

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo anti-IL-8 aislado que se une a la IL-8 humana y se une a la IL-8 de una manera dependiente del pH, caracterizado porque comprende un miembro seleccionado del grupo que consiste en:

(a) sustituciones de aminoácidos de tirosina en la posición 9 de la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:68, arginina en la posición 11 de la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:68, y tirosina en la posición 3 de la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:69;

(b) sustituciones de aminoácidos de tirosina en la posición 9 de la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:68, alanina en la posición 6 de la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:68, glicina en la posición 8 de la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:68, arginina en la posición 11 de la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:68, y tirosina en la posición 3 de la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:69; y

(c) sustituciones de aminoácidos de asparagina en la posición 1 de la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:71, leucina en la posición 5 de la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:71, y glutamina en la posición 1 de la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:72;

(d) sustituciones de aminoácidos de tirosina en la posición 9 de la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:68, arginina en la posición 11 de la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:68, y tirosina en la posición 3 de la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:69, asparagina en la posición 1 de la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:71, leucina en la posición 5 de la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:71, y glutamina en la posición 1 de la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:72; y

(e) sustituciones de aminoácidos de tirosina en la posición 9 de la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:68, alanina en la posición 6 de la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:68, glicina en la posición 8 de la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:68, arginina en la posición 11 de la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:68, tirosina en la posición 3 de la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:69, asparagina en la posición 1 de la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:71, leucina en la posición

P-14953

Modificación voluntaria

Febrero 21 de 2019

5 de la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:71, y glutamina en la posición 1 de la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:72.

2. El anticuerpo anti-IL-8 de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende (a) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:67, (b) HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:73 y (c) HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:74.

3. El anticuerpo anti-IL-8 de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque comprende (a) HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:70, (b) HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:75 y (c) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:76.

4. Un anticuerpo anti-IL-8 caracterizado porque comprende la región variable de cadena pesada de SEC ID NO:78 y la región variable de cadena ligera de SEC ID NO:79.

5. Un anticuerpo anti-IL-8, caracterizado porque comprende una región Fc que comprende una sustitución o más sustituciones de aminoácidos en una o más posiciones seleccionadas del grupo que consiste en las posiciones 235, 236, 239, 327, 330, 331, 428, 434, 436, 438 y 440, de conformidad con la numeración de la Unión Europea (UE).

6. El anticuerpo anti-IL-8 de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque comprende una región Fc que tiene como mínimo una propiedad seleccionada de las propiedades (a) a (f) siguientes:

(a) una mayor afinidad de unión a FcRn de la región Fc en relación con la afinidad de unión a FcRn de una región Fc nativa a un pH ácido;

(b) una menor afinidad de unión de la región Fc a un ADA preexistente en relación con la afinidad de unión de una región Fc nativa a un ADA preexistente;

(c) una mayor semivida plasmática de la región Fc en relación con la semivida plasmática de una región Fc nativa;

(d) un menor aclaramiento plasmático de la región Fc en relación con el aclaramiento plasmático de una región Fc nativa;

(e) una menor afinidad de unión de la región Fc a un receptor efector en relación

P-14953

Modificación voluntaria

Febrero 21 de 2019

con la afinidad de unión de una región Fc nativa al receptor efector; y

(f) una mayor unión a la matriz extracelular con relación a la unión de una región Fc nativa a la matriz extracelular:

en donde la región Fc nativa es una región Fc natural de IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4 humana.

7. El anticuerpo anti-IL-8 de conformidad con la reivindicación 5 o 6, caracterizado porque comprende una región Fc que comprende una o más sustituciones de aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en L235R, G236R, S239K, A327G, A330S, P331S, M428L, N434A, Y436T, Q438R y S440E, de conformidad con la numeración de la Unión Europea (UE).

8. El anticuerpo anti-IL-8 de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque comprende una región Fc que comprende sustituciones de aminoácidos de (a) L235R, G236R, S239K, M428L, N434A, Y436T, Q438R y S440E; o (b) L235R, G236R, A327G, A330S, P331S, M428L, N434A, Y436T, Q438R y S440E, de conformidad con la numeración de la Unión Europea (UE).

9. Un anticuerpo anti-IL-8 caracterizado porque comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:80 o SEC ID NO:81 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:82.

10. Un ácido nucleico aislado caracterizado porque codifica el anticuerpo anti-IL-8 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

11. Un vector caracterizado porque comprende el ácido nucleico de conformidad con la reivindicación 10.

12. Una célula hospedera caracterizada porque comprende el vector de conformidad con la reivindicación 11.

13. Un método para la producción de un anticuerpo anti-IL-8, caracterizado porque

P-14953

Modificación voluntaria

Febrero 21 de 2019

comprende cultivar la célula hospedera de conformidad con la reivindicación 12.

14. Un método para la producción de un anticuerpo anti-IL-8, caracterizado porque comprende cultivar la célula hospedera de conformidad con la reivindicación 12, y aislar el anticuerpo del cultivo de células hospederas.

15. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende el anticuerpo anti-IL-8 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un portador aceptable farmacéuticamente.

16. Un método para la producción de un anticuerpo anti-IL-8 que comprende una región variable con una actividad de unión a IL-8 dependiente de pH, caracterizado porque comprende:

- (a) evaluación de la unión de un anticuerpo anti-IL-8 con la matriz extracelular,
- (b) selección de un anticuerpo anti-IL-8 con unión fuerte a la matriz extracelular,
- (c) cultivo de una célula hospedera que comprende un vector que comprende un ácido nucleico que codifica el anticuerpo y
- (d) aislar el anticuerpo de la solución del cultivo.