a la edad (AMD), retinopatía diabética proliferativa (PDR), oclusión de la vena central de la retina (RV0), neuromielitis óptica (NMO), trasplante de córnea, abrasión de la córnea, o daño físico al ojo.

5 47. El método de conformidad con la reivindicación 45, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se administra al cuerpo vítreo del ojo del sujeto.

 48. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 44 a 47, caracterizado porque la enfermedad
10 asociada a IL-6 es edema macular diabético y el anticuerpo o fragmento del mismo se administra al cuerpo vítreo del ojo del sujeto.

 49. Un ácido nucleico, caracterizado porque comprende una secuencia que codifica un anticuerpo o fragmento de unión
15 al antígeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37.

 50. Un ácido nucleico, caracterizado porque comprende SEQ ID NO:40, SEQ ID NO:43, o SEQ ID NO:48.

 51. Un vector, caracterizado porque comprende el ácido
20 nucleico de conformidad con la reivindicación 49 o 50.

 52. Una célula, caracterizada porque comprende el vector de conformidad con la reivindicación 51.