

**УКРАЇНА**

(19) **UA** (11) **101301** (13) **C2**
(51) МПК
A61K 39/395 (2006.01)
G01N 33/567 (2006.01)

**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2008 09846	(72) Винахідник(и): Бенсон Жаклін (US), Картон Джилл (US), Каннінгхем Марк (US), Орловські Євгенія І. (US), Раухенбергер Роберт (DE), Світ Реймонд (US)
(22) Дата подання заявки: 28.12.2006	(73) Власник(и): СЕНТОКОР, ІНК., 200 Great Valley Parkway, Malvern, PA 19355, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.03.2013	(74) Представник: Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 60/754,889	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2004223969 A1, 11.11.2004. WO 2005108425 A1, 17.11.2005. US 20050137385 A1, 23.06.2005. US 20040156849 A1, 12.08.2004. US 20040185506 A1, 23.09.2004. US 20050049402 A1, 03.03.2005. US 20030124617 A1, 03.07.2003. US 20020042386 A1, 11.04.2002.
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 29.12.2005	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 27.10.2008, Бюл.№ 20	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.03.2013, Бюл.№ 6	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ PCT/US2006/062674, 28.12.2006	

(54) ВИДІЛЕНЕ АНТИТІЛО ПРОТИ IL-23p19 ТА ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ**(57) Реферат:**

Винахід належить до людського антитіла проти IL-23p19, виділеної нуклеїнової кислоти, що кодує антитіло проти IL-23p19, клітини-хазяїна, композиції, що містить зазначене антитіло для застосування в діагностичних і/або терапевтичних цілях, способу продукції зазначеного антитіла та до виробу, що містить антитіло проти IL-23p19 для терапевтичного та діагностичного застосування.

UA 101301 C2

Галузь винаходу

Даний винахід стосується антитіл, у тому числі певних ділянок або варіантів, специфічних щонайменше до одного білка IL-23 або його фрагменту, а також антиідіотипічних антитіл і нуклеїнових кислот, що кодують антитіла проти IL-23p19, комплементарних їм нуклеїнових кислот, векторів, клітин-хазяїнів, і способів їхнього одержання і застосування, що включає терапевтичні сполуки, введення і пристрої.

Передумови винаходу

Інтерлейкін (IL)-12 являє собою секретований гетеродимерний цитокін, що складається з 2 зв'язаних дисульфідним зв'язком глікозильованих білкових субодиниць, що позначаються як p35 і p40 через їх приблизну молекулярну масу. IL-12 продукується, головним чином, антигенпрезентуючими клітинами і запускає клітинно-опосередковуваний імунітет за допомогою зв'язування дволанцюгового рецепторного комплексу, що експресується на поверхні Т-клітин або природних кілерних (NK) клітин. Ланцюг рецептора для IL-12 бета-1 (IL-12Rβ1) зв'язується із субодиницею p40 IL-12, забезпечуючи первинну взаємодію між IL-12 і його рецептором. Однак внутрішньоклітинну передачу сигналу (наприклад, фосфорилювання STAT4) і активацію клітин, що несуть рецептор, забезпечує зв'язування за допомогою IL-12p35 другого ланцюга рецептора, IL-12Rβ2 (Presky et al, 1996). Думают, що передача сигналу IL-12 одночасно з представленням антигену активує диференціювання Т-клітин у напрямку фенотипу Т-хелперів 1 (Th1), що характеризується продукцією інтерферону гама (IFNγ) (Trinchieri, 2003). Думают, що Th1-клітини забезпечують імунітет проти деяких внутрішньоклітинних патогенів, утворюють ізотипи антитіл, що фіксують комплемент, і здійснюють пухлинний імунологічний нагляд. Таким чином, думают, що IL-12 є важливим компонентом для механізмів імунного захисту хазяїна.

Було відкрито, що білкова субодиниця p40 IL-12 також може зв'язуватися з окремою білковою субодиницею, що позначається як p19, з утворенням нового цитокіну, IL-23 (Oppman et al, 2000). Також IL-23 передає сигнал через дволанцюговий рецепторний комплекс. Оскільки субодиниця p40 є спільною для IL-12 і IL-23, то ланцюг IL-12Rβ1 також є спільним для IL-12 і IL-23. Однак специфічну для IL-23 внутрішньоклітинну передачу сигналу (наприклад, фосфорилювання STAT3) і подальшу продукцію IL-17 Т-клітинами забезпечує зв'язування IL-23p19 із другим компонентом рецепторного комплексу для IL-23, IL-23R (Parham et al, 2002; Aggarwal et al, 2003). Останні дослідження показали, що біологічні функції IL-23 відрізняються від функцій IL-2, незважаючи на структурну подібність між двома цитокінами (Langrish et al, 2005).

Порушена регуляція IL-12 і популяцій Th1-клітин асоційована з багатьма опосередковуваними імунною системою захворюваннями, оскільки нейтралізація IL-12 антитілами є ефективною для лікування псоріазу, розсіяного склерозу (РС), ревматоїдного артриту, запального захворювання кишечника, інсулін-залежного цукрового діабету (1 типу) і увеїту в моделях на тваринах (Leonard et al, 1995; Hong et al, 1999; Malfait et al, 1998; Davidson et al, 1998). Однак оскільки ці дослідження були націлені на спільну субодиницю p40, *in vivo* відбувалася нейтралізація як IL-12, так і IL-23. Таким чином, було неясно, IL-12 або IL-23 опосередковував захворювання, або чи необхідно інгібувати обидва цитокіни для досягнення пригнічення захворювання. Останні дослідження підтвердили, за допомогою дефіцитних по IL-23p19 мишей або специфічної нейтралізації IL-23 антитілами, що інгібування IL-23 може забезпечити позитивний результат, еквівалентний стратегіям проти IL-12p40 (Cua et al, 2003, Murphy et al, 2003, Benson et al 2004). Таким чином, накопичуються докази специфічної ролі IL-23 в опосередкованому імунною системою захворюванні. Нейтралізація IL-23 без інгібування каскадів IL-12 потім може забезпечити ефективне лікування опосередкованого імунною системою захворювання з обмеженим впливом на важливий механізм імунного захисту хазяїна. Це може являти собою значне удосконалення в порівнянні із сучасними способами лікування.

Сутність винаходу

Даний винахід стосується виділених антитіл ссавців, включаючи людину, що зв'язують субодиницю p19 IL-23, антитіл проти IL-23p19 (що також позначаються як антитіла до IL-23p19), імуноглобулінів, фрагментів, продуктів розщеплення й інших визначених їхніх ділянок і варіантів, а також композицій антитіл проти IL-23p19, антиідіотипічних антитіл, кодуючих або комплементарних нуклеїнових кислот, векторів, клітин-хазяїнів, композицій, сполучень, складів, пристроїв, трансгенних тварин, трансгенних рослин і способів їхнього одержання і застосування.

В одному аспекті даний винахід стосується виділених молекул нуклеїнових кислот, що містять полінуклеотид, що кодує специфічні антитіла проти IL-23p19 або антиідіотипічні антитіла, що містять щонайменше одну їхню визначену послідовність, домен, ділянку або варіант, комплементарних цьому полінуклеотиду або що гібридизуються з ним. Крім того, даний

винахід стосується рекомбінантних векторів, що містять зазначені молекули нуклеїнових кислот антитіла проти IL-23p19, клітин-хазяїнів, що містять такі нуклеїнові кислоти і/або рекомбінантні вектори, а також способів одержання і/або застосування таких нуклеїнових кислот антитіла, векторів і/або клітин-хазяїнів.

5 Також даний винахід стосується щонайменше одного способу експресії щонайменше одного антитіла проти IL-23p19 або антиідіотипічного антитіла проти IL-23p19 у клітині-хазяїні, що включає культивування клітини-хазяїна, як описано в даному документі, в умовах, при яких щонайменше одне антитіло проти IL-23p19 експресується в кількостях, що піддаються виявленню і/або виділенню.

10 Також даний винахід стосується щонайменше однієї композиції, що містить (а) виділену нуклеїнову кислоту, що кодує антитіло проти IL-23p19, і/або антитіло, як описано в даному документі; і (b) придатний і/або фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

Крім того, даний винахід стосується щонайменше одного способу або композиції антитіла проти IL-23p19 для введення терапевтично ефективної кількості з метою модулювання або лікування щонайменше одного зв'язаного з IL-23p19 стану в клітині, тканині, органі, у тварини або в пацієнта, і/або до, після чи в процесі пов'язаного з ним стану, як відомо в даній галузі і/або як описано в даному документі.

Також даний винахід стосується щонайменше однієї композиції, пристрою і/або способу доставки терапевтично або профілактично ефективної кількості щонайменше одного антитіла проти IL-23p19 згідно з даним винаходом.

Крім того, даний винахід стосується щонайменше одного способу або композиції антитіла проти IL-23p19 для діагностики щонайменше одного пов'язаного з IL-23p19 стану в клітині, тканині, органі, у тварини або в пацієнта, і/або до, після або в процесі пов'язаного з ним стану, як відомо в даній галузі і/або як описано в даному документі.

25 Також даний винахід стосується щонайменше однієї композиції, пристрою і/або способу доставки для діагностики щонайменше одного антитіла проти IL-23p19, згідно з даним винаходом.

Також передбачено медичний пристрій, що містить щонайменше одне виділене антитіло проти IL-23p19 за цим винаходом, де пристрій є придатним для контактування або введення щонайменше одного антитіла проти IL-23p19, антиідіотипічного антитіла проти IL-23p19, молекули нуклеїнової кислоти, сполуки, білка і/або композиції.

Також передбачений виріб для фармацевтичного або діагностичного застосування у людини, що містить пакувальний матеріал і контейнер, що містить розчин або ліофілізовану форму щонайменше одного виділеного антитіла ссавця проти IL-23p19 за даним винаходом. Виріб необов'язковий може містити контейнер як компонент пристрою або системи для доставки.

Крім того, даний винахід стосується будь-якого описаного в даному документі винаходу.

Опис малюнків

40 На фіг. 1A показано, що людські антитіла проти IL-23p19 специфічно зв'язуються з hrIL-23 і не зв'язуються з hrIL-12 або мономером hrp40. Показано, що антитіло проти IL-12/IL-23 р40 зв'язує IL-23, IL-12 і мономер р40.

На фіг. 1B показано, що людські антитіла проти IL-23p19 зв'язуються з IL-23, але не з IL-23 миші або його субодиницями.

45 На фіг. 2 показане зв'язування IL-23 із двома іммобілізованими на планшеті антитілами проти IL-23p19 за цим винаходом.

На фіг. 3A показано, що антитіла MOR04083 і MOR04190 блокують нормальне зв'язування IL-23/IL-23R.

На фіг. 3B показано, що антитіла MOR04083 і MOR04190 не блокують нормальне зв'язування IL-23/IL-12Rβ1.

50 На фіг. 3C показано, що антитіла MOR04083, MOR04190 і MOR04217 не інгібують зв'язування IL-12 з IL-12Rβ1-Fc.

На фіг. 4 показано, що антитіла проти IL-23p19 MOR04083 і MOR04190 за цим винаходом інгібують опосередковане hrIL-23 фосфорилування STAT 3.

55 На фіг. 5A показано, що антитіла проти IL-23p19 MOR04083 і MOR04190 за даним винаходом інгібують опосередковану рекомбінантним hrIL-23 продукцію IL-17.

На фіг. 5B показано, що антитіла проти IL-23p19 MOR04083 і MOR04190 за даним винаходом інгібують опосередковану нативним hrIL-23 продукцію IL-17.

Фіг. 5C показано, що антитіла проти IL-23p19 MOR04083 і MOR04190 за даним винаходом інгібують опосередковану нативним IL-23 яванської макаки продукцію IL-17.

На фіг. 6 показано, що антитіла проти IL-23p19 MOR04083 і MOR04190 за даним винаходом не інгібують опосередковувану hrIL-12 продукцію IFN γ .

На фіг. 7A-C показано, що антитіла проти IL-23p19 MOR04083, MOR04190 і MOR04217 за даним винаходом перехресно конкурують одне з одним за зв'язування з huIL-23.

5 На фіг. 8 показано, що антитіла проти IL-23p19 MOR05028, 05038, 05040, 05042, 05045, 05049 і 05053 за даним винаходом інгібують опосередковувану рекомбінантним hrIL-23 продукцію IL-17.

На фіг. 9 показано, що антитіла проти IL-23p19 MOR05028, 05038, 05040, 05042, 05045, 05049 і 05053 за даним винаходом блокують нормальне зв'язування IL-23/IL-23R.

10 На фіг. 10 показано, що антитіла проти IL-23p19 5040^{Q/EV} і 3759^{EQ/QS} за даним винаходом специфічно зв'язуються з hrIL-23 і не зв'язуються з hrIL-12 або мономером hrp40, аналогічно мишачому моноклональному антитілу проти IL-23p19, mAb23A. Показано, що антитіло проти IL-12/IL-23p40 mAb 12A зв'язує IL-23, IL-12 і мономер p40.

15 На фіг. 11A показано, що антитіла проти IL-23p19 5040^{Q/EV} і 3759^{EQ/QS} за даним винаходом блокують нормальне зв'язування IL-23/IL-23R.

На фіг. 11B показано, що антитіла проти IL-23p19 5040^{Q/EV} і 3759^{EQ/QS} за даним винаходом не блокують нормальне зв'язування IL-23/IL-12R β 1.

На фіг. 11 C показано, що антитіла проти IL-23p19 5040^{Q/EV} і 3759^{EQ/QS} за даним винаходом не інгібують зв'язування IL-12 з IL-12R β 1-Fc.

20 На фіг. 12 показано, що антитіла проти IL-23p19 5040^{Q/EV} і 3759^{EQ/QS} за даним винаходом не інгібують індуковану IL-12 продукцію IFN γ з клітин NK92MI.

На фіг. 13 показано, що антитіла проти IL-23p19 5040^{Q/EV} і 3759^{EQ/QS} за даним винаходом інгібують опосередковувану рекомбінантним hrIL-23 продукцію IL-17.

25 На фіг. 14 показано, що антитіла проти IL-23p19 5040^{Q/EV} і 3759^{EQ/QS} за даним винаходом інгібують опосередковувану нативним hrIL-23 продукцію IL-17.

На фіг. 15 показано, що антитіла проти IL-23p19 5040^{Q/EV} і 3759^{EQ/QS} за даним винаходом інгібують опосередковувану нативним IL-23 яванської макаки продукцію IL-17.

На фіг. 16A показано, що антитіла проти IL-23p19 5040^{Q/EV} і 3759^{EQ/QS} за даним винаходом і mAb23A конкурують за зв'язування IL-23 з іммобілізованим mAb23A.

30 На фіг. 16B показано, що антитіла проти IL-23p19 5040^{Q/EV} і 3759^{EQ/QS} за даним винаходом і, у меншому ступені, mAb23A конкурують за зв'язування IL-23 з іммобілізованим mAb 5040^{Q/EV}.

На фіг. 16C показано, що антитіла проти IL-23p19 5040^{Q/EV} і 3759^{EQ/QS} за даним винаходом і mAb23A конкурують за зв'язування IL-23 з іммобілізованим mAb 3759^{EQ/QS}.

Опис винаходу

35 Даний винахід стосується виділених, рекомбінантних і/або синтетичних антитіл проти IL-23p19, включаючи, але не обмежуючи ними, антиідіотипічні антитіла ссавців (наприклад, людини) проти IL-23p19 до них, а також композицій і кодуючих молекул нуклеїнових кислот, що містять щонайменше один полінуклеотид, що кодує щонайменше одне антитіло проти IL-23p19 або антиідіотипічне антитіло. Крім того, даний винахід стосується, але не обмежується ними, 40 способів одержання і застосування таких нуклеїнових кислот і антитіл, і антиідіотипічних антитіл, у тому числі діагностичних і терапевтичних композицій, способів і пристроїв.

Як використовують у даному документі, "антитіло проти IL-23p19", "антитіло до IL-23p19", "ділянка антитіла проти IL-23p19" або "фрагмент антитіла проти IL-23p19" і/або "варіант антитіла проти IL-23p19" і т.п., включає будь-який білок або пептид, що містить молекулу, що 45 містить щонайменше частину молекули імуноглобуліну, таку як, але не обмежуючи ними, щонайменше одну ділянку (CDR) важкого або легкого ланцюга, що визначає комплементарність, або його ділянку, що зв'язує ліганд, варіабельну ділянку важкого ланцюга або легкого ланцюга, константну ділянку важкого ланцюга або легкого ланцюга, каркасну область, або їх будь-яку ділянку, або щонайменше одну ділянку рецептора для IL-23 або 50 зв'язувального білка, що може бути вбудований в антитіло за даним винаходом. Таке антитіло необов'язково додатково впливає на специфічний ліганд, наприклад, але не обмежуючи цим, таким чином, що таке антитіло модулює, знижує, підвищує, здійснює антагонізм, здійснює агонізм, пом'якшує, послабляє, блокує, інгібує, усуває і/або запобігає щонайменше одному виду активності IL-23 або його зв'язування або один вид активності рецептора для IL-23 або його 55 зв'язування *in vitro*, *in situ* і/або *in vivo*. Як необмежувальний приклад, придатне антитіло проти IL-23p19, визначена ділянка або варіант за даним винаходом, можуть зв'язувати щонайменше одну молекулу IL-13, або її певні ділянки, варіанти або домени. Придатне антитіло проти IL-23p19, певна ділянка або варіант також необов'язково можуть впливати щонайменше на один вид активності або функцію IL-23p19, такі як, але не обмежуючи ними, синтез РНК, ДНК або

білка, вивільнення IL-23, передача сигналу рецептора для IL-23, розщеплення мембранного IL-23, активність IL-23, продукція і/або синтез IL-23.

Крім того, мають на увазі, що термін "антитіло" включає антитіла, їхні фрагменти розщеплення, визначені ділянки і варіанти, що включають, але не обмежуються ними, міметики антитіл або що містять ділянки антитіл, що імітують структуру і/або функцію антитіла або визначеного його фрагмента чи ділянки, включаючи, але не обмежуючи ними, одноланцюгові антитіла, антитіла з одного домену і їхні фрагменти. Функціональні фрагменти включають антигензв'язувальні фрагменти, що зв'язуються з IL-23p19 людини. Наприклад, до цього винаходу належать фрагменти антитіл, здатні зв'язуватися з IL-23p19 або його ділянками, включаючи, але не обмежуючи ними, фрагменти Fab (наприклад, за допомогою розщеплення папаїном), Fab' (наприклад, за допомогою розщеплення пепсином або часткового відновлення) і F(ab')₂ (наприклад, за допомогою розщеплення пепсином), fabc (наприклад, за допомогою розщеплення плазміном), rFc' (наприклад, за допомогою розщеплення пепсином або плазміном), Fd (наприклад, за допомогою розщеплення пепсином, часткового відновлення і повторної агрегації), Fv чи scFv (наприклад, за допомогою способів молекулярної біології) (див., наприклад, Colligan, Immunology, вище).

Такі фрагменти можна одержувати ферментативним розщепленням, синтетичними або рекомбінантними способами, що відомі в даній галузі і/або як описано в даному документі. Також антитіла можна одержувати у вигляді різноманітних укорочених форм із використанням генів антитіл, у які вбудовані один або декілька стоп-кодонів вище природного стоп-кодону. Наприклад, можна сконструювати комбінований ген, що кодує ділянку важкого ланцюга F(ab')₂, що включає послідовності ДНК, що кодують домен C_H1 і/або шарнірну область важкого ланцюга. Різні ділянки антитіл можна з'єднувати разом хімічно за допомогою загальноприйнятих способів або можна одержувати у вигляді безперервного білка з використанням способів генетичної інженерії.

Як використовують у даному документі, мають на увазі, що термін "антитіло людини" включає антитіла, що мають варіабельні і константні ділянки, утворені з близько подібних послідовностей імуноглобулінів ембріонального типу людини. Антитіла людини за даним винаходом можуть включати амінокислотні залишки, що не кодуються послідовностями імуноглобулінів ембріонального типу (наприклад, мутації, внесені випадковим або сайт-направленим мутагенезом *in vitro* або за допомогою соматичної мутації *in vivo*). Таким чином, як використовують у даному документі, термін "антитіло людини" стосується антитіла, у якому по суті кожна частина білка (наприклад, CDR, каркасна область, домени C_L, C_H (наприклад, C_H1, C_H2, C_H3), шарнірна область, (V_L, V_H)) є по суті подібною з антитілом людини ембріонального типу. Антитіла людини класифікують на групи на основі подібності їхніх амінокислотних послідовностей, див. наприклад, <http://people.cryst.bbk.ac.uk/~ubcg07s/>. Таким чином, з використанням пошуку подібності послідовностей можна вибрати антитіло з подібною лінійною послідовністю, як матрицю для створення "гуманізованих антитіл".

"Гуманізація" (також звана перебудовою або пересадженням CDR) у даний час є загальноприйнятим способом зниження імуногенності моноклональних антитіл (mAb) із ксеногенетичних джерел (звичайно гризунів) і поліпшення ефекторних функцій (ADCC, активація комплементу, зв'язування C1q). Сконструйоване mAb одержують з використанням способів молекулярної біології, однак просте пересадження CDR ділянок, що визначають комплементарність (CDR), гризунів у людські каркасні області часто приводять до втрати афінності зв'язування і/або специфічності вихідного mAb. З метою гуманізації антитіла, конструкція гуманізованого антитіла включає зміни, такі як консервативні амінокислотні заміни в залишках CDR і зворотна заміна залишків з mAb гризуна на каркасні області людини (зворотні мутації). Положення можна визначити й ідентифікувати порівнянням послідовностей для структурного аналізу або аналізом моделі гомології 3D-структури варіабельних ділянок. У процесі дозрівання афінності зовсім недавно використовували фагові бібліотеки для варіювання амінокислот в вибраних положеннях. Аналогічно використовували безліч підходів для вибору найбільш придатних каркасних областей людини для пересадження в них CDR гризунів. В міру зростання сукупності даних про відомі параметри для структур антитіл, підвищується деталізація й уточнення цих способів. Можна використовувати консенсусні або ембріональні послідовності з окремого антитіла або фрагменти каркасних послідовностей у кожній варіабельній ділянці легкого або важкого ланцюга з декількох різних mAb. Іншим підходом до гуманізації є модифікація тільки поверхневих залишків послідовностей гризунів залишками, що найбільш часто зустрічаються в mAb людини, і він називається "зміною поверхні" або "гіперхимеризацією". Відомі послідовності Ig описані, наприклад, www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi; www.ncbi.nlm.nih.gov/igblast; www.atcc.org/phage/hdb.html;

www.kabatdatabase.com/top.html; www.antibodyresource.com/onlinecomp.html;
 www.appliedbiosystems.com; www.biodesign.com; antibody.bath.ac.uk; www.unizh.ch;
 www.cryst.bbk.ac.uk/~ubcg7s; Kabat et al, Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S.
 Dept. Health (1983), усі з яких включені в даний документ як посилання в повному обсязі. Часто,
 5 антитіло людини або гуманізоване антитіло є по суті неімуногенним у людини.

Аналогічно, антитілами, що позначаються як антитіла приматів (мавпи, бабуїну, шимпанзе і
 т.д.), гризунів (миші, щура, кролика, морської свинки, хом'яка і т.п.) і інших ссавців, позначають
 такі антитіла, специфічні для виду, підроду, роду, підродини і сімейства. Крім того, химерні
 10 антитіла можуть включати будь-яке сполучення з зазначених вище антитіл. Такі зміни або
 відхилення необов'язково і переважно зберігають або знижують імуногенність у людини чи
 інших видів у порівнянні з немодифікованими антитілами. Таким чином, антитіло людини
 відрізняється від химерного або гуманізованого антитіла.

Слід зазначити, що антитіло людини можна одержувати за допомогою тварини або
 прокаріотичної або еукаріотичної клітини, що не належать до людини, що здатні експресувати
 15 функціонально перебудовані гени імуноглобуліну людини (наприклад, важкий ланцюг і/або
 легкий ланцюг). Крім того, коли антитіло людини являє собою одноланцюгове антитіло або
 антитіло з одним доменом, воно може містити лінкерний пептид, що відсутній у природних
 антитілах людини. Наприклад, Fv може містити лінкерний пептид, такий як від двох до
 20 приблизно восьми залишків гліцину або інших амінокислотних залишків, що з'єднують
 варіабельну ділянку важкого ланцюга і варіабельну ділянку легкого ланцюга. Такі лінкерні
 пептиди розглядають як пептиди людського походження.

Також можна використовувати біспецифічні, гетероспецифічні, гетерокон'юговані або подібні
 антитіла, що являють собою моноклональні антитіла, переважно антитіла людини або
 гуманізовані антитіла, що мають специфічність зв'язування у відношенні щонайменше двох
 25 різних антигенів. У даному випадку, один з видів специфічності зв'язування являє собою
 специфічність зв'язування у відношенні щонайменше однієї білкової субодиниці IL-23p19, а
 інший являє собою специфічність зв'язування у відношенні будь-якого іншого антигену. Способи
 одержання біспецифічних антитіл відомі в даній галузі. Звичайно рекомбінантна продукція
 біспецифічних антитіл заснована на коекспресії двох пар важкий ланцюг-легкий ланцюг
 30 імуноглобуліну, де два важких ланцюги мають різні види специфічності (Milstein and Cuello,
 Nature 305:537 (1983)). Унаслідок випадкового збирання важких і легких ланцюгів
 імуноглобуліну, ці гібридами (квадроми) продукують потенційну суміш з 10 різних молекул
 антитіл, де тільки одна з них має правильну біспецифічну структуру. Очищення необхідної
 молекули звичайно проводять за допомогою стадій афінної хроматографії. Подібні способи
 35 описані, наприклад, у WO 93/08829, патентах США No, 6210668, 6193967, 6132992, 6106833,
 6060285, 6037453, 6010902, 5989530, 5959084, 5959083, 5932448, 5833985, 5821333, 5807706,
 5643759, 5601819, 5582996, 5496549, 4676980, WO 91/00360, WO 92/00373, EP 03089,
 Traunecker et al, EMBO J. 10:3655 (1991), Suresh et al., Methods in Enzymology 121:210 (1986), усі
 з яких включені в даний документ у повному обсязі.

Антитіла проти IL-23p19, придатні в способах і композиціях за даним винаходом,
 необов'язково можуть характеризуватися високою афінністю зв'язування з IL-23p19 і,
 необов'язково і переважно, мають низьку токсичність. Зокрема, для даного винаходу є
 придатними антитіло, визначений фрагмент або варіант за даним винаходом, де окремі
 45 компоненти, такі як варіабельна ділянка, константна ділянка і каркасна область, окремо і/або
 спільно, необов'язково і переважно мають низьку імуногенність. Антитіла, які можна
 використовувати відповідно до цього винаходу, необов'язково характеризуються здатністю у
 відношенні лікування ними пацієнтів протягом тривалих періодів часу зі зменшенням симптомів,
 що піддаються визначенню, і низькою і/або прийнятною токсичністю. Низька або прийнятна
 імуногенність і/або висока афінність, а також інші придатні властивості можуть приводити до
 50 досягнення терапевтичних результатів. У даному документі "низьку імуногенність" визначають
 як виникнення рівнів антитіл, що піддаються титруванню, до антитіла проти IL-23p19 у пацієнтів,
 яких лікували антитілом проти IL-23p19, що зустрічається менш ніж у 25 % пацієнтів, яких
 лікували, переважно менш ніж у 10 % пацієнтів, яких лікували рекомендованою дозою протягом
 рекомендованого курсу лікування в процесі періоду лікування.

Виділені нуклеїнові кислоти за даним винаходом можна використовувати для продукції
 щонайменше одного антитіла проти IL-23p19 або його певного варіанта, який можна
 використовувати для визначення ефекту в клітині, тканині, або органі у тварини (у тому числі
 ссавців і людини), для діагностики, моніторингу, модулювання, лікування, пом'якшення,
 60 сприяння запобіганню захворюваності, чи зменшення симптомів щонайменше одного
 пов'язаного з IL-23 стану, вибраного, але не обмежуваного ними, щонайменше з одного

імунного порушення або захворювання, серцевосудинного порушення або захворювання, інфекційного, злоякісного і/або неврологічного порушення або захворювання, або іншого відомого або описаного пов'язаного з IL-23 стану.

Такий спосіб може включати введення ефективної кількості композиції або фармацевтичної композиції, що містить щонайменше одне антитіло проти IL-23p19, у клітину, тканину, орган, тварину або пацієнту, що потребує такого модулювання, лікування, пом'якшення, профілактики або зниження симптомів, ефектів або механізмів. Ефективна кількість може включати кількість, що складає приблизно від 0,001 до 500 мг/кг при однократному (наприклад, болюсному), багаторазовому або постійному введенні, або кількість для досягнення концентрації в сироватці 0,01-5000 мкг/мл сироватки при однократному, багаторазовому або постійному введенні, чи будь-який ефективний діапазон або значення в цьому діапазоні, як здійснюють і визначають з використанням відомих способів, як описано в даному документі або відомо в даній галузі.

Антитіла за даним винаходом – продукція й одержання

Щонайменше одне антитіло проти IL-23p19 за даним винаходом необов'язково можна продукувати за допомогою клітинної лінії, змішаної клітинної лінії, іморталізованої клітини або клональної популяції іморталізованих клітин, що добре відомі в даній галузі. Див., наприклад, Ausubel, et al., ed., *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, Inc., NY, NY (1987-2001); Sambrook, et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2nd Edition, Cold Spring Harbor, NY (1989); Harlow and Lane, *antibodies, a Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor, NY (1989); Colligan, et al., eds., *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, Inc., NY (1994-2001); Colligan et al., *Current Protocols in Protein Science*, John Wiley & Sons, NY, NY, (1997-2001).

Антитіла, специфічні до білків IL-23p19 людини або їхніх фрагментів, можна одержувати з рекомбінантних бібліотек антитіл людини з використанням придатного антигену, такого як виділений білок IL-23p19 і/або його частина (включаючи синтетичні молекули, такі як синтетичні пептиди). Інші специфічні або загальні антитіла, включаючи, але не обмежуючи ними, антитіла ссавців, можна індукувати аналогічним чином. Одержання антигенів і виділення антитіл з бібліотек людини можна проводити з використанням будь-якого придатного способу.

В одному підході рекомбінантне антитіло одержують за допомогою фагового дисплея з використанням бібліотек антитіл (Hoogenboom HR. *Overview of antibody phage-display technology and its applications. Methods in Molecular Biology*. 178:1-37, 2002). У кращому підході, рекомбінантний Fab людини виділяють з бібліотеки HuCa GoldTM, розробленої MorphoSys, AG (Kretzschmar, 2002), а потім підвищують його активність за допомогою касетної розмаїтості CDR (Knappik et al., 2000; Krebs et al., 2001).

Рекомбінантні антитіла людини, виділені з бібліотек фагового дисплея можна конструювати, замінюючи визначені залишки конкретними амінокислотами, що відповідають консенсусним або специфічним послідовностям антитіл людини. Ці послідовності ідентифікують порівнянням з базами даних відомих антитіл людини ембріонального типу або антитіл, що були піддані реаранжуванню.

Відомі послідовності Ig людини описані, наприклад, www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi; www.ncbi.nih.gov/igblast; www.atcc.org/phage/hdb.html; www.rffcc-cpe.cam.ac.uk/ALIGNMENTS.php; www.kabatdatabase.com/top.html; ftp.ncbi.nih.gov/repository/kabat; www.imgt.cines.fr.8104/; www.biochem.unizh.ch/antibody/index.html; www.sciquest.com; www.abcam.com; www.antibodyresource.com/onlinecomp.html; www.public.iastate.edu/~pedro/research_tools.html; www.whfreeman.com/immunology/CH05/kuby05.htm; www.hhmi.org/grants/lectures/1996/vlab; www.path.cam.ac.uk/~mrc7/mikeimages.html; mcb.harvard.edu/BioLinks/Immunology.html; www.immunologylink.com; pathbox.wustl.edu/~hcenter/index.html; www.appliedbiosystems.com; www.nal.usda.gov/awic/pubs/antibody; www.m.ehime-u.ac.jp/~yasuhito/Elisa.html; www.biodesign.com; www.cancerresearchuk.org; www.biotech.ufl.edu; www.isac-net.org; baserv.uci.kun.nl/~jraats/linksl.html; www.recab.uni-hd.de/immuno.bme.nwu.edu; www.mrc-cpe.cam.ac.uk; www.ibt.unam.mx/vir/V_mice.html; http://www.bioinf.org.uk/abs; antitilo.bath.ac.uk; www.unizh.ch; www.cryst.bbk.ac.uk/~ubcg7s; www.nimr.mrc.ac.uk/CC/ccaewg/ccaewg.html; www.path.cam.ac.uk/~rnrc7/humanisation/TAHHP.html; www.ibt.unam.mx/vir/structure/stat_aim.html; www.biosci.missouri.edu/smithgp/index.html; www.jerini.de; Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, U.S. Dept. Health (1983), усі з яких включені в даний документ як посилання в повному обсязі.

Такі замінені амінокислоти можна використовувати для зниження імуногенності або зниження, посилення або модифікації зв'язування, афінності, швидкості асоціації, швидкості дисоціації, авідності, специфічності, часу напівжиття або будь-якої іншої придатної властивості, як відомо в даній галузі. Як правило, залишки CDR прямо і найбільш істотно залучені у вплив на

зв'язування антигену. Необов'язково, антитіла можна конструювати зі збереженням високої афінності до антигену й інших корисних біологічних властивостей. Для досягнення цієї мети, антитіла людини необов'язково можна одержувати за допомогою процесу аналізу вихідних послідовностей і різних концептуальних сконструйованих продуктів з використанням тривимірних моделей вихідних, сконструйованих і людських послідовностей. Тривимірні моделі імунoglobulinів широко доступні і відомі фахівцям у даній галузі. Доступними є комп'ютерні програми, що ілюструють і відтворюють можливі тривимірні конформаційні структури вибраних послідовностей імунoglobulinів-кандидатів. Дослідження цих відтворених даних дає можливість аналізу ймовірної ролі залишків у функціонуванні послідовності імунoglobulinу-кандидата, тобто, аналізу залишків, що впливають на здатність імунoglobulinу-кандидата зв'язувати свій антиген. Таким чином, залишки можна вибирати і комбінувати з вихідних і еталонних послідовностей, щоб досягати необхідної властивості антитіла, такої як афінність до антигену(ів)-мішені. Альтернативно або додатково зазначеним вище способам, конструювання можна проводити емпірично за допомогою касетної розмаїтості CDR і вибору по необхідній активності, таких як описано для системи MorphoSys HuCAL (Knappik et al, 2000; Krebs et al., 2001).

Крім того, антитіло проти IL-23p19 за даним винаходом може містити каркасну область легкого ланцюга людини ембріонального типу. У конкретних варіантах здійснення, послідовність ембріонального типу легкого ланцюга вибрана з людських послідовностей VK, включаючи, але не обмежуючи ними, A1, A10, A11, A14, A17, A18, A19, A2, A20, A23, A26, A27, A3, A30, A5, A7, B2, B3, L1, L10, L11, L12, L14, L15, L16, L18, L19, L2, L20, L22, L23, L24, L25, L4/18a, L5, L6, L8, L9, O1, O11, O12, O14, O18, O2, O4 і O8. У певних варіантах здійснення, ця каркасна область легкого ланцюга людини ембріонального типу вибрана з V1-11, V1-13, V1-16, V1-17, V1-18, V1-19, V1-2, V1-20, V1-22, V1-3, V1-4, V1-5, V1-7, V1-9, V2-1, V2-11, V2-13, V2-14, V2-15, V2-17, V2-19, V2-6, V2-7, V2-8, V3-2, V3-3, V3-45, V4-1, V4-2, V4-3, V4-4, V4-6, V5-1, V5-2, V5-4 і V5-6. Див. PCT WO 2005/005604 для опису різних послідовностей ембріонального типу.

В інших варіантах здійснення, антитіло проти IL-23 за даним винаходом може містити каркасну область важкого ланцюга людини ембріонального типу. У конкретних варіантах здійснення, ця каркасна область важкого ланцюга людини ембріонального типу вибрана з VH1-18, VH1-2, VH1-24, VH1-3, VH1-45, VH1-46, VH1-58, VH1-69, VH1-8, VH2-26, VH2-5, VH2-70, VH3-11, VH3-13, VH3-15, VH3-16, VH3-20, VH3-21, VH3-23, VH3-30, VH3-33, VH3-35, VH3-38, VH3-43, VH3-48, VH3-49, VH3-53, VH3-64, VH3-66, VH3-7, VH3-72, VH3-73, VH3-74, VH3-9, VH4-28, VH4-31, VH4-34, VH4-39, VH4-4, VH4-59, VH4-61, VH5-51, VH6-1 і VH7-81. Див. PCT WO 2005/005604 для опису різних послідовностей ембріонального типу.

У конкретних варіантах здійснення варіабельна ділянка легкого ланцюга і/або варіабельна ділянка важкого ланцюга містить каркасну область або щонайменше частину каркасної області (наприклад, що містить 2 або 3 субфрагменти, таких як FR2 і FR3). У певних варіантах здійснення, щонайменше FRL1, FRL2, FRL3 або FRL4 є повністю людськими. В інших варіантах здійснення, щонайменше FRH1, FRH2, FRH3, або FRH4 є повністю людськими. У деяких варіантах здійснення, щонайменше FRL1, FRL2, FRL3 або FRL4 являють собою послідовності ембріонального типу (наприклад, ембріонального типу людини) або містять консенсусні послідовності людини для визначеної каркасної області (широко доступні з джерел відомих послідовностей Ig людини, описаних вище). В інших варіантах здійснення щонайменше FRH1, FRH2, FRH3 або FRH4 являють собою послідовності ембріонального типу (наприклад, ембріонального типу людини) або містять консенсусні послідовності людини для визначеної каркасної області. У кращих варіантах здійснення каркасна область являє собою повністю людську каркасну область.

Конструювання антитіл за даним винаходом можна проводити з використанням будь-якого відомого способу, такого як, але не обмежуючи ними, способи, описані в Winter (Jones et al., Nature 321:522 (1986); Riechmann et al., Nature 332:323 (1988); Verhoeven et al., Science 239:1534 (1988)), Sims et al., J. Immunol. 151: 2296 (1993); Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901 (1987), Carter et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:4285 (1992); Presta et al., J. Immunol. 151:2623 (1993), патентах США No: 5723323, 5976862, 5824514, 5817483, 5814476, 5763192, 5723323, 5,766886, 5714352, 6204023, 6180370, 5693762, 5530101, 5585089, 5225539; 4816567, PCT/: US98/16280, US96/18978, US91/09630, US91/05939, US94/01234, GB89/01334, GB91/01134, GB92/01755; WO90/14443, WO90/14424, WO90/14430, EP 229246, усі з яких включені в даний документ як посилання в повному обсязі, включаючи наведені в них посилання.

У певних варіантах здійснення антитіло містить змінену (наприклад, мутантну) Fc-ділянку. Наприклад, у деяких варіантах здійснення Fc-ділянка змінена для зниження або підвищення

ефекторних функцій антитіла. У деяких варіантах здійснення Fc-ділянка являє собою ізотип, вибраний з IgM, IgA, IgG, IgE або іншого ізотипу.

Альтернативно або додатково, може бути корисним комбінування модифікацій амінокислот з однією або декількома додатковими модифікаціями амінокислот, що змінюють зв'язування C1q і/або функцію комплементзалежної цитотоксичності Fc-ділянки молекули, що зв'язує IL-23p19. Вихідний поліпептид, що представляє особливий інтерес, може являти собою поліпептид, що зв'язується з C1q і проявляє комплементзалежну цитотоксичність (CDC). Поліпептиди з активністю у відношенні зв'язування з C1q, що існувала раніше, що, крім того, необов'язково мають здатність брати участь у CDC, можна модифікувати, щоб один або обидва з цих видів активності підсилювалися. Модифікації амінокислот, що приводять до зміни C1q і/або модифікують його функцію комплементзалежної цитотоксичності, описані, наприклад, у WO0042072, що включена в даний документ як посилання.

Як описано вище, можна сконструювати Fc-ділянку антитіла проти IL-23p19 за даним винаходом зі зміненою ефекторною функцією, наприклад, за допомогою модифікації зв'язування C1q і/або зв'язування FcγR і, таким чином, зміни активності у відношенні комплементзалежної цитотоксичності (CDC) і/або активності у відношенні антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності (ADCC). "Ефекторні функції" відповідають за активацію або зниження біологічної активності (наприклад, у суб'єкта). Приклади ефекторних функцій включають, але не обмежуються ними: зв'язування C1q; комплементзалежну цитотоксичність (CDC); зв'язування Fc-рецептора; антитілозалежну цитотоксичність (ADCC); фагоцитоз; зниження активності рецепторів клітинної поверхні (наприклад, B-клітинного рецептора; BCR) і т.д. Для таких ефекторних функцій може бути необхідним, щоб Fc-ділянка була об'єднана зі зв'язувальним доменом (наприклад, варіабельним доменом антитіла), і їх можна оцінювати з використанням різних способів аналізу (наприклад, способів аналізу зв'язування Fc, способів аналізу ADCC, способів аналізу CDC і т.д.).

Наприклад, можна одержати варіант Fc-ділянки антитіла проти IL-23p19 з підвищеним зв'язуванням C1q і з підвищеним зв'язуванням FcγRIII (наприклад, що має підвищену активність у відношенні ADCC і підвищену активність у відношенні CDC). Альтернативно, якщо необхідно знизити або усунути цю ефекторну функцію, можна сконструювати варіант Fc-ділянки зі зниженою активністю у відношенні CDC і/або зі зниженою активністю у відношенні ADCC. В інших варіантах здійснення можна підвищити тільки один з цих видів активності, і, необов'язково, також знизити інший вид активності (наприклад, одержати варіант Fc-ділянки з підвищеною активністю у відношенні ADCC, але зі зниженою активністю у відношенні CDC, і навпаки).

Також у молекули, що конструюються, можна вносити мутації для зміни їхньої взаємодії з неонатальним Fc-рецептором (FcRn) і поліпшення їхніх фармакокінетичних властивостей. Описано колекцію Fc-варіантів людини з підвищеним зв'язуванням з FcRn (Shields et al., (2001). High resolution mapping of the binding site on human IgG1 for FcγRI, FcγRII, FcγRIII, and FcRn and design of IgG1 variants with improved binding to the FcγR, J. Biol. Chem. 276:6591-6604).

Інший тип амінокислотних заміні сприяє зміні паттерну глікозилювання Fc-ділянки антитіла людини проти IL-23p19. Глікозилювання Fc-ділянки, як правило, є або N-зв'язаним, або O-зв'язаним. N-зв'язане глікозилювання стосується приєднання вуглеводної групи до бокового ланцюга залишку аспарагіну. O-зв'язане глікозилювання стосується приєднання одного з цукрів N-ацетилгалактозаміну, галактози або ксилози до гідроксіамінокислоти, найбільше часто до серину або треоніну, хоча також можна використовувати 5-гідроксипролін або 5-гідроксилізин. Розпізнавані послідовності для ферментативного приєднання вуглеводної групи до пептидних послідовностей з боковим ланцюгом аспарагіну являють собою аспарагін-X-серин і аспарагін-X-треонін, де X являє собою будь-яку амінокислоту, за винятком проліну. Таким чином, наявність кожної з цих пептидних послідовностей у поліпептиді формує потенційну ділянку глікозилювання.

Патерн глікозилювання можна змінювати, наприклад, видаленням однієї або декількох ділянок(ок) глікозилювання, що знаходиться в поліпептиді, і/або додаванням однієї або декількох ділянок глікозилювання, що відсутні в поліпептиді. Додавання ділянок глікозилювання до Fc-ділянки антитіла людини проти IL-23p19 зручно проводити за допомогою зміни амінокислотної послідовності, щоб вона містила одну або декілька з описаних вище трипептидних послідовностей (для ділянки N-глікозилювання). Ілюстративний варіант по глікозилюванню має амінокислотну заміну залишку Asn 297 важкого ланцюга. Зміну також можна проводити додаванням одного або декількох залишків серину або треоніну до послідовності вихідного поліпептиду (для ділянок O-глікозилювання), або його заміною. Крім того, заміна Asn 297 на Ala може привести до видалення однієї з ділянок глікозилювання.

У певних варіантах здійснення антитіло людини проти IL-23p19 за даним винаходом експресують у клітинах, що експресують бета-(1,4)-N-ацетилглюкозамінілтрансферазу III (Gn III), щоб Gn III приєднувала GlcNAc до антитіла людини проти IL-23p19. Способи продукції антитіл у такий спосіб представлені в WO/9954342, WO/03011878, патентній заявці 20030003097A1 і в

5 Umana et al., *Nature Biotechnology*, 17:176-180, Feb. 1999.

Скринінг антитіл у відношенні специфічного зв'язування з подібними білками або фрагментами зручно проводити з використанням бібліотек пептидного дисплея. Цей спосіб включає скринінг великих колекцій пептидів у відношенні окремих членів, що мають необхідну функцію або структуру. Скринінг антитіл у бібліотеках пептидного дисплея добре відомий у

10 даній галузі. Довжина відтворених пептидних послідовностей може становити від 3 до 5000 або більше амінокислот, часто довжина складає 5-100 амінокислот, і часто довжина складає приблизно від 8 до 25 амінокислот. На додаток до способів одержання пептидних бібліотек прямим хімічним синтезом описано декілька способів рекомбінантних ДНК. Один тип включає відтворення пептидної послідовності на поверхні бактеріофага або клітини. Кожен бактеріофаг

15 або клітина містить нуклеотидну послідовність, що кодує конкретну пептидну послідовність, що підлягає відтворенню. Такі способи описані в патентних заявках PCT No. 91/17271, 91/18980, 91/19818 і 93/08278.

Інші системи для одержання бібліотек пептидів мають ознаки як хімічного синтезу, так і рекомбінантних способів *in vitro*. Див., публікації патентних заявок PCT No. 92/05258, 92/14843 і

20 96/19256. Див. також патенти США No. 5658754 і 5643768. Бібліотеки пептидного дисплея, вектори і набори для скринінгу комерційно доступні в таких постачальників, як Invitrogen (Carlsbad, CA), і Cambridge antibody Technologies (Cambridgeshire, UK). Див., наприклад, патенти США No. 4704692, 4939666, 4946778, 5260203, 5455030, 5518889, 5534621, 5656730, 5763733, 5767260, 5856456, видані Enzon; 5223409, 5403484, 5571698, 5837500, видані Dyax, 5427908, 5580717, видані Affymax; 5885793, виданий Cambridge antibody Technologies; 5750373, виданий Genentech, 5618920, 5595898, 5576195, 5698435, 5693493, 5698417, видані Хота, Colligan, вище; Ausubel, вище, або Sambrook, вище.

Також антитіла за даним винаходом можна одержувати з використанням щонайменше однієї нуклеїнової кислоти, що кодує антитіло проти IL-23p19, для створення трансгенних тварин або ссавців, таких як кози, корови, коні, вівці, кролики і т.п., що продукують такі антитіла в їхньому молоці. Таких тварин можна створювати з використанням відомих способів. Див., наприклад, але не обмежуючи ними, патенти США No. 5827690; 5849992; 4873316; 5849992; 5994616; 5565362; 5304489 і т.п., усі з яких включені в даний документ як посилання в повному

35 Антитіла за даним винаходом, крім того, можна одержувати з використанням щонайменше однієї нуклеїнової кислоти, що кодує антитіло проти IL-23p19, для одержання трансгенних рослин і культивованих клітин рослин (наприклад, але не обмежуючись ними, тютюну і маїсу), що продукують такі антитіла, визначені ділянками або варіанти у відділах рослин або у клітинах, що культивуються з них. Як необмежувальний приклад, трансгенні листки тютюну, що експресують рекомбінантні білки, успішно використовували для одержання великих кількостей рекомбінантних білків, наприклад, з використанням індукцйбельного промотору. Див., наприклад, Cramer et al., *Curr. Top. Microbol. Immunol.* 240:95-118 (1999) і посилання, наведені в ній. Також трансгенний маїс використовували для експресії на комерційних рівнях продукції білків ссавців з біологічною активністю, еквівалентних білкам, що одержують в інших рекомбінантних системах

40 або очищають із природних джерел. Див., наприклад, Hood et al., *Adv. Exp. Med. Biol.* 464:127-147 (1999) і посилання, наведені в ній. Антитіла, у тому числі фрагменти антитіл, такі як однокланцєгові антитіла (scFv), також продукували у великих кількостях з насіння трансгенних рослин, у тому числі з насіння рослин і з бульб картоплі. Див., наприклад, Conrad et al., *Plant Mol. Biol.* 38:101-109 (1998) і посилання, наведені в ній. Таким чином, антитіла за даним

50 винаходом також можна одержувати з використанням трансгенних рослин, відповідно до відомих способів. Див. також, наприклад, Fischer et al., *Biotechnol. Appl. Biochem.* 30:99-108 (Oct., 1999), Ma et al., *Trends Biotechnol.* 13:522-7 (1995); Ma et al., *Plant Physiol.* 109:341-6 (1995); Whitelam et al., *Biochem. Soc. Trans.* 22:940-944 (1994); і посилання, наведені в них.

Антитіла за даним винаходом можуть зв'язувати IL-23p19 людини з афінністю (K_D), що знаходиться в широкому діапазоні. У переважному варіанті здійснення щонайменше одне mAb людини за даним винаходом необов'язково може зв'язувати IL-23p19 людини з високою афінністю. Наприклад, mAb людини або інше mAb може зв'язувати IL-23p19 людини з K_D , що дорівнює або менше, ніж приблизно 10^{-7} М, такою як, але не обмежуючи ними, $0,1-9,9$ (або будь-який діапазон або значення усередині цього діапазону) $\times 10^{-7}$, 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} , 10^{-12} ,

60 10^{-13} , 10^{-14} 10^{-15} або будь-який діапазон чи значення усередині цього діапазону, як визначають

за допомогою поверхневого плазмонного резонансу або способу Kіnexа, як застосовують фахівці в даній галузі. В одному варіанті здійснення, антитіла за даним винаходом зв'язують IL-23p19 людини з K_D між приблизно 4 і приблизно 4400 пМ.

Афінність або авідність антитіла стосовно антигену можна визначати експериментально з використанням будь-якого придатного способу. (Див., наприклад, Berzofsky, et al, "Antibody-Antigen Interactions", у Fundamental Immunology, Paul, W.E., Ed., Raven Press: New York, NY (1984); Kuby, Janis Immunology, W.H. Freeman and Company: New York, NY (1992); і способи, описані в них). Вимірювана афінність конкретної взаємодії антитіло-антиген може варіювати при вимірюванні в різних умовах (наприклад, концентрація солі, pH). Таким чином, вимірювання афінності й інших параметрів зв'язування антигену (наприклад, K_D , K_{on} , K_{off}) переважно проводять у стандартних розчинах антитіла й антигену і стандартному буфері, такому як буфер, описаний у даному документі.

Конкурентні аналізи можна проводити з антитілом за даним винаходом з метою визначення білків, антитіл та інших антагоністів, що конкурують за зв'язування IL-23p19 з антитілом за даним винаходом і/або мають спільну ділянку епітопу. Ці аналізи, як добре відомо фахівцям у даній галузі, оцінюють конкуренцію між антагоністами або лігандами за обмежену кількість ділянок зв'язування на білку, наприклад, p19. Білок і/або антитіло іммобілізують або переводять у нерозчинну форму до або після конкуренції і зразок, зв'язаний із субодиницею p19 відокремлюють від незв'язаного зразка, наприклад, відстоюванням (де білок/антитіло були попередньо переведені в нерозчинну форму) або центрифугуванням (де білок/антитіло осаджували після конкурентної реакції). Також конкурентне зв'язування можна визначати за наявністю зміни функції за допомогою зв'язування чи відсутності зв'язування антитіла з білком, наприклад, за наявністю інгібування або посилення ферментативної активності, наприклад, мітки. Можна використовувати ELISA й інші функціональні способи аналізу, як добре відомо в даній галузі.

Певні варіанти здійснення антитіл проти IL-23p19 за даним винаходом мають послідовності, представлені в таблицях послідовностей, нижче. Наприклад, антитіло проти IL-23p19 за даним винаходом має послідовності одного з CDR1 легкого ланцюга SEQ ID NO:46-51; послідовності одного з CDR2 легкого ланцюга SEQ ID NO:52-57; послідовності одного з CDR3 легкого ланцюга SEQ ID NO:58-79; послідовності одного з CDR1 важкого ланцюга SEQ ID NO:1-6; послідовності одного з CDR2 важкого ланцюга SEQ ID NO:7-39 і 146; і/або послідовності одного з CDR3 важкого ланцюга SEQ ID NO:40-45.

Молекули нуклеїнової кислоти

З використанням представленої в даному документі інформації, наприклад, послідовностей нуклеотидів, що кодують щонайменше 70-100 % суміжних амінокислот щонайменше однієї з варіабельних ділянок легкого ланцюга антитіл за даним винаходом (наприклад, SEQ ID NO:136-138 і 142-144) і щонайменше однієї з варіабельних ділянок важкого ланцюга антитіл за даним винаходом (наприклад, SEQ ID NO:133-135 і 139-141), їхніх певних фрагментів, або варіантів консенсусних послідовностей, або депонованого вектора, що містить щонайменше одну з цих послідовностей, можна одержувати молекулу нуклеїнової кислоти за даним винаходом, що кодує щонайменше одне антитіло проти IL-23p19 з використанням способів, описаних у даному документі або відомих у даній галузі.

Молекули нуклеїнових кислот за даним винаходом можуть знаходитися у формі РНК, такий як мРНК, гРНК, тРНК або будь-яка інша форма, або у формі ДНК, включаючи, але не обмежуючи ними, кДНК і геномну ДНК, одержуваних клонуванням або синтетичним способом продукції, або будь-яким їхнім сполученням. ДНК може являти собою триланцюгову, дволанцюгову або одноланцюгову ДНК або будь-яке їхнє сполучення. Будь-яка ділянка щонайменше одного ланцюга ДНК або РНК може являти собою кодуючий ланцюг, також відомий як смисловий ланцюг, або він може являти собою некодуєчий ланцюг, що також називається антисмисловим ланцюгом.

Виділені молекули нуклеїнових кислот за даним винаходом можуть включати молекули нуклеїнових кислот, що містять відкриту рамку зчитування (ORF), необов'язково з одним або декількома інтронами, наприклад, але не обмежуючи ними, щонайменше для однієї визначеної ділянки щонайменше одного CDR, такого як CDR1, CDR2 і/або CDR3 щонайменше одного легкого ланцюга (наприклад, SEQ ID NO:46-51, 52-57 або 58-79) або щонайменше одного важкого ланцюга (наприклад, SEQ ID NO:1-6, 7-39 чи 40-45); молекули нуклеїнових кислот, що містять кодуючу послідовність для антитіла проти IL-23p19 або варіабельної ділянки (наприклад, варіабельних ділянок легкого ланцюга SEQ ID NO:82-85, 93-98, 100, 102, 113-116 і 128-132 і варіабельних ділянок важкого ланцюга SEQ ID NO:80, 81, 86-92, 99, 101, 103-112, 117-127 і 147); і молекули нуклеїнових кислот, що містять нуклеотидну послідовність, по суті,

відрізняється від нуклеотидних послідовностей, описаних вище, але яка, проте, внаслідок виродженості генетичного коду, кодує щонайменше одне антитіло проти IL-23p19, як описано в даному документі і/або відомо в даній галузі. Безумовно, генетичний код добре відомий у даній галузі. Таким чином, одержання вироджених варіантів нуклеїнових кислот, що кодують специфічні антитіла проти IL-23p19 за даним винаходом, є звичайною задачею для фахівця в даній галузі. Див., наприклад, Ausubel, et al., вище, і такі варіанти нуклеїнових кислот належать до даного винаходу.

Як зазначено в даному документі, молекули нуклеїнових кислот за даним винаходом, що містять нуклеїнову кислоту, що кодує антитіло проти IL-23p19, можуть включати, але не обмежуватися ними, молекули нуклеїнових кислот, що кодують амінокислотну послідовність фрагмента антитіла окремо; кодуючу послідовність для цілого антитіла або його ділянки; кодуючу послідовність для антитіла, фрагмента або ділянки, а також додаткові послідовності, такі як кодуюча послідовність щонайменше для одного сигнального лідерного або злитого пептиду з наявністю чи відсутністю вищезгаданих додаткових кодуючих послідовностей, таких як щонайменше один інтрон, разом з додатковими некодуючими послідовностями, включаючи, але не обмежуючи ними, некодуючі 5'- і 3'-послідовності, такі як транскрибовані нетрансльовані послідовності, що беруть участь у транскрипції, процесингу мРНК, включаючи сигнали сплайсингу і поліаденілювання (наприклад, зв'язування рибосом і стабілізація мРНК); додаткову кодуючу послідовність, що кодує додаткові амінокислоти, такі як амінокислоти, що забезпечують додаткову функціональність. Таким чином, послідовність, що кодує антитіло, може бути злитою з маркерною послідовністю, що кодує пептид, що полегшує очищення злитого антитіла, що містить фрагмент або ділянку антитіла.

Полінуклеотиди, що селективно гібридизуються з полінуклеотидом, описаним в даному документі

Даний винахід стосується виділених нуклеїнових кислот, що гібридизуються в селективних умовах гібридизації з полінуклеотидом, описаним в даному документі. Таким чином, полінуклеотиди цього варіанта здійснення можна використовувати для виділення, виявлення і/або кількісного визначення нуклеїнових кислот, що містять такі полінуклеотиди. Наприклад, полінуклеотиди за даним винаходом можна використовувати для виявлення, виділення або ампліфікації неповних або повнорозмірних клонів у депонованій бібліотеці. У деяких варіантах здійснення, полінуклеотиди являють собою геномні послідовності або послідовності кДНК, виділені з бібліотеки нуклеїнових кислот людини або ссавців, або в іншому випадку комплементарні їм.

Переважно, бібліотека кДНК містить щонайменше 80 % повнорозмірних послідовностей, переважно щонайменше 85 % або 90 % повнорозмірних послідовностей, і, більш переважно, щонайменше 95 % повнорозмірних послідовностей. Бібліотеки кДНК можуть бути уніфікованими для підвищення репрезентації рідких послідовностей. Для послідовностей, що мають знижену ідентичність послідовностей щодо комплементарних послідовностей, як правило, але не винятково, використовують умови гібридизації низької або помірної суворості. Умови помірної або високої суворості необов'язково можна використовувати для послідовностей з більш високою ідентичністю. Умови низької суворості уможливають селективну гібридизацію послідовностей, що мають приблизно 70 % ідентичність послідовностей, і їх можна використовувати для виявлення ортологічних або паралогічних послідовностей.

Необов'язково, полінуклеотиди за даним винаходом кодують щонайменше частину антитіла, що кодується полінуклеотидами, описаними в даному документі. Полінуклеотиди за даним винаходом включають послідовності нуклеїнових кислот, які можна використовувати для селективної гібридизації з полінуклеотидом, що кодує антитіло за даним винаходом. Див., наприклад, Ausubel, вище; Colligan, вище, усі з яких включені в даний опис як посилання в повному обсязі.

Конструювання нуклеїнових кислот

Виділені нуклеїнові кислоти за даним винаходом можна одержувати з використанням (а) рекомбінантних способів, (b) способів синтезу, (c) способів очищення і/або (d) їхніх поєднань, як добре відомо в даній галузі.

Нуклеїнові кислоти для зручності можуть містити послідовності, на додаток до полінуклеотиду за даним винаходом. Наприклад, для спрощення виділення полінуклеотиду в нуклеїнову кислоту можна вбудовувати полілінкер, що містить один або декілька ділянок для рестрикції ендонуклеазами. Також для спрощення виділення трансльованого полінуклеотиду за даним винаходом можна вбудовувати трансльовані послідовності. Наприклад, гексагістидинова маркерна послідовність забезпечує зручний спосіб очищення білків за даним винаходом. Нуклеїнова кислота за даним винаходом, за винятком кодуючої послідовності, необов'язково

являє собою вектор, адаптер або лінкер для клонування і/або експресії полінуклеотиду за даним винаходом.

До таких клонуючих і/або експресуючих послідовностей можна додавати додаткові послідовності для оптимізації їхнього функціонування у відношенні клонування і/або експресії, для спрощення виділення полінуклеотиду, або для підвищення вбудовування полінуклеотиду в клітину. Застосування векторів для клонування, експресуючих векторів, адаптерів і лінкерів добре відоме в даній галузі. (Див., наприклад, Ausubel, вище; або Sambrook, вище).

Рекомбінантні способи конструювання нуклеїнових кислот

Композиції виділених нуклеїнових кислот за даним винаходом, таких як РНК, кДНК, геномна ДНК або будь-яке їхнє поєднання, можна одержувати з біологічних джерел з використанням будь-якої кількості способів клонування, відомих фахівцям у даній галузі. У деяких варіантах здійснення, для виявлення необхідної послідовності в бібліотеці кДНК або геномній ДНК, використовують олігонуклеотидні зонди, що у суворих умовах селективно гібридизуються з полінуклеотидами за даним винаходом. Виділення РНК і конструювання бібліотек кДНК і геномних бібліотек добре відоме середнім фахівцям у даній галузі. (Див., наприклад, Ausubel, вище; або Sambrook, вище)

Способи скринінгу і виділення нуклеїнових кислот

Скринінг бібліотеки кДНК або геномної бібліотеки можна проводити з використанням зонда на основі послідовності полінуклеотиду за даним винаходом, такої як послідовності, описані в даному документі. Зонди можна використовувати для гібридизації з послідовностями геномної ДНК або кДНК із метою виділення гомологічних генів у тому самому або в різних організмах. Фахівці в даній галузі розуміють, що для аналізу можна використовувати різні ступені строгості гібридизації; і строгими можуть бути або гібридизація, або середовище. У міру того, як умови гібридизації стають більш строгими, для того, щоб відбулося формування дуплекса, ступінь комплементарності між зондом і мішенню повинна підвищуватися. Ступінь строгості можна контролювати за допомогою одного або декількох з температури, іонної сили, рН і наявності розчинника, що частково денатурує, такого як формамід. Наприклад, строгість гібридизації зручно змінювати за допомогою зміни полярності розчину речовини, що реагує, наприклад, за допомогою зміни концентрації формаміду в діапазоні від 0 % до 50 %. Ступінь комплементарності (ідентичності послідовностей), необхідна для зв'язування, що піддається детекції, варіює у відповідності зі суворістю середовища для гібридизації і/або середовища для промивання. Оптимально, ступінь комплементарності складає 100 %, або 70-100 %, або будь-який діапазон чи значення усередині цього діапазону. Однак варто розуміти, що невеликі відхилення в послідовностях зондів і праймерів можна компенсувати зниженням суворості середовища для гібридизації і/або промивання.

Способи ампліфікації РНК або ДНК добре відомі в даній галузі і їх можна використовувати згідно з даним винаходом без зайвого експериментування, виходячи з вказівок і рекомендацій, представлених у даному документі.

Відомі способи ампліфікації ДНК або РНК включають, але не обмежуються ними, полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) і пов'язані з нею процеси ампліфікації (див., наприклад, патенти США No. 4683195, 4683202, 4800159, 4965188, видані Mullis, et al; 4795699 і 4921794, видані Tabor, et al; 5142033, виданий Innis; 5122464, виданий Wilson, et al.; 5091310, виданий Innis; 5066584, виданий Gyllensten, et al; 4889818, виданий Gelfand, et al; 4994370, виданий Silver, et al; 4766067, виданий Biswas; 4656134, виданий Ringold) і опосередковану РНК ампліфікацію, у якій використовують антисмислову РНК до послідовності-мішені як матрицю для синтезу дволанцюгової ДНК (патент США No. 5130238, виданий Malek, et al, з торговою назвою NASBA), повний зміст усіх з цих посилань включений в даний опис як посилання. (Див., наприклад, Ausubel, вище; або Sambrook, вище).

Наприклад, технологію полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) можна використовувати для ампліфікації послідовностей полінуклеотидів за даним винаходом і зв'язаних з ними генів безпосередньо з бібліотек геномної ДНК або кДНК. ПЛР і інші способи ампліфікації in vitro також можуть бути придатні, наприклад, для клонування послідовностей нуклеїнових кислот, що кодують білки, що підлягають експресії, для одержання нуклеїнових кислот для застосування як зондів з метою детекції наявності необхідної мРНК у зразках, для секвенування нуклеїнових кислот або для інших цілей. Приклади способів, достатніх для вказівки фахівцям у даній галузі способів ампліфікації in vitro можна знайти в Berger, вище, Sambrook, вище і Ausubel, вище, а також Mullis, et al., у патенті США No. 4683202 (1987); і Innis, et al., PCR Protocols A Guide to Methods and Applications, Eds., Academic Press Inc., San Diego, CA (1990). Комерційно доступні набори для ампліфікації геномної ДНК за допомогою ПЛР відомі в даній галузі. Див., наприклад,

Advantage-GC Genomic PCR Kit (Clontech). Крім того, для підвищення виходу довгих продуктів ПЛР можна використовувати, наприклад, білок гена 32 T4 (Boehringer Mannheim).

Синтетичні способи конструювання нуклеїнових кислот

Виділені нуклеїнові кислоти за даним винаходом також можна одержувати прямим хімічним синтезом за допомогою відомих способів (див., наприклад, Ausubel, et al., вище). Хімічний синтез, як правило, приводить до одержання одноланцюгового олігонуклеотиду, що може бути перетворений у дволанцюгову ДНК за допомогою гібридизації з комплементарною послідовністю або за допомогою полімеризації за допомогою ДНК-полімерази з використанням одного ланцюга як матриці. Фахівець у даній галузі зрозуміє, що, незважаючи на те, що хімічний синтез ДНК може обмежуватися послідовностями приблизно з 100 або більше основ, більш довгі послідовності можна одержувати за допомогою лігування більш коротких послідовностей.

Рекомбінантні експресуючі касети

Даний винахід, крім того, стосується рекомбінантних експресуючих касет, що містять нуклеїнову кислоту за даним винаходом. Послідовність нуклеїнової кислоти за даним винаходом, наприклад, послідовність кДНК або геномну послідовність, що кодує антитіло за даним винаходом, можна використовувати для конструювання рекомбінантної експресуючої касети, яку можна вводити щонайменше в одну необхідну клітину-хазяїна. Рекомбінантна експресуюча касета, як правило, містить полінуклеотид за даним винаходом, функціонально зв'язаний з регуляторними послідовностями ініціації транскрипції, що регулюють трансляцію полінуклеотиду в призначеній для цього клітині-хазяїні. Для регуляції експресії нуклеїнових кислот за даним винаходом можна використовувати як гетерологічні, так і негетерологічні (тобто, ендogenous) промотори.

У деяких варіантах здійснення виділені нуклеїнові кислоти, що служать як промотор, енхансер або інші елементи, можна вбудовувати у відповідне положення (вище, нижче або в інтроні) негетерологічної форми полінуклеотиду за даним винаходом таким чином, щоб активувати або пригнічувати експресію полінуклеотиду за даним винаходом. Наприклад, ендogenous промотори можна змінювати *in vivo* або *in vitro* за допомогою внесення мутацій, делецій і/або замінів.

Вектори і клітини-хазяїни

Також даний винахід стосується векторів, що включають виділені молекули нуклеїнових кислот за даним винаходом, клітин-хазяїнів з рекомбінантними векторами, що отримані способами генетичної інженерії, і продукції щонайменше одного антитіла проти IL-23p19 за допомогою рекомбінантних способів, що добре відомі в даній галузі. Див., наприклад, Sambrook, et al., вище; Ausubel, et al., вище, усі з яких включені в даний опис як посилання в повному обсязі.

Полінуклеотиди необов'язково можна зв'язувати з вектором, що містить селективний маркер, для розмноження в хазяїні. Як правило, плазмідний вектор вводять у преципітаті, такому як преципітат з фосфатом кальцію, чи в комплексі з зарядженим ліпідом. Якщо вектор являє собою вірус, він може бути упакований *in vitro* з використанням відповідної клітинної лінії, що упаковує, а потім трансдукований у клітини-хазяїни.

Вставка ДНК повинна бути функціонально зв'язана з придатним промотором. Експресуючі конструкції, крім того, містять ділянки ініціації, термінації транскрипції і, у транскрибованій області, ділянка зв'язування рибосоми для трансляції. Кодуюча частина зрілих транскриптів, що експресуються конструкціями, переважно включає кодон ініціації трансляції на початку і термінуючий кодон (наприклад, UAA, UGA або UAG), розташований відповідним чином на кінці мРНК, що підлягає трансляції, при цьому UAA і UAG є кращими для експресії в клітинах ссавців або у еукаріотичних клітинах.

Експресуючі вектори переважно, але необов'язково, включають щонайменше один селективний маркер. Такі маркери включають, але не обмежуються ними, наприклад, гени стійкості до метотрексату (MTX), дигідрофолатредуктази (DHFR, патенти США No. 4399216; 4634665; 4656134; 4956288; 5149636; 5179017), ампіциліну, неоміцину (G418), мікофенолової кислоти або глутамінсинтетази (GS, патенти США No. 5122464; 5770359; 5827739) для культури еукаріотичних клітин, і гени стійкості до тетрацикліну або ампіциліну для культивування в *E. coli* і інших бактеріях або прокаріотичних організмах (наведені вище патенти включені в даний опис як посилання в повному обсязі). Придатні культуральні середовища й умови культивування для описаних вище клітин-хазяїнів відомі в даній галузі. Придатні вектори будуть цілком очевидні фахівцю в даній галузі. Введення векторної конструкції в клітину-хазяїна можна проводити за допомогою трансфекції за допомогою фосфату кальцію, опосередкованої DEAE-декстраном трансфекції, опосередкованої катіонними ліпідами трансфекції, електропорації, трансдукції,

інфікування або інших відомих способів. Такі способи описані в даній галузі, як, наприклад, Sambrook, вище, розділи 1-4 і 16-18; Ausubel, вище, розділи 1, 9, 13, 15, 16.

Щонайменше одне антитіло за даним винаходом можна експресувати у модифікованій формі, такий як злитий білок, і воно може включати не тільки секреторні сигнали, але також і додаткові гетерологічні функціональні ділянки. Наприклад, для підвищення стабільності і стійкості в клітині-хазяїні в процесі очищення або в процесі наступної обробки і збереження до N-кінця антитіла можна додавати ділянку з додаткових амінокислот, зокрема, із заряджених амінокислот. Також для спрощення очищення в антитіло за даним винаходом можна вбудовувати пептидні групи. Такі ділянки можна видаляти перед остаточним одержанням антитіла або щонайменше одного його фрагмента. Такі способи описані в багатьох стандартних лабораторних посібниках, таких як Sambrook, вище, розділи 17.29-17.42 і 18.1-18.74; Ausubel, вище, розділи 16, 17 і 18.

Фахівці в даній галузі знають безліч експресуючих систем, доступних для експресії нуклеїнової кислоти, що кодує білок за даним винаходом. Альтернативно нуклеїнові кислоти за даним винаходом можна експресувати у клітині-хазяїні за допомогою запуску експресії (за допомогою маніпулювання) у клітині-хазяїні, що містить ендегенну ДНК, що кодує антитіло за даним винаходом. Такі способи добре відомі в даній галузі, наприклад, як описано в патентах США No. 5580734, 5641670, 5733746 і 5733761, включених у даний опис як посилання в повному обсязі.

Ілюстративними прикладами культур клітин, придатних для продукції антитіл, їхніх визначених ділянок або варіантів, є клітини ссавців. Системи клітин ссавців часто знаходяться у вигляді моношарів клітин, хоча також використовують суспензії клітин ссавців або біореактори з клітинами ссавців. У даній галузі розроблений ряд придатних ліній клітин-хазяїнів, здатних експресувати незмінні глікозилізовані білки, і вони включають клітинні лінії COS-1 (наприклад, ATCC CRL 1650), COS-7 (наприклад, ATCC CRL-1651), HEK293, BHK21 (наприклад, ATCC CRL-10), CHO (наприклад, ATCC CRL 1610) і BSC-1 (наприклад, ATCC CRL-26), клітини Cos-7, клітини CHO, клітини пер G2, P3 × 63Ag8.653, SP2/0-Ag14, клітини 293, клітини HeLa і подібні до них, що вільно доступні, наприклад, у American Type Culture Collection, Manassas, Va (www.atcc.org). Кращі клітини-хазяїни включають клітини лімфоїдного походження, такі як клітини мієломи і лімфоми. Особливо переважні клітини-хазяїни являють собою клітини P3 × 63Ag8.653 (реєстраційний номер ATCC CRL-1580) і клітини SP2/0-Ag14 (реєстраційний номер ATCC CRL-1851). В особливо переважному варіанті здійснення, рекомбінантна клітина являє собою клітину P3 × 63Ab8.653 або клітину SP2/0-Ag14.

Експресуючі вектори для цих клітин можуть включати одну або декілька з наступних послідовностей для контролю експресії, таких як, але не обмежуючи ними, оріджин реплікації; промотор (наприклад, пізній чи ранній промотори SV40, промотор CMV (патенти США No. 5168062; 5385839), промотор tk HSV, промотор pgk (фосфогліцераткінази), промотор EF-1-альфа (патент США No. 5266491), щонайменше один промотор імуноглобуліну людини); енхансер і/або інформаційні ділянки для процесингу, такі як ділянки зв'язування рибосом, ділянки сплайсингу РНК, ділянки поліаденілювання (наприклад, ділянка приєднання полі-А великого Т-Ag SV40) і послідовності термінаторів транскрипції. Див., наприклад, Ausubel et al., вище; Sambrook, et al., вище. Інші клітини, придатні для продукції нуклеїнових кислот або білків за даним винаходом відомі і/або є доступними, наприклад, у American Type Culture Collection Catalogue of Cell Lines and Hybridomas (www.atcc.org) або в інших відомих чи комерційних джерелах.

Якщо використовують еукаріотичні клітини-хазяїни, то, як правило, у вектор вбудовують послідовності поліаденілювання або термінації транскрипції. Прикладом послідовності термінатора є послідовність поліаденілювання з гена бичачого гормону росту. Також у вектор можуть бути включені послідовності для правильного сплайсингу транскрипта. Прикладом послідовності для сплайсингу є інтрон VP1 з SV40 (Sprague, et al., J. Virol. 45:773-781 (1983)). Крім того, у вектор можуть бути включені послідовності генів для контролю реплікації в клітині-хазяїні, як відомо в даній галузі.

Очищення антитіла

Антитіло проти IL-23p19 можна виділяти з рекомбінантних клітинних культур і очищати добре відомими способами, включаючи, але не обмежуючи ними, очищення за допомогою білка А, осадження сульфатом амонію або етанолом, екстракцію кислотою, аніонну або катіонообмінну хроматографію, хроматографію з фосфоцелюлозою, хроматографію гідрофобної взаємодії, афінну хроматографію, хроматографію з гідроксилапатитом і хроматографію з лектином. Також для очищення можна використовувати вискоефективну рідинну хроматографію ("ВЕРХ"). Див., наприклад, Colligan, Current Protocols in Immunology, or

Current Protocols in Protein Science, John Wiley & Sons, NY, NY, (1997-2001), наприклад, глави 1, 4, 6, 8, 9, 10, усі з яких включені в даний опис як посилання в повному обсязі.

Антитіла за даним винаходом включають природні очищені продукти, продукти процесів хімічного синтезу і продукти, одержувані рекомбінантними способами з еукаріотичного хазяїна, включаючи, наприклад, дріжджі, вищу рослину, клітини комах або ссавців. В залежності від хазяїна, використовуваного в способі рекомбінантної продукції, антитіло за даним винаходом може бути глікозильованим або може бути неглікозильованим, при цьому глікозильоване антитіло є переважним. Такі способи описані в безлічі стандартних лабораторних посібниках, таких як Sambrook, вище, розділи 17.37-17.42; Ausubel, вище, розділи 10, 12, 13, 16, 18 і 20, Colligan, Protein Science, вище, розділи 12-14, усі з яких включені в даний опис як посилання в повному обсязі.

Антитіла проти IL-23p19

Антитіло проти IL-23p19 згідно з даним винаходом включає будь-який білок або пептид, що містить молекулу, що містить щонайменше частину молекули імуноглобуліну, таку як, але не обмежуючи ними, щонайменше одну ділянку, що зв'язує ліганд (LBP), таку як, але не обмежуючи ними, ділянку, що визначає комплементарність (CDR), важкого або легкого ланцюга або його ділянку, що зв'язує ліганд, варіабельну ділянку важкого або легкого ланцюга, каркасна область (наприклад, FR1, FR2, FR3, FR4 або їхній фрагмент, що крім того, необов'язково містять щонайменше одну заміну, вставку або делецію), константну ділянку важкого або легкого ланцюга, (наприклад, що містить щонайменше один CH1, шарнірна область 1, шарнірна область 2, шарнірна область 3, шарнірна область 4, CH2, або CH3 або їхній фрагмент, крім того, що необов'язково містять щонайменше одну заміну, вставку або делецію), або будь-яку їхню частину, що може бути вбудована в антитіло за даним винаходом. Антитіло за даним винаходом може включати антитіло будь-якого ссавця, або може бути отримане з будь-якого ссавця, такого як, але не обмежуючи ними, людина, миша, кролик, щур, гризун, примат або будь-яке їхнє поєднання, і т.п.

Виділені антитіла за даним винаходом містять амінокислотні послідовності антитіл, описаних у даному документі, що кодуються будь-яким придатним полінуклеотидом, або будь-яке виділене або отримане антитіло. Переважно, антитіло людини або антигензв'язувальний фрагмент зв'язує IL-23p19 людини і, таким чином, частково або значно нейтралізує щонайменше один вид біологічної активності білка. Антитіло або його певна ділянка або варіант, що частково або значно нейтралізує щонайменше один вид біологічної активності щонайменше одного білка або фрагмента IL-23, може зв'язувати білок або фрагмент і, таким чином, інгібувати активність, опосередковану зв'язуванням IL-23 з рецептором для IL-23 або іншими залежними від IL-23 чи опосередковуваними IL-23 механізмами. Як використовують у даному документі, термін "нейтралізуюче антитіло" стосується антитіла, що може інгібувати залежну від IL-23 активність приблизно на 20-120 %, переважно щонайменше приблизно на 10, 20, 30, 40, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100 % або більше, в залежності від способу аналізу. Здатність антитіла проти IL-23p19 інгібувати залежну від IL-23 активність переважно оцінюють за допомогою щонайменше одного придатного способу аналізу білка IL-23 або рецептора для IL-23, як описано в даній заявці і/або як відомо в даній галузі. Антитіло людини за даним винаходом може являти собою антитіло будь-якого класу (IgG, IgA, IgM, IgE, IgD і т.д.) або ізотипу і може містити легкий ланцюг каппа або лямбда. В одному варіанті здійснення антитіло людини містить важкий ланцюг або певний фрагмент IgG, наприклад, щонайменше одного з ізотипів IgG1, IgG2, IgG3 або IgG4 (наприклад, $\gamma 1$, $\gamma 2$, $\gamma 3$, $\gamma 4$). Антитіла цього типу можна одержувати з використанням трансгенної миші або іншого трансгенного ссавця, що не є людиною, що містить трансгени щонайменше одного легкого ланцюга людини (наприклад, IgG, IgA і IgM), як описано в даному документі і/або як відомо в даній галузі. В іншому варіанті здійснення антитіло людини проти IL-23p19 людини містить важкий ланцюг IgG1 і легкий ланцюг IgG1.

Щонайменше одне антитіло за даним винаходом зв'язує щонайменше один визначений епітоп, специфічний щонайменше для одного білка IL-23p19, його субодиниці, фрагмента, ділянки або будь-якого їхнього поєднання. Щонайменше один епітоп може містити щонайменше одну ділянку для зв'язування антитіла, що містить щонайменше одну ділянку білка, при цьому епітоп переважно складається щонайменше з однієї позаклітинної, розчинної, гідрофільної, зовнішньої або цитоплазматичної ділянки білка. Щонайменше один певний епітоп може містити будь-яке поєднання щонайменше з однієї амінокислотної послідовності щонайменше з від 1-3 амінокислот до цілої визначеної ділянки сусідніх амінокислот з амінокислот 93-105 SEQ ID NO:145 (які містять початкову сигнальну послідовність з 19 амінокислотних залишків для

субодиниці білка p19), наприклад, амінокислотні залишки 93, 93-94, 93-95, 93-96, 97-99, 100-102 SEQ ID NO:145 і т.д, які включають будь-які ділянки і сполучення цих послідовностей.

Як правило, антитіло людини або антигензв'язувальний фрагмент за даним винаходом містить антигензв'язувальну ділянку, що містить щонайменше одну ділянку (CDR1, CDR2 і CDR3), що визначає комплементарність, або варіант щонайменше однієї варіабельної ділянки важкого ланцюга і щонайменше однієї ділянки людини (CDR1, CDR2 і CDR3), що визначає комплементарність, або варіант щонайменше однієї варіабельної ділянки легкого ланцюга. Необов'язково, послідовності CDR можуть бути отримані з послідовностей ембріонального типу людини або вони можуть мати близьку подібність з послідовностями ембріонального типу. Наприклад, можна використовувати CDR із синтетичної бібліотеки, отриманої з природних мишачих CDR. Як необмежувальний приклад, антитіло або антигензв'язувальна ділянка або варіант можуть містити щонайменше один з CDR3 важких ланцюгів, наприклад, вибраних з SEQ ID NO:46-51, 52-57 або 58-79. У конкретному варіанті здійснення антитіло або антигензв'язувальний фрагмент може мати антигензв'язувальну ділянку, що містить щонайменше частину щонайменше одного CDR важкого ланцюга (тобто, CDR1, CDR2 і/або CDR3), що має амінокислотну послідовність відповідних CDR (тобто CDR1, CDR2 і/або CDR3) (наприклад, CDR, описаних у даному документі). В іншому конкретному варіанті здійснення антитіло або антигензв'язувальна ділянка або варіант може мати антигензв'язувальну ділянку, що містить щонайменше частину щонайменше одного CDR легкого ланцюга (тобто, CDR1, CDR2 і/або CDR3) (наприклад, CDR, описаних у даному документі).

У переважному варіанті здійснення, три CDR важкі ланцюги і три CDR легкі ланцюги антитіла або його антигензв'язувального фрагмента можна одержувати хімічним зв'язуванням разом різних ділянок (наприклад, CDR, каркасної області) антитіла з використанням загальноприйнятих способів, одержанням і експресією (однієї або декількох) молекул нуклеїнової кислоти, що кодують антитіло з використанням загальноприйнятих способів технології рекомбінантних ДНК або з використанням будь-якого іншого придатного способу.

Антитіло проти IL-23p19 може містити щонайменше одну варіабельну ділянку важкого або легкого ланцюга, що має визначену амінокислотну послідовність. Наприклад, у кращому варіанті здійснення, Антитіло проти IL-23p19 містить щонайменше одну із щонайменше однієї варіабельної ділянки важкого ланцюга, необов'язково вибраного з SEQ ID NO:80, 81, 86-92, 99, 101, 103-112, 117-127 і 147 і/або щонайменше однієї варіабельної ділянки легкого ланцюга, необов'язково вибраного з SEQ ID NO:82-85, 93-98, 100, 102, 113-116 і 128-132. Антитіла, що зв'язуються з IL-23p19 людини і які містять визначену варіабельну ділянку важкого або легкого ланцюга можна одержувати з використанням придатних способів. Антитіло, визначену ділянку або варіант можна експресувати з використанням кодувальної нуклеїнової кислоти або її ділянки в придатній клітині-хазяїні.

Коди амінокислот

Амінокислоти, що входять до складу антитіл проти IL-23p19 за даним винаходом, часто наводять у скороченому вигляді. Позначення амінокислот можуть бути представлені за допомогою позначення амінокислоти за допомогою її однобуквенного коду, її трибуквенного коду, назви або кодону(ів) із трьох нуклеотидів, як добре зрозуміло в даній галузі (див. Alberts, B., et al., *Molecular Biology of The Cell*, Third Ed., Garland Publishing, Inc., New York, 1994). Антитіло проти IL-23p19 за даним винаходом може включати одну або декілька амінокислотних замінів, делецій або вставок або внаслідок природних мутацій, або внаслідок впливу людини, як описано в даному описі. Амінокислоти в антитілі проти IL-23p19 за даним винаходом, що необхідні для функціонування, можна виявляти відомими в даній галузі способами, такими як сайт-направлений мутагенез або скануючий аланіном мутагенез (наприклад, Ausubel, вище, розділи 8, 15; Cunningham and Wells, *Science* 244:1081-1085 (1989)). В останньому способі в кожен залишок молекули вносять одиничні мутації із заміною на аланін. Потім отримані молекули тестують на біологічну активність, таку як, але не обмежуючи цим, щонайменше один вид активності, що нейтралізує IL-23. Ділянки, що важливі для зв'язування антитіла, також можна виявляти за допомогою структурного аналізу, такого як кристалізація, ядерний магнітний резонанс або фотоафінне мічення (Smith, et al., *J. Mol. Biol.* 224:899-904 (1992) і de Vos, et al., *Science* 255:306-312 (1992)).

Антитіла проти IL-23p19 за даним винаходом можуть включати, але не обмежуватися ними, щонайменше одну ділянку, послідовність або сполучення, вибрані з від 5 до всіх сусідніх амінокислот варіабельної ділянки послідовностей SEQ ID NO:82-85, 93-98, 100, 102, 113-116 і 128-132 і SEQ ID NO:80, 81, 86-92, 99, 101, 103-112, 117-127 і 147.

Необмежувальні варіанти, що можуть підсилювати або підтримувати щонайменше один з перерахованих видів активності, включають, але не обмежуються ними, кожний з зазначених

вище поліпептидів, що далі містять щонайменше одну мутацію, що відповідає щонайменше одній заміні в залишках, що варіюють серед описаних амінокислотних послідовностей варіантів.

Антитіло проти IL-23p19 далі може необов'язково містити поліпептид з амінокислотою послідовністю, що відрізняється від послідовностей, описаних у даному описі (наприклад, з однією або декількома консервативними замінами в послідовностях, представлених у даному описі). Також, більш конкретно, даний винахід включає варіанти амінокислотної послідовності варіабельної ділянки легкого ланцюга SEQ ID NO:82-85, 93-98, 100, 102, 113-116 і 128-132 або амінокислотної послідовності варіабельної ділянки SEQ ID NO:80, 81, 86-92, 99, 101, 103-112, 117-127 і 147.

Як зрозуміють фахівці, даний винахід стосується щонайменше одного біологічно активного антитіла за даним винаходом. Біологічно активні антитіла мають специфічну активність щонайменше 20 %, 30 % або 40 %, і, переважно, щонайменше 50 %, 60 % або 70 %, і, найбільш переважно, щонайменше 80 %, 90 % або 95 %-1000 % або більше відносно активності нативного (несинтетичного), ендогенного або подібного і відомого антитіла. Способи аналізу і кількісного визначення показників ферментативної активності і субстратної специфічності добре відомі фахівцям у даній галузі.

В іншому аспекті цей винахід стосується антитіл людини й антигензв'язувальних фрагментів, як описано в даному документі, що модифіковані за допомогою ковалентного приєднання органічної групи. Така модифікація може приводити до одержання антитіла або антигензв'язувального фрагмента з поліпшеними фармакокінетичними властивостями (наприклад, підвищеним періодом напіврозпаду в сироватці *in vivo*). Органічна група може являти собою лінійну або розгалужену гідрофільну полімерну групу, групу жирної кислоти або групу складного ефіру жирної кислоти. У конкретних варіантах здійснення гідрофільна полімерна група може мати молекулярну масу, що складає від приблизно 800 до приблизно 120000 Дальтон і може являти собою поліалкангліколь (наприклад, поліетиленгліколь (PEG), поліпропіленгліколь (PPG)), вуглеводний полімер, полімер з амінокислот або полівінілпіролідон, і група жирної кислоти або складного ефіру жирної кислоти може містити від приблизно восьми до приблизно сорока атомів вуглецю.

Модифіковані антитіла й антигензв'язувальні фрагменти за даним винаходом можуть містити одну або декілька органічних груп, що ковалентно зв'язані, прямо або опосередковано, з антитілом. Кожна органічна група, що зв'язана з антитілом або антигензв'язувальним фрагментом за даним винаходом, може незалежно являти собою гідрофільну полімерну групу, групу жирної кислоти або групу складного ефіру жирної кислоти. Як використовують у даному документі, термін "жирна кислота" включає монокарбонові кислоти і дикарбонові кислоти. "Гідрофільна полімерна група" як використовуваний в даному документі термін стосується органічного полімеру, що є більш розчинним у воді, ніж в октані. Наприклад, полілізін більш розчинний у воді, ніж в октані. Таким чином, антитіло, модифіковане за допомогою ковалентного приєднання полілізину, стосується цього винаходу. Гідрофільні полімери, придатні для модифікації антитіл за даним винаходом можуть бути лінійними або розгалуженими, і включають, наприклад, поліалкангліколи (наприклад, PEG, монометоксиполіетиленгліколь (mPEG), PPG і т.п.), вуглеводи (наприклад, декстран, целюлозу, олігосахариди, полісахариди і т.п.), полімери гідрофільних амінокислот (наприклад, полілізін, поліаргінін, поліаспарат і т.п.), оксиди поліалканів (наприклад, оксид поліетилену, оксид поліпропілену і т.п.) і полівінілпіролідон. Переважно, гідрофільний полімер, що модифікує антитіло за даним винаходом, має молекулярну масу від приблизно 800 до приблизно 150000 Дальтон як окремий молекулярний елемент. Наприклад, можна використовувати PEG₅₀₀₀ і PEG₂₀₀₀₀; де підрядковий знак являє собою середню молекулярну масу полімеру в дальтонах. Гідрофільна полімерна група може бути заміщена від однієї до шести алкільними групами, групами жирних кислот або групами складних ефірів жирних кислот. Гідрофільні полімери, що заміщені жирною кислотою або групою складного ефіру жирної кислоти, можна одержувати, використовувачи придатні способи. Наприклад, полімер, що містить аміногрупу, можна приєднувати до карбоксилату жирної кислоти або складного ефіру жирної кислоти, і активований карбоксилат (наприклад, активований за допомогою N, N-карбонілдіімідазолу) на жирній кислоті або складному ефірі жирної кислоти можна приєднувати до гідроксильної групи на полімері.

Жирні кислоти і складні ефіри жирних кислот, придатні для модифікації антитіл за даним винаходом можуть бути насиченими або можуть містити один або декілька ненасичених елементів. Жирні кислоти, що придатні для модифікації антитіл за даним винаходом, включають, наприклад, н-додеканоат (C₁₂, лаурат), н-тетрадеканоат (C₁₄, міридат), н-октадеканоат (C₁₈, стеарат), н-ейкозаноат (C₂₀, арахідат), н-докозаноат (C₂₂, бегенат), н-триаконтаноат (C₃₀), н-тетракоктаноат (C₄₀), цис-Δ⁹-октадеканоат (C₁₈, олеат), повністю цис-

Δ5,8,11,14-ейкозатетраеноат (C20, арахідонат), октандіову кислоту, тетрадекандіову кислоту, октадекандіову кислоту, докозандіову кислоту і т.п. Придатні складні ефіри жирних кислот включають моноефіри дикарбонових кислот, що містять лінійну або розгалужену групу нижчого алкілу. Група нижчого алкілу може містити від одного до приблизно дванадцяти, переважно, від

5 одного до приблизно шести атомів вуглецю.

Модифіковані антитіла людини й антигензв'язувальні фрагменти можна одержувати з використанням придатних способів, таких як реакція з однією або декількома модифікуючими речовинами. "Модифікуюча речовина", як термін, що використовується в даному документі, стосується придатної органічної групи (наприклад, групи гідрофільного полімеру, жирної

10 кислоти, складного ефіру жирної кислоти), що містить активуючу групу. "Активуюча група" являє собою хімічну групу або функціональну групу, що у відповідних умовах може реагувати з другою хімічною групою, утворюючи, таким чином, ковалентний зв'язок між модифікуючою речовиною і другою хімічною групою. Наприклад, групи, що реагують з амінами, включають електрофільні групи, такі як тозилат, мезилат, гало (хлор, бром, фтор, йод), складні ефіри N-гідроксисукциніміду (NHS), і т.п. Активуючі групи, що можуть реагувати з тіолами, включають,

15 наприклад, малеїнімід, йодацетил, акрилоліль, піридилдисульфід, тіол 5-тіол-2-нітробензойної кислоти (TNB-тіол) і т.п. Альдегідну функціональну групу можна приєднувати до молекул, що містять амін або гідрозид, і азидна група може реагувати з тривалентною фосфорною групою з утворенням зв'язків фосфорамідату або фосфоріміду. Придатні способи вбудовування активуючих груп у молекули відомі в даній галузі (див. наприклад, Hermanson, G.T., Bioconjugate Techniques, Academic Press: San Diego, CA (1996)). Активуюча група може бути прямо зв'язана з органічною групою (наприклад, із групою гідрофільного полімеру, жирної кислоти, складного ефіру жирної кислоти), або через лінкерну групу, наприклад, двовалентну групу C₁-C₁₂, де один або декілька атомів вуглецю можуть бути заміщені гетероатомом, таким як кисень, азот або сірка. Придатні лінкерні групи включають, наприклад, тетраетиленгліколь, -(CH₂)₃-, -NH-(CH₂)₆-NH-, -(CH₂)₂-NH- і -CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-NH-. Модифікуючі речовини, що містять лінкерну групу можна одержувати, наприклад, за допомогою проведення реакції моно-Вос-алкілдіаміну (наприклад, моно-Вос-етилендіамін, моно-Вос-діаміногексан) з жирною кислотою в присутності 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (EDC) з утворенням амідного зв'язку

20 між вільним аміном і карбоксилатом жирної кислоти. Захисну групу Вос можна видаляти з продукту за допомогою обробки трифтороцтовою кислотою (TFA), що робить доступним первинний амін, який можна приєднувати до іншого карбоксилату, як описано, або який можна піддавати реакції з малеїновим ангідридом, і отриманий продукт піддавати циклізації з одержанням активованого малеїмідо-похідного жирної кислоти. (Див., наприклад, Thompson, et al, WO 92/16221, повний опис якої включено в даному описі як посилання).

Модифіковані антитіла за даним винаходом можна одержувати за допомогою проведення реакції антитіла людини або антигензв'язувального фрагмента з модифікуючою речовиною. Наприклад, органічні групи можна приєднувати до антитіла не специфічним у відношенні ділянки способом з використанням модифікуючої речовини, що реагує з аміном, наприклад,

40 складного ефіру NHS і PEG. Модифіковані антитіла людини або антигензв'язувальні фрагменти також можна одержувати відновленням дисульфідних зв'язків (наприклад, дисульфідних зв'язків між ланцюгами) антитіла або антигензв'язувального фрагмента. Відновлене антитіло або антигензв'язувальний фрагмент потім можна піддавати реакції з модифікуючою речовиною, що реагує з тіолом, з одержанням модифікованого антитіла за даним винаходом. Модифіковані антитіла людини й антигензв'язувальні фрагменти, що містять органічну групу, що зв'язана з визначеними ділянками антитіла за даним винаходом, можна одержувати з використанням придатних способів, таких як зворотний протеоліз (Fisch et al, Bioconjugate Chem., 3:147-153 (1992); Werlen et al, Bioconjugate Chem., 5:411-417 (1994); Kumaran et al, Protein Set 6(10):2233-2241 (1997); Itoh et al, Bioorg. Chem., 24(1): 59-68 (1996); Capellas et al, Biotechnol Bioeng., 56(4):456-463 (1997)), і способів, описаних у Hermanson, G.T., Bioconjugate Techniques, Academic Press: San Diego, CA (1996).

Композиції антиідіотипічних антитіл до антитіл проти IL-23p19

На додаток до моноклональних антитіл проти IL-23p19, даний винахід також стосується антиідіотипічного (анти-Id) антитіла, специфічного до таких антитіл за даним винаходом. Анти-Id-антитіло являє собою антитіло, що розпізнає певні детермінанти, як правило, асоційовані з антигензв'язувальною ділянкою іншого антитіла. Анти-Id можна одержувати за допомогою імунізації тварини того ж виду і генетичного типу (наприклад, лінії миші), як джерело Id-антитіла, антитілом або CDR ділянкою, що містить його. В імунізованій тварині відбувається розпізнавання і відповідь на ідіотипічні детермінанти імунізуючого антитіла і продукція анти-Id

антитіла. Анти-Id антитіло також можна використовувати як "імуноген" для індукування імунної відповіді в іншій тварини, що продукує так зване анти-анти-Id антитіло.

Також даний винахід стосується щонайменше однієї композиції антитіл проти IL-23p19, що містить у ній щонайменше одне, щонайменше два, щонайменше три, щонайменше чотири, щонайменше п'ять, щонайменше шість або більше антитіл проти IL-23p19, як описано в даному документі і/або як відомо в даній галузі, що надані в композиції, суміші або формі, що не зустрічається в природі. Такі композиції включають композиції, що не зустрічаються в природі, що містять щонайменше один або два повнорозмірних варіанти, варіанти з C- і/або N-кінцевою делецією, домену або фрагменту, або визначених варіанти амінокислотної послідовності антитіла проти IL-23p19, вибраної з групи, яка складається з 70-100 % сусідніх амінокислот SEQ ID NO:1-132, 146 і 147 або їхніх певних фрагментів, доменів або варіантів. Переважні композиції антитіл проти IL-23p19 включають щонайменше одну або дві повнорозмірні ділянки, фрагменти, домени або варіанти ділянок, що містять щонайменше одну CDR або LBP, послідовності антитіла проти IL-23p19, описаного в даному документі, наприклад, 70-100 % SEQ ID NO:1-132, 146 і 147, або їхніх визначених фрагментів, доменів або варіантів. Наступні переважні композиції містять, наприклад, 40-99 % щонайменше одного з 70-100 % з SEQ ID NO:1-132, 146 і 147, і т.д., або їхні певні фрагменти, домени чи варіанти. Такі процентні вмісти композиції являють собою процентні вмісти по масі, об'єму, концентрації, молярності або молярності, як рідкі або сухі розчини, суміші, суспензії, емульсії, частинки, порошок або колоїдні речовини, як відомо в даній галузі або як описано в даному документі.

Композиції антитіл, що містять додаткові терапевтично активні інгредієнти

Композиції антитіла за даним винаходом, крім того, необов'язково можуть містити ефективну кількість щонайменше однієї сполуки або білка, вибраного щонайменше з одного протиінфекційного лікарського засобу, лікарського засобу для серцево-судинної (CV) системи, лікарського засобу для центральної нервової системи (ЦНС), лікарського засобу для автономної нервової системи (ANS), лікарського засобу для дихальних шляхів, лікарського засобу для шлунково-кишкового (GI) тракту, гормонального лікарського засобу, лікарського засобу для рідинного або електролітного балансу, гематологічного лікарського засобу, протипухлинного засобу, імуномодуючого лікарського засобу, лікарського засобу для очей, вух і носа, лікарського засобу для місцевого застосування, дієтологічного лікарського засобу або подібних до них. Такі лікарські засоби добре відомі в даній галузі, включаючи сполуки, показання, дозування і введення для кожного представленого в даному описі лікарського засобу (див., наприклад, Nursing 2001 Handbook of Drugs, 21st edition, Springhouse Corp., Springhouse, PA, 2001; Health Professional's Drug Guide 2001, ed., Shannon, Wilson, Stang, Prentice-Hall, Inc, Upper Saddle River, NJ; Pharmacotherapy Handbook, Wells et al., ed., Appleton & Lange, Stamford, CT, усі з яких включені в даний опис як посилання в повному обсязі).

Протиінфекційний лікарський засіб може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з амєбіцидів або щонайменше одного з протипротозойних засобів, протигельмінтних засобів, протигрибкових засобів, протималарійних, протитуберкульозних засобів або щонайменше одного з протилепрозних засобів, аміноглікозидів, пеніцилінів, цефалоспоринов, тетрациклінів, сульфонамідів, фторхінолонів, противірусних засобів, макролідних протиінфекційних засобів і інших протиінфекційних засобів. CV лікарський засіб може являти собою щонайменше один лікарський засіб, вибраний з інотропних засобів, антиаритмічних засобів, антиангінальних засобів, антигіпертензивних засобів, антиліпідемічних засобів і інших серцево-судинних лікарських засобів. Лікарський засіб для ЦНС може являти собою щонайменше один лікарський засіб, вибраний з ненаркотичних анальгетиків, або щонайменше один лікарський засіб, вибраний з жарознижувальних засобів, нестероїдних протизапальних лікарських засобів, наркотичного або щонайменше одного з опіїдних анальгетиків, седативних гіпнотичних засобів, протисудомних препаратів, антидепресантів, седативних лікарських засобів, антипсихотичних лікарських засобів, стимуляторів центральної нервової системи, протипаркінсонічних засобів та інших лікарських засобів для центральної нервової системи. Лікарський засіб для ANS може являти собою щонайменше один лікарський засіб, вибраний з холінергічних засобів (парасимпатоміметиків), антихолінергічних засобів, адренергічних засобів (симпатоміметиків), адренергічних блокаторів (симпатолітиків), релаксантів скелетної мускулатури і нервово-м'язових блокаторів. Лікарський засіб для дихальних шляхів може являти собою щонайменше один лікарський засіб, вибраний з антигістамінів, бронходилататорів, відхаркувальних засобів або щонайменше одного з засобів від кашлю й інших лікарських засобів для дихальної системи. Лікарський засіб для GI тракту може являти собою щонайменше один лікарський засіб, вибраний з антацидів або щонайменше одного з адсорбентів, або щонайменше одного з засобів, що усувають метеоризм, травних ферментів, або щонайменше одного з засобів, що

розчиняють жовчні камені, засобів проти діареї, проносних засобів, протиблювотних засобів і лікарських засобів проти виразки. Гормональний лікарський засіб може являти собою щонайменше один лікарський засіб, вибраний з кортикостероїдів, андрогенів, або щонайменше одного анаболічного стероїду, естрогену або щонайменше одного прогестину, гонадотропіну, протидіабетичного лікарського засобу або щонайменше одного з глюкагону, гормону щитовидної залози, антагоніста гормону щитовидної залози, гормону гіпофіза, і лікарського засобу, подібного до гормону парашитовидної залози. Лікарський засіб для рідинного й електролітного балансу може являти собою щонайменше один лікарський засіб, вибраний з діуретиків, електролітів або щонайменше одного розчину, що заміщає, підкислювального або щонайменше одного підлужувального засобу. Гематологічний лікарський засіб може являти собою щонайменше один лікарський засіб, вибраний з засобів, що підвищують кількість гемоглобіну в крові, антикоагулянтів, похідних крові, і тромболітичних ферментів. Засоби проти злоякісної пухлини можуть являти собою щонайменше один засіб, вибраний з алкілюючих лікарських засобів, антиметаболітів, антибіотиків проти злоякісної пухлини, засобів проти злоякісної пухлини, що змінюють гормональний баланс, і інших засобів проти злоякісної пухлини. Імуномодуючий лікарський засіб може являти собою щонайменше один лікарський засіб, вибраний з імунодепресантів, вакцин або щонайменше одного токсоїду, антитоксину або щонайменше одного антивеніну, імунної сироватки і модифікаторів біологічної відповіді. Лікарський засіб для очей, вух і носа може являти собою щонайменше один лікарський засіб, вибраний з офтальмічних протиінфекційних засобів, офтальмічних протизапальних засобів, міотиків, мідріатиків, офтальмічних судинозвужувальних засобів, інших лікарських засобів для очей, вух і носа. Місцевий лікарський засіб може являти собою щонайменше один лікарський засіб, вибраний із протиінфекційних засобів, скабіцидів або щонайменше одного педикуліциду або місцевого кортикостероїду. Дієтологічний лікарський засіб може являти собою щонайменше один лікарський засіб, вибраний з вітамінів, мінералів або калорійних засобів. Див., наприклад, зміст Nursing 2001 Drug Handbook, вище.

Щонайменше один амевіцидний або протипротозойний засіб може являти собою щонайменше один лікарський засіб, вибраний з атоваквону, хлороквіну гідрохлориду, хлороквіну фосфату, метронідазолу, метронідазолу гідрохлориду і пентамідину ізетіонату. Щонайменше один протигельмінтний засіб може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з мебендазолу, пірантелу памоату і тіабендазолу. Щонайменше один протигрибковий засіб може являти собою щонайменше засіб, вибраний з амфотерицину В, холестерил-сульфатного комплексу амфотерицину В, ліпідного комплексу амфотерицину В, ліпосомального амфотерицину В, флуконазолу, флуцитозину, мікророзмірного гризеофульвіну, ультрамікророзмірного гризеофульвіну, ітраконазолу, кетоконазолу, ністатину і тербінафіну гідрохлориду. Щонайменше один протималярійний засіб може являти собою щонайменше один засіб, вибраний із хлороквіну гідрохлориду, хлороквіну фосфату, доксицикліну, гідроксихлороквіну сульфату, мефлорквіну гідрохлориду, примаквіну фосфату, піриметаміну і піриметаміну із сульфадоксином. Щонайменше один протитуберкульозний або протилепрозний засіб може являти собою щонайменше один засіб, вибраний із клофазиміну, циклосерину, дапзону, етамбутолу гідрохлориду, ізоніазиду, піразинаміду, рифабутину, рифампіну, рифапентину і стрептоміцину сульфату. Щонайменше один аміноглікозид може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з амікацину сульфату, гентаміцину сульфату, неоміцину сульфату, стрептоміцину сульфату і тобраміцину сульфату. Щонайменше один пеніцилін може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з амоксицилін/клавуланату калію, амоксициліну тригідрату, ампіциліну, ампіциліну натрію, ампіциліну тригідрату, ампіцилін натрію/сульбактаму натрію, флоксациліну натрію, диклоксациліну натрію, мезлоциліну натрію, нафциліну натрію, оксациліну натрію, пеніциліну G бензатину, пеніциліну G калію, пеніциліну G прокаїну, пеніциліну G натрію, пеніциліну V калію, піперациліну натрію, піперацилін натрію/тазобактаму натрію, тикарциліну динатрію і тикарцилін динатрію/клавуланату калію. Щонайменше один цефалоспорин може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з цефаклору, цефадроксилу, цефазоліну натрію, цефдиніру, цефепіму гідрохлориду, цефіксиму, цефметазолу натрію, цефоніциду натрію, цефоперазону натрію, цефотаксиму натрію, цефотетану динатрію, цефокситину натрію, цефподоксиму проксетилу, цефпрозилу, цефтазидиму, цефтибутену, цефтизоксиму натрію, цефтріаксону натрію, цефуроксиму аксетилу, цефуроксиму натрію, цефалексину гідрохлориду, цефалексину моногідрату, цефрадину і лораксифу. Щонайменше один тетрациклін може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з демеклоцикліну гідрохлориду, доксицикліну кальцію, доксицикліну гіклату, доксицикліну гідрохлориду, доксицикліну моногідрату, міноцикліну гідрохлориду і тетрацикліну гідрохлориду. Щонайменше один сульфонамід може являти собою щонайменше

один засіб, вибраний з ко-тримоксазолу, сульфадіазину, сульфаметоксазолу, сульфізоксазолу й ацетилсульфізоксазолу. Щонайменше один фторхінолон може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з алатрофлоксацину мезилату, ципрофлоксацину, еноксацину, левофлоксацину, ломефлоксацину гідрохлориду, налідиксової кислоти, норфлоксацину, офлоксацину, спарфлоксацину і тровафлоксацину мезилату. Щонайменше один фторхінолон може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з алатрофлоксацину мезилату, ципрофлоксацину, еноксацину, левофлоксацину, ломефлоксацину гідрохлориду, налідиксової кислоти, норфлоксацину, офлоксацину, спарфлоксацину і тровафлоксацину мезилату.

Щонайменше один противірусний засіб може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з абакавіру сульфату, ацикловіру натрію, амантадину гідрохлориду, ампренавіру, цидофовіру, делавірдину мезилату, диданозину, ефавіренца, фамцикловіру, фомівірсена натрію, фоскарнету натрію, ганцикловіру, індинавіру сульфату, ламівудину, ламівудин/зидовудину, нельфінавіру мезилату, невірапіну, озельтамівіру фосфату, рибавіріну, римантидину гідрохлориду, ритонавіру, саквінавіру, саквінавіру мезилату, ставудину, валацикловіру гідрохлориду, зальцитабіну, занамівіру, і зидовудину. Щонайменше один макролідний протиінфекційний засіб може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з азитроміцину, кларитроміцину, диритроміцину, основи еритроміцину, еритроміцину естолату, еритроміцину етилсукцинату, еритроміцину лактобіонату і еритроміцину стеарату. Щонайменше один інший протизапальний засіб може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з азтреонаму, бацитрацину, хлорамфеніколу натрію сукцинату, кліндаміцину гідрохлориду, кліндаміцину пальмітату гідрохлориду, кліндаміцину фосфату, іміпенему і циластатину натрію, меропенему, макрокристалів нітрофурантоїну, мікрокристалів нітрофурантоїну, квінупристин/дальфопристину, спектиноміцину гідрохлориду, триметоприму і ванкомицину гідрохлориду. (Див., наприклад, pp. 24-214 Nursing 2001 Drug Handbook).

Щонайменше один інотропний засіб може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з амринону лактату, дигоксину і мілринону лактату. Щонайменше один протиаритмічний засіб може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з аденозину, аміодарону гідрохлориду, атропіну сульфату, бретиліуму тозилату, дилтіазему гідрохлориду, дизопірамідну фосфату, есмололу гідрохлориду, флєціаніду ацетату, ібутиліду фумарату, лідокаїну гідрохлориду, мексилетину гідрохлориду, морицизину гідрохлориду, фенітоїну, фенітоїну натрію, прокаїнамідну гідрохлориду, пропафенону гідрохлориду, пропранололу гідрохлориду, квінідину бісульфату, квінідину глюконату, квінідину полігалактоуронату, квінідину сульфату, соталолу, токаїніду гідрохлориду і верапамілу гідрохлориду. Щонайменше один антиангінальний засіб може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з амлодипідину безилату, амілу нітриту, бепридилу гідрохлориду, дилтіазему гідрохлориду, ізосорбіту динітрату, ізосорбіту мононітрату, надололу, нікардипіну гідрохлориду, ніфедипіну, нітрогліцерину, пропранололу гідрохлориду, верапамілу і верапамілу гідрохлориду. Щонайменше один антигіпертензивний засіб може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з ацебутололу гідрохлориду, амлодипіну безилату, атенололу, беназеприлу гідрохлориду, бетоксалолу гідрохлориду, бізопрололу фумарату, кандесартану цилексетилу, каптоприлу, картеололу гідрохлориду, карведилолу, клонідину, клонідину гідрохлориду, діазоксиду, дилтіазему гідрохлориду, доксазозину мезилату, еналаприлату, еналаприлу малеату, епросартану мезилату, фелодипіну, фенолдопаму мезилату, фосиноприлу натрію, гуанабенца ацетату, гуанадрелу сульфату, гуанфацину гідрохлориду, гідралазину гідрохлориду, ірбесартану, ізрадипіну, лабеталолу гідрохлориду, лізиноприлу, лозартану калію, метилдопи, метилдопатгідрохлориду, метопрололу сукцинату, метопрололу тартрату, міноксидилу, моексиприлу гідрохлориду, надололу, нікардипіну гідрохлориду, ніфедипіну, нізолдипіну, нітропрусиду натрію, пентбутололу сульфату, периндоприлу ербуміну, фентоламіну мезилату, піндололу, празосину гідрохлориду, пропранололу гідрохлориду, квінаприлу гідрохлориду, раміприлу, телмісартану, теразозину гідрохлориду, тимололу малеату, трандолаприлу, валсартану і верапамілу гідрохлориду. Щонайменше один антиліпідемічний засіб може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з аторвастатину кальцію, церивастатину натрію, холестираміну, колестиполу гідрохлориду, фенофібрату (мікронізованого), флувастатину натрію, гемфіброзилу, ловастатину, ніацину, правастатину натрію і симвастатину. Щонайменше один інший CV лікарський засіб може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з абциксимабу, алпростадилу, арбутаміну гідрохлориду, цилостазолу, клопідогрелу бісульфату, дипіридамолу, ептіфібатиду, мідодрину гідрохлориду, пентоксифіліну, тиклопідину гідрохлориду і тирофібану гідрохлориду. (Див., наприклад, pp. 215-336 Nursing 2001 Drug Handbook).

Щонайменше один ненаркотичний анальгетик або жарознижувальний засіб може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з ацетамінофену, аспіріну, холіну магнію трисаліцилату, дифлунізалу і магнію саліцилату. Щонайменше один нестероїдний протизапальний лікарський засіб може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з

5 цефекоксибу, диклофенаку калію, диклофенаку натрію, етодолака, фенпрофену кальцію, флубіпрофену, ібупрофену, індометацину, індометацину натрію тригідрату, кетопрофену, каторолаку трометаміну, набуметону, напроксену, напроксену натрію, оксапрозину, піроксикаму, рофекоксибу і суліндаку. Щонайменше один наркотичний або опіоїдний анальгетик може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з альфентанілу гідрохлориду, бупренорфіну

10 гідрохлориду, буторфанолу тартрату, кодеїну фосфату, кодеїну сульфату, фентанілу цитрату, трансдермальної системи фентанілу, фентанілу для введення через слизову оболонку, гідроморфону гідрохлориду, меперидину гідрохлориду, метадону гідрохлориду, морфіну гідрохлориду, морфіну сульфату, морфіну тартрату, нальбуфіну гідрохлориду, оксикодону гідрохлориду, оксикодону пектинату, оксиморфону гідрохлориду, пентазоцину гідрохлориду,

15 пентазоцину гідрохлориду і налоксону гідрохлориду, пентазоцину лактату, пропоксифену гідрохлориду, пропоксифену напсилату, реміфентанілу гідрохлориду, суфентанілу цитрату і трамадолу гідрохлориду. Щонайменше один седативний гіпнотичний засіб може являти собою щонайменше один засіб, вибраний із хлоралгідрату, естазоламу, флуразепаму гідрохлориду, пентобарбіталу, пентобарбіталу натрію, фенобарбіталу натрію, секобарбіталу натрію,

20 темазепаму, триазоламу, залеплону і золпідему тартрату. Щонайменше один протисудомний засіб може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з ацетазоламідну натрію, карбамазепіну, клонезепаму, клоразепату дикалію, діазепаму, дивалпрекса натрію, етосуксміду, фосфенітоїну натрію, габапентину, ламотригіну, сульфату магнію, фенобарбіталу, фенобарбіталу натрію, фенітоїну, фенітоїну натрію, фенітоїну натрію (тривалої дії), примідону,

25 тіагабіну гідрохлориду, топірамату, вальпроату натрію і вальпроєвої кислоти. Щонайменше один антидепресант може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з амітриптиліну гідрохлориду, амітриптиліну памоату, амоксапіну, бупропіону гідрохлориду, циталопраму гідроброміду, клопіраміну гідрохлориду, дезіпраміну гідрохлориду, доксепіну гідрохлориду, флуоксетину гідрохлориду, іміпраміну гідрохлориду, іміпраміну памоату, міртазапіну, нефадозону гідрохлориду, нортриптиліну гідрохлориду, пароксетину гідрохлориду, фенелзину сульфату, сертраліну гідрохлориду, транілципроміну сульфату, триміпраміну малеату і венлафаксину гідрохлориду. Щонайменше один седативний лікарський засіб може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з альпразоламу, буспірону гідрохлориду, хлордіазепоксиду, хлордіазепоксиду гідрохлориду, клоразепату дикалію, діазепаму, доксепіну

35 гідрохлориду, гідроксизину ембонату, гідроксизину гідрохлориду, гідроксизину памоату, лоразепаму, мефробамата, мідазоламу гідрохлориду й оксазепаму. Щонайменше один антипсихотичний лікарський засіб може являти собою щонайменше один засіб, вибраний із хлорпромазину гідрохлориду, клозапіну, флуфеназину деканоату, флуфеназину енантату, флуфеназину гідрохлориду, галоперидолу, галоперидолу деканоату, галоперидолу лактату, локсапіну гідрохлориду, локсапіну сукцинату, мезоридазину безилату, молідону гідрохлориду,

40 оланзапіну, перфеназину, пімозиду, прохлорперазину, кветіапіну фумарату, рисперидону, тіоридазину гідрохлориду, тіотиксену, тіотиксену гідрохлориду і трифлуоперазину гідрохлориду. Щонайменше один стимулятор центральної нервової системи може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з амфетаміну сульфату, кофеїну, декстроамфетаміну сульфату, доксапраму гідрохлориду, метамфетаміну гідрохлориду, метилфенідату гідрохлориду, модафінілу, пемоліну і фентерміну гідрохлориду. Щонайменше один протипаркінсонічний засіб може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з амантадину гідрохлориду, бензтропіну мезилату, біперидену гідрохлориду, біперидену лактату, бромкриптину мезилату, карбідопалаводопи, ентакапону, леводопи, перголідну мезилату, праміпексолу дигідрохлориду, ропініролу

50 гідрохлориду, селегіліну гідрохлориду, толкапону і тригексилфенідилу гідрохлориду. Щонайменше один інший засіб для центральної нервової системи може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з бупропіону гідрохлориду, донепезилу гідрохлориду, дроперидолу, флувоксаміну малеату, карбонату літію, цитрату літію, наратриптану гідрохлориду, нікотину полакрилекса, трансдермальної системи нікотину, пропофолу, ризатриптану бензоату, сибутаміну гідрохлориду моногідрату, суматриптану сукцинату, такрину гідрохлориду і золмітриптану. (Див., наприклад, pp. 337-530 °F Nursing 2001 Drug Handbook).

55 Щонайменше один холінергічний засіб (наприклад, парасимпатоміметик) може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з бетанехолу хлориду, едрофонію хлориду, неостигміну броміду, неостигміну метилсульфату, фізостигміну саліцилату і піридостигміну броміду. Щонайменше один антихолінергічний засіб може являти собою щонайменше один

60

засіб, вибраний з атропіну сульфату, дициломіну гідрохлориду, глікопіролату, хіосціаміну, хіосціаміну сульфату, пропентеліну броміду, скополаміну, скополаміну бутилброміду і скополаміну гідроброміду. Щонайменше один адренергічний засіб (симпатоміметик) може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з добутаміну гідрохлориду, дофаміну гідрохлориду, метарамінолу бітартрату, норадреналіну бітартрату, фенілефрину гідрохлориду, псевдоефедрину гідрохлориду і псевдоефедрину сульфату. Щонайменше один адренергічний блокатор (симпатолітик) може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з дигідроерготаміну мезилату, ерготаміну тартрату, метисергіду малеату і пропранололу гідрохлориду. Щонайменше один релаксant скелетної мускулатури може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з баклофену, карисопродолу, хлорзоксазону, циклобензаприну гідрохлориду, дантролену натрію, метокарбамолу і тизанідину гідрохлориду. Щонайменше один нервово-м'язовий блокатор може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з атракурію безилату, цисатракурію безилату, доксакурію хлориду, мівакурію хлориду, панкуронію броміду, піпекуронію броміду, рапакуронію броміду, рокуронію броміду, сукцинілу хлориду, турбокурарину хлориду і венокуронію броміду. (Див., наприклад, pp. 531-84 Nursing 2001 Drug Handbook).

Щонайменше один антигістамінний засіб може являти собою щонайменше один засіб, вибраний із бромфеніраміну малеату, цетиразину гідрохлориду, хлорфеніраміну малеату, клемастину фумарату, ципрогептадину гідрохлориду, дифенгідраміну гідрохлориду, фексофенадину гідрохлориду, лоратидину, прометазину гідрохлориду, прометазину теоклату і трипролідину гідрохлориду. Щонайменше один бронходилататор може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з альбутеролу, альбутеролу сульфату, амінофіліну, атропіну сульфату, ефедрину сульфату, адреналіну, адреналіну бітартрату, адреналіну гідрохлориду, іпратропіуму броміду, ізопротеренолу, ізопротеренолу гідрохлориду, ізопротеренолу сульфату, левальбутеролу гідрохлориду, метапротеренолу сульфату, окситрифіліну, піребутеролу ацетату, сальметеролу ксинафоату, тербуталіну сульфату і теофіліну. Щонайменше один відхаркувальний засіб або засіб проти кашлю може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з бензонатату, кодеїну фосфату, кодеїну сульфату, дектраметорафану гідроброміду, дифенгідраміну гідрохлориду, гуайфенезину і гідроморфону гідрохлориду. Щонайменше один інший лікарський засіб для дихальних шляхів може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з ацетилцистеїну, беклометазону дипропіонату, берактанту, будезоніду, кальфактанту, кромоліну натрію, дорнази альфа, епопростенолу натрію, флунізоліду, флуказону пропіонату, монтелукасту натрію, недокромілу натрію, палівізумабу, триамцинолону ацетоніду, зафірлукасту і зилеутону. (Див., наприклад, pp. 585-642 Nursing 2001 Drug Handbook).

Щонайменше один антацид, адсорбент або засіб, що усуває метеоризм, може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з карбонату алюмінію, гідроксиду алюмінію, карбонату кальцію, магалдрату, гідроксиду магнію, оксиду магнію, симетикону і бікарбонату натрію. Щонайменше один травний фермент або засіб, що розчиняє жовчні камені, може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з панкреатину, панкреліпази й урсодіолу. Щонайменше один засіб проти діареї може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з аттапулгіту, субсаліцилату вісмуту, кальцію полікарбофілу, дифеноксилату гідрохлориду й атропіну сульфату, лопераміду, октреотиду ацетату, настойки опіуму і настойки опіуму (камфornoї). Щонайменше один проносний засіб може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з бісакодилу, кальцію полікарбофілу, каскара саграда, ароматичного рідкого екстракту каскара саграда, рідкого екстракту каскара саграда, касторової олії, докузату кальцію, докузату натрію, гліцерину, лактулози, цитрату магнію, гідроксиду магнію, сульфату магнію, метилцелюлози, мінеральної олії, поліетиленгліколю або розчину електроліту, псиліуму, сени і фосфату натрію. Щонайменше один протиблювотний засіб може являти собою щонайменше один засіб, вибраний із хлорпромазину гідрохлориду, дименгідринату, долазетрону мезилату, дронабінолу, гранізетрону гідрохлориду, меклізину гідрохлориду, метоклопраміду гідрохлориду, ондансетрону гідрохлориду, перфеназину, прохлорперазину, прохлорперазину едизилату, прохлорперазину малеату, прометазину гідрохлориду, скополаміну, триетилперазину малеату і триметобензаміду гідрохлориду. Щонайменше один лікарський засіб проти виразки може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з циметидину, циметидину гідрохлориду, фамотидину, ланзопразолу, мізопростолу, нізатидину, омепразолу, рабепразолу натрію, ранітидину вісмуту цитрату, ранітидину гідрохлориду і сукралфату. (Див., наприклад, pp. 643-95 Nursing 2001 Drug Handbook).

Щонайменше один кортикостероїд може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з бетаметазону, бетаметазону ацетату або бетаметазону натрію фосфату, бетаметазону натрію фосфату, ацетату кортизону, дексаметазону, дексаметазону ацетату, дексаметазону натрію

фосфату, флудроацетату кортизону, гідрокортизону, гідроацетату кортизону, гідрокортизону ципіонату, гідрокортизону натрію фосфату, гідрокортизону натрію сукцинату, метилпреднізолону, метилпреднізолону ацетату, метилпреднізолону натрію сукцинату, преднізолону, преднізолону ацетату, преднізолону натрію фосфату, преднізолону тебутату, 5 преднізолону, триамцинолону, триамцинолону ацетоніду і триамцинолону діацетату. Щонайменше один андроген або анаболічний стероїд може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з даназолу, флуоксиместерону, метилтестостерону, нандролону деканоату, нандролону фенпропіонату, тестостерону, тестостерону ципіонату, тестостерону енантату, тестостерону пропіонату і трансдермальної системи тестостерону. Щонайменше один естроген або прогестин 10 може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з етерифікованих естрогенів, естрадіолу, естрадіолу ципіонату, трансдермальної системи естрадіол/норетиндрону ацетату, естрадіолу валерату, естрогенів (кон'югованих), естропіпату, етинілестрадіолу, етинілестрадіолу і дезогестрелу, етинілестрадіолу і етиндіолу діацетату, етинілестрадіолу і дезогестрелу, етинілестрадіолу і етиндіолу діацетату, етинілестрадіолу і левоноргестрелу, 15 етинілестрадіолу і норетиндрону, етинілестрадіолу і норетиндрону ацетату, етинілестрадіолу і норгестимату, етинілестрадіолу і норгестрелу, етинілестрадіолу і норетиндрону й ацетату і фумарату заліза, левоноргестрелу, медроксипрогестерону ацетату, местранолу і норетиндрону, норетиндрону, норетиндрону ацетату, норгестрелу і прогестерону. Щонайменше один гонадотропін може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з ганіреліксу ацетату, 20 гонадореліну ацетату, гістреліну ацетату і менотропінів. Щонайменше один протидіабетичний засіб або глюкагон може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з акарбози, хлорпропаміду, глімепіриду, гліпізиду, глюкагону, глібуриду, інсуліну, метформіну гідрохлориду, міглітолу, піоглітазону гідрохлориду, репаглініду, розиглітазону малеату і троглітазону. Щонайменше один гормон щитовидної залози може являти собою щонайменше один засіб, 25 вибраний з левотироксину натрію, ліотироніну натрію, ліотриксу і тироїду. Щонайменше один антагоніст гормону щитовидної залози може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з метимазолу, йодиду калію, йодиду калію (насичений розчин), пропілтіоурацилу, радіоактивного йоду (йодид натрію ¹³¹I) і концентрованого розчину йоду. Щонайменше один гормон гіпофіза може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з кортикотропіну, козинотропіну, 30 десмопресину ацетату, леупроліді ацетату, кортикотропіну продовженої дії, соматрему, соматропіну і вазопресину. Щонайменше один лікарський засіб, подібний до гормону паращитовидної залози, може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з кальцифедіолу, кальцитоніну (людини), кальцитоніну (лосося), кальцитриолу, дигідротаксистеролу і етидронату динатрію. (Див., наприклад, pp. 696-796 Nursing 2001 Drug Handbook).

Щонайменше один діуретик може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з ацетазоламіду, ацетазоламіду натрію, амілориду гідрохлориду, буметаніду, хлорталідону, етакрину натрію, етакринової кислоти, фуросеміду, гідрохлортіазиду, індапаміду, маніту, метолазону, спіронолактону, торсеміду, триамтерену і сечовини. Щонайменше один розчин 40 електроліту або розчин, що заміщає, може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з ацетату кальцію, карбонату кальцію, хлориду кальцію, цитрату кальцію, глутіонату кальцію, глутептату кальцію, глюконату кальцію, лактату кальцію, фосфату кальцію (двоосновного), фосфату кальцію (триосновного), декстрану (високомолекулярного), декстрану (низькомолекулярного), гетакрохмалю, хлориду магнію, сульфату магнію, ацетату калію, бікарбонату калію, хлориду калію, глюконату калію, розчину Рінгера для ін'єкцій, розчину Рінгера для ін'єкцій (лактатного) і хлориду натрію. Щонайменше один підкисляючий або 45 підлужувальний засіб може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з бікарбонату натрію, лактату натрію і трометаміну. (Див., наприклад, pp. 797-833 Nursing 2001 Drug Handbook).

Щонайменше один засіб для підвищення рівня гемоглобіну в крові може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з фумарату заліза, глюконату заліза, сульфату заліза, сульфату заліза (висушеного), декстрану заліза, сорбіту заліза, комплексу полісахарид-залізо і комплексу глюконату заліза з натрієм. Щонайменше один антикоагулянт може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з ардепарину натрію, дальтепарину натрію, данапароїду 50 натрію, еноксапарину натрію, гепарину кальцію, гепарину натрію і варфарину натрію. Щонайменше одне похідне крові може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з альбуміну 5 %, альбуміну 25 %, антигемофільного фактора, антиінгібіторного коагулянтного комплексу, антитромбіну III (людини), фактора IX (людини), комплексу фактора IX і фракцій білків плазми. Щонайменше один тромболітичний фермент може являти собою щонайменше 55

один засіб, вибраний з альтеплази, анистреплази, ретеплази (рекомбінантної), стрептокінази й урокінази. (Див., наприклад, pp. 834-66 Nursing 2001 Drug Handbook).

Щонайменше один алкілюючий лікарський засіб може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з бісульфану, карбоплатину, кармустину, хлорамбуцилу, цисплатину, циклофосфаміду, іфосфаміду, ломустину, мехлоретаміну гідрохлориду, мелфалану, мелфалану гідрохлориду, стрептозоцину, темозололміду і тіотепи. Щонайменше один антиметаболіт може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з капецитабіну, кладрибіну, цитарабіну, флоксуридину, флударабіну фосфату, фторурацилу, гідроксисечовини, меркаптопурину, метотрексату, метотрексату натрію і тіогуаніну. Щонайменше один антибіотичний протипухлинний засіб може являти собою щонайменше один засіб, вибраний із блеоміцину сульфату, дактиноміцину, даунорубіцину ліпосомального цитрату, даунорубіцину гідрохлориду, доксорубіцину гідрохлориду, ліпосомального доксорубіцину гідрохлориду, епірубіцину гідрохлориду, ідарубіцину гідрохлориду, мітоміцину, пентостатину, плікаміцину і валрубіцину. Щонайменше один протипухлинний засіб, що змінює гормональний баланс, може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з анастрозолу, бікалутаміду, естрамустину фосфату натрію, екземестану, флутаміду, гозереліну ацетату, лектрозолу, леупроліду ацетату, магестролу ацетату, нілутаміду, тамоксифену цитрату, тестолактону і тореміфену цитрату. Щонайменше один інший протипухлинний засіб може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з аспарагінази, бацил Кальметта-Герена (BCG) (живих інтравезикулярних), декарбазину, доцетакселу, етопзиду, етопзиду фосфату, гемцитабіну гідрохлориду, іринотекану гідрохлориду, мітотану, мітоксантрону гідрохлориду, паклітакселу, пегаспаргази, порфімеру натрію, прокарбазину гідрохлориду, ритуксимабу, теніпозиду, топотекану гідрохлориду, трастузумабу, третиноїну, вінбластину сульфату, вінкристину сульфату і вінорелбіну тартрату. (Див., наприклад, pp. 867-963 Nursing 2001 Drug Handbook).

Щонайменше один імунодепресант може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з азатіоприну, базиліксимабу, циклоспорину, даклізумабу, лімфоцитарного імуноглобуліну, муромонаб-CD3, мікофеноляту мофетилу, мікофеноляту мофетилу гідрохлориду, сиролімусу і такролімусу. Щонайменше одна вакцина або токсойд може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з вакцини BCG, протихолерної вакцини, токсойдів дифтерії і правця (адсорбованих), адсорбованих токсойдів дифтерії і правця і безклітинної вакцини проти коклюшу, токсойдів дифтерії і правця і вакцини проти коклюшу з цільними клітинами, вакцини проти *Haemophilus b* на основі кон'югату, вакцини проти гепатиту А (інактивованої), вакцини проти гепатиту В (рекомбінантної), тривалентної вакцини проти вірусу грипу типів А і В 1999-2000 (очищений поверхневий антиген), тривалентної вакцини проти вірусу грипу типів А і В 1999-2000 (субвіріон або очищений субвіріон), тривалентної вакцини проти вірусу грипу типів А і В 1999-2000 (цілий віріон), вакцини проти вірусу японського енцефаліту (інактивованої), вакцини проти хвороби Лайма (рекомбінантної OspA), вакцини проти вірусу кору і паротиту, і краснухи (живої), вакцини проти вірусу кору і паротиту, і краснухи (живої атенуйованої), вакцини проти вірусу кору (живої атенуйованої), вакцини на основі менінгококового полісахариду, вакцини проти вірусу кору (живої), вакцини проти чуми, пневмококової вакцини (полівалентної), вакцини проти вірусу поліомієліту (інактивованої), вакцини проти вірусу поліомієліту (живої, пероральної, тривалентної), вакцини проти сказу (адсорбованої), вакцини проти сказу (диплоїдні клітини людини), вакцини проти вірусу краснухи і паротиту (живої), вакцини проти вірусу краснухи (живої атенуйованої), токсойду правця (адсорбованого), токсойду правця (рідкого), вакцини проти тифу (пероральної), вакцини проти тифу (парентеральної), вакцини на основі полісахариду проти *Vi* тифу, вакцини проти вірусу вітряної віспи і вакцини проти жовтої лихоманки. Щонайменше один антитоксин або антивенін може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з антивеніну павука чорної вдови, антитоксину проти зміїної отрути *Crotalidae* (полівалентного), антитоксину дифтерії (еквіну) і антивеніну *Micrurus fulvius*. Щонайменше одна іmunна сироватка може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з імуноглобуліну проти цитомегаловірусу (внутрішньовенного), імуноглобуліну проти гепатиту В (людини), внутрішньом'язового імуноглобуліну, внутрішньовенного імуноглобуліну, імуноглобуліну проти сказу (людини), внутрішньовенного імуноглобуліну проти респіраторно-синцитіального вірусу (людини), імуноглобуліну Rh₀(D) (людини), внутрішньовенного імуноглобуліну Rh₀(D)(людини), імуноглобуліну проти правця (людини) і імуноглобуліну проти varicella-zoster. Щонайменше один засіб, що модифікує біологічну відповідь, може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з альдеслейкіну, епоетину-альфа, філграстиму, глатирамеру ацетату для ін'єкцій, інтерферону альфакон-1, інтерферону альфа-2а (рекомбінантного), інтерферону альфа-2b (рекомбінантного), інтерферону бета-1а, інтерферону бета-1b (рекомбінантного), інтерферону

гамма-1b, левамизолу гідрохлориду, опрелвекіму і сарграмостиму. (Див., наприклад, pp. 964-1040 Nursing 2001 Drug Handbook).

Щонайменше один протиінфекційний засіб для очей може бути вибраний з бацитрацину, хлорамфеніколу, ципрофлоксацину гідрохлориду, еритроміцину, гентаміцину сульфату, офлоксацину 0,3 %, поліміксину В сульфату, сульфациетаміду натрію 10 %, сульфациетаміду натрію 15 %, сульфациетаміду натрію 30 %, тобраміцину і відарабіну. Щонайменше один протизапальний засіб для очей може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з дексаметазону, дексаметазону натрію фосфату, диклофенаку натрію 0,1 %, фторметолону, флубіпрофену натрію, каторолаку трометаміну, преднізолону ацетату (суспензії) і преднізолону натрію фосфату (розчину). Щонайменше один міотик може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з ацетилхоліну хлориду, карбахолу (внутрішньоочного), карбахолу (місцевого), екотіофату йодиду, пілокарпіну, пілокарпіну гідрохлориду і пілокарпіну нітрату. Щонайменше один мідріатик може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з атропіну сульфату, циклопентоляту гідрохлориду, адреналіну гідрохлориду, епінефрину борату, гоматропіну гідроброміду, фенілефрину гідрохлориду, скополаміну гідроброміду і тропікаміду. Щонайменше один судинозвужувальний засіб для очей може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з нафазоліну гідрохлориду, оксиметазоліну гідрохлориду і тетрагідрозоліну гідрохлориду. Щонайменше один інший засіб для очей може представляти собою щонайменше один засіб, вибраний з апраклонідину гідрохлориду, бетоксалоу гідрохлориду, бримонідину тартрату, картеололу гідрохлориду, дипівефрину гідрохлориду, дорзоламідну гідрохлориду, емедастину дифумарату, флуоресцеїну натрію, кетотифену фумарату, латанопросту, левобунололу гідрохлориду, метипранололу гідрохлориду, хлориду натрію (гіпертонічного) і тимололу малеату. Щонайменше один засіб для вух може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з борної кислоти, пероксиду карбаміду, хлорамфеніколу і конденсату олеату триетаноламіну поліпептиду. Щонайменше один лікарський засіб для носа може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з беклометазону дипропіонату, будезоніду, ефедрину сульфату, адреналіну гідрохлориду, флунізоліду, флуказону пропіонату, нафазоліну гідрохлориду, оксиметазоліну гідрохлориду, фенілефрину гідрохлориду, тетрагідрозоліну гідрохлориду, триамцинолону ацетоніду і ксилометазоліну гідрохлориду. (Див., наприклад, pp. 1041-97 Nursing 2001 Drug Handbook).

Щонайменше один протиінфекційний засіб для місцевого застосування може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з ацикловіру, амфотерицину В, крему з азелаїновою кислотою, бацитрацину, бутконазолу нітрату, кліндаміцину фосфату, клотримазолу, еконазолу нітрату, еритроміцину, гентаміцину сульфату, кетоназолу, мафеніду ацетату, метронідазолу (для місцевого застосування), міконазолу нітрату, мупіроцину, нафтифіну гідрохлориду, неомицину сульфату, нітрофуразону, ністатину, сульфадіазину срібла, тербінафіну гідрохлориду, терконазолу, тетрацикліну гідрохлориду, тіконазолу і толнафату. Щонайменше один скабіцид або педикуліцид може являти собою щонайменше один засіб, вибраний із кротамітону, ліндану, перметрину і піретринів. Щонайменше один кортикостероїд для місцевого застосування може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з бетаметазону дипропіонату, бетаметазону валерату, клобетазолу пропіонату, дезоніду, дезоксиметазону, дексаметазону, дексаметазону натрію фосфату, дифлоразону діацетату, флуоцинолону ацетоніду, флуоціоніду, флурандренолідну, флуказону пропіонату, галціоніду, гідрокортизону, гідроацетату кортизону, гідрокортизону бутирату, гідрокортизону валерату, мометазону фуруату і триамцинолону ацетоніду. (Див., наприклад, pp. 1098-1136 Nursing 2001 Drug Handbook).

Щонайменше один вітамін або мінерал може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з вітаміну А, комплексу вітамінів В, ціанкобаламіну, фолієвої кислоти, гідроксикобаламіну, лейковорину кальцію, ніацину, ніацинамідну, піридоксину гідрохлориду, рибофлавіну, тіаміну гідрохлориду, вітаміну С, вітаміну D, хлоркальциферолу, ергокальциферолу, аналога вітаміну D, доксеркальциферолу, парикальцитолу, вітаміну Е, аналога вітаміну К, фітонадіону, фториду натрію, фториду натрію (місцевого), мікроелементів, хрому, міді, йоду, марганцю, селену і цинку. Щонайменше один калорійний засіб може являти собою щонайменше один засіб, вибраний з амінокислот для інфузій (кристалічних), амінокислот для інфузій у декстрозі, амінокислот для інфузій з електролітами, амінокислот для інфузій з електролітами в декстрозі, амінокислот для інфузій при печінковій недостатності, амінокислот для інфузій при високому метаболічному стресі, амінокислот для інфузій при нирковій недостатності, декстрози, жирових емульсій і тригліцеридів середнього ланцюга. (Див., наприклад, pp. 1137-63 Nursing 2001 Drug Handbook).

Композиції антитіл проти IL-23p19 за даним винаходом, крім того, можуть містити щонайменше одну з будь-яких придатних і ефективних кількостей композиції або

фармацевтичної композиції, що містить щонайменше одне антитіло проти IL-23p19, що приводять у контакт із клітиною, тканиною, органом, твариною або пацієнтом, чи вводять у клітину, тканину, орган, тварині або пацієнту, що потребує такого модулювання, впливу або терапії, що, крім того, необов'язково містить щонайменше один засіб, вибраний з антагоніста TNF (наприклад, але не обмежуючи ними, хімічного або білкового антагоніста TNF, моноклонального або поліклонального антитіла проти TNF або фрагмента, розчинного рецептора для TNF (наприклад, p55, p70 або p85) або фрагмента, їхніх злитих поліпептидів або низькомолекулярного антагоніста TNF, наприклад, білка I або II, що зв'язує TNF (TBP-I або TBP-II), нерелімомабу, інфліксимабу, ентерацепту, CDP-571, CDP-870, афелімомабу, ленерцепту і т.п.), протиревматичного засобу (наприклад, метотрексату, ауранфіну, ауротіоглюкози, азатіоприну, етанерцепту, золота натрію тіомалату, гідроксихлороквіну сульфату, лефлуноміду, сульфасалзину), м'язового релаксantu, наркотичного засобу, нестероїдного протизапального лікарського засобу (NSAID), знеболювального засобу, анестетика, седативного засобу, місцевого анестетика, нервово-м'язового блокатора, протимікробного засобу (наприклад, аміноглікозиду, протигрибкового засобу, протипаразитарного засобу, протівірусного засобу, карбапенему, цефалоспорину, фторхінолону, макролід, пеніциліну, сульфонаміду, тетрацикліну, іншого протимікробного засобу), протипсоріазного засобу, кортикостероїду, анаболічного стероїду, засобу проти діабету, мінералу, живильної речовини, засобу для щитовидної залози, вітаміну, зв'язаного з кальцієм гормону, засобу проти діареї, засобу проти кашлю, протиблювотного засобу, засобу проти виразки, проносного засобу, антикоагулянту, еритропоетину (наприклад, епоетину альфа), філграстиму (наприклад, G-CSF, Neupogen), сарграмостиму (GM-CSF, Leukine), засобу для імунізації, імуноглобуліну, імунODEPRESANTU (наприклад, базиліксимабу, циклоспорину, даклізумабу), гормону росту, замісного гормонального лікарського засобу, модулятора естрогенових рецепторів, мідріатика, засобу проти циклоплегії, алкілюючого засобу, антиметаболіту, інгібітору мітозу, радіофармацевтичного засобу, антидепресанту, засобу проти манії, антипсихотичного засобу, анксіолітика, гіпнотичного засобу, симпатоміметика, стимулюючого засобу, донепезилу, такрину, лікарського засобу від астми, бета-агоніста, стероїду для інгаляції, інгібітору лейкотриєну, метилксантину, кромоліну, адреналіну або аналога, дорнази альфа (пульмозим), цитокіну або антагоніста цитокіну. Необмежувальні приклади таких цитокінів включають, але не обмежуються ними, будь-який з від IL-1 до IL-23 (наприклад, IL-1, IL-2 і т.д.). Придатні дози добре відомі в даній галузі. Див., наприклад, Wells et al., eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, CT (2000); *PDR Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, CA (2000), усі з яких включені в даний опис як посилання в повному обсязі.

Такі протипухлинні або протиінфекційні засоби також можуть включати молекули токсинів, що асоційовані, зв'язані, котрі спільно складають або спільно вводять щонайменше з одним антитілом за даним винаходом. Дія токсину необов'язково може бути спрямована на селективне знищення патологічної клітини чи тканини. Патологічна клітина може являти собою злоякісну або іншу клітину. Такі токсини можуть являти собою, але не обмежуватися ними, очищений або рекомбінантний токсин або фрагмент токсину, що містить щонайменше один функціональний цитотоксичний домен токсину, наприклад, вибраного щонайменше з одного з рицину, дифтерійного токсину, токсину зміїної отрути або бактеріального токсину. Термін токсин також включає як ендотоксини, так і екзотоксини, що продукуються природними, мутантними або рекомбінантними бактеріями або вірусами, що можуть викликати будь-який патологічний стан у людини й інших ссавців, у тому числі токсиновий шок, що може привести до смерті. Такі токсини можуть включати, але не обмежуватися ними, термолабільний (LT) ентеротоксин ентеротоксигенних *E. coli*, термостабільний ентеротоксин (ST), цитотоксин *Shigella*, ентеротоксини *Aeromonas*, токсин-1 синдрому токсичного шоку (TSST-1), стафілококовий ентеротоксин A (SEA), B (SEB) або C (SEC), стрептококові ентеротоксини і т.п. Такі бактерії включають, але не обмежуються ними, штами або види ентеротоксигенних *E. coli* (ETEC), ентерогеморагічних *E. coli* (наприклад, штами серотипу 0157:H7), штами *Staphylococcus* (наприклад, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pyogenes*), штами *Shigella* (наприклад, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella boydii* і *Shigella sonnei*), штами *Salmonella* (наприклад, *Salmonella typhi*, *Salmonella cholera-suis*, *Salmonella enteritidis*), штами *Clostridium* (наприклад, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Clostridium botulinum*), штами *Campylobacter* (наприклад, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter fetus*), штами *Helicobacter*, (наприклад, *Helicobacter pylori*), штами *Aeromonas* (наприклад, *Aeromonas sobria*, *Aeromonas hydrophila*, *Aeromonas caviae*), *Plesiomonas shigelloides*, *Yersinia enterocolitica*, штами *Vibrios* (наприклад, *Vibrios cholerae*, *Vibrios parahemolyticus*), штами *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*

i Streptococci. Див., наприклад, Stein, ed., INTERNAL MEDICINE, 3rd ed., pp 1-13, Little, Brown and Co., Boston, (1990); Evans et al., eds., Bacterial Infections of Humans: Epidemiology and Control, 2^d. ed., pp 239-254, Plenum Medical Book Co., New York (1991); Mandell et al, Principles and Practice of Infectious Diseases, 3^d. ed., Churchill Livingstone, New York (1990); Berkow et al, eds., The Merck Manual, 16th edition, Merck & Co., Rahway, NJ., 1992; Wood et al, FEMS Microbiology Immunology, 76:121-134 (1991); Marrack et al, Science, 248:705-711 (1990), зміст яких включений в даний опис як посилання в повному обсязі.

Сполуки, композиції або сполучення антитіл проти IL-23p19 за даним винаходом, крім того, можуть містити щонайменше одну з будь-яких придатних додаткових речовин, таких як, але не обмежуючи ними, розріджувач, зв'язувальна речовина, стабілізатор, буфери, солі, ліпофільні розчинники, консервант, ад'ювант або подібні до них. Фармацевтично прийнятні додаткові речовини є переважними. Необмежувальні приклади і способи одержання таких стерильних розчинів добре відомі в даній галузі, такі як, але не обмежуючи цим, Gennaro, Ed., Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co. (Easton, PA) 1990. Звичайно можна вибирати фармацевтично прийнятні носії, що є прийнятними для способу введення, розчинності і/або стабільності композиції антитіла проти IL-23p19, фрагмента або варіанта, як добре відомо в даній галузі або як описано в даному описі.

Фармацевтичні ексципієнти і добавки, придатні для композиції за даним винаходом включають, але не обмежуються ними, білки, пептиди, амінокислоти, ліпіди і вуглеводи (наприклад, цукри, у тому числі моносахариди, ди-, три-, тетра- і олігосахариди; похідні цукрів, такі як альдиди, альдонові кислоти, етерифіковані цукри і т.п.; і полісахариди або полімери цукрів), що можуть бути представлені окремо або в поєднанні, складаючи окремо або в поєднанні 1-99,99 % по масі або об'єму. Ілюстративні білкові ексципієнти включають сироватковий альбумін, такий як сироватковий альбумін людини (HSA), рекомбінантний альбумін людини (rHA), желатин, казеїн і т.п. Репрезентативні компоненти амінокислот/антитіл, що також можуть функціонувати з буферною ємністю, включають аланін, гліцин, аргінін, бетаїн, гістидин, глутамінову кислоту, аспарагінову кислоту, цистеїн, лізин, лейцин, ізолейцин, валін, метіонін, фенілаланін, аспартам і т.п. Однією переважною амінокислотою є гліцин.

Вуглеводні ексципієнти, придатні для застосування відповідно до цього винаходу, включають, наприклад, моносахариди, такі як фруктоза, мальтоза, галактоза, глюкоза, D-маноза, сорбоза і т.п.; дисахариди, такі як лактоза, сахароза, трегалоза, целобіоза і т.п.; полісахариди, такі як рафіноза, мелізитоза, мальтодекстрини, декстрини, крохмалі, і т.п.; і альдиди, такі як маніт, ксиліт, мальтит, лактит, ксиліт сорбіт (глюцит), міоїнозитол і т.п. Переважні вуглеводні ексципієнти для застосування згідно з даним винаходом являють собою маніт, трегалозу і рафінозу.

Композиції антитіл проти IL-23p19 також можуть включати буфер або речовину, що змінює pH; як правило, буфер являє собою сіль, отриману з органічної кислоти або основи. Репрезентативні буфери включають солі органічних кислот, такі як солі лимонної кислоти, аскорбінової кислоти, глюконової кислоти, вугільної кислоти, виннокам'яної кислоти, янтарної кислоти, оцтової кислоти або фталевої кислоти; Tris, гідрохлорид трометаміну або фосфатні буфери. Переважними буферами для застосування в композиціях за даним винаходом є солі органічних кислот, такі як цитрат.

Крім того, композиції антитіл проти IL-23p19 за даним винаходом можуть включати полімерні ексципієнти/добавки, такі як полівінілпіролідони, фіколи (полімерний цукор), декстрини (наприклад, циклодекстрини, такі як 2-гідроксипропіл- β -циклодекстрин), поліетиленгліколі, смакові добавки, протимікробні засоби, підсолоджувачі, антиоксиданти, антистатичні засоби, поверхнево-активні речовини (наприклад, полісорбати, такі як "TWEEN 20" і "TWEEN 80"), ліпіди (наприклад, фосфоліпіди, жирні кислоти), стероїди (наприклад, холестерин) і хелатуючі агенти (наприклад, ЕДТА).

Ці і додаткові відомі фармацевтичні ексципієнти і/або добавки, придатні для застосування в композиціях антитіл проти IL-23p19, ділянок або варіантів відповідно до цього винаходу відомі в даній галузі, наприклад, як наведено в "Remington: The Science & Practice of Pharmacy", 19th ed., Williams & Williams, (1995), і в "Physician's Desk Reference", 52nd ed., Medical Economics, Montvale, NJ (1998), описи яких цілком включені в даний опис як посилання. Переважні речовини носіїв або ексципієнтів являють собою вуглеводи (наприклад, сахариди й альдиди) і буфери (наприклад, цитрат) або полімерні речовини. Ілюстративна молекула носія являє собою мукополісахарид, гіалуронову кислоту, що можуть бути придатні для внутрішньосуглобної доставки.

Сполуки

Як зазначене вище, цей винахід стосується стабільних сполук, що переважно містять фосфатний буфер з фізіологічним розчином або вибраною сіллю, а також розчинів, що піддаються збереженню, і сполук, що містять консервант, а також сполук, що піддаються збереженню, для багаторазового застосування, придатних для фармацевтичного або ветеринарного застосування, що містить щонайменше одне антитіло проти IL-23p19 у фармацевтично прийнятній сполуці. Сполуки, що піддаються збереженню, містять щонайменше один відомий консервант або необов'язково вибраний із групи, яка складається з щонайменше одного з фенолу, м-крезолу, п-крезолу, о-крезолу, хлоркрезолу, бензилового спирту, нітриту фенілртуті, феноксіетанолу, формальдегіду, хлорбутанолу, хлориду магнію (наприклад, гексагідрату), алкілпарабену (метил, етил, пропіл, бутіл і т.п.), хлориду бензалконію, хлориду бензетонію, дегідроацетату натрію і тимеросалу або їхніх сумішей у водному розріджувачі. Можна використовувати будь-яку придатну концентрацію або суміш, що відомі в даній галузі, такі як 0,0015 %, або будь-який діапазон, значення, або частину в цій галузі. Необмежувальні приклади включають відсутність консерванту, приблизно 0,1-2 % м-крезол (наприклад, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,9, 1,0 %), приблизно 0,1-3 бензиловий спирт (наприклад, 0,5, 0,9, 1,1, 1,5, 1,9, 2,0, 2,5 %), приблизно 0,001-0,5 % тимеросал (наприклад, 0,005-1,0 %), приблизно 0,001-2,0 % фенол (наприклад, 0,05, 0,25, 0,28, 0,5, 0,9, 1,0 %), 0,0005-1,0 % алкілпарабен(и) (наприклад, 0,00075, 0,0009, 0,001, 0,002, 0,005, 0,0075, 0,009, 0,01, 0,02, 0,05, 0,075, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,5, 0,75, 0,9, 1,0 %) і т.п.

Як зазначено вище, цей винахід стосується виробу, що містить пакувальний матеріал і щонайменше один флакон, що містить розчин щонайменше одного антитіла проти IL-23p19 з передбаченими буферами і/або консервантами, необов'язково у водному розріджувачі, де зазначений пакувальний матеріал містить етикетку, на якій зазначено, що такий розчин можна зберігати протягом періоду часу 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 18, 20, 24, 30, 36, 40, 48, 54, 60, 66, 72 годин або більше. Крім того, цей винахід стосується виробу, що містить пакувальний матеріал, перший флакон, що містить щонайменше одне ліофілізоване антитіло проти IL-23p19, і другий флакон, що містить водний розріджувач, що складається з передбаченого буфера або консерванту, де зазначений пакувальний матеріал містить етикетку, на якій наведена інструкція для пацієнта про те, що необхідно розбавити щонайменше одне антитіло проти IL-23p19 антитіло у водному розріджувачі з одержанням розчину, що можна зберігати протягом періоду часу двадцять чотири години або більше.

Щонайменше одне антитіло проти IL-23p19, використовуване згідно з даним винаходом, можна одержувати рекомбінантними способами, у тому числі з клітини ссавця або трансгенних препаратів, або його можна очищати з інших біологічних джерел, як описано в даному описі або як відомо в даній галузі.

Кількість щонайменше одного антитіла проти IL-23p19 у продукті за даним винаходом включає кількості, що після розведення приводять, у випадку вологої/сухої системи, до концентрацій від приблизно 1,0 мкг/мл до приблизно 1000 мг/мл, хоча більш низькі і більш високі концентрації є придатними, і вони залежать від передбачуваного носія для доставки, наприклад, сполуки розчину розрізняються для способу з трансдермальним пластиром, легеневого способу, способу доставки через слизові, або осмотичного способу або способу з мікродозатором.

Переважно водний розріджувач, крім того, необов'язково містить фармацевтично прийнятний консервант. Переважні консерванти включають консерванти, вибрані з групи, яка складається з фенолу, м-крезолу, п-крезолу, о-крезолу, хлоркрезолу, бензилового спирту, алкілпарабену (метил, етил, пропіл, бутіл і т.п.), хлориду бензалконію, хлориду бензетонію, дегідроацетату натрію і тимеросалу або їхніх сумішей. Концентрація консерванту, використовувана в складі, являє собою концентрацію, достатню для досягнення протимікробного ефекту. Такі концентрації залежать від вибраного консерванту, і їх легко визначить кваліфікований фахівець.

У розріджувач необов'язково і переважно можна додавати інші ексципієнти, наприклад, ізотонічні речовини, буфери, антиоксиданти і підсилювачі консервантів. Ізотонічну речовину, таку як гліцерин, широко використовують у відомих концентраціях. Фізіологічно допустимий буфер переважно додають для забезпечення підвищеного контролю рН. Сполуки можуть охоплювати широкий діапазон значень рН, такий як від приблизно рН 4 до приблизно рН 10, і переважний діапазон складає від приблизно рН 5 до приблизно рН 9, і найбільш переважний діапазон становить від приблизно 6,0 до приблизно 8,0. Переважно сполуки за даним винаходом мають рН між приблизно 6,8 і приблизно 7,8. Переважні буфери включають фосфатні буфери, найбільш переважно, фосфат натрію, зокрема, фосфатно-сольовий буфер (PBS).

У складі або композиції можна додавати інші добавки, такі як фармацевтично прийнятні солюбілізатори, такі як Tween 20 (поліоксіетилен (20) монолаурат сорбітану), Tween 40 (поліоксіетилен (20) монопальмітат сорбітану), Tween 80 (поліоксіетилен (20) моноолеат сорбітану), Pluronic F68 (блок-співполімери поліоксіетилену і поліоксипропілену), і PEG (поліетиленгліколь) або неіонні поверхнево-активні речовини, такі як полісорбат 20 або 80 або поллоксамер 184 або 188, поліолі Pluronic®, інші блок-співполімери і хелатуючі агенти, такі як EDTA і EGTA, для зниження агрегації. Ці добавки особливо придатні у випадку, коли для введення сполуки використовують дозатор або пластиковий контейнер. Наявність фармацевтично прийнятної поверхнево-активної речовини знижує схильність білка до агрегації.

Сполуки за даним винаходом можна одержувати за допомогою процесу, що включає змішування щонайменше одного антитіла проти IL-23p19 і консерванту, вибраного з групи, яка складається з фенолу, м-крезолу, п-крезолу, о-крезолу, хлоркрезолу, бензилового спирту, алкілпарабену, (метил, етил, пропіл, бутил і т.п.), хлориду бензалконію, хлориду бензетонію, дегідроацетату натрію і тимеросалу або їхніх сумішей у водному розріджувачі. Змішування щонайменше одного антитіла проти IL-23p19 і консерванту у водному розріджувачі проводять з використанням загальноприйнятих способів розчинення і змішування. Для одержання придатної сполуки, наприклад, розраховану кількість щонайменше одного антитіла проти IL-23p19 у буферному розчині змішують з необхідним консервантом у буферному розчині в кількостях, достатніх для одержання необхідної концентрації білка і консерванту. Варіанти цього способу будуть зрозумілі середньому фахівцю в даній галузі. Наприклад, порядок додавання компонентів, використання додаткових добавок, температура і рН, при яких одержують сполуку, являють собою фактори, які можна оптимізувати для використовуваної концентрації і способу введення.

Заявлені сполуки можуть бути надані пацієнтам у вигляді прозорих розчинів або у вигляді двох флаконів, що містять флакон щонайменше з одним ліофілізованим антитілом проти IL-23p19, що розбавляють водою, що знаходиться в другому флаконі, консервантом і/або ексципієнтами, переважно, фосфатним буфером і/або фізіологічним розчином і вибраною сіллю, у водному розріджувачі. Як флакон з єдиним розчином, так і два флакони, у випадку яких потрібне розведення, можна повторно використовувати кілька разів і їх може бути достатньо для одного або декількох курсів лікування пацієнта і таким чином, вони можуть забезпечити більш зручну схему лікування, ніж доступні в даний час засоби.

Заявлені вироби за даним винаходом придатні для введення протягом періоду часу, що знаходиться в діапазоні від негайного введення до двадцяти чотирьох годин або більше. Таким чином, заявлені вироби за даним винаходом мають значні переваги для пацієнта. Сполуки за даним винаходом необов'язково можуть безпечно зберігатися при температурах від приблизно 2 °C до приблизно 40 °C і зберігати біологічну активність білка протягом тривалих періодів часу що, таким чином, дозволяє вказувати на етикетці на упаковці, що розчин можна зберігати і/або використовувати протягом періоду часу 6, 12, 18, 24, 36, 48, 72 або 96 годин або більше. Якщо використовують розріджувач, що піддається збереженню, то така етикетка може включати вказівку про застосування протягом аж до 1-12 місяців, півроку, півтора і/або двох років.

Розчини щонайменше одного антитіла проти IL-23p19 за даним винаходом можна одержувати за допомогою процесу, що включає змішування щонайменше одного антитіла з водним розріджувачем. Змішування проводять з використанням загальноприйнятих способів розчинення і змішування. Для одержання придатного розріджувача, наприклад, розраховану кількість щонайменше одного антитіла у воді або буфері змішують у кількостях, достатніх для одержання білка і, необов'язково, консерванту або буфера в необхідних концентраціях. Варіанти цього способу будуть зрозумілі середньому фахівцю в даній галузі. Наприклад, порядок додавання компонентів, використання додаткових добавок, температура і рН, при яких одержують сполуку, являють собою фактори, які можна оптимізувати для використовуваної концентрації і способу введення.

Заявлені продукти можуть бути надані пацієнтам у вигляді прозорих розчинів або у вигляді двох флаконів, що містять флакон щонайменше з одним ліофілізованим антитілом проти IL-23p19, що розбавляють водним розріджувачем, що знаходиться в другому флаконі. Як флакон з єдиним розчином, так і два флакони, у випадку яких потрібно розведення, можна повторно використовувати декілька разів і їх може бути досить для одного або декількох курсів лікування пацієнта і таким чином, вони можуть забезпечити більш зручну схему лікування, ніж доступні в даний час схеми.

Заявлені продукти можуть бути надані не безпосередньо пацієнтам, за допомогою постачання аптек, клінік, або інших таких інститутів і установ прозорими розчинами або двома флаконами, що містять щонайменше одне ліофілізоване антитіло проти IL-23p19, що

розбавляють водним розріджувачем, що знаходиться в другому флаконі. Об'єм прозорого розчину в цьому випадку може складати аж до одного літра або навіть більше, що передбачає великий резервуар, з якого менші порції щонайменше одного розчину антитіла можна витягати один або декілька разів для перенесення в менші флакони і поширювати через аптеки або клініки серед їхніх споживачів і/або пацієнтів.

Загальноновизнані пристрої, що містять системи з одним флаконом, включають пристрій для ін'єкцій олівцевого типу BD Pens, BD Autojector®, Humaject® NovoPen®, B-D®Pen, AutoPen® і OptiPen®, GenotropinPen®, Genotronorm Pen®, Humatro Pen®, Reco-Pen®, Roferon Pen®, Biojector®, Iject®, J-tip Needle-Free Injector®, Intraject®, Medi-Ject®, наприклад, що виготовлені і розроблені Becton Dickinson (Franklin Lakes, NJ, www.bectondickenson.com), Disetronic (Burgdorf, Switzerland, www.disetronic.com; Bioject, Portland, Oregon (www.bioject.com); National Medical Products, Weston Medical (Peterborough, UK, www.weston-medical.com), Medi-Ject Corp (Minneapolis, MN, www.mediject.com) і подібні придатні пристрої. Загальноприйняті пристрої, що містять систему з двома флаконами, включають системи для ін'єкцій олівцевого типу для розведення ліофілізованого лікарського засобу в резервуарі для доставки розведеного розчину, такі як HumatroPen®. Приклади інших придатних пристроїв включають попередньо заповнені шприци, автоматичні пристрої для ін'єкцій, безголкові пристрої для ін'єкцій і безголкові пристрої для внутрішньовенних інфузій.

Продукти, заявлені в даній заявці, включають пакувальний матеріал. Пакувальний матеріал передбачає, на додаток до інформації, що вимагають контролюючі органи, умови, у яких продукт можна використовувати. Пакувальний матеріал за даним винаходом передбачає інструкції для пацієнта про те, що необхідно розбавити щонайменше одне антитіло проти IL-23p19 у водному розріджувачі з одержанням розчину і використовувати розчин протягом періоду часу 2-24 годин або більше для двох флаконів з рідким/сухим продуктом. У випадку одного флакона з продуктом у вигляді розчину, на етикетці вказують, що такий розчин можна використовувати протягом періоду часу 2-24 години або вище. Заявлені в даній заявці продукти придатні для фармацевтичного застосування продукту у людини.

Сполуки за даним винаходом можна одержувати за допомогою процесу, що включає змішування щонайменше одного антитіла проти IL-23p19 і вибраного буфера, переважно, фосфатного буфера, що містить фізіологічний розчин або вибрану сіль. Змішування щонайменше одного антитіла проти IL-23p19 і буфера у водному розріджувачі проводять з використанням загальноприйнятих способів розчинення і змішування. Для одержання придатної сполуки, наприклад, розраховану кількість щонайменше одного антитіла у воді або буфері поєднують з необхідною буферною речовиною у воді в кількостях, достатніх для одержання білка і буфера в необхідних концентраціях. Варіанти цього способу будуть зрозумілі середньому фахівцю в даній галузі. Наприклад, порядок додавання компонентів, використання додаткових добавок, температура і pH, при яких одержують сполуку, являють собою фактори, які можна оптимізувати для використовуваної концентрації і способу введення.

Заявлені стабільні або такі, що підлягають збереженню, сполуки, можуть бути надані пацієнтам у вигляді прозорих розчинів або у вигляді двох флаконів, що містять флакон щонайменше з одним ліофілізованим антитілом проти IL-23p19, що розбавляють консервантом, що знаходиться в другому флаконі, або буфером і ексципієнтами у водному розріджувачі. Як флакон з єдиним розчином, так і два флакони, для яких потрібне розведення, можна повторно використовувати декілька разів і їх може бути досить для одного або декількох курсів лікування пацієнта і таким чином, вони можуть забезпечити більш зручну схему лікування, ніж доступні в даний час схеми.

Інші сполуки або способи для стабілізації антитіла проти IL-23p19 можуть приводити до засобу, що відрізняється від прозорого розчину ліофілізованого порошку, що містить антитіло. Серед непрозорих розчинів знаходяться сполуки, що містять суспензії твердих частинок, де зазначені тверді частинки являють собою композицію, що містить антитіло проти IL-23p19, у вигляді структури з непостійними розмірами і широко відомою як мікросфера, мікрочастинка, наночастинка або ліпосома. Такі відносно гомогенні по суті сферичні сполуки у вигляді твердих частинок, що містять активну речовину, можна одержувати контактуванням водної фази, що містить активну речовину, і полімеру і неводної фази з наступним випарюванням неводної фази для забезпечення коалесценції частинок з водної фази, як зазначено в U.S. 4589330. Пористі мікрочастинки можна одержувати з використанням першої фази, що містить активну речовину, і полімеру, диспергованого в однорідному розчиннику, і з видаленням зазначеного розчинника із суспензії за допомогою ліофілізації або розведення-екстракції-осадження, як зазначено в U.S. 4818542. Переважні полімери для такого осадження являють собою синтетичні співполімери або полімери, вибрані з групи, яка складається з желатинового агару, крохмалю,

арабіногалактану, альбуміну, колагену, полігліколевої кислоти, полімолочної кислоти, гліколід-L-лактиду поліепсилон-капролактону, співполімеру епсилон-капролактону і молочної кислоти, співполімеру епсилон-капролактону і гліколевої кислоти, полі-β-гідроксимасляної кислоти, оксиду поліетилену, поліетилену, поліалкіл-2-ціаноакрилату, полігідроксietилметакрилату, поліамідів, поліамінокислот, полі-2-гідроксietил-DL-аспартаміду, полімеру складного ефіру сечовини, полі-L-фенілаланін/етиленгліколь/1,6-діізоціанатгексану і поліметилметакрилату. Особливо переважними полімерами є полімери складних ефірів, такі як полігліколева кислота, полімолочна кислота, гліколід-L-лактід поліепсилон-капролактону, співполімер епсилон-капролактону і молочної кислоти, і співполімер епсилон-капролактону і гліколевої кислоти.

Розчинники, придатні для розчинення полімеру і/або активної речовини, включають: воду, гексафторізопропанол, метиленхлорид, тетрагідрофуран, гексан, бензол або сесквігідрат гексафторацетону. Процес диспергування фази, що містить активну речовину, з другої фази може включати пропущення під тиском зазначеної першої фази через отвір у насадці для досягнення утворення крапель.

Склади сухих порошків можна одержувати в результаті процесу, що відрізняється від ліофілізації, такого як висушування розпиленням або екстракція розчинника за допомогою випарювання або за допомогою осадження кристалічної композиції з подальшою однією або декількома стадіями видалення водного або неводного розчинника. Одержання висушеного розпиленням антитіла описане в U.S. 6019968. Композиції сухих порошків на основі антитіла можна одержувати за допомогою висушування розпиленням розчинів і суспензій антитіла і, необов'язково, ексципієнтів, у розчиннику в умовах, що дозволяють одержати придатний для вдихання сухий порошок. Розчинники можуть включати полярні сполуки, такі як вода і етанол, які можна швидко висушити. Стабільність антитіл можна підвищувати за допомогою проведення процесів висушування розпиленням у відсутності кисню, таких як, наприклад, висушування шаром азоту, застосуванням азоту або як газ для висушування. Інший відносно сухий склад являє собою дисперсію безлічі перфорованих мікроструктур, диспергованих у середовищі, що, як правило, містять пропелент на основі гідрофторалкану, як описано в WO 9916419. Стабілізовані дисперсії можна вводити в легеню пацієнта з використанням інгалятора з вимірюваною дозою. Устаткування, придатне для комерційного виготовлення висушених розпиленням лікарських засобів виготовляють у Buchi Ltd. or Niro Corp.

Щонайменше одне антитіло проти IL-23p19 або в стабільних сполуках, або у сполуках, що підлягають збереженню, або в розчинах, описаних у даному описі, можна вводити пацієнту згідно з даним винаходом за допомогою безлічі способів доставки, включаючи ін'єкцію SC або IM; трансдермальний, легеневиий спосіб, спосіб доставки через слизову оболонку, спосіб за допомогою імплантату, осмотичного дозатора, касети, мікродозатора або інших способів, зрозумілих фахівцю в даній галузі, як добре відомо в даній галузі.

Терапевтичне застосування

Також даний винахід стосується способу модулювання або лікування щонайменше одного пов'язаного з IL-23 захворювання в клітині, тканині, органі, у тварини або в пацієнта, як відомо в даній галузі або як описано в даному описі, з використанням щонайменше одного антитіла проти IL-23p19 за даним винаходом, наприклад, за допомогою введення або контактування клітини, тканини, органа, тварини або пацієнта з терапевтично ефективною кількістю антитіла проти IL-23p19. Також даний винахід стосується способу модулювання або лікування щонайменше одного пов'язаного з IL-23 захворювання в клітині, тканині, органі, у тварини або пацієнта, включаючи, але не обмежуючи ними, щонайменше одне захворювання з ожиріння, опосередкованого імунною системою захворювання, серцево-судинного захворювання, інфекційного захворювання, злоякісного захворювання або неврологічного захворювання.

Також даний винахід стосується способу модулювання або лікування щонайменше одного пов'язаного з IL-23 опосередкованого імунною системою захворювання в клітині, тканині, органі, у тварини або в пацієнта, включаючи, але не обмежуючи ними, щонайменше одне захворювання з ревматоїдного артриту, ювенільного ревматоїдного артриту, ювенільного ревматоїдного артриту з генералізованим початком, псоріатичного артриту, анкілозуючого спондиліту, виразки шлунка, серонегативних артропатій, остеоартриту, остеолілізу, асептичного ослаблення ортопедичних імплантатів, запального захворювання кишечника, виразкового коліту, системного червоного вовчка, антифосфоліпідного синдрому, іридоцикліту/увеїту/оптичного невриту, ідіопатичного фіброзу легень, системного васкуліту/гранулематозу Вегенера, саркоїдозу, орхіту/зворотних процесів при вазектомії, алергійних/атопічних захворювань, астми, алергійного риніту, екземи, алергійного контактного дерматиту, алергійного кон'юнктивіту, пневмоніту внаслідок гіперчутливості, трансплантатів, відторгнення трансплантованого органа, реакції "трансплантат проти хазяїна", синдрому

системної запальної відповіді, септичного синдрому, викликаного грампозитивними бактеріями, сепсису, викликаного грамнегативними бактеріями, негативного у відношенні культури сепсису, викликаного грибами сепсису, нейтропенічної лихоманки, уросепсису, менінгококцемії, травми/геморагії, опіків, впливу іонізуючої радіації, гострого панкреатиту, дорослого респіраторного дистрес-синдрому, ревматоїдного артриту, викликаного алкоголем гепатиту, хронічних запальних патологій, саркоїдозу, хвороби Крона, серповидно-клітинної анемії, діабету, нефрозу, atopічних захворювань, реакцій гіперчутливості, алергійного риніту, сінної лихоманки, хронічного риніту, кон'юнктивіту, ендометріозу, астми, кропивниці, системної анафілаксії, дерматиту, перніціозної анемії, гемолітичного захворювання, тромбоцитопенії, відторгнення трансплантата будь-якого органа або тканини, відторгнення трансплантата нирки, відторгнення трансплантата серця, відторгнення трансплантата печінки, відторгнення трансплантата підшлункової залози, відторгнення трансплантата легень, відторгнення трансплантата кісткового мозку (BMT), відторгнення алотрансплантата шкіри, відторгнення трансплантата хряща, відторгнення трансплантата кістки, відторгнення трансплантата тонкого кишечника, відторгнення імплантату ембріонального тимусу, відторгнення трансплантата паразитовидної залози, відторгнення ксенотрансплантата будь-якого органа або тканини, відторгнення алотрансплантата, реакцій гіперчутливості проти рецептора, хвороби Грейвса, хвороби Рейно, стійкого до інсуліну діабету типу В, астми, міастенії, опосередковуваної антитілами цитотоксичності, реакцій гіперчутливості III типу, синдрому POEMS (поліневропатія, органомегалія, ендокринопатія, моноклональна гаммапатія і синдром змін шкіри), поліневропатії, органомегалії, ендокринопатії, моноклональної гаммапатії, синдрому змін шкіри, антифосфоліпідного синдрому, пемфігуса, склеродермії, змішаного захворювання сполучної тканини, ідіопатичної хвороби Адісона, діабету, хронічного активного гепатиту, первинного біліарного цирозу, вітіліго, васкуліту, синдрому пост-MI кардіотомії, гіперчутливості IV типу, контактного дерматиту, пневмоніту внаслідок гіперчутливості, відторгнення алотрансплантата, гранулем унаслідок внутрішньоклітинних організмів, чутливості до лікарського засобу, метаболічної/ідіопатичної хвороби Вільсона, гемахроматозу, дефіциту альфа-1-антитрипсину, діабетичної ретинопатії, тиреоїдиту Хашимото, остеопорозу, обстеження гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, первинного біліарного цирозу, тиреоїдиту, енцефаломієліту, кахексії, кістозного фіброзу, хронічного захворювання легень немовляти, хронічного обструктивного захворювання легень (COPD), сімейного гематофагоцитарного лімфогістіоцитозу, дерматологічних станів, псоріазу, alopecії, нефротичного синдрому, нефриту, гломерулярного нефриту, гострої ниркової недостатності, гемодіалізу, уремії, токсичності, прееклампсії, терапії okт3, терапії проти cd3, цитокінової терапії, хіміотерапії, променевої терапії (наприклад, включаючи, але не обмежуючи ними, астенію, анемію, кахексію і т.п.), хронічної інтоксикації саліцилатами і т.п. Див., наприклад, Merck Manual, 12th-17th Editions, Merck & Company, Rahway, NJ (1972, 1977, 1982, 1987, 1992, 1999), Pharmacotherapy Handbook, Wells et al, eds., Second Edition, Appleton & Lange, Stamford, Conn. (1998, 2000), усі з яких включені в даний опис як посилання в повному обсязі.

Також даний винахід стосується способу модулювання або лікування щонайменше одного серцево-судинного захворювання в клітині, тканині, органі, у тварини або в пацієнта, включаючи, але не обмежуючи ними, щонайменше одне захворювання із синдрому "оглушення" серця, інфаркту міокарда, застійної серцевої недостатності, інсульту, ішемічного інсульту, крововиливу, гострого коронарного синдрому, артеріосклерозу, атеросклерозу, рестенозу, діабетичного атеросклеротичного захворювання, гіпертензії, артеріальної гіпертензії, вазоренальної гіпертензії, непритомності, шоку, сифілісу серцево-судинної системи, серцевої недостатності, легеневого серця, первинної легеневої гіпертензії, аритмій серця, ектопічної екстрасистолії передсердь, тріпотіння передсердь, фібриляції передсердь (постійної або пароксизмальної), постперфузійного синдрому, запальної відповіді на серцево-легеневий шунт, безладної або багатогогнищевої тахікардії передсердь, регулярної тахікардії з вузьким QRS, певних видів аритмій, фібриляції шлуночків, аритмій пучка Гіса, атріовентрикулярної блокади, блокади ніжки пучка, ішемічних порушень міокарда, хвороби коронарних артерій, стенокардії, інфаркту міокарда, кардіоміопатії, застійної кардіоміопатії з дилатацією, кардіоміопатії зі звуженням, захворювань клапанів серця, ендокардиту, захворювання перикарда, пухлин серця, аневризми аорти і периферичних аневризм, розшарування аорти, запалення аорти, оклюзії черевного відділу аорти і її галузей, порушень периферичних судин, оклюзійних порушень артерій, периферичного атеросклеротичного захворювання, облітеруючого тромбангіїту, функціональних порушень периферичних судин, феномена і хвороби Рейно, акроціанозу, еритромєалгії, захворювань вен, тромбозу вен, варикозного розширення вен, артеріовенозного свища, лімфодерми, жирового набряку, нестабільної стенокардії, реперфузійного ушкодження,

постперфузійного синдрому, ушкодження внаслідок ішемії-реперфузії і т.п. Такий спосіб необов'язково може включати введення ефективної кількості композиції або фармацевтичної композиції, що містить щонайменше одне антитіло проти IL-23p19, у клітину, тканину, орган, тварині або пацієнту, що потребує такого модулювання, впливу або терапії.

5 Також даний винахід стосується способу модулювання або лікування щонайменше одного пов'язаного з IL-23 інфекційного захворювання в клітині, тканині, органі, у тварини або пацієнта, включаючи, але не обмежуючи ними, щонайменше одне захворювання з: гострої чи хронічної бактеріальної інфекції, гострого і хронічного паразитарного або інфекційного процесів, включаючи бактеріальні, вірусні і грибові інфекції, ВІЛ-інфекцію/ВІЛ-невропатію, менінгіт, гепатит (наприклад, А, В або С або подібні до них), септичний артрит, перитоніт, пневмонію, епіглотит, *E. coli* 0157:h7, гемолітичний уремичний синдром/тромболітичну тромбоцитопенічну пурпуру, малярію, геморагічну лихоманку Денге, лейшманіоз, лепру, синдром токсичного шоку, стрептококовий міозит, газову гангрену, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* *intracellulare*, пневмонію *Pneumocystis carinii*, запальне захворювання таза, орхіт/епідерміт, легіонелу, хворобу Лайма, грип, вірус Епштейна-Барр, асоційований з вірусом гемофагоцитарний синдром, вірусний енцефаліт/асептичний менінгіт і т.п.

Також даний винахід стосується способу модулювання або лікування щонайменше одного пов'язаного з IL-23 злоякісного захворювання в клітині, тканині, органі, у тварини або в пацієнта, включаючи, але не обмежуючи ними, щонайменше одне захворювання з: лейкозу, гострого лейкозу, гострого лімфобластного лейкозу (ALL), гострого лімфоцитарного лейкозу, В-клітинного, Т-клітинного або FAB ALL, гострого мієлоїдного лейкозу (AML), гострого мієлогенного лейкозу, хронічного мієлоцитарного лейкозу (CML), хронічного лімфоцитарного лейкозу (CLL), волосатоклітинного лейкозу, мієлодиспластичного синдрому (MDS), лімфоми, хвороби Ходжкіна, злоякісної лімфоми, неходжкінської лімфоми, лімфоми Беркіта, множинної мієломи, саркоми Капоші, колоректальної карциноми, панкреатичної карциноми, назофарингеальної карциноми, злоякісного гістіоцитозу, паранеопластичного синдрому/гіперкальціємії при злоякісній пухлині, солідних пухлин, раку сечового міхура, раку молочної залози, раку ободової і прямої кишки, раку ендометрію, раку голови, раку шиї, спадкового неполіпозного раку, лімфоми Ходжкіна, раку печінки, раку легені, недрібноклітинного раку легені, раку яєчника, раку підшлункової залози, раку передміхурової залози, нирковоклітинного раку, раку яєчка, аденокарцином, сарком, злоякісної меланоми, гемангіоми, метастазуючого захворювання, обумовленої злоякісною пухлиною резорбції кісток, обумовленого злоякісною пухлиною болю у кістках і т.п.

Також даний винахід стосується способу модулювання чи лікування щонайменше одного пов'язаного з IL-23 неврологічного захворювання в клітині, тканині, органі, у тварини або пацієнта, включаючи, але не обмежуючи ними, щонайменше одне захворювання з: нейродегенеративного захворювання, розсіяного склерозу, мігренозного болю, СНІД-дементного комплексу, демієлінізуючого захворювання, такого як розсіяний склероз і гострий поперечний мієліт; екстрапірамідних і мозочкових порушень, таких як вогнища ушкодження в кортикоспінальній системі; порушень базальних гангліїв; порушень з гіперкінетичними рухами, таких як хорея Гентінгтона і сенільна хорея; індукованих лікарськими засобами рухових порушень, таких як порушення, індуковані лікарськими засобами, що блокують рецептори для дофаміну в ЦНС; гіпокінетичних рухових порушень, таких як хвороба Паркінсона; прогресуючого супрануклеарного паралічу; структурних вогнищ ушкодження в мозочку; спиномозочкових дегенерацій, таких як спінальна атаксія, атаксія Фрідрейха, церебелярні кортикальні дегенерації, множинні системні дегенерації (Менцеля, Дежерина-Томаса, Шай-Дрегері і Мачадо-Джозефа); системних порушень (хвороба Рефсума, абеталіпопротеїмія, атаксія, телеангіектазія, мітохондріальне мультисистемне порушення); центральних демієлінізуючих порушень, таких як розсіяний склероз, гострий поперечний мієліт; і порушень мотонейрону, таких як неврогенні м'язові атрофії (клітинна дегенерація переднього рога, така як боковий аміотрофічний склероз, дитяча спінальна м'язова атрофія і ювенільна спінальна м'язова атрофія); хвороби Альцгеймера; синдрому Дауна в середньому віці; дифузного захворювання с тільцями Леві; сенільної деменції по типу деменції з тільцями Леві; синдрому Верніке-Корсакова; хронічного алкоголізму; хвороби Крейтцфельда-Якоба; підгострого склерозуючого паненцефаліту, хвороби Галервордена-Шпатца; деменції боксерів; нейротравматичного ушкодження (наприклад, ушкодження спинного мозку, ушкодження головного мозку, струсу мозку, повторного струсу мозку); болю; запального болю; аутизму; депресії; інсульту; когнітивних порушень; епілепсії і т.п. Такий спосіб необов'язково може включати введення ефективної кількості композиції або фармацевтичної композиції, що містить щонайменше одне антитіло проти TNF або визначену ділянку чи варіант у клітину, тканину, орган, тварині або

пацієнту, що потребує такого модулювання, впливу або терапії. Див., наприклад, Merck Manual, 16th Edition, Merck & Company, Rahway, NJ (1992).

Даний винахід також стосується способу модулювання або лікування щонайменше однієї пов'язаної з IL-23 рани, травми або пошкодження тканини або подібного хронічного стану, у клітині, тканині, органі, у тварини або пацієнта, включаючи, але не обмежуючи ними, щонайменше одне з: тілесного пошкодження або травми, асоційованої з хірургічною операцією в порожнині рота, у тому числі з періодонтальною хірургічною операцією, видаленням(ями) зуба, ендодонтичним лікуванням, вставкою зубних імплантатів, накладенням і застосуванням зубних протезів; або де рана вибрана з групи, яка складається з асептичних ран, забитих ран, різаних ран, рваних ран, непроникаючих ран, відкритих ран, ран, що проникають, наскрізних ран, колотих ран, септичних ран, інфекцій і підшкірних ран; або де рана вибрана з групи, яка складається з ішемічних виразок, пролежнів, свищів, важких укусів, термічних опіків і ран в області донорського шматка; або де рана являє собою афтозну рану, травматичну рану або асоційовану з герпесом рану.

Рани і/або виразки в нормі знаходяться як виступи на шкірі чи на слизовій поверхні або в результаті інфаркту в органі ("інсульту"). Рана може бути результатом дефекту м'яких тканин або вогнища ушкодження або основного стану. У контексті даного винаходу, термін "шкіра" стосується самої зовнішньої поверхні тіла тварини, у тому числі людини, і охоплює неушкоджену або майже неушкоджену шкіру, а також ушкоджену поверхню шкіри. Термін "слизова оболонка" стосується неушкодженої або ушкодженої слизової оболонки тварини, такої як людина, і може являти собою слизову оболонку порожнини рота, щоки, вуха, носа, легені, ока, шлунково-кишкового тракту, піхви або прямої кишки.

У контексті даного винаходу термін "рана" означає тілесне пошкодження з руйнуванням нормальної цілісності тканинних структур. Також мають на увазі, що термін включає терміни "вогнище запалення", "вогнище ушкодження", "некроз" і "виразка". У нормі, термін "вогнище запалення" є загальним терміном майже для будь-якого вогнища ушкодження шкіри або слизових оболонок і термін "виразка" являє собою локальний дефект поверхні органа чи тканини або поглиблення, що виникає внаслідок відторгнення некротичної тканини. Вогнище ушкодження, як правило, стосується будь-якого дефекту тканини. Некроз стосується загибелі тканини внаслідок інфекції, ушкодження, запалення або інфарктів.

Термін "рана", використовуваний у контексті даного винаходу, означає будь-яку рану (див. нижче класифікацію ран) і, що знаходиться на будь-якій конкретній стадії процесу загоєння, у тому числі на стадії до початку якого-небудь загоєння або навіть до одержання певного поранення, такого як хірургічний розріз (профілактичне лікування). Приклади ран, які можна попередити і/або лікувати згідно з даним винаходом, наприклад, являють собою асептичні рани, забиті рани, різані рани, рвані рани, непроникаючі рани (тобто, рани, у яких немає руйнування шкіри, однак є ушкодження структур, що залягають нижче), відкриті рани, рани, що проникають, наскрізні рани, колоті рани, септичні рани, підшкірні рани і т.д. Прикладами вогнищ запалення є пролежні, афтозний стоматит, виразка, герпетична лихоманка, травматичний дифтерит і т.д. Прикладами виразок є, наприклад, пептична виразка, дуоденальна виразка, виразка шлунка, виразка при подагрі, діабетична виразка, гіпертонічна ішемічна виразка, варикозна виразка, трофічна виразка (венозна виразка), під'язична виразка, виразка підслизової оболонки, симптоматична виразка, трофічна виразка, тропічна виразка і венерична виразка, наприклад, викликана гонореєю (включаючи уретрит, ендоцервіцит і проктит). Стани, пов'язані з ранами або вогнищами запалення, які можна успішно лікувати відповідно до цього винаходу являють собою опіки, сибірську виразку, правець, газову гангрену, скарлатину, рожу, сикоз, фолікуліт, контагіозне імпетіго або бульозне імпетіго і т.д. Часто існує певний збіг у застосуванні термінів "рана" і "виразка", і "рана" і "вогнище запалення" і, більш того, терміни часто використовують випадковим чином. Таким чином, як згадувалося вище, у контексті даного винаходу термін "рана" включає терміни "виразка", "вогнище пошкодження", "вогнище запалення" і "інфаркт", і терміни використовують без проведення розходжень, якщо немає інших вказівок.

Типи ран, що підлягають лікуванню згідно з даним винаходом, також включають (i) неспецифічні рани, такі як, наприклад, хірургічні, травматичні, інфекційні, ішемічні, термічні, хімічні і бульозні рани; (ii) рани, специфічні для порожнини рота, такі як, наприклад, постекстракційні рани, ендодонтичні рани, особливо пов'язані з лікуванням кіст і абсцесів, виразок і вогнищ ушкодження бактеріального, вірусного або аутоімунного походження, механічних, хімічних, термічних, інфекційних і ліхеноїдних ран; конкретні приклади являють собою герпетичні виразки, афтозний стоматит, гострий некротичний виразковий гінгівіт і синдром печії в порожнині рота; і (iii) рани шкіри, такі як, наприклад, неоплазія, опіки (наприклад хімічні, термічні), вогнища пошкодження (бактеріальний, вірусний, аутоімунний), укуси і хірургічні

розрізи. Іншим способом класифікації є (i) невелика втрата тканин внаслідок хірургічних розрізів, невеликі ерозії і невеликі укуси або (ii) значна втрата тканин. Остання група включає ішемічні виразки, пролежні, свищ, рвані рани, важкі укуси, термічні опіки і рани області донорського шматка (у м'яких і твердих тканинах) і інфаркти.

Інші рани, що становлять інтерес з погляду даного винаходу, являють собою рани, такі як ішемічні виразки, пролежні, свищі, важкі укуси, термічні опіки і рани області донорського шматка. Ішемічні виразки і пролежні являють собою рани, що навіть у нормі гояться дуже повільно, і в таких випадках, особливо, удосконалений і більш швидкий процес загоєння, безумовно, має велике значення для пацієнта. Більш того, витрати, пов'язані з лікуванням пацієнтів, що страждають від таких ран, значно знижуються, якщо процес загоєння є посиленням і відбувається більш швидко.

Рани області донорського шматка являють собою рани, що, наприклад, виникають у зв'язку з переміщенням твердої тканини з однієї частини організму в іншу частину організму, наприклад, у зв'язку з трансплантацією. Рани, що виникають внаслідок таких операцій, є дуже болючими і посилене загоєння, таким чином, є найбільш цінним. Термін "шкіра" використовують у найбільш широкому змісті, що охоплює епідермальний шар шкіри і - у випадках, коли поверхня шкіри є більш-менш ушкодженою, - також дермальний шар шкіри. Крім рогового шару, епідермальний шар шкіри являє собою зовнішній (епітеліальний шар), а більш глибокий шар сполучної тканини шкіри називають дермою.

Також даний винахід стосується способу модулювання або лікування псоріазу, псоріатичного артрити, хвороби Крона, розсіяного склерозу й оптичного неврити, серед інших захворювань, представлених вище як пов'язаних з IL-23 захворювань, у клітині, тканині, органі, у тварини або пацієнта, включаючи, але не обмежуючи ними, щонайменше одне з опосередкованого імунною системою захворювання, серцево-судинного захворювання, інфекцій, злоскісного і/або неврологічного захворювання. Такий спосіб необов'язково може включати введення ефективної кількості щонайменше однієї композиції або фармацевтичної композиції, що містить щонайменше одне антитіло проти IL-23p19 у клітину, тканину, орган, тварині або пацієнту, що потребує такого модулювання, впливу або терапії.

Будь-який спосіб за даним винаходом може включати введення ефективної кількості композиції або фармацевтичної композиції, що містить щонайменше одне антитіло проти IL-23p19 у клітину, тканину, орган, тварині або пацієнту, що потребує такого модулювання, впливу або терапії. Такий спосіб необов'язково може додатково включати спільне введення або комбіновану терапію для лікування такого захворювання чи порушення, де введення зазначеного щонайменше одного антитіла проти IL-23p19, його певної ділянки або варіанта, крім того, включає введення до, одночасно і/або після щонайменше одного засобу, вибраного з щонайменше одного антагоніста TNF (наприклад, але не обмежуючи ними, хімічного або білкового антагоніста TNF, моноклонального або поліклонального антитіла проти TNF або фрагмента, розчинного рецептора для TNF (наприклад, p55, p70 або p85) або фрагмента, його злитих поліпептидів або низькомолекулярного антагоніста TNF, наприклад, білка I або II, що зв'язує TNF (TBP-I або TBP-II), нерелімонмабу, інфліксимабу, етанерцепту (EnbrelTM), адалімулабу (HumiraTM), CDP-571, CDP-870, афелімомабу, ленерцепту і т.п.), протиревматичного засобу (наприклад, метотрексату, ауранофіну, ауротіоглюкозу, азатіоприну, золота натрію тіомалату, гідроксихлороквіна сульфату, лефлуноміду, сульфасалазину), м'язового релаксantu, наркотичного засобу, нестероїдного протизапального лікарського засобу (NSAID), знеболювального засобу, анестетика, седативного засобу, місцевого анестетика, нервово-м'язового блокатора, протимікробного засобу (наприклад, аміноглікозиду, протигрибкового засобу, протипаразитарного засобу, противірусного засобу, карбапенему, цефалоспорину, фторхінолону, макролідів, пеніциліну, сульфонамідів, тетрацикліну, іншого протимікробного засобу), протипсоріазного засобу, кортикостероїду, анаболічного стероїду, засобу проти діабету, мінерального засобу, живильного засобу, засобу для щитовидної залози, вітаміну, зв'язаного з кальцієм гормону, засобу проти діареї, засобу проти кашлю, протиблювотного засобу, засобу проти виразки, проносного засобу, антикоагулянту, еритропоетину (наприклад, епоетину альфа), філграстиму (наприклад, G-CSF, Neupogen), сарграмостиму (GM-CSF, Leukine), засобу для імунізації, імуноглобуліну, імунодепресанта (наприклад, базиліксимабу, циклоспорину, даклізумабу), гормону росту, замісного гормонального лікарського засобу, модулятора рецепторів естрогену, мідріатика, засобу проти циклоплегії, алкілуючого засобу, антиметаболіту, інгібітору мітозу, радіофармацевтичного засобу, антидепресанту, засобу проти манії, антипсихотичного засобу, анксиолітичного засобу, гіпнотичного засобу, симпатоміметика, стимулюючого засобу, донепезилу, такрину, лікарського засобу проти астми, бета-агоніста, стероїду для інгаляції, інгібітору лейкотриєну,

метилксантину, кромоліну, адреналіну або аналога, дорнази альфа (пульмозиму), цитокіну або антагоніста цитокіну. Придатні дози добре відомі в даній галузі. Див., наприклад, Wells et al., eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, CT (2000); PDR *Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket *Pharmacopoeia* 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, CA (2000); *Nursing 2001 Handbook of Drugs*, 21st edition, Springhouse Corp., Springhouse, PA, 2001; *Health Professional's Drug Guide* 2001, ed., Shannon, Wilson, Stang, Prentice-Hall, Inc, Upper Saddle River, NJ, усі з яких включені в даний опис як посилання в повному обсязі.

Антагоністи TNF, придатні для композицій, комбінованої терапії, спільного введення, пристроїв і/або способів за даним винаходом (крім того, що містять щонайменше одне антитіло, його визначену ділянку і варіант за даним винаходом) включають, але не обмежуються ними, антитіла проти TNF (наприклад, щонайменше один антагоніст TNF, як визначено вище), їхні антигензв'язувальні фрагменти, і молекули рецепторів, що специфічно зв'язуються з TNF; сполуки, що запобігають і/або інгібують синтез TNF, вивільнення TNF або його дію на клітинні мішені, такі як талідомід, тенідап, інгібітори фосфодіестерази (наприклад, пентоксифілін і роліпрам), агоністи рецепторів для аденозину A2b і засоби, що посилюють рецептор для аденозину A2b; сполуки, що запобігають і/або інгібують передачу сигналу рецептора для TNF, такі як інгібітори кінази активованого мітогеном білка (MAP); сполуки, які блокують і/або інгібують розщеплення мембранного TNF, такі як інгібітори металопротеїнази; сполуки, що блокують і/або інгібують активність TNF, такі як інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ACE) (наприклад, каптоприл); і сполуки, що блокують і/або інгібують продукцію і/або синтез TNF, такі як інгібітори MAP-кінази.

Як використовують у даному описі, "антитіло проти фактора некрозу пухлини", "антитіло проти TNF", "антитіло проти TNF α " або фрагмент і т.п. знижує, блокує, інгібує, усуває активність TNF α , або перешкоджає їй, *in vitro*, *in situ* і/або, переважно, *in vivo*. Наприклад, придатне антитіло проти TNF людини за даним винаходом може зв'язувати TNF α і включає антитіла проти TNF, їхні антигензв'язувальні фрагменти і їхні певні мутантні форми або домени, що специфічно зв'язуються з TNF α . Придатне антитіло проти TNF або фрагмент також може знижувати, блокувати, усувати, перешкоджати, запобігати і/або інгібувати синтез РНК, ДНК або білка TNF, вивільнення TNF, передачу сигналу рецептора TNF, розщеплення мембранного TNF, активність TNF, продукцію і/або синтез TNF.

Прикладом антитіла проти TNF або антагоніста TNF є химерне антитіло cA2. Додаткові приклади моноклональних антитіл проти TNF, які можна використовувати згідно з даним винаходом, описані в даній галузі (див., наприклад, патент США No. 5231024; Moller, A. et al., *Cytokine* 2(3): 162-169 (1990); заявку США No. 07/943852 (подану 11 вересня 1992 року); Rathjen et al, міжнародну заявку No. WO 91/02078 (опублікована 21 лютого 1991 року); Rubin et al, патентну заявку EPO No. 0 218 868 (опублікована 22 квітня 1987 року); Yone et al, патентна заявка EPO No. 0 288 088 (26 жовтня 1988 року); Liang, et al, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 737:847-854 (1986); Meager, et al, *Hybridoma* 5:305-311 (1987); Fendly et al., *Hybridoma* 6:359-369 (1987); Bringman, et al., *Hybridoma* 5:489-507 (1987); і Hirai, et al., *J. Immunol. Meth.* 96:57-62 (1987).

Молекули рецептора для TNF

Переважні молекули рецептора для TNF, придатні згідно з даним винаходом, являють собою молекули, що зв'язують TNF α з високою афінністю (див., наприклад, Feldmann et al., міжнародну заявку No. WO 92/07076 (опубліковану 30 квітня 1992 року); Schall et al., *Cell* 61:361-370 (1990); і Loetscher et al., *Cell* 57:351-359 (1990), усі з яких включені в даний опис як посилання в повному обсязі) і необов'язково мають низку імуногенності. Зокрема, згідно з даним винаходом придатними є рецептори клітинної поверхні для TNF масою 55 кДа (p55 TNF-R) і 75 кДа (p75 TNF-R). Укорочені форми цих рецепторів, що містять позаклітинні домени (ECD) рецепторів або їхні функціональні частини (див., наприклад, Corcoran et al., *Eur. J. Biochem.* 223:831-840 (1994)), також є придатними згідно з даним винаходом. Укорочені форми рецепторів для TNF, що містять ECD, виявлені в сечі і сироватці як інгібіторні білки, що зв'язують TNF α масою 30 кДа і 40 кДа (Engelmann, H. et al, *J. Biol. Chem.* 255:1531-1536 (1990)). Мультимерні молекули рецептора для TNF і злиті молекули імунорецептора для TNF, і похідні і їхні фрагменти або ділянки, є додатковими прикладами молекул рецептора для TNF, що придатні в способах і композиціях за даним винаходом.

Мультимерні молекули рецептора для TNF, придатні згідно з даним винаходом, містять цілий ECD або функціональну частину ECD двох або більше рецепторів для TNF, зв'язаних за допомогою одного або декількох поліпептидних лінкерів або інших непептидних лінкерів, таких як поліетиленгліколь (PEG). Прикладами такої зливої молекули імунорецептора для TNF є злитий білок рецептор для TNF/IgG. Злиті молекули імунорецептора для TNF і способи їхньої

продукції описані в даній галузі (Lesslauer et al, Eur. J. Immunol. 27:2883-2886 (1991); Ashkenazi et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:10535-10539 (1991); Peppel et al, J. Exp. Med. 174:1483-1489 (1991); Kolls et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:215-219 (1994); Butler et al, Cytokine 6(6):616-623 (1994); Baker et al, Eur. J. Immunol. 24:2040-2048 (1994); Beutler et al, патент США No. 5447851; і заявка США No. 08/442133 (подана 16 травня 1995 року), усі з яких включені в даний опис як посилання в повному обсязі). Способи одержання злитих молекул імунорецептора також можна знайти в Capon et al, патент США No. 5116964; Capon et al, патент США No. 5225538; і Capon et al, Nature 337:525-531 (1989), усі з яких включені в даний опис як посилання в повному обсязі.

Цитокіни включають будь-які відомі цитокіни. Див., наприклад, CepewithCytokines.com. Антагоністи цитокінів включають, але не обмежуються ними, будь-яке антитіло, фрагмент або міметик, будь-який розчинний рецептор, фрагмент або міметик, будь-який низькомолекулярний антагоніст або будь-яке їхнє поєднання.

Терапевтичні способи лікування

Будь-який спосіб за даним винаходом може включати лікування опосередкованого IL-23 порушення, що включає введення ефективної кількості композиції або фармацевтичний композиції, що містить щонайменше одне антитіло проти IL-23p19 у клітину, тканину, орган, тварині або пацієнту, що потребує такого модулювання, впливу або терапії. Такий спосіб необов'язково може додатково включати спільне введення або комбіновану терапію для лікування таких захворювань або порушень, де введення зазначеного щонайменше одного антитіла проти IL-23p19, його певної ділянки або варіанта, крім того, включає введення до, одночасно і/або після щонайменше одного засобу, вибраного з протиінфекційного лікарського засобу, лікарського засобу для серцево-судинної (CV) системи, лікарського засобу для центральної нервової системи (ЦНС), лікарського засобу для автономної нервової системи (АНС), лікарського засобу для дихальних шляхів, лікарського засобу для шлунково-кишкового (GI) тракту, гормонального лікарського засобу, лікарського засобу для рідинного або електролітного балансу, гематологічного лікарського засобу, протипухлинного засобу, імуномодуючого лікарського засобу, лікарського засобу для очей, вух і носа, лікарського засобу для місцевого застосування, дієтологічного лікарського засобу або подібних до них, щонайменше одного антагоніста TNF (наприклад, але не обмежуючи ними, антитіла або фрагмента проти TNF, розчинного рецептора або фрагмента для TNF, їхніх злитих білків або низькомолекулярного антагоніста TNF), протиревматичного засобу (наприклад, метотрексату, ауранофіну, ауротіоглюкози, азатіоприну, етанерцепту, золота натрію тіомалату, гідроксихлороквіну сульфату, лефлуноміду, сульфасалазину), м'язового релаксанта, наркотичного, нестероїдного протизапального лікарського засобу (NSAID), знеболювального засобу, анестетика, седативного засобу, місцевого анестетика, нервово-м'язового блокатора, противомікробного засобу (наприклад, аміноглікозиду, протигрибкового засобу, протипаразитарного засобу, противірусного засобу, карбапенему, цефалоспорину, фторінолону, макролідів, пеніциліну, сульфонамідів, тетрацикліну, іншого протимікробного засобу), протипсоріазного засобу, кортикостероїду, анаболічного стероїду, засобу, що стосується лікування діабету, мінерального засобу, живильного засобу, засобу для щитовидної залози, вітаміну, зв'язаного з кальцієм гормону, засобу проти діареї, засобу проти кашлю, засобу проти блювоти, засобу проти виразки, проносного засобу, антикоагулянту, еритропоетину (наприклад, епоетину альфа), філграстиму (наприклад, G-CSF, Neupogen), сарграмостиму (GM-CSF, Leukine), засобу для імунізації, імуноглобуліну, імунодепресанта (наприклад, базиліксимабу, циклоспорину, даклізумабу), гормону росту, замісного гормонального лікарського засобу, модулятора рецепторів естрогену, мідріатика, засобу проти циклоплегії, алкілюючого засобу, антиметаболіту, інгібітору мітозу, радіофармацевтичного засобу, антидепресанту, засобу проти манії, антипсихотичного засобу, анксиолітичного засобу, гіпнотичного засобу, симпатоміметика, стимулюючого засобу, донепезилу, такрину, лікарських засобів проти астми, бета-агоніста, стероїду для інгаляції, інгібітору лейкотриєну, метилксантину, кромоліну, адреналіну або аналога, дорнази альфа (пульмозиму), цитокіну або антагоніста цитокіну. Такі лікарські засоби добре відомі в даній галузі, включаючи сполуки, показання, дозування і введення для кожного з представлених у даному описі (див., наприклад, Nursing 2001 Handbook of Drugs, 21st edition, Springhouse Corp., Springhouse, PA, 2001; Health Professional's Drug Guide 2001, ed., Shannon, Wilson, Stang, Prentice-Hall, Inc, Upper Saddle River, NJ; Pharmacotherapy Handbook, Wells et al., ed., Appleton & Lange, Stamford, CT, усі з яких включені в даний опис як посилання в повному обсязі).

Як правило, лікування патологічних станів проводять за допомогою введення ефективної кількості або дози щонайменше однієї композиції антитіла проти IL-23p19, загальна кількість якого, у середньому, знаходиться в діапазоні щонайменше приблизно від 0,01 до 500 міліграм

щонайменше одного антитіла проти IL-23p19 на кілограм пацієнта на дозу, і, переважно, щонайменше приблизно від 0,1 до 100 міліграм антитіла/кілограм пацієнта для однократного або багаторазового введення в залежності від специфічної активності активної речовини, що міститься в композиції. Альтернативно ефективна сироваткова концентрація може включати

5 концентрацію 0,1-5000 мкг/мл сироватки для однократного або багаторазового введення. Придатні дози відомі лікарям і, безумовно, залежать від конкретної стадії захворювання, конкретної активності композиції, що підлягає введенню, і конкретного пацієнта, що піддається лікуванню. У деяких випадках для досягнення необхідної терапевтичної кількості може бути

10 необхідним проведення повторного введення, тобто, повторних окремих введень конкретної контрольованої або вимірюваної дози, де окремі введення повторюють до досягнення необхідної добової дози або ефекту.

Переважні дози можуть необов'язково включати приблизно 0,1-99 і/або 100-500 мг/кг/введення, або будь-який діапазон, значення або частину цього діапазону, або кількість для досягнення концентрації в сироватці приблизно 0,1-5000 мкг/мл на однократне введення або

15 багаторазові введення, або будь-який діапазон, значення або частину цього діапазону. Переважний діапазон дозування антитіла проти IL-23p19 за даним винаходом складає від приблизно 1 мг/кг до приблизно 3, приблизно 6 або приблизно 12 мг/кг маси тіла пацієнта.

Дози, що альтернативно вводяться, можуть варіювати, у залежності від відомих факторів, таких як фармакодинамічні властивості конкретного засобу, і спосіб і шлях його введення; вік,

20 стан здоров'я і маса реципієнта; природа і ступінь вираженості симптомів, тип супутнього лікування, частота введення, і необхідний ефект. Як правило, доза активного інгредієнта може складати приблизно від 0,1 до 100 міліграм на кілограм маси тіла. Як правило, доза від 0,1 до 50, і, переважно, від 0,1 до 10 міліграм на кілограм на одне введення або форму з уповільненим вивільненням є ефективною для одержання необхідних результатів.

Як необмежувальний приклад, лікування людини або тварин можна проводити у вигляді

25 однократного або періодичного дозування щонайменше одного антитіла за даним винаходом приблизно від 0,1 до 100 мг/кг, або будь-який діапазон, значення або частину цього діапазону, на добу, протягом щонайменше одного періоду з 1-40 діб, або, альтернативно або додатково, щонайменше одного періоду з 1-52 тижнів, або, альтернативно або додатково, щонайменше

30 протягом одного періоду з 1-20 років, або будь-якого їхнього сполучення, з використанням однократної, інфузійної або повторюваної доз.

Дозовані форми (композиції), придатні для внутрішнього введення, як правило, містять від приблизно 0,001 міліграм до приблизно 500 міліграм активного інгредієнта на одиницю або

35 контейнер. У цих фармацевтичних композиціях активний інгредієнт, як правило, знаходиться в кількості приблизно 0,5-99,999 % по масі від загальної маси композиції.

У випадку парентерального введення, антитіло можна складати у вигляді розчину, суспензії, емульсії, частинки, порошку або ліофілізованого порошку, наданого разом з фармацевтично прийнятним парентеральним носієм або окремо від нього. Прикладами таких носіїв є вода,

40 фізіологічний розчин, розчин Рінгера, розчин декстрози і приблизно 1-10 % сироватковий альбумін людини. Також можна використовувати ліпосоми і неводні носії, такі як жирні олії. Носій або ліофілізований порошок може містити добавки, що підтримують ізотонічність (наприклад, хлорид натрію, маніт) і хімічну стабільність (наприклад, буфери і консерванти). Сполуку стерилізують відовими або придатними способами.

Придатні фармацевтичні носії описані в самому останньому виданні Remington's

45 Pharmaceutical Sciences, A. Osol, що є стандартним керівництвом для посилань у даній галузі.

Альтернативні способи введення

Згідно з даним винаходом для введення фармацевтично ефективних кількостей щонайменше одного антитіла проти IL-23p19 згідно з даним винаходом можна використовувати безліч відомих і розроблених способів ведення. Незважаючи на те, що в наступному описі

50 використовують легенеий спосіб уведення, згідно з даним винаходом можна використовувати інші способи введення з прийнятними результатами. Антитіла проти IL-23p19 за даним винаходом можна доставляти в носії, як розчин, емульсії, колоїд або суспензію, або як сухий порошок з використанням кожного з безлічі пристроїв і способів, придатних для введення за допомогою інгаляції або інших способів, описаних у даному описі або відомих у даній галузі.

Парентеральні сполуки і введення

Сполуки для парентерального введення можуть містити як спільні ексципієнти стерильну воду або фізіологічний розчин, поліалкіленгліколі, такі як поліетиленгліколь, олії рослинного походження, гідрогенізовані нафталіни і т.п. Водні або масляні суспензії для ін'єкції можна

60 одержувати з використанням придатного емульгатора або зволожувача і суспендууючої речовини, відповідно до відомих способів. Засоби для ін'єкції можуть являти собою нетоксичний

розріджувач, що вводиться не перорально, такий як водний розчин, стерильний розчин, що вводиться ін'єкцією, або суспензія в розчиннику. Як придатний носій або розчинник припустимі вода, розчин Рінгера, ізотонічний фізіологічний розчин і т.д.; як звичайний розчинник або суспендуєчий розчинник можна використовувати стерильне нелетке масло. Для цих цілей, можна використовувати нелетке масло і жирну кислоту будь-якого типу, у тому числі нейтральні або синтетичні або напівсинтетичні жирні масла або жирні кислоти; нейтральні або синтетичні або напівсинтетичні моно- або ди- або тригліцериди. Парентеральне введення відоме в даній галузі і включає, але не обмежується ними, загальноприйняті способи ін'єкцій, безголковий пристрій для ін'єкцій з тиском газу, як описано в патенті США No. 5851198, і лазерний перфораційний пристрій, як описано в патенті США No. 5839446, включеному в даний опис як посилання в повному обсязі.

Альтернативні способи доставки

Крім того, цей винахід стосується введення щонайменше одного антитіла проти IL-23p19 за допомогою парентерального, підшкірного, внутрішньом'язового, внутрішньовенного, внутрішньосуглобового, інтрабронхіального, інтраабдомінального, інтракапсулярного, внутрішньохрящового, внутрішньопорожнинного, внутрішньочеревного, внутрішньомозочкового, інтрацеребровентрикулярного способу, введення в товсту кишку, інтрацервікального, внутрішньошлункового, внутрішньопечінкового, внутрішньоміокардіального, внутрішньокісткового, внутрішньотазового, інтраперикардіального, внутрішньоочеревинного, інтраплеврального способу, введення в простату, внутрішньолегеневого, інтраректального, інtrarенального, інтаретинального, інтраспінального, інтрасиновіального, внутрішньогрудного, внутрішньоматкового, внутрішньоміхурового способу, введення усередину уражених тканин, болюсного, вагінального, ректального способу, букального, під'язичного, інтраназального або черезшкірного способів. Щонайменше одну композицію антитіла проти IL-23p19 можна одержувати для застосування з парентеральним (підшкірним, внутрішньом'язовим або внутрішньовенним) або будь-яким іншим способом введення, особливо у формі рідких розчинів або суспензій; для застосування з вагінальним або ректальним способом введення, особливо в напівтвердих формах, таких як, але не обмежуючи ними, креми і супозиторії; з букальним введенням або сублінгвальним введенням, таким як, але не обмежуючи ними, у формі таблеток або капсул; або з інтраназальним способом, таким як, але не обмежуючи ними, форми порошків, крапель в ніс або аерозолів або певних засобів; або з черезшкірним способом, таким як, але не обмежуючи ними, гель, мазь, лосьйон, суспензія або система для доставки за допомогою пластиру з хімічними речовинами, що посилюють доставку, такими як диметилсульфоксид, або для модифікації структури шкіри, або для підвищення концентрації лікарського засобу в трансдермальному пластирі (Junginger, et al. In "Drug Permeation Enhancement"; Hsieh, D. S., Eds., pp. 59-90 (Marcel Dekker, Inc. New York 1994, включена в даному описі як посилання в повному обсязі), або з засобами, що окисляють, сполук, які полегшують нанесення, що містять білки і пептиди, на шкіру (WO 98/53847), або за допомогою застосування електричного поля для забезпечення тимчасових транспортних шляхів, таких як електропорація, або для підвищення рухливості заряджених лікарських засобів через шкіру, таких як іонофорез, або за допомогою застосування ультразвуку, такого як сонофорез (патенти США No. 4309989 і 4767402) (наведені вище публікації і патенти включені в даний опис як посилання в повному обсязі).

Легеневе/назальне введення

У випадку легеневого введення, переважно, щонайменше одну композицію антитіла проти IL-23p19 доставляють у вигляді частинок з розміром, ефективним для досягнення найбільш низьких дихальних шляхів легені або пазух. Згідно з даним винаходом, для введення лікарського засобу за допомогою інгаляції щонайменше одне антитіло проти IL-23p19 можна доставляти за допомогою кожного з безлічі пристроїв для інгаляції або назальних пристроїв, відомих у даній галузі. Ці пристрої, здатні приводити до осідання розпиленних сполук у порожнині пазухи або альвеолах пацієнта, включають інгалятори з вимірюваною дозою, пристрої для розпилення, генератори сухих порошків, розпилювачів і т.п. Інші пристрої, придатні для забезпечення легеневого або назального введення антитіл також відомі в даній галузі. В усіх таких пристроях можна використовувати придатні для введення сполуки для здрібнювання антитіла в аерозоль. Такі аерозолі можуть складатися або з розчинів (як водних, так і неводних), або з твердих частинок.

В інгаляторах з вимірюваною дозою, таких як інгалятор з вимірюваною дозою Ventolin®, як правило, використовується газ для розпилення, і для них потрібний вплив у процесі вдихання (Див., наприклад, WO 94/16970, WO 98/35888). В інгаляторах для сухого порошку, таких як Turbuhaler™ (Astra), Rotahaler® (Glaxo), Diskus® (Glaxo), інгалятор Spiros™ (Dura), пристрої, що

поставляються Inhale Therapeutics, і інгалятор для порошку Spinhaler® (Fisons), здійснюють вплив при вдиху змішаного порошку (US 4668218 Astra, EP 237507 Astra, WO 97/25086 Glaxo, WO 94/08552 Dura, US 5458135 Inhale, WO 94/06498 Fisons, включені в даному описі як посилання в повному обсязі). Пристрої для розпилення, такі як AERx™ Aradigm, пристрій для розпилення Ultravent® (Mallinckrodt), і пристрій для розпилення Acorn II® (Marquest Medical Products) (US 5404871 Aradigm, WO 97/22376), усі з зазначених вище посилань включені в даний опис в повному обсязі, роблять аерозолі з розчинів, у той час як інгалятори з вимірюваною дозою і т.д. формують аерозолі у вигляді дрібних частинок. Мають на увазі, що ці конкретні приклади комерційно доступних пристроїв для інгаляції, є репрезентативними прикладами конкретних пристроїв, придатних для застосування на практиці цього винаходу, і вони не призначені для обмеження об'єму цього винаходу.

Переважно, композицію, що містить щонайменше одне антитіло проти IL-23p19, доставляють за допомогою інгалятора із сухим порошком або пристрою для розпилення. Існує кілька бажаних характеристик пристрою для інгаляції з метою введення щонайменше одного антитіла за даним винаходом. Наприклад, доставка за допомогою пристрою для інгаляції переважно є надійною, відтворюючою і точною. Пристрій для інгаляції необов'язково може доставляти частинки невеликих розмірів, наприклад, менш ніж приблизно 10 мкм, переважно приблизно 1-5 мкм, для можливості правильного вдихання.

Введення композицій антитіла проти IL-23p19 як аерозолі

Аерозоль, що містить композицію антитіла проти IL-23p19, можна одержувати за допомогою пропускання суспензії або розчину щонайменше одного антитіла проти IL-23p19 через розпилювач під тиском. Для досягнення необхідного виходу і розміру частинок розмір і форму розпилювача, застосовуваний тиск і швидкість подачі рідкої речовини можна підбирати. Електророзпилення можна проводити, наприклад, за допомогою електричного поля, з'єднаного з пристроєм для подачі у вигляді капіляра або розпилювача. Переважно, частинки щонайменше однієї композиції антитіла проти IL-23p19, доставлені за допомогою пристрою для розпилення, мають розмір частинок менше приблизно 10 мкм, переважно, у діапазоні приблизно від 1 мкм до приблизно 5 мкм, і, найбільше переважно, приблизно від 2 мкм до приблизно 3 мкм.

Склади щонайменше однієї композиції антитіла проти IL-23p19, придатні для застосування з пристроєм для розпилення, як правило, включають композиції антитіла у водному розчині в концентрації від приблизно 0,1 мг до приблизно 100 мг щонайменше однієї композиції антитіла проти IL-23p19 на мл розчину або мг/г, або будь-який діапазон, значення або частину цього діапазону. Сполука може включати речовини, такі як ексципієнт, буфер, ізотонічна речовина, консервант, поверхнево-активна речовина, і, переважно, цинк. Також сполука може включати ексципієнт або речовину для стабілізації композиції антитіла, таку як буфер, відновник, об'ємний білок або вуглевод. Об'ємні білки, придатні для складання композицій антитіла, включають альбумін, протамін або подібні до них. Типові вуглеводи, придатні для складання композицій антитіла, включають сахарозу, маніт, лактозу, трегалозу, глюкозу або подібні до них. Сполука композиції антитіла також може включати поверхнево-активну речовину, що може знижувати або запобігати поверхнево-індукованій агрегації композиції антитіла, викликаній розпиленням розчину при утворенні аерозолі. Можна використовувати різні загальноприйняті поверхнево-активні речовини, такі як складні ефіри жирних кислот і спиртів поліоксіетилену, і складні ефіри жирних кислот сорбіту поліоксіетилену. Кількості, як правило, знаходяться в діапазоні між 0,001 і 14 % по масі сполуки. Особливо переважні поверхнево-активні речовини для цілей цього винаходу являють собою моноолеат сорбітану поліоксіетилену, полісорбат 80, полісорбат 20 або подібні до них. Додаткові речовини, відомі в даній галузі для складання білка, такі як антитіла проти IL-23p19, або визначені ділянки або варіанти, також можна включати до складу.

Введення композицій антитіла проти IL-23p19 за допомогою пристрою для розпилення

Композиції антитіла за даним винаходом можна вводити за допомогою пристрою для розпилення, такого як струминний пристрій для розпилення або ультразвуковий пристрій для розпилення. Як правило, у струминному пристрої для розпилення використовують джерело стислого повітря для створення повітряного потоку через отвір з високою швидкістю. У міру того, як газ розширюється після розпилювача, створюється область з низьким тиском, що прокачує розчин композиції антитіла через капілярну трубку, з'єднану з ємністю з рідиною. При перебуванні в трубці потік рідини з капілярної трубки розділяється на нестабільні струмені і краплі створюючи аерозоль. Для досягнення необхідних експлуатаційних характеристик з даного струминного пристрою для розпилення можна використовувати ряд форм, швидкостей потоку і типів дефлектора. В ультразвуковому пристрої для розпилення, використовують високочастотну електричну енергію для досягнення вібраційної механічної енергії, як правило, з використанням п'єзоелектричного перетворювача. Цю енергію передають сполуці композиції

антитіла, або безпосередньо, або за допомогою передавальної рідини, одержуючи аерозоль, що включає композицію антитіла. Переважно, частинки композиції антитіла, що доставляються за допомогою пристрою для розпилення, мають розмір частинок менш ніж приблизно 10 мкм, переважно, у діапазоні від приблизно 1 мкм до приблизно 5 мкм, і, найбільше переважно, приблизно від 2 мкм до приблизно 3 мкм.

Склади щонайменше одного антитіла проти IL-23p19, придатні для застосування разом з або струминним, або ультразвуковим пристроєм для розпилення, як правило, включають концентрацію від приблизно 0,1 мг до приблизно 100 мг щонайменше одного білка антитіла проти IL-23p19 на мл розчину. Склад може включати речовини, такі як ексципієнт, буфер, ізотонічну речовину, консервант, поверхнево-активну речовину, і, переважно, цинк. Також сполука може включати ексципієнт або речовину для стабілізації композиції щонайменше одного антитіла проти IL-23p19, такі як буфер, відновник, об'ємний білок або вуглевод. Об'ємні білки, придатні для складання композиції щонайменше одного антитіла проти IL-23p19 включають альбумін, протамін або подібні до них. Типові вуглеводи, придатні для складання щонайменше одного антитіла проти IL-23p19 включають сахарозу, маніт, лактозу, трегалозу, глюкозу або подібні до них. Склад щонайменше одного антитіла проти IL-23p19 також може включати поверхнево-активну речовину, що може знижувати або запобігати поверхнево-індукованій агрегації щонайменше одного антитіла проти IL-23p19, що викликається розпиленням розчину при утворенні аерозолі. Можна використовувати різні загальноприйняті поверхнево-активні речовини, такі як складні ефіри жирних кислот і спиртів поліоксіетилену, і складні ефіри жирних кислот сорбіту поліоксіетилену. Кількості, як правило, знаходяться в діапазоні між приблизно 0,001 і 14 % по масі сполуки. Особливо переважні поверхнево-активні речовини для цілей цього винаходу являють собою моноолеат сорбітану поліоксіетилену, полісорбат 80, полісорбат 20 або подібні до них. Також до складу можна включати додаткові речовини, відомі в даній галузі, для складання білка, такі як антитіла проти IL-23p19, або визначені ділянки або варіанти.

Введення композиції антитіла проти IL-23p19 за допомогою інгалятора з вимірюваною дозою

В інгаляторі з вимірюваною дозою (MDI), пропелент, щонайменше одне антитіло проти IL-23p19 і будь-які ексципієнти або інші добавки знаходяться в контейнері у вигляді суміші, що включає зріджений стиснутий газ. Дія дозуючого клапана приводить до вивільнення суміші як аерозолі, що переважно містить частинки з розміром, що знаходиться в діапазоні від менш ніж приблизно 10 мкм, переважно, приблизно 1 мкм до приблизно 5 мкм, і, найбільш переважно, від приблизно 2 мкм до приблизно 3 мкм. Необхідний розмір частинок аерозолі можна одержувати з використанням сполуки композиції антитіла, що виготовляється різними способами, відомими фахівцям у даній галузі, що включають здрібнення на струминному млині, висушування розпиленням, конденсацію в критичній точці або подібні до них. Переважні інгалятори з вимірюваною дозою включають інгалятори, що виготовляються 3M або Glaxo, і в яких застосовують пропелент на основі гідрофторвуглець. Склади щонайменше одного антитіла проти IL-23p19 для застосування разом із пристроєм для інгаляції з вимірюваною дозою, як правило, включають високодисперсний порошок, що містить щонайменше одне антитіло проти IL-23p19 у вигляді суспензії в неводному середовищі, наприклад, суспендоване в пропеленті за допомогою поверхнево-активної речовини. Пропелент може являти собою будь-яку загальноприйнятну речовину, використовувану для цієї мети, таку як хлорфторвуглець, гідрохлорфторвуглець, гідрофторвуглець або вуглеводень, у тому числі трихлорфторметан, дихлордифторметан, дихлортетрафторетанол і 1,1,1,2-тетрафторетан, HFA-134a (гідрофторалкан-134a), HFA-227 (гідрофторалкан-227) або подібні до них. Переважно, пропелент являє собою гідрофторвуглець. Поверхнево-активну речовину можна вибирати для стабілізації щонайменше одного антитіла проти IL-23p19 у вигляді суспензії в пропеленті для захисту активної речовини від хімічної деградації і т.п. Придатні поверхнево-активні речовини включають триолеат сорбітану, соєвий лецитин, олеїнову кислоту або подібні до них. У деяких випадках, розчин аерозолі є переважним з використанням розчинників, таких як етанол. Додаткові речовини, відомі в даній галузі для складання білка, також можна включати до складу. Середній фахівець у даній галузі зрозуміє, що способи за даним винаходом можна здійснювати за допомогою легеневого введення композиції щонайменше одного антитіла проти IL-23p19 за допомогою пристроїв, що не описані в даному описі.

Пероральні сполуки і введення

Сполуки для перорального введення засновані на спільному введенні ад'ювантів (наприклад, резорцину і неіонних поверхнево-активних речовин, таких як олеїловий ефір поліоксіетилену й ефір n-гексадецилполіетилену) для штучного підвищення проникності стінок кишечника, а також на спільному введенні інгібіторів ферментів (наприклад, інгібіторів

панкреатичного трипсину, діізопропілфторфосфату (DFF) і тразиолу) для інгібування ферментативної деградації. Сполуки для доставки гідрофільних речовин, що включають білки й антитіла і сполучення щонайменше двох поверхнево-активних речовин, призначені для перорального введення, введення на слизову, для назального, легеневого, вагінального, трансмембранного або ректального введення описані в патенті США 6309663. Активний компонент сполуки дозованої форми твердого типу для перорального введення можна змішувати щонайменше з однією добавкою, у тому числі із сахарозою, лактозою, целюлозою, манітом, трегалозою, рафінозою, мальтитом, декстраном, крохмалю, агаром, аргінатами, хітинами, хітозанами, пектинами, трагакантовою камеддю, гуміарабіком, желатином, колагеном, казеїном, альбуміном, синтетичним або напівсинтетичним полімером і гліцеридом. Ці дозовані форми також можуть містити добавки іншого типу(ів), наприклад, неактивний розріджувач, змашувальну речовину, таку як стеарат магнію, параамінобензойну кислоту, консервант, такий як сорбінова кислота, аскорбінова кислота, альфа-токоферол, антиоксидант, такий як цистеїн, дезінтегруючу речовину, зв'язувальну речовину, загусник, буферний засіб, підсолоджувач, смакову добавку, ароматизуючу добавку і т.д.

Таблеткам і пігулкам можна додатково надавати форми покритих розчинною в кишечнику оболонкою препаратів. Рідкі препарати для перорального введення включають емульсію, сироп, еліксир, суспензію і розчинні препарати, прийнятні для медичного застосування. Ці препарати можуть містити неактивні розріджувачі, звичайно використовувані в зазначеній галузі, наприклад, воду. Також як системи для доставки лікарського засобу для інсуліну і гепарину описані ліпосоми (патент США No. 4239754). Пізніше, для доставки фармацевтичних засобів застосували мікросфери зі штучних полімерів змішаних амінокислот (протеноїдів) (патент США No. 4925673). Більш того, у даній галузі відомі сполуки носіїв описані в патенті США No. 5879681 і патенті США No. 55871753 і використовувані для пероральної доставки біологічно активних речовин.

Сполуки і введення на слизову оболонку

Сполуку для перорального введення біологічно активної речовини інкапсулюють в один або декілька ексципієнтів на основі біологічно сумісних полімерів або співполімерів, переважно, полімеру або співполімеру, що біологічно деградується, з одержанням мікрокапсул, що внаслідок відповідного розміру отриманих мікрокапсул приводять до досягнення речовиною скупчень лімфатичних фолікулів і захопленню речовини скупченнями лімфатичних фолікулів, інакше відомих як "Пейєрові бляшки" або "GALT" тварини без втрати ефективності при проходженні речовини через шлунково-кишковий тракт. Подібні скупчення лімфатичних фолікулів можна знайти в бронхіальних трубках (BALT) і в товстому кишечнику. Описані вище тканини, як правило, називають асоційованими зі слизовою оболонкою лімфоретикулярними тканинами (MALT). Для всмоктування через поверхні слизових оболонок, композиції і способи введення щонайменше одного антитіла проти IL-23p19 включають емульсію, що містить безліч субмікронних частинок, мукоадгезивну макромолекулу, біологічно активний пептид і водну однорідну фазу, що забезпечує всмоктування через поверхні за допомогою здійснення адгезії до слизової оболонки частинок емульсії (патенти США No. 5514670). Поверхні слизових оболонок, придатні для застосування емульсії за даним винаходом, можуть включати корнеальний, кон'юнктивальний спосіб введення, введення на слизову оболонку щоки, сублінгвальний, назальний, вагінальний, легеневий, шлунковий, кишковий і ректальний способи введення. Сполуки для вагінального або ректального введення, наприклад, супозиторії, як ексципієнти можуть містити, наприклад, поліалкіленгліколі, вазелін, масло какао і т.п. Сполуки для інтраназального введення можуть являти собою тверді сполуки й як ексципієнти можуть містити, наприклад, лактозу, або вони можуть являти собою водні або масляні розчини у вигляді крапель для носа. У випадку введення на слизову оболонку щоки, ексципієнти включають цукри, стеарат кальцію, стеарат магнію, переджелатинізований крохмаль і т.п. (патенти США No. 5849695).

Трансдермальні сполуки і введення

У випадку черезшкірного введення, щонайменше одне антитіло проти IL-23p19 інкапсулюють у засіб для доставки, такий як ліпосома або полімерні наночастинки, мікрочастинка, мікрокапсула або мікросфери (що у збірному значенні позначаються як мікрочастинки, якщо немає інших вказівок). Відома безліч придатних засобів, що включають мікрочастинки, виготовлені із синтетичних полімерів, таких як полігідроксиациди, такі як полімолочна кислота, полігліколева кислота і їх співполімери, поліортоєфіри, поліангідриди і поліфосфазени і нейтральні полімери, такі як колаген, поліамінокислоти, альбумін і інші білки, альбінат і інші полісахариди і їхнє поєднання (патенти США No. 5814599).

Введення і складі для пролонгованого введення

Може бути бажаною доставка сполуки за даним винаходом суб'єкту протягом пролонгованих періодів часу, наприклад, протягом періодів від одного тижня до одного року при однократному введенні. Можна використовувати різні дозовані форми з уповільненим вивільненням, дозовані форми, що депонуються або імплантуються. Наприклад, дозована форма може містити

5 фармацевтично прийнятну нетоксичну сіль сполук, що має низьку розчинність у рідинах організму, наприклад, (а) кислотну-адитивну сіль із багатоосновною кислотою, такою як фосфорна кислота, сірчана кислота, лимонна кислота, виннокам'яна кислота, танінова кислота, памова кислота, альгінова кислота, поліглутамінова кислота, нафталін моно- або ди-сульфонові

10 кислоти, полігалактуронова кислота і т.п.; (b) сіль з полівалентним катіоном металу, такого як цинк, кальцій, вісмут, барій, магній, алюміній, мідь, кобальт, нікель, кадмій і т.п., або з органічним катіоном, утвореним, наприклад, з N, N'-добензил-етилендіаміну або етилендіаміну; або (с) поєднання (а) і (b), наприклад, сіль танату цинку. Крім того, сполуки за даним винаходом або, переважно, відносно нерозчинна сіль, така як солі, описані вище, може бути виготовлена в

15 гелі, наприклад, у гелі моностеарату алюмінію, наприклад, з кунжутною олією, придатною для ін'єкції. Особливо переважні солі являють собою солі цинку, солі танату цинку, солі паноату і т.п. Інший тип депонованої сполуки з уповільненим вивільненням для ін'єкцій може містити сполуку або сіль, дисперговану для інкапсулювання в нетоксичному неантигенному полімері, що повільно деградується, такому як полімер полімолочної кислоти і полігліколевої кислоти, наприклад, як описано в патенті США No. 3773919. Сполуки або, переважно, відносно

20 нерозчинні солі, такі як солі, описані вище, також можна виготовляти в драже на основі силастіку з холестеринним матриксом, зокрема, для застосування у тварин. Додаткові сполуки з повільним вивільненням, сполуки, що депонуються або імплантуються, наприклад, газові або рідинні ліпосоми, відомі в літературі (патенти США No. 5770222 і "Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems", J.R. Robinson ed., Marcel Dekker, Inc, N. Y., 1978).

Після опису, в цілому, цього винаходу, він буде більш зрозумілим за допомогою наступних прикладів, що надані як ілюстрація і не призначені для обмеження.

Приклади

Приклад 1 - Виділення людських специфічних антитіл проти IL-23 за допомогою фагового дисплея

Основні способи описані для селекції антигенспецифічних антитіл з бібліотек HuCALTM, створених у MorphoSys (Knappik et al., 2000; Krebs et al., 2001; Rauchenberger et al, 2003). Для селекції антитіл проти рекомбінантного IL-23 людини (hIL-23) використовували специфічні до Vh-ділянки субпули бібліотеки HuCAL GoldTM Fab (Kretschmar & von Ruden, 2002). Використовували кілька різних стратегій селекції і вони включають:

1. Селекцію проти рекомбінантного білка hIL-23, що був іммобілізований безпосередньо на пластику, з попередньою адсорбцією бібліотеки на рекомбінантний білок IL-12 людини (hIL-12), також адсорбованому безпосередньо на пластику, або без неї. Рекомбінантні білки hIL-23 і hIL-12 були отримані в Centocor.

2. Селекцію з рекомбінантним людським білком IL-23 у розчині, з наступним виділенням зв'язаного фага захоплення білка hIL-23 іммобілізованим hIL-12p40mAb. Селекцію проводили з попередньою адсорбцією бібліотеки на рекомбінантний білок hIL-12, захопленням тим же mAb, або без неї.

3. Селекцію з хімічно біотинільованим білком hIL-23 у розчині, з наступним уловлюванням зв'язаного фага покритими SA магнітними гранулами. Селекцію проводили з білком hIL-12, або без нього в молярному надлишку, як конкурента.

Виділену фагмідну ДНК перетворювали повністю у вектор, що експресує Fab, і окремі клони після трансформації піддавали скринінгу у відношенні зв'язування з hIL-23 і не з hIL-12. Секвенування позитивних клонів виявило 76 унікальних Fab.

Приклад 2 - Охарактеризація Fab

Одержували позитивні Fab і очищували як описані раніше (Knappik et al., 2000; Krebs et al., 2001; Rauchenberger et al, 2003) і специфічність зв'язування з hIL-23 але не з hIL-12 або із субодиницею p40 hIL-12 (hIL-12p40) підтверджували в аналізах, подібних до аналізів, описаних в прикладі 3, нижче. Підтверджені Fab тестували у відношенні (1) інгібування зв'язування hIL-23 з людським рецептором для IL-23 (hIL-23R) або з людським рецептором для IL-12β1 (hIL-12Rβ1), (2) відсутності інгібування зв'язування hIL-12 з IL-12RILβ1, (3) інгібування зв'язування hIL-23 із клітинами TALL-104, що природним чином експресують IL-23R і IL-12Rβ1, і (4) афінність зв'язування з hIL-23, hIL-12 і субодиницею hIL-12p40. Специфічність і афінність зв'язування наведена в таблиці 1 і інгібування зв'язування hIL-23 з hIL-23R наведено в таблиці 2. Fab12A у таблиці 1 являє собою стандарт для порівняння, джерелом якого є специфічне до IL-12p40

mAb. IL-23R-Fc у таблиці 2 являє собою стандарт для порівняння, що відповідає позаклітинному домену IL-23R людини, злитому з Fc людини.

Головним чином, аналізи інгібування рецептора були подібними до аналізів, описаних нижче в прикладі 4 для похідних mAb для цих Fab. Один додатковий аналіз проводили для вимірювання інгібування зв'язування rhIL-23 із клітинами TALL 104. Ці клітини експресують як IL-23 людини, так і рецептори для IL-12R-бета 1.10 з 13 Fab-кандидатів мали необхідний профіль активності, що представляє собою відсутність реактивності з білками IL-12 або p40 людини у будь-якому аналізі, і щонайменше частковим інгібуванням зв'язування hrIL-23 з рецептором для IL-23. Послідовності CDR шести з Fab (4083, 4190, 4205, 4217, 4649 і 4658) представлені в таблиці 4 (напівжирний шрифт). Повні послідовності V-області для цих Fab представлені в таблиці 8.

Продукція Fab у формі IgG1 людини

Fab-кандидати клонували у вектори для структур mAb IgG1/каппа або лямбда і продукували часовою Трансфекцією у клітинах HEK293 для подальшого аналізу як mAb. Загалом, одинадцять з 13 активних Fab показують необхідний профіль як mAb. Вони є специфічними для IL-23 і щонайменше частково інгібують зв'язування IL-23 людини зі злитим білком людський IL-23R-Fc (таблиця 3). Аналізи і їхні результати наведені в прикладах, що слідує нижче.

Приклад 3 - Специфічність до субодиниць hIL-23p19 mAb, отриманого за допомогою фагового дисплея антитіла.

Очищені mAb миші проти hIL-23 оцінювали в аналізі уловлювання ELISA з метою визначення їхньої антигенної специфічності до субодиниць. У короткому викладі, mAb проти IL-23 наносили на планшети і інкубували з 100 нг/мл hrIL-23, hrIL-12 і hrp40, відповідно. Після інкубації з біотинільованим mAb проти-p40, зв'язування піддавали детекції з використанням HRP-кон'югованого стрептавідину. mAb проти-p40 і mAb проти IL-12 (20C2, Catalog No. 555065, BD Pharmingen, San Diego, CA) з відомою специфічністю використовували як контролю.

На фіг. 1A і 1B показана специфічність зв'язування для двох з цих mAb, MOR04083 (те саме, що і 4083) і MOR04190 (те саме, що і 4190). На фіг. 1A показано, що mAb специфічно зв'язують hrIL-23, але не hrIL-12 або мономер hrp40. Оскільки для секреції з клітин ссавців субодиниця IL-23p19 повинна ковалентно зв'язуватися з p40, mAb проти IL-23, що не розпізнають мономер p40, повинні зв'язувати або субодиницю IL-23p19 окремо, або об'єднаний епітоп гетеродимеру p19-p40. Таким чином, ці IL-23 mAb позначають як mAb проти IL-23p19. При порівнянні, усі 3 білки (hrIL-23, hrIL-12 і hrp40) зв'язувалися з mAb 12A, специфічним нейтралізуючим антитілом проти p40 людини. На фіг. 1B показано, що зазначені mAb не зв'язуються з мишачим IL-23 або з мишачим p40. Навпаки, іммобілізовані mAb мають подібні криві зв'язування з hrIL-23 у розчині (фіг. 2), що узгоджується з їх порівнянню з Fab афінністю зв'язування (таблиця 1). Специфічність зв'язування цих та інших mAb-кандидатів наведена в таблиці 3.

Приклад 4 - Інгібування зв'язування рецептора для IL-23 за допомогою mAb проти IL-23p19

Для того, щоб показати, що mAb проти IL-23p19 являють собою нейтралізуючі антитіла проти субодиниці p19, mAb тестували у відношенні інгібування ними зв'язування IL-23 і IL-23R. У цьому експерименті, злитий білок IL-23R-Fc людини іммобілізували на планшеті. Цей злитий білок складається з позаклітинного домену рецептора для IL-23 людини, злитого з Fc-сегментом людини. У планшет додавали біотинілізований hrIL-23 або окремо, або після попередньої інкубації з індивідуальними mAb проти IL-23p19. Як позитивний контроль використовували розчинний IL-23R (IL-23R-Fc). Зв'язування IL-23 виявляли за допомогою HRP-кон'югованого стрептавідину. Як показано на фіг. 3A, mAb MOR04083 і MOR04190 перешкоджають зв'язуванню IL-23/IL-23R з ефективністю, приблизно в 3 рази меншою за ефективність розчинного IL-23R-Fc. Не відбувалося інгібування за допомогою B21M, mAb з неспорідненою специфічністю. Навпаки, коли IL-12R β 1 іммобілізували на планшеті, ці mAb не інгібували зв'язування IL-23/IL-12R β 1 (фіг. 3B)). Зв'язування IL-23 інгібувалось нейтралізуючим p40 mAb CNTO 1275 (те саме, що і mAb 12A), як і очікували. Аналогічно, ці mAb не блокують зв'язування IL-12/IL-12R β 1 (фіг. 3C). CNTO 1275 знову служило як позитивний контроль. Селективне інгібування зв'язування IL-23/IL-23R і відсутність протидії зв'язуванню IL-12 або IL-23 з IL-12R β 1 далі показує, що ці mAb проти IL-23p19 не зв'язують субодиницю p40 і, таким чином, являють собою нейтралізуючі антитіла проти IL-23p19 людини. Дослідження інгібування рецептора з цими mAb узагальнені в таблиці 3.

Приклад 5 - Нейтралізація біологічної функції IL-23 за допомогою mAb проти IL-23p19

Відомо, що IL-23 індукує внутрішньоклітинне фосфорилування STAT3 і продукцію IL-17 Т-клітинами. Таким чином, mAb проти IL-23p19 тестували у відношенні їхньої здатності інгібувати ці біологічні функції IL-23 людини.

В одному експерименті, природні кілерні (NKL) клітини стимулювали hrIL-23 або окремо, або після попередньої інкубації з mAb MOR04083 і MORO 190 у концентрації 20 мкг/мл і 10 мкг/мл, відповідно. MAb 12A (1 мкг/мл) являло собою позитивний контроль, і C8.3 (10 мкг/мл), що нейтралізує mAb проти p40 людини, являло собою негативний контроль. Оброблені клітини фарбували кон'югованими з флуорохромом антитілами проти фосфо-STAT3 і аналізували за допомогою внутрішньоклітинної проточної цитометрії (Фіг. 4). Ці mAb цілком інгібують фосфорилювання STAT3, хоча і з більш низькою ефективністю, ніж нейтралізуюче mAb 12A проти p40. Більш низька ефективність IL-23p19 mAb, імовірно, відбиває їх відносно слабку афінність. В іншому експерименті, свіжі виділені спленоцити миші обробляли hrIL-23, попередньо інкубованим з титрованими mAb проти IL-23p19 або контрольними mAb. hrIL-23 без попередньої інкубації з антитілом використовували як позитивний контроль. Після 3 діб в культурі, клітинні супернатанти збирали й аналізували за допомогою ELISA з використанням подвійного набору IL-17 ELISA (R&D Systems). Як показано на фіг. 5A, mAb проти IL-23p19 MOR04083 і MOR04190 інгібували опосередковану hrIL-23 продукцію IL-17. Також ці mAb інгібували продукцію IL-17, індуковану нативним IL-23, продуктованим PBMC людини (фіг. 5B) і яванської макаки (фіг. 5C).

Для порівняння, IL-23p19 mAb тестували у відношенні їхньої здатності інгібувати індуковану hrIL-12 продукцію IFN γ . У короткому викладі, клітини NK92MI обробляли IL-12, попередньо інкубованим з титрованими mAb проти IL-23p19 або контрольними mAb (фіг. 6). Як негативний контроль використовували IL-12 без попередньої інкубації з антитілом, і як позитивний контроль використовували CINTO 1275. Аналіз ELISA, проведений через 24 години після стимуляції, показав відсутність ефекту mAb проти IL-23p19 MOR04083 і 4190 на індуковану IL-12 продукцію IFN γ , демонструючи, що антитіла не зв'язують і не нейтралізують субодиницю p40, спільну для IL-12 і IL-23. Результати цих аналізів наведені в таблиці 3.

Приклад 6 - Ідентифікація епітопу mAb проти IL-23p19

Конкурентний аналіз зв'язування проводили з метою визначення наявності зв'язування mAb проти IL-23p19 з подібними або різними епітопами IL-23p19. Результати для mAb MOR04083, MOR04190 і MOR04217, представлені на фіг. 7. mAb проти IL-23 наносили окремо на планшети для ELISA. Додавали конкуруючі mAb, а потім додавали біотинільований hrIL-23. Для позитивного контролю, як конкуруюче mAb використовували те саме mAb, що і для нанесення ("власна конкуренція"). Зв'язування IL-23 виявляли з використанням стрептавідину. Усі три mAb показують перехресну конкуренцію в різному ступені, демонструючи зв'язування з просторово розділеними ділянками.

Приклад 7 - Дозрівання афінності нейтралізуючих Fab-кандидатів

Fab MOR04083, 04190, 04649 і 04658 вибирали для незалежного дозрівання афінності на основі зазначеної вище охарактеризації як Fab, так і mAb. З використанням касетного елемента системи HuCa1TM (Knappik et al., 2000), конструювали два варіанти фагових бібліотек для кожного Fab, один для CDR3 варіабельної ділянки легкого ланцюга (VL) і інший для CDR2 варіабельної ділянки важкого ланцюга (VH). Ці бібліотеки піддавали селекції проти біотинільованого hrIL-23 у розчині при промиванні і концентрації антигену різної строгості. Було виділено 35 унікальних Fab, кожний з яких показував підвищену активність зв'язування щодо вихідного батьківського Fab. Після цього в другому раунді скринінгу було вибрано три додаткових Fab (5267, 5268 і 5269; усі варіанти VL-CDR3 4083). Послідовності CDR вихідних Fab, похідні після дозрівання з бібліотек VL-CDR3 або VH-CDR2, і варіанти цих послідовностей представлені в таблицях 4A і B. Повні послідовності V-області представлені в таблиці 8.

Приклад 8 - Продукція й охарактеризація Fab після дозрівання афінності

38 вибраних Fab продукували, очищали й охарактеризовували по суті як описано в прикладах 2-4, вище. Десять з Fabs привели до невеликого виходу і/або показали гетерогенні патерни при гелі-фільтрації, і вони були виключені з подальшого аналізу. Інші 28 Fab аналізували у відношенні специфічності зв'язування, афінності і інгібування зв'язування рецептора. Усі Fab були специфічними до IL-23p19 і мали в 10-500 разів більшу афінність до hrIL-23, ніж відповідний вихідний Fab (таблиці 5 і 6). Усі з них показали підвищені значення IC₅₀ у відношенні інгібування зв'язування hrIL-23 зі злитим білком IL-23R-Fc і, подібно вихідним Fab, не інгібували зв'язування ні IL-23, ні IL-12 зі злитим білком рецептора для IL-12Rb1 і Fc (таблиці 5 і 6). Як і очікували з цих результатів, жоден Fab не інгібував зв'язування hrIL-23 із клітинами TALL-104, як визначали проточною цитометрією, що узгоджується з подібною відсутністю інгібування вихідними Fab.

Приклад 9 - Продукція й охарактеризація Ab після дозрівання афінності у формі mAb 34 з 35 вибраних Fab клонували в структури векторів mAb IgG/каппа або лямбда і продукували у вигляді mAb за допомогою часової трансфекції в клітинах HEK293 для подальшого аналізу. Всі

антитіла оцінювали у відношенні інгібування продукції IL-17, як описано в прикладі 5, вище (таблиця 7). У більшості випадків, кожне з похідних після дозрівання було більш ефективним, ніж їх відповідне вихідне антитіло, з підвищенням IC50 аж до 200 разів. Біохімічні властивості 34 mAb оцінювали за допомогою SDS-PAGE і гель-фільтрації у відношенні ознак агрегації, гетерогенності ланцюгів, і неповного утворення дисульфідних зв'язків між важкими і легкими ланцюгами в шарнірній області.

Виходячи з комбінованого аналізу активності і біохімічного аналізу, було вибрано 7 mAb для більш детального аналізу, щонайменше по одному від кожного вихідного батьківського антитіла. Антитіла MOR05058 і 05059, отримані з бібліотек розмаїтості VL CDR3 MOR04649, виключали з цього набору (див. приклади 10 і 11). Всі вибрані кандидати інгібували продукцію IL-17, індуковану природним IL-23 з PBMC людини (фіг. 8) і яванської макаки (не представлено). Як і очікувалося, усі вони інгібували зв'язування hrIL-23 зі злитим білком hrIL-23R і Fc з ефективністю, що перевищує ефективність контрольного mAb проти IL-23A (фіг. 9). З можливим виключенням MOR05053, ці вибрані mAb не інгібували біологічну активність нативного IL-12 (не представлено), що узгоджується з відсутністю зв'язування тих mAb, доступних як Fab, з білком hrIL-12.

Приклад 10 - Продукція й охарактеризація комбінованих mAb з перехресними ланцюгами

Вихідні Fab MOR04190, 04649 і 4658 приводили до поліпшених Fab з бібліотек розмаїтості як VH CDR2, так і VL CDR3. Fab, утворені з MOR04649, становили особливий інтерес унаслідок відносно високої активності з бібліотек обох типів. Однак вихідний Fab MOR04649 містить передбачену, але потенційно несприятливу ділянку N-зв'язаного глікозилювання в VH CDR2, що не представлена у будь-якому з 6 поліпшених Fab, утворених з бібліотеки VH CDR2. Для видалення цієї ділянки глікозилювання і тестування у відношенні потенційної поліпшеної активності, важкі ланцюги MOR05042 і 05045 експресували з легкими ланцюгами MOR05058 і 05059 у клітинах HEK293 (таблиця 4C-mAb 42-58, 42-59, 45-58 і 45-59). Жодне зі сполучень не було більш ефективними антагоністами (продукція IL-17 і інгібування зв'язування IL-23 з IL-23R), ніж відповідні mAb донорного ланцюга і за допомогою гель-фільтрації усі з них показали велику тенденцію до агрегації (не представлено).

Приклад 11 - Мутагенез із заміщенням вибраних mAb після дозрівання і їх охарактеризація

Амінокислотні заміни вносили в вибрані mAb з метою усунення передбаченої ділянки N-зв'язаного глікозилювання і/або для відповідності N-кінців варіабельних ділянок їхній найбільш близької послідовності V-області ембріонального типу людини. Передбачена ділянка N-зв'язаного глікозилювання в Vh 5058 і 5059 ("NYS" у CDR2, те саме, що й у вихідному Vh MOR04649) усували заміщенням аргініну (4649g) або аспарагінової кислоти (4649d) аспарагіном у положенні 59 (пряма нумерація). Послідовності CDR цих VH-ділянок представлені в таблиці 4A і повні послідовності V-області наведені в таблиці 8. Ці варіанти продукували часовою експресією в клітинах HEK 293 і очищали афінною хроматографією з білком A. Ці mAb показали підвищену ефективність щодо вихідних антитіл у відношенні їх інгібування продукції IL-17. Заміщення аргініну в MOR05059 мало найкращий профіль, виходячи з активності і біохімічної охарактеризації, і це mAb назвали 3759 (таблиця 4C).

mAb 5040 і 3759 вибирали як найвищі позиції, виходячи з їхньої активності і біохімічної охарактеризації. Амінокислотні заміни вносили для відповідності послідовності антитіла ембріонального типу людини і заміну однієї амінокислоти проводили в = VL-ділянці 5040 для зворотної мутації каркасної області до ембріонального типу, заміщаючи валін треоніном у положенні 86.

Амінокислотні послідовності, змінені в порівнянні з вихідним mAb, були наступними:

Антитіло	VH	VL
5040	E(3) на Q	D(1) на E, E(86) на V
3759	Q(1)E(3) на EQ	D(1)I(2) на QS

Заміна E3 на Q у VH обох антитіл являє собою зворотну заміну E, внесену при клонуванні Fab у вектор для mAb. У цьому положенні у вихідних Fab знаходилася Q і її можна використовувати як варіант для заміщення E у різних mAb. Ці варіанти позначають як 5040^{Q/EV} і 3759^{EQ/QS}. Складовими V-областями 5040^{Q/EV} є 5040 VH і 4190^{EV} VL (таблиця 4C). Складовим V-областями 3759^{EQ/QS} є 4649g VH і 5059^{QS} VL (таблиця 4C). Послідовності CDR і повних V-ділянок складових ланцюгів обох антитіл представлені в таблицях 4 і 8, відповідно. Подібні заміни можна ідентифікувати для кожного з кандидатів за допомогою порівняння з їхніми передбаченими послідовностями ембріонального типу людини.

mAb 5040^{Q/EV} і 3759^{EQ/QS} продукували за допомогою часової експресії в клітинах HEK 293 і очищали афінною хроматографією з білком А. Ці mAb цілком зберігають специфічність до IL-23 людини відносно IL-12 і р40, як представлено на фіг. 10. Ці mAb інгібують зв'язування рекомбінантного IL-23 людини з IL-23R-Fc і є більш ефективними, ніж контроль, mAb23A (фіг. 11A). Як очікувалося з профілю їхньої специфічності, вони не інгібують зв'язування IL-23 (фіг. 11B) або IL-12 (фіг. 11C) з IL-12Rβ1. Згідно з цим патерном інгібування рецептора, ці mAb не інгібують індуковану IL-12 продукцію IFNγ з клітин NK92M1 (фіг. 12), але вони інгібують індуковану як рекомбінантним (фіг. 13), так і нативним (фіг. 14) IL-23 продукцію IL-17 зі спленоцитів миші. Також ці mAb показують дуже сильне інгібування індукції IL-17 нативним IL-23 яванської макаки (фіг. 15), демонструючи високий ступінь перехресної реактивності з IL-23 з яванської макаки. Також ці mAb інгібували фосфорилування STAT3, індуковане в НК-клітинах рекомбінантним IL-23 людини (не представлено).

mAb 5040^{Q/EV} і 3759^{EQ/QS} розпізнають близько розташовані епітопи на IL-23, як показали по їх інгібуванню зв'язування mAb23A (фіг. 16A) і їх реципрочної конкуренції один з одним (фіг. 16B і 16C). Епітоп mAb23A був картований на р19 людини в області I93-G105:

I₉₃HQGLIFYEKLLG₁₀₅.

Результати конкуренції показують, що епітопи для mAb 5040^{Q/EV} і 3759^{EQ/QS} знаходяться в одній ділянці.

Приклад 12 - Варіанти послідовностей, що кодують, для mAb 5040^{Q/EV} і 3759^{EQ/QS} і їх охарактеризація.

Кодуючу послідовність варіабельних ділянок антитіл вбудовували в три різних варіанти кодуючи послідовностей з метою оцінки впливу на експресію цих білків. У першому варіанті використовувалися кодони, отримані з вихідної бібліотеки, з декількома нуклеотидними замінами для видалення консенсусних ділянок сплайсингу мРНК. Другий варіант, заміну кодона ембріонального типу (GCE), конструювали вирівнюванням амінокислотної послідовності варіабельної ділянки з генами ембріонального типу, ідентифікуючи найбільш близький збіг гена ембріонального типу, і заміною кодонів у вихідній кодуючій послідовності, синонімічними кодонами, що використовують у гені ембріонального типу. У положеннях, де амінокислотний залишок не мав збігів з генами ембріонального типу, кодоном, що використовується з найбільшою частотою у високо експресованих білках людини, заміняли вихідний кодон. Третій варіант кодонів конструювали заміною вихідних кодонів антитіла кодоном, що використовується з найбільшою частотою у високо експресованих білках людини. Кожен варіант кодону експресувався, як визначали за допомогою часової трансфекції в клітинах HEK 293 і клітинах СНО. Цей результат показує, що в цих, і ймовірно інших клітинах-хазяїнах можуть бути встановлені трансфектанти стабільної клітинної лінії, і варіант із найбільш високою експресією можна використовувати для розробки клітинної лінії, що продукує. mAb оцінюють, як описано в прикладі 11, на додаток до інших функціональних аналізів і аналізів біохімічних і біофізичних властивостей. У таблиці 9 показані варіабельні нуклеотидні послідовності важкого і легкого ланцюгів для варіантів mAb 5040^{Q/EV} і 3759^{EQ/QS}.

Для цілей цього винаходу, 70-100 % амінокислотну або нуклеотидну ідентичність послідовностей (тобто, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100 або будь-який або діапазон значення в цьому діапазоні) визначають з використанням придатного комп'ютерного алгоритму, як відомо в даній галузі.

Приклад 13 - Антитіло проти IL23p19 у моделі псоріазу на мишах

Варіант mAb 3759^{EQ/QS} оцінювали у відношенні його здатності пригнічувати ознаки псоріазу в гуманізованій моделі на мишах. Неушкоджену шкіру від пацієнтів із псоріазом трансплантували імунodefіцитним мишам і, після приживлення трансплантатів, запускали псоріатичний процес за допомогою внутрішкірної ін'єкції аутологічних активованих Т-клітин. Мишей лікували внутрішньоочеревинним введенням один раз на тиждень 10 мг/кг антитіла. Контрольним мишам вводили носій або циклоспорин А. Масу тіла мишей оцінювали раз на тиждень.

Після 3 тижнів введення, мишей умертвляли і трансплантовані біоптати шкіри оцінювали у відношенні товщини епідерми, цитокератину-16 і кількостей позитивних по HLA-DR і Ki-67 клітин в епідермісі.

Це дослідження показує, що антитіло проти IL23p19 є ефективним у відношенні інгібування потовщення епідерми і проліферації кератиноцитів (наприклад, фарбування Ki-67) у дозування 10 мг/кг. Ступінь інгібування була порівнянна з інгібуванням, що досягається за допомогою циклоспорину А. Введення антитіла не було асоційовано зі значним пригніченням HLA-DR або цитокератину-16. Введення циклоспорину А також не чинило значимого ефекту на HLA-DR і цитокератин-16. Ці дані підтверджують, що антитіло може бути ефективним для пригнічення гіперплазії епідерми при псоріазі. Гуманізована модель псоріазу на мишах заснована на

експериментах Wrone-Smith et al. 1996 Dermal injection of immunocytes induces psoriasis. J. Clin. Invest. 98:1878-1887. Ця модель являє собою єдину доступну доклінічну модель, у якій ефекти лікарських засобів на розвиток псоріатичного ушкодження людини можна піддавати моніторингу *in vivo*. Для здійснення цієї моделі, неушкоджені біоптати шкіри (5 мм) від пацієнтів-добровольців із псоріазом трансплантують імунодефіцитним реципієнтним мишам. Одночасно, пацієнти служать донорами крові, з якої виділяють мононуклеарні клітини периферичної крові (PBMC) і заморожують. PBMC стимулюють суперантигеном протягом 48 годин перед внутрішкірною ін'єкцією в аутологічну трансплантовану шкіру (3 тижні після трансплантації). Ін'єктовані активовані клітини реагують зі шкірою людини, що приводить до гіперпроліферації епідермісу. Вогнище ушкодження характеризується подовженими виступами (нерегулярними і регулярними) і вираженою гіперплазією епідермісу кератиноцитів зі зміненим диференціюванням.

Матеріали і способи

Тестована речовина.

Молекулярна маса Ab: 150,000 дальтон.

Розчинність у воді: 20 мг/мл.

Супровідний контроль: PBS.

Контрольна сполука: Циклоспорин А.

Молекулярна маса: 1202,63 дальтон.

Постачальник: Wako Gmb.

Номер партії: EWP5926.

Каталожний номер: 039-16301.

Умови зберігання: 2-10 °C.

Носій для контрольної сполуки: Гідроксипропілцелюлоза (HPC).

Постачальник: Nippon Soda Co., Ltd Japan.

Номер партії: HPC-L 9004-64-2.

Каталожний номер: NDA-1011.

Умови зберігання: ± 21 °C

Тестовану речовину тестували в гуманізованій моделі псоріазу на мишах в одній речовині сполуки. Сполуки зберігали при 4 °C до застосування. Циклоспорин А і розчин гідроксипропілцелюлози (носії Cs) надавали і виготовляли в TNO. 0,5 % гідроксипропілцелюлозу виготовляли в дистильованій воді і стерилізували при температурі 120 °C протягом 25 хвилин. Після стерилізації, HPC зберігали при 4 °C до застосування. Безпосередньо перед внутрішньоочеревинним введенням, необхідну кількість Cs зважували і змішували з використанням ступки. Стабільну гомогенну суспензію одержували змішуванням необхідної кількості розмеленого Cs з носієм HPC до загального обсягу 200 мкл на мишу (ресуспендували протягом декількох секунд перед введенням).

Миші

Номенклатура: $\text{NiH-lyst}^{\text{bg}} \text{Foxn1}^{\text{nu}} \text{Btk}^{\text{xid}}$, код штаму 201 (гомозиготний) Джерело: найбільше часто називаний NIH-III, був розроблений у National Institutes of Health, Bethesda. На додаток до гена *nude*, що приводить до відсутності тимуса і Т-клітинної функції, ця миша має дві інші мутації, важливі для регуляції функції імунної системи. Їх позначали як X-linked immune defect (*xid*) і *beige* (*bg*). Миші *beige* мають важкий дефіцит природних кілерних (NK) клітин (Roder et al, 1979). Миші з мутацією *xid* мають функціональні дефекти в В-лімфоцитах (Scher et al, 1980). Цей потрійний дефіцит чинить той ефект, що ці миші можуть служити як хазяїни для пухлинних ліній, що не будуть рости або ростуть дуже повільно в мишей *nude*. Пересадження мишам *bg-ni-xid* гемопоетичних стовбурних клітин людини описані Kamel-Reid and Dick (1988). Ступінь Т-незалежних дефіцитів В-лімфоцитів і NK-клітин у NIH-III не була визначена. Колір: позбавлені волосся, шкіра, пігментована від ясно-сірого до темно-сірого кольору.

Самці мишей BNX (NIH III, гомозиготні), у віці 8 тижнів поставлялися Charles River (US) і доставлялися в TNO. Їх акліматизували до лабораторних умов протягом щонайменше 7 діб перед трансплантацією. Мишей тримали у вентильованих кімнатах, з повітрообміном, що складає 9-11 на годину, і підтримували при температурі 22 ± 3 °C і відносній середній вологості 55 % (40-70 %). Освітлення було штучним з послідовністю 12 годин світла і 12 годин темряви. Перед трансплантацією мишей окремо утимували в клітках з макролону 2 типу на ошурках. Після трансплантації мишей утримували окремо у вентильованих клітинах. Дані про стан здоров'я цих мишей, отримані від постачальника, показали відсутність патогенів у цих тваринах.

Перед трансплантацією у мишей, їх піддавали акліматизації протягом 1 тижня. Після трансплантації, мишей із приживленими трансплантатами (як оцінювали при макроскопічному обстеженні у відношенні загального зовнішнього вигляду, ушкоджень, ран, ущільнення і

почервоніння) випадковим чином розділяли по групах введення. Використані критерії рандомізації являли собою запобігання:

1. Об'єднання у групу донорних біоптатів, що співпали.

2. Розподіл донорних біоптатів, що співпали, у групи з дозами, що підвищуються, наскільки це можливо.

Шістдесят одну мишу, що були піддані трансплантації (усього з 72 мишей, що були піддані трансплантації) вважали придатними для включення в дослідження і це привело до 9 груп мишей (від 6 до 7 мишей на групу). Потім активовані РВМС від пацієнтів ($0,5 \times 10^6$ /трансплантат) ін'єкували в аутологічні трансплантати (0 доба). Як правило, фенотипи активованих РВМС (після культивування протягом 48 годин і перед ін'єкцією) як регулярно визначали проточно. цитометрією (не оцінювали в цьому дослідженні) показують клітини CD3+ (20-85 % від загальної популяції клітин), клітини CD4+ (20-60 % від загальної популяції CD3), клітини CD8+ (20-55 % від загальної популяції CD3), CD4+CD8+ (5-20 % від загальної популяції CD3), клітини CD25+ (30-65 % від загальної популяції CD3), клітини HLA-DR+ (5-20 % від загальної популяції CD3), об'єднані клітини CD69+HLA-DR+ (10-55 % від загальної популяції CD3), клітини CD54+ (50-85 % від загальної популяції CD3), і клітини CD49d+ (10-60 % від загальної популяції CD3). Крім того, більшість маркерів активації і міграції, згаданих вище, активуються в порівнянні з 0 добою або після 1 доби активації SEB in vitro.

Мишам проводили введення з -1 доби до 21 доби внутрішньоочеревинним введенням 200 мкл сполуки або носія. У контрольній групі перорально вводили Cs. Ефект введення антитіла проти IL23p19 оцінювали в дослідженні протягом 21 доби при щотижневому внутрішньоочеревинному дозуванні 10 мг/кг. Миші, яким вводили носій (PBS), служили як негативний контроль. Циклоспорин А (20 мг/кг, перорально) вводили один раз на добу протягом 21 доби, і він служив як позитивний контроль. Масу тіла вимірювали раз на тиждень, починаючи за три доби до початку лікування.

Параметри результату

- Товщина епідермісу (мкм).

- HLA-DR (епідерміс)

- Ki-67 (епідерміс)

- Цитокератин-16 (епідерміс)

Одержання біоптатів шкіри і трансплантація

Від усіх донорів шкіри діставали інформовану згоду. Усі дорослі пацієнти були діагностовані дерматологом як пацієнти, що страждають на псоріаз. Пацієнти не страждали поширеним псоріазом і їхній показник PASI не перевищував 6. Пацієнтам не проводили фототерапію або будь-яку системну терапію (наприклад, метотрексатом, циклоспорином або будь-яку спрямовану на TNF- α терапію). Пацієнтів приймали як донорів, якщо вони місцево застосовували кортикостероїди, коли необхідно, або основні креми для профілактики висушування шкіри. Стать, вік або анамнез перебігу/анамнез життя захворювання не були частиною критеріїв для включення або виключення.

Від кожного пацієнта з псоріазом одержували три біоптати неушкодженої шкіри (діаметром 5 мм) і приблизно 30 мл крові. Після забору біоптатів шкіри і видалення підшкірного жиру, біоптати шкіри зберігали в стерильних пробірках, що містять стерильні хірургічні бинти, змочені фізіологічним розчином при температурі приблизно +4 °C. Перевезення шкіри і крові в лабораторію проводили протягом 7 годин після збору. Мононуклеарні клітини периферичної крові (РВМС) виділяли з крові центрифугуванням у градієнті щільності і заморожували при -140 °C.

Біоптати шкіри трансплантували імунodefіцитним мишам BNХ на рівні поверхневого шару шкіри (задня область шиї) після хірургічного видалення шкіри мишей по всій товщині. Біоптатами шкіри людини заміняли частково вилучену шкіру миші і покривали хірургічною стрічкою Op-site (Smith and Nephew, Hoofddorp, The Netherlands) з подальшим регулярним нанесенням хірургічної стрічки. Мишей перевіряли один раз на добу у відношенні цілісності бинтів. У випадку втрати або ушкодження бинта, відразу використовували новий бинт.

Через три тижні після трансплантації біоптати добре вбудовувалися в тканину миші; вони зберігали всі людські властивості і не заростали тканиною миші. Перед розподілом випадковим чином мишей у різні групи по введенню, біоптати піддавали скринінгу і реєстрували їхній загальний зовнішній вигляд, ушкодження або рани і відмінності фарбування шкіри біоптатів, що належать донору. Після цього в дослідження включали тільки інтактні біоптати і їх випадковим чином розділяли, як описано вище. Біоптати не включали у випадку ушкодження/ран або у випадку біоптатів, що належать одному донору, що значно відрізняються по фарбуванню шкіри.

Потім у ці вбудовані і включені в дослідження трансплантати ін'єкували активовані аутологічним суперантигеном PBMC (див. нижче).

Донорні мононуклеарні клітини периферичної крові

5 PBMC від донорів культивували протягом 48 годин у IMDM (Biowhitaker, Серія No. 2MB0103), доповненою ембріональною телячою сироваткою (10 %) і стимульованою 1 мкг/мл ентеротоксином B Staphylococcus (SEB; Toxin Technology, Florida, USA; Серія № 51497B), у присутності 40 Од/мл рекомбінантного IL-2 людини (Preprotech Inc, що поставляється Tebu-bio, каталожний № 200-02). Клітини культивували в 24-ямкових культуральних планшетах із плоским дном (Costar). Після культивування протягом 48 годин, клітини збирали і промивали два рази 10 PBS, що містить 0,5 % бичачий сироватковий альбумін і один раз тільки PBS. PBMC ресуспендували в PBS у кількості 5×10^6 життєздатних клітин на мл і 100 мкл ін'єкували внутрішньошкірно в аутологічні трансплантати шкіри для ініціації аномального псоріатичного диференціювання.

Заморожування тканин біоптатів і колекції сироватки

15 Для одержання людських тканин біоптатів, мишей умертвляли асфіксією за допомогою CO₂. Біоптати вирізали зі збереженням невеликої границі прикріпленої шкіри миші. Відразу після розсічення, біоптати занурювали в Tissue-Tec і заморожували в рідкому азоті для збереження в алюмінієвих контейнерах з етикетками. Відразу після умертвіння, кров збирали у пробірки, що не викликають коагуляції, за допомогою пункції серця. Зразкам крові дозволяли зсідатися при 20 кімнатній температурі протягом 45 хвилин. Перед центрифугуванням (1400 об./хв. протягом 10 хвилин при 4 °C), зразки поміщали в лід, що тане, на одну годину. Відразу після центрифугування супернатанти сироватки збирали і зберігали при -80 °C.

Гістологічна оцінка

25 Проводили гістологічне фарбування заморожених тканин. Виготовляли діагональні поперечні зрізи (10 мкм), що охоплюють усі шари шкіри (не показано: розташовані у верхній частині рогового шару і епідермісу трансплантованого біоптату; тканини миші формують основу для трансплантованої шкіри людини).

Фарбування гематоксиліном для визначення товщини епідермісу

30 Три зрізи, вибраних з центра біоптату забарвлювали гематоксиліном-еозином і оцінювали при 200-кратному збільшенні. Вимірювання товщини проводили з використанням системи для обробки й аналізу зображень LeicaQWin (Leica Imaging Systems Ltd, version 2.2a, Cambridge, England). Товщину ущільнення вимірювали як репрезентативний приклад розвитку ушкоджень. Якщо мали місце явні ущільнення (або області між ущільненнями), одне середнє значення приводиться, виходячи з припущення, що епідерміс являє собою одне довге ущільнення. З 35 кожного зрізу результат мінімум з 4 мікроскопічних полів включали в показник середньої товщини. З цього середню товщину епідермісу ("скориговану") обчислюють корекцією по мікроскопічному збільшенню.

Фарбування HLA-DR

40 Два зрізи на біоптат забарвлювали антитілом миші проти HLA-DR людини (антиген NCL-LN3 Nova Castra, партія 109207) і оцінювали при мікроскопічному збільшенні 400×. Загальну кількість позитивних клітин в епідермісі в репрезентативних зрізах визначали і представляли як кількість позитивних по HLA-DR клітин на полі. Для кожного зрізу результат мінімум з 4 мікроскопічних полів включали в показник середнього значення. [Імуногістохімічне забарвлення епідерми і дерми вогнища ушкодження пацієнтів із псоріазом показує підвищену експресію HLA-DR, 45 забезпечуючи додатково підтвердження гіпотези про те, що імунологічні механізми відіграють важливу роль у патогенезі псоріазу, див. також Gottlieb et al, J.Exp.Med, 1986].

Забарвлення Ki-67 (проліферація кератиноцитів)

50 Два зрізи забарвлювали антитілом миші проти Ki-67 людини (BD Biosciences 556003) і оцінювали при мікроскопічному збільшенні 400×. Загальну кількість позитивних клітин в епідермісі в репрезентативних зрізах визначали і представляли як кількість позитивних по Ki-67 клітин на мм². Для кожного зрізу результат мінімум з 4 мікроскопічних полів включали в показник середнього значення. [Ki-67 являє собою специфічний до клітинного циклу білок, що може виявляти клітини, що активно діляться. У псоріатичних ушкодженнях шкіри Ki-67 являє собою високо специфічний маркер гіперпроліферації кератиноцитів або епідермісу, що є ключовою 55 ознакою псоріазу, див. також Wraight et al, J. Invest. Dermatol, 1997].

Забарвлення CK-16 (експресія цитокератину 16)

60 Один репрезентативний зріз забарвлювали антитілом миші проти цитокератину-16 людини (Chemicon, каталожний № CBL273, exp date Feb 2007) і оцінювали при мікроскопічному збільшенні 400×. Експресію цитокератину-16 в епідермісі визначали у відповідності зі способом вимірювання з оцінкою розподілу CK-16 по 3-бальній шкалі, описаній de Jongh et al; J. Invest.

Dermatol. 125:1163-1173, 2005. Відповідно до оцінної шкали, показник 0 відповідає відсутності СК-16, показник 1 відповідає неоднорідному розподілу СК-16 і показник 2 відповідає безперервному розподілу СК-16. Для кожного зрізу біоптату оцінювали повну довжину епідермісу. Визначали і представляли сукупні показники і стрічання на групу. [Регуляція диференціювання кератиноцитів особливо важлива при псоріазі й одним з важливих маркерів гіперпроліферативної шкіри і псоріатичної шкіри, що диференціюється, є цитокератин-16, див. також Bigliardi et al, J. Invest. Dermatol, 2000].

Статистичні аналізи

Основні статистичні аналізи проводили в такий спосіб: значимість відмінностей між усіма групами по лікуванню тестували з використанням варіаційного аналізу (ANOVA). Після кожного значимого ANOVA випливали тести LSD (найменшої значимої відмінності) з метою визначення значимості відмінностей між групою введення і контрольною групою. Весь статистичний аналіз проводили з використанням статистичного програмного забезпечення SPSS 11.5 для Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Інтерпретація значень p:

- $p < 0,05$ вказує на статистично значимі відмінності
- $0,05 < p < 0,10$ розглядали як тенденцію
- $p > 0,10$ вважали незначущим

Миші, яким вводили PBS, представлені як "Носій". Миші, яким вводили 20 мг/кг циклоспорину А, представлені як "Cs (20 мг/кг)".

Трансплантація

Для цього дослідження, від кожного з 24 пацієнтів із псоріазом одержували три біоптати неушкодженої крові і від 26 до 30 мл крові. Таким чином, усього трансплантували 72 біоптати. Через три тижні після трансплантації 11 трансплантатів вважали непридатними для включення в дослідження. Таким чином, у це дослідження можна було включити всього 61 мишу (85 %). Для поділу випадковим чином і критеріїв включення див. також "2.2 схема дослідження" і "2.5 препарати біоптатів шкіри і трансплантація".

Унаслідок фоновому фарбування (навіть після повторного фарбування свіжих нових зразків тканин) деякі зрізи, пофарбовані по HLA-DR, не можна було оцінити. Пофарбовані контролі показали відсутність нерівномірності (див. нижче) і, на жаль, цьому немає пояснення. Контролі, що використовували, являли собою контрольний зріз тканини, що показав результати, подібні до результатів попередніх експериментів, контрольний зріз тканини ушкодженої шкіри, що показав відповідну експресію HLA-DR, як у попередніх дослідженнях, і на закінчення, на гістологічні скельця був включений зріз тканини з контрольним антитілом ізо типу IgG2b, що не показав хибнопозитивних результатів або високого фоновому фарбування.

Характеристики тестованої моделі

Гістологічна оцінка мишей, яким вводили носій, через 21 добу після ін'єкції PBMC, активованих за допомогою SEB, показала середню товщину епідермісу $176,8 \pm 28,1$, $29,7 \pm 8,0$ позитивних по Ki-67 клітин на мм^2 в епідермісі, $14,9 \pm 7,1$ позитивних по HLA-DR клітин на мм^2 в епідермісі і сумарний показник 6 для експресії СК-16 в епідермісі.

Введення Cs приводило до значимого зниження товщини епідермісу до $105,5 \pm 11,3$ мкм ($p=0,003$) у порівнянні з мишами, яким вводили носій. Ці результати відповідають 40 % зниженню в порівнянні з носієм. Кількість позитивних по Ki-67 клітин значно знизилася до $15,6 \pm 4,3$ на мм^2 ; $p=0,027$.

Кількість позитивних по HLA-DR клітин знижувалася до $9,6 \pm 4,6$ на мм^2 , але цей ефект не досяг статистичної значимості. Експресія СК-16 знизилася до сумарного показника 3, але цей ефект не досяг значимості. Жодне з введень не показало значимих змін маси тіла в порівнянні з носієм.

Ефект лікування антитілом

Товщина епідермісу

Лікування антитілом проти IL23p19 показало значне пригнічення товщини епідермісу ($120,0 \pm 17,4$ мкм) при дозі 10 мг/кг ($p=0,020$).

Ki-67

Внутрішньоочеревинне введення антитіла проти IL23p19 у дозуванні 10 мг/кг привело до значимого пригнічення проліферації кератиноцитів ($p=0,010$)

HLA-DR

Введення не було асоційоване зі значним пригніченням HLA-DR.

СК-16

Хоча експресія СК-16 була чітко асоційована з інгібіторним ефектом після введення Cs і антитіла проти IL23p19, ефект введення не досяг статистичної значимості.

Заключення

У цьому дослідженні, антитіло проти IL23p19, що вводиться внутрішньоочеревинно один раз на тиждень у дозуванні 10 мг/кг, оцінювали у відношенні його ефекту на розвиток псоріазу в неущожденій шкірі від пацієнтів із псоріазом, трансплантованої імунodefіцитним мишам.

Лікування починали за 1 добу до ін'єкції аутологічних активованих Т-клітин і продовжували до 21 доби після ін'єкції PBMC. Введення PBS (носій) служило як негативний контроль. Циклоспорин А (20 мг/кг, перорально) служив як позитивний контроль. Оцінювали масу тіла, товщину епідермісу, проліферацію кератиноцитів (позитивні по Ki-67 клітини), показник цитокератину-16 і кількість позитивних по HLA-DR клітин.

Введення Cs значуще пригнічувало потовщення епідермісу і проліферацію кератиноцитів (позитивні по Ki-67 клітини) на 40 % ($p=0,007$) і 53 % ($p=0,027$), відповідно, у порівнянні з контролем у вигляді носія. Введення антитіла проти IL23p19 у кількості 10 мг/кг показало значимий ефект на пригнічення епідермального потовщення на 32 % і проліферацію кератиноцитів (Ki-67) на 41 %, у порівнянні з контролем у вигляді носія.

Жоден зі способів введення не показав значимого інгібування експресії HLA-DR або CK-16. Відсутність ефективності Cs або будь-якої зі сполук у відношенні експресії HLA-DR може бути асоційована з недостатньою імунологічною активністю, як визначають, головним чином, по експресії HLA-DR під час умертвіння мишей, через 21 добу після ін'єкції PBMC. У порівнянні з раніше проведеними дослідженням, результати показують меншу експресію HLA-DR без істотного пояснення. Крім того, жодна зі сполук не показала ефекту на масу тіла. Маса тіла оцінювали з урахуванням стану тварини. Зниження маси або інгібування росту є звичайним побічним ефектом, головним чином, введення мишам Cs або імунodeпресивних засобів. Загалом, лікування антитілом проти IL23p19 здається перспективним підходом для лікування псоріазу.

Таблиця 11

Введення	Товщина епідермісу (мкм) Середнє значення \pm SEM	Ki-67 (1) Середнє значення \pm SEM	HLA-DR (1) Середнє значення \pm SEM	Сумарний показник і стрічання CK-16 (2)	Маса тіла в кінцевий момент часу (% від вихідної маси \pm SD)
Носій	176.8 \pm 28.1	29.7 \pm	14.9 \pm 7.1	6 (4/7)	109.9 \pm 0.7
CsA (20 мг/кг)	105.5 \pm 11.3 ^{\$}	15.6 \pm	9.6 \pm 4.6	3 (2/7)	105.9 \pm 2.1
Антитіло Проти IL23p19	120.0 \pm 17.4 ^{&}	12.3 \pm	7.9 \pm 4.9	3 (2/6)	112.3 \pm 1.0

1. Кількість позитивних клітин на мм² епідермісу

2. Гістологічна система оцінки відповідно до Jongh et al; J. Invest Dermatol 125:1163-1173, 2005

Товщина епідермісу:

ANOVA $P=0,010$

подальші тести LSD:

\$ $p=0,003$ у порівнянні з носієм

* $p=0,001$ у порівнянні з носієм

** $p=0,025$ у порівнянні з носієм

$p<0,001$ у порівнянні з носієм

$p=0,063$ у порівнянні з носієм

& $p=0,020$ у порівнянні з носієм

Ki-67:

ANOVA $P=0,009$

подальші тести LSD:

\$ $p=0,027$ у порівнянні з носієм

* $p=0,008$ у порівнянні з носієм

** $p=0,048$ у порівнянні з носієм

$p=0,007$ у порівнянні з носієм

$p=0,031$ у порівнянні з носієм

& $p=0,010$ у порівнянні з носієм

HLA-DR:

ANOVAP=0,768

CK-16:

ANOVA P=0,573

BODY WEIGHT:

ANOVA P=0,691

5

Буде зрозуміло, що цей винахід можна застосовувати на практиці іншим способом, ніж конкретно описано в попередньому описі і прикладах. Можлива безліч модифікацій і варіантів за даним винаходом з урахуванням представлених вище вказівок, і, таким чином, вони знаходяться в об'ємі прикладеної формули винаходу.

10

Таблиця 1

Специфічність зв'язування Fab-кандидатів

MOR0#	Специфічний ELISA: антигени в розчині і іммобілізований Fab					Biacore (захоплення Fab)	
	IL-23 CNTO	IL-23 R&D	IL-12 CNTO	IL-12 R&D	P40 R&D	IL-23 CNTO	IL-12 CNTO
4083	+	n/o	-	n/o	n/o	16	нема зв'язування
4086	+	n/o	-	n/o	n/o	36	нема зв'язування; n:3
4185	+	n/o	-	n/o	n/o	79	нема зв'язування
4190	+	n/o	-	n/o	n/o	11	нема зв'язування
4205	+	+	-	-	-	140	невелике зв'язування *
4217	+	+	-	-	-	41	невелике зв'язування *
4235	+	+	-	-	-	65	невелике зв'язування *
4491	+	+	-	-	-	190	нема зв'язування
4647	+	+	-	-	-	12	нема зв'язування
4649	+	+	-	-	-	7	нема зв'язування
4651	+	+	-	-	-	160	нема зв'язування
4655	+	+	-	-	+	66	нема зв'язування
4658	+	+	-	-	-	11	нема зв'язування
Fab12A	+	+	+	+	+	1.1	0.6

Таблиця 2

IC50 Fab-кандидатів в аналізі hrIL 23/hIL-23R

	IC50 [нМ]
4083	4.6 +/- 3.9
4086	Відсутність повного інгібування
4185	280
4190	4.8 +/- 2
4205	38
4217	16
4235	190
4491	10
	~ 50% інгібування
4647	2.1
4649	0.2 +/- 0.2
4651	36
4655	286
4658	0,7
IL-23R-Fc	1.8 +/- 1.8

Таблиця 3

Охарактеризація вихідних антитіл у формі mAb

mAb	Зв'язування IL-23	Біохімічний аналіз зв'язування рецептора			Аналіз pSTAT3	Біологічний аналіз IL-12 в NK92MI	Аналіз індукованої IL-23 продукції IL-17		
MOR#	Специфічність до субодиниці hrIL-23	IL-12/IL-12Rb1	IL-23/IL-12Rb1	IL-23/IL-23R	Результати при вказаній концентрації	IFNg в клітинах NK92MI	Нейтралізація hrIL-17	Нейтралізація нативного IL-23	Нейтралізація нативного IL-23 супо
4083 (k)	p19	-	-	+	+/- at10 + at 20	-	+	+	+
4190 (k)	p19	-	-	+	+ at 10	-	+	+	+
4649 (λ)	p19	-	-	+	+/- at 1 + at 10	-	+	+	+
4658 (λ)	p19	-	-	+/-	+/- at 10	-	+/-	+	+
4205	p19	-	-	+/-	+ at 10	N/d	-	N/d	N/d
4217	p19	-	-	+/-	- at 10	N/d	+/-	N/d	N/d
4185	p19	-	-	+/-	- at 7	N/d	-	N/d	N/d
4235	p19	-	-	+/-	- at 10	N/d	-	N/d	N/d
4090	p19	-	-	-	N/d	N/d	-	N/d	N/d
4647	p19	-	-	+/-	- at 10	-	-	N/d	N/d
4491	p19	-	-	+/-	- at 10	-	-	N/d	N/d
4651	p19	-	-	+/-	- at 10	-	-	N/d	N/d
4085	p19*	-	-	-	- at 3	-	-	N/d	N/d
4086	p19*	-	-	-	- at 5	N/d	***	N/d	N/d
4655	p19*	-	-	-	- at 10	-	***	N/d	N/d
4193	IL-12/IL-23p40	-	-	+/-	- at 6	+	+	N/d	N/d
4201	IL-12/IL-23p40	-	+, нема титрування	+/-	N/d	+	+	N/d	N/d
4704	IL-12/IL-23p40	+/-**	+/-	+/-	+ at 10	+	+	N/d	N/d

Символ	Опис
-	Відсутність інгібування
+/-	Невелике інгібування
+/-	Слабке неповне інгібування
+	Інгібування
*	Не зв'язувався зі зв'язаним з His-tag hrIL-23 (від R&D Systems)
**	Краще інгібує R&D IL-12, ніж CANTO IL-12
***	Викликає загибель клітин у високій концентрації
N/d	Не проводили

Таблиця 4А

Послідовності CDR Нс V-області антитіл-кандидатів

Клон #	VH	H-CDR1 (SEQ ID NO:)	H-CDR2 (SEQ ID NO:)	H-CDR3 (SEQ ID NO:)	Примітки
4083	1A	NYAIS (1)	GIIPMFGYANYAQKFQG (7)	DIYAGMDV (40)	Основний варіант
5028			GIIPVFGFTHYAQKFQG (8)		Дозрівання афінності
4190	1A	SNYIS (2)	GIIPFGHANYAQKFQG (9)	SKKGMYYGGWTYPLMM FDL (41)	Основний варіант
5033			IIIPPIGNAWYAQKFQG (10)		Дозрівання афінності
5034			LIDPNFGGAYYAQKFQG (11)		Дозрівання афінності
5036			LIDPVFGGAYYAQKFQG (12)		Дозрівання афінності
5037			LIDPMFGGAYYAQKFQG (13)		Дозрівання афінності
5038			-INAHLGGTWYAQKFQG (14)		Дозрівання афінності
5040			ISPGTGINAYYAQKFQG (15)		Дозрівання афінності
4190x			Z ₁ Z ₂ Z ₃ Z ₄ Z ₅ Z ₆ Z ₇ Z ₈ Z ₉ YA QKFQG!! (16)		Передбачений
4205	5	NYWIS (3)	WIRPGDSDFRYSPSFEG (17)	HYYGMDY (42)	Основний варіант
4217	3	1.1.1 1.1 sywit (4)	VSYISSGSSTYYADSVK G (18)	GTFWSFGNYFAN (43)	Основний варіант
4649	5	NYWIG (5)	IIDPSNSYTNYSFSFQG (19)	WYYKPFDV (44)	Основний варіант
4649r			IIDPSNSYTRYSPSFQ G (20)		А ділянка глікозилювання
4649r ^E			IIDPSNSYTRYSPSFQ G		Плюс заміни E1
4649d			IIDPSNSYTDYSFSFQG (21)		Д ділянка глікозилювання
5041			IISPTGSVTWYSPSFQG (22)		Дозрівання афінності
5042			IISPTGSSTWYSPSFQG (23)		Дозрівання афінності
5043			FISPDGSHTWYSPSFQG (24)		Дозрівання афінності
5044			IISPSGSTTWYSPSFQG		Дозрівання

Продовження таблиці 4А

			(25)		афінності
5045			IISPTGSATWYSPSFQG (26)		Дозрівання афінності
5046			IIDPVSSWTKYSPSFQG (27)		Дозрівання афінності
4649x			IIIX ₁ PX ₂ X ₃ SX ₄ TX ₅ YSPSF QG** (28)		Передбачений
4658	3	SFGMS (6)	NISSSGSS-- TYYADSVKG (29)	YWGTPYLMQFDN (45)	Основний варіант
5039			NIEHKYLNATYYAASVK G (30)		Дозрівання афінності
5047			NIEHKYLGATSYAASVK G (146)		Дозрівання афінності
5048			NIEHKFMGYATYYAAGVK G (31)		Дозрівання афінності
5049			GIEHKYLSYTTTHYAASVK G (32)		Дозрівання афінності
5050			SIEHKYTGTYTYYAAPVK G (33)		Дозрівання афінності
5051			QIEHKYLSYTTLYAASVK G (34)		Дозрівання афінності
5052			SIEHKYLSYTTFYAASVK G (35)		Дозрівання афінності
5053			NIEGKYTSYTTYAASVK G (36)		Дозрівання афінності
5054			GIEHKYLSYATLYAASVK G (37)		Дозрівання афінності
5055			NIEHKYLGATVYAASVK G (38)		Дозрівання афінності
5056			SIEHKYLSYATYYAAGVK G (39)		Дозрівання афінності

Всі антитіла, експресовані як Fab, мають Q у 3 залишку в Vh, а при експресії як mAb, більшість з них мають E у 3 залишку.

** X₁ являє собою D або S; X₂ являє собою S, V, D або T; X₃ являє собою N, S або G; X₄ являє собою Y, W, T, H, V, S або A;

!! Z₁ являє собою G, I або L; Z₂ являє собою I або S; Z₃ являє собою I, P, N або D; Z₄ являє собою P, G або A; Z₅ являє собою I, M, P, T, H, N або V; Z₆ являє собою F, I, G або L; Z₇ G або I; Z₈ являє собою H, Y, N або G; Z₉ являє собою A або T; Z₁₀ являє собою N, W або Y;

++ a₁ являє собою S або A; a₂ являє собою T або G; a₃ являє собою P або L; a₄ являє собою S або N; a₅ являє собою S, M або L; a₆ являє собою I або V;

b₁ являє собою T, F, D або S; b₂ являє собою S, I, A, T, R або L; b₃ являє собою N, T, L, S або G; b₄ являє собою T, Y, S або I;

b₅ являє собою P або L; b₁ являє собою F або P.

Таблиця 4В

Послідовності CDR Lc V-області антитіл-кандидатів

Клон #	VL	L-CDR1 (SEQ ID NO:)	L-CDR2 (SEQ ID NO:)	L-CDR3 (SEQ ID NO:)	Примітки
4083	κ3	RASQSVLGNYLA (46)	GASSRAT (52)	HQYGSISTT (58)	Основний варіант
5267				QQYSHLLIT (59)	Дозрівання афінності
5268				QQYSHISLT (60)	Дозрівання афінності
5269				QQFAHILLT (61)	Дозрівання афінності
4190	κ3	RASQSVSSNYLA (47)	YASRRAT (53)	QQTSTNPFT (62)	Основний варіант
4190 ^{EV}				QQTSTNPFT	Плюс заміни E1 і V86
5029				QQFITYLPT (63)	Дозрівання афінності
5030				QQDALSPFT (64)	Дозрівання афінності
5031				QQDRGTPFT (65)	Дозрівання афінності
5032				QQSLNIPFT (66)	Дозрівання афінності
5057				QQDTSSPFT (67)	Дозрівання афінності
4190x				QQb ₁ b ₂ b ₃ b ₄ b ₅ b ₆ FT## (68)	Передбачений
4205	λ1	SGSSSNIGSYYV N (48)	GNTHRPS (54)	QTYASLGPGEV (69)	Основний варіант
4217	κ1	RASQSIFYNLA (49)	GASNRAT (55)	QQYSSEPVT (70)	Основний варіант
4649	λ1	TGSSSNIGSGYD VH (50)	GNSKRPS (56)	SSWT--PSSVV (71)	Основний варіант
5058				SSWTDTPNMIV (72)	Дозрівання афінності
5059				ASWTDGLSLVV (73)	Дозрівання афінності
5059 ^{QS}				ASWTDGLSLVV	Плюс заміни Q1,S2
4649x				a ₁ SWTDa ₂ a ₃ a ₄ a ₅ a ₆ V+ + (74)	Передбачений
4658	λ2	TGTSSDVGGYNS VS (51)	SVSSRPS (57)	SSYDTNKPLVV (75)	Основний варіант
5060				GSYDVYGRFYV (76)	Дозрівання афінності
5061				SSYYFYLRIV (77)	Дозрівання афінності
5062				QTYYSYSGPV (78)	Дозрівання афінності
5063				GSWDPIFSYEV (79)	Дозрівання афінності

Таблиця 4С

Продуковані, очищені й оцінені антитіла

Название Ab	VH	VL	Fab [#]	MAb [*]	Примітки
4083	4083	4083	x	x	
5028	5028	4083	x	x	
5267**	4083	5267	x	(in progress)	
5268**	4083	5268	x	(in progress)	
5269**	4083	5269	x	(in progress)	
4190	4190	4190	x	x	
5033	5033	4190		x	
5034	5034	4190	x	x	
5036	5036	4190	x	x	
5037	5037	4190		x	
5038	5038	4190	x	x	
5040	5040	4190		x	
5040 ^{Q/EV}	5040	4190 ^{EV}		x	Зворотна заміна Vh-Q3 в mAb
5029**	4190	5029		x	
5030**	4190	5030		x	
5031**	4190	5031		x	
5032**	4190	5032		x	
5057**	4190	5057		x	
4205	4205	4205	x	x	
4217	4217	4217	x	x	
4649	4649	4649	x	x	
5041	5041	4649	x	x	
5042	5042	4649	x	x	
42-58	5042	5058		x	Пара 5058 VL з VH, позбавленим ділянки глікозилювання CDR2
42-59	5042	5059		x	Пара 5059 VL з VH, позбавленим ділянки глікозилювання CDR2
5043	5043	4649	x	x	
5044	5044	4649	x	x	
5045	5045	4649	x	x	
45-58	5045	5058		x	Пара 5058 VL з VH, позбавленим ділянки глікозилювання CDR2
45-59	5045	5059		x	Пара 5059 VL з VH, позбавленим ділянки глікозилювання CDR2
5046	5046	4649	x	x	
5058	4649	5058	x	x	
5059	4649	5058	x	x	

Продовження таблиці 4С

Продуктовані, очищені й оцінені антитіла

3758	4649r	5058		x	
3759	4649r	5059		x	
3759 ^{EQ/QS}	4649r ^E	5059 ^{QS}		x	Зворотна заміна Vh-Q3 в mAb
3658	4649d	5058		x	
3659	4649d	5059		x	
4658	4658	4658	x	x	
5039	5039	4658	x	x	
5047	5047	4658	x	x	
5048	5048	4658	x	x	
5049	5049	4658	x	x	
5050	5050	4658	x	x	
5051	5051	4658		x	
5052	5052	4658	x	x	
5053	5053	4658	x	x	
5054	5054	4658		x	
5055	5055	4658	x	x	
5056	5056	4658	x	x	
5060	4658	5060	x	x	
5061	4658	5061	x	x	
5062	4658	5062	x	x	
5063	4658	5063	x	x	

* За винятком зазначеного в стовпчику "Примітки", положення 3 у важкому ланцюзі являло собою Q у Fab і E у mAb.

** Легкі ланцюги каппа після дозрівання афінності 4083 і 4190 містять заміну Т на V щодо вихідних послідовностей у FW3 (FAVYYC). V являє собою залишок ембріонального типу в цьому положенні.

Декілька Fab, наведених як Fab "після дозрівання афінності", показали невелику агрегацію в процесі очищення і, таким чином, їх не оцінювали. Раніше їх оцінювали як варіанти у вигляді неочищених зразків.

Таблиця 5

Охарактеризація Fab після дозрівання афінності:
специфічність, нейтралізація рецептора й афінність

MOR0#	Бібліотека	K _D [nM] SET (n:1)	IL-23/ IL-23R IC ₅₀ [nM] (n:1-4)	IL-23/ IL-12Rβ1	IL-12 (R&D)/ IL-12Rβ1	Специфічні ELISA	FACS (TALL- 104)
4083	-	1600	7.1 ± 8.3	O.K.	O.K.	O.K.	-
5028	H-CDR2	133	0.43 ± 0.58	O.K.	O.K.	O.K.	-
5267	L-CDR3	2000	0.14	O.K.	O.K.	O.K.	н/о
5268		660	0.15	O.K.	O.K.	O.K.	н/о
5269		960	0.2	O.K.	O.K.	O.K.	н/о
4190	-	4400	1.3 ± 1.5	O.K.	O.K.	O.K.	-

Продовження таблиці 5

5034	H-CDR2 -	126	0.4 ± 0.15	OK	OK	OK	-
5036		32	0.32 ± 0.02	OK	OK	OK	-
5038		38	0.17 ± 0.05	OK	OK	OK	-
4649		1100	1.2	OK	OK	OK	-
5041	H-CDR2	41	0.07 ± 0.04	OK	OK	OK	-
5042		4	0.06 ± 0.03	OK	OK	OK	-
5043		18	0.05 ± 0.03	OK	OK	OK	-
5044		43	0.05 ± 0.04	OK	OK	OK	-
5045		9	0.05 ± 0.02	OK	OK	OK	-
5046		23	0.08 ± 0.01	OK	OK	OK	-
5058	L-CDR3	33	0.11 ± 0.08	OK	OK	OK	-
5059		93	0.69 ± 0.72	OK	OK	OK	-

Таблиця 6

Охарактеризація Fab після дозрівання афінності:
специфічність, нейтралізація рецептора й афінність

MOR0#	Бібліотека	K_D [nM] SET(n:l)	IL-23/ IL- 23R IC ₅₀ [nM] (n:1-4)	IL-23/ IL- 12Rβ1	IL-12 (R&D)/ IL- 12Rβ1	Специфічні ELISA	FACS (TALL-104)
4658	-	4300	14	O.K.	O.K.	O.K.	-
5039	H-CDR2	27	0.1 ± 0.09	O.K.	O.K.	O.K.	-
5047		36	0.13 ± 0.1	O.K.	O.K.	O.K.	-
5048		20	0.1 ± 0.1	O.K.	O.K.	O.K.	-
5049		7	0.39 ± 0.62	O.K.	O.K.	O.K.	-
5050		23	0.89 ± 1.15	O.K.	O.K.	O.K.	-
5052		10	0.58 ± 0.74	O.K.	O.K.	O.K.	-
5053		27	0.98 ± 1.3	O.K.	O.K.	O.K.	-
5055		29	0.79 ± 1.0	O.K.	O.K.	O.K.	-
5056		65	0.52 ± 0.68	O.K.	O.K.	O.K.	-
5060	L-CDR3	142	1.0 ± 1.14	O.K.	O.K.	O.K.	-
5061		58	1.25 ± 1.49	O.K.	O.K.	O.K.	-
5062		98	1.34 ± 1.5	O.K.	O.K.	O.K.	-
5063		69	0.32 ± 0.25	O.K.	O.K.	O.K.	-

Таблиця 7

Охарактеризація антитіл після дозрівання афінності у форматі mAb:
 Інгібування продукції IL-17 Інгібування зв'язування hrIL-23 з
 іммобілізованим злитим білком IL-23R-Fc. Значення IC50 із кривих титрування.
 mAb (див. таблиця 4С) наведені в порядку зниження ефективності. Антитіла після
 дозрівання згруповані у відповідності з їх відповідними вихідними антитілами: рожевий
 колір (5028 від 4083); (5040, 5038, 5029, 5030, 5057, 5036, 5032, 5034, 5033 і 5037 з 4190);
 (5042, 5045, 5058, 5041, 5059, 5044, 5043, 5046 і 4083 з 4649);
 (5054, 5053, 5049, 5048, 5052, 5047, 5050, 5051, 5055, 5056, 5039, 5063, 5062 і 5061 з 4658).
 MAb 23A являє собою контрольне mAb миші проти IL-23 людини

mAb	IC50,мкг/мл
5042	0.00127
5045	0.001396
5040	0.002641
5058	0.002847
5041	0.003007
5054	0.003227
5053	0.00493
5059	0.01062
5044	0.01414
5043	0.01439
5049	0.01616
5048	0.01624
5052	0.0178
5047	0.02342
5050	0.02766
5038	0.02815
5046	0.04281
5029	0.04907
mAb23A	0.05415
5030	0.06458
5051	0.0663
5055	0.09155
5056	0.09198
5028	0.1039
5057	0.1103
5039	0.1606
5036	0.1702
5032	0.1716
5034	0.1854
5063	0.1981
5062	0.1989
5031	0.2149
4190	0.218
4649	0.2758
5033	0.2834
5061	0.3087
5037	0.3364
4083	1.395
4658	1.956

Послідовності вихідних mAb IL-23p19 і їхні похідні
після дозрівання афінності і сконструйовані похідні

Сімейство MOR04083

(SEQ ID NOS: 80 & 81)

1

117

4083 Vh

(1)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSNYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPMFYANYAQKFQGRVTITADESTSTA

YMESSSLRSEDTAVYYCARDIYAGMDVWGQGLTVTVSS

5028 Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSNYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPvFGfthYAQKFQGRVTITADESTSTA

YMESSSLRSEDTAVYYCARDIYAGMDVWGQGLTVTVSS

(SEQ ID NOS: 82-85)

1

108

4083 Vk

(1)

DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVLGNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSL

EPEDFAVYYCQYSGISITTFGQGTKVEIK

5268 Vk (1)

DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVLGNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSL

EPEDFAVYYCQYshISLTFGQGTKVEIK

5267 Vk (1)

DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVLGNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSL

EPEDFAVYYCQYshliITFGQGTKVEIK

5269 Vk (1)

DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVLGNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSL

EPEDFAVYYCQfahillTFGQGTKVEIK

Сімейство MOR04190

(SEQ ID NOS: 86-92)

1

127

4190 Vh

(1)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSNNYISWVRQAPGQGLEWMGGIIPiFGHANYAQKFQGRVTITADESTSTA

YMESSSLRSEDTAVYYCARSKKGMYGWYPLMMFDLWGQGLTVTVSS

5033 Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSNNYISWVRQAPGQGLEWMGGIIPiGnAwYAKKFQGRVTITADESTSTA

YMESSSLRSEDTAVYYCARSKKGMYGWYPLMMFDLWGQGLTVTVSS

5040 Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSNNYISWVRQAPGQGLEWMGGispqtginAyyAQKFQGRVTITADESTSTA

YMESSSLRSEDTAVYYCARSKKGMYGWYPLMMFDLWGQGLTVTVSS

5038 Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSNNYISWVRQAPGQGLEWMG-

InahlggtwYAKKFQGRVTITADESTSTAYMESSSLRSEDTAVYYCARSKKGMYGWYPLMMFDLWGQGLTVTVSS

5034 Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSNNYISWVRQAPGQGLEWMGIdPnFGgAyyAQKFQGRVTITADESTSTA

YMESSSLRSEDTAVYYCARSKKGMYGWYPLMMFDLWGQGLTVTVSS

5036 Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSNNYISWVRQAPGQGLEWMGIdPvFGgAyyAQKFQGRVTITADESTSTA

YMESSSLRSEDTAVYYCARSKKGMYGWYPLMMFDLWGQGLTVTVSS

5037 Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSNNYISWVRQAPGQGLEWMGIdPmFGgAyyAQKFQGRVTITADESTSTA

YMESSSLRSEDTAVYYCARSKKGMYGWYPLMMFDLWGQGLTVTVSS

(SEQ ID NOS: 93-98)

1

108

4190 Vk

(1)

DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYYASRRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSL

EPEDFAVYYCQQTSTNTPFTFGQGTKVEIK

4190^{EV}Vk (1)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYYASRRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSL

EPEDFAVYYCQQTSTNTPFTFGQGTKVEIK

5029 Vk (1)

DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYYASRRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSL

EPEDFAVYYCQqfitylpTFGQGTKVEIK

5030 Vk (1)

DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYYASRRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSL

EPEDFAVYYCQqdalsPFTFGQGTKVEIK

5031 Vk (1)

DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYYASRRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSL

EPEDFAVYYCQqdrqTPFTFGQGTKVEIK

5032 Vk (1)

DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYYASRRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSL

EPEDFAVYYCQqslNiPFTFGQGTKVEIK

MOR04205

(SEQ ID NO: 99)

1

116

4205 Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWISWVRQAPGKGLEWMGWIRPGDSDTRYSPSPFGQVTTISADKSISTA
 YLQWSSLKASDTAMYICARHYIGMDYWGQGTLLTVSS

(SEQ ID NO: 100)

1

110

4205 V1 (1)

DIVLTQPPSVSGAPGQRTISCTGSSSNIGSYVNWYQQLPGTAPKLLIYGNTHRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGL
 QSEDEADYYCQTYASLGPGEVFGGGTKLTVL

MOR04217

(SEQ ID NO: 101)

1

121

4217 Vh (1)

QVQLVSGGGGLVQPGSSRLSCAASGFTFSSYWTWVRQAPGKGLEWVSYSISGSSSTIYADSVKGRFTISRDNKNTL
 YLQMNSLRAEDTAVYYCARGTFWSPFGNYFANWGQGTLLTVSS

(SEQ ID NO: 102)

1

107

4217 Vh (1)

DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSFYNLAWYQKPGQAPRLLIYGASNRATGVPARFSGSGSGTFTLTISSE
 PEDFATYYCQYSSSEPVTFGGGTKVEIK

Сімейство MOR04649

(SEQ ID NOS: 103-112)

1

117

4649 Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPSNSYTNYSFSPFQGVTTISADKSISTA
 YLQWSSLKASDTAMYICARWYKPFDDVWGQGTLLTVSS

4649d Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWICWVRQMPGKGLEWMCIIDPSNSYTDYSPSPFQGVTTISADKSISTA
 YLQWSSLKASDTAMYICARWYKPFDDVWGQGTLLTVSS

4649r Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPSNSYTrYSPSPFQGVTTISADKSISTA
 YLQWSSLKASDTAMYICARWYKPFDDVWGQGTLLTVSS

4649r^B Vh (1)

eVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPSNSYTrYSPSPFQGVTTISADKSISTA
 YLQWSSLKASDTAMYICARWYKPFDDVWGQGTLLTVSS

5046 Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPvsSwTkYSPSPFQGVTTISADKSISTA
 YLQWSSLKASDTAMYICARWYKPFDDVWGQGTLLTVSS

5044 Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIsPsgStTwYSPSPFQGVTTISADKSISTA
 YLQWSSLKASDTAMYICARWYKPFDDVWGQGTLLTVSS

5043 Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWIGWVRQMPGKGLEWMGfIsPdgShTwYSPSPFQGVTTISADKSISTA
 YLQWSSLKASDTAMYICARWYKPFDDVWGQGTLLTVSS

5041 Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIsPtgSwTwYSPSPFQGVTTISADKSISTA
 YLQWSSLKASDTAMYICARWYKPFDDVWGQGTLLTVSS

5042 Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIsPtgSsTwYSPSPFQGVTTISADKSISTA
 YLQWSSLKASDTAMYICARWYKPFDDVWGQGTLLTVSS

5045 Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIsPtgSaTwYSPSPFQGVTTISADKSISTA
 YLQWSSLKASDTAMYICARWYKPFDDVWGQGTLLTVSS

* Consensus N-linked glycosylation site in 4649 Vh

(SEQ ID NOS: 113-116)

1

111

4649 V1 (1)

DIVLTQPPSVSGAPGQRTISCTGSSSNIGSGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITG
 LQSEDEADYYCSSWT--PSSVVFPGGTKLTVL

5058 V1 (1)

DIVLTQPPSVSGAPGQRTISCTGSSSNIGSGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITG
 LQSEDEADYYCSSWtdtPnmIVFGGTKLTVL

5059 V1 (1)

DIVLTQPPSVSGAPGQRTISCTGSSSNIGSGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITG
 LQSEDEADYYCaSWtdgls1VVFGGTKLTVL

5059^{9a} V1 (1)

qsvLTQPPSVSGAPGQRTISCTGSSSNIGSGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITG
 LQSEDEADYYCaSWtdgls1VVFGGTKLTVL

Сімейство MOR04658

(SEQ ID NOS: 117-127)

1

123

4658 Vh (1) QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSNISSS--
 GSSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWGTPYLMQFDNWGGGTLVTVSS

5048 Vh (1)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSNIEhkfmGytTYYAaSVKGRFTISRDN SKN
 TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWGTPYLMQFDNWGGGTLVTVSS

5050 Vh (1)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIEhkylGytTYYAaSVKGRFTISRDN SKN
 TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWGTPYLMQFDNWGGGTLVTVSS

5053 Vh (1)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSNIEhkylsyTYYAaSVKGRFTISRDN SKN
 TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWGTPYLMQFDNWGGGTLVTVSS

5039 Vh (1)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSNIEhkylnyaTYYAaSVKGRFTISRDN SKN
 TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWGTPYLMQFDNWGGGTLVTVSS

5055 Vh (1)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSNIEhkylGyaTvYAaSVKGRFTISRDN SKN
 TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWGTPYLMQFDNWGGGTLVTVSS

5056 Vh (1)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIEhkylsyaTYYAaSVKGRFTISRDN SKN
 TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWGTPYLMQFDNWGGGTLVTVSS

5052 Vh (1)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIEhkylsyTYYAaSVKGRFTISRDN SKN
 TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWGTPYLMQFDNWGGGTLVTVSS

5049 Vh (1)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSgIEhkylsyThYAaSVKGRFTISRDN SKN
 TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWGTPYLMQFDNWGGGTLVTVSS

5051 Vb (1)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSqIEhkylsyTYYAaSVKGRFTISRDN SKN
 TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWGTPYLMQFDNWGGGTLVTVSS

5054 Vh (1)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSgIEhkylsyaTYYAaSVKGRFTISRDN SKN
 TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWGTPYLMQFDNWGGGTLVTVSS

(SEQ ID NO: 147)

5047 Vh (1)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSNIEhkylGyaTsYAaSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL
 RAEDTAVYYCARYWGTPYLMQFDNWGGGTLVTVSS

(SEQ ID NOS: 128-132)

1

111

4658 VL (1)

DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKAPKLMIVSVSSRPSGVSNRFGSKSGNTASLTISG
 LQAEDEADYYCSSYDTNKLVLVFGGGTKLTVL

5061 VL (1)

DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKAPKLMIVSVSSRPSGVSNRFGSKSGNTASLTISG
 LQAEDEADYYCSSYyflqziVFGGGTKLTVL

5062 VL (1)

DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKAPKLMIVSVSSRPSGVSNRFGSKSGNTASLTISG
 LQAEDEADYYCqtYyfsysgpVFGGGTKLTVL

5060 VL (1)

DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKAPKLMIVSVSSRPSGVSNRFGSKSGNTASLTISG
 LQAEDEADYYCgSYDvygrfyVFGGGTKLTVL

5063 VL (1)

DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKAPKLMIVSVSSRPSGVSNRFGSKSGNTASLTISG
 LQAEDEADYYCgSwDpifsyeVFGGGTKLTVL

Таблиця 9

Нуклеотидні послідовності

IL-23 p19 5040^{Q/BV}

VH-GCE (SEQ ID NO:133): (Амінокислотна послідовність VH являє собою 5040Vh)

```

      Q V Q L V Q S G A E V K K P G S S .
1  CAGGTGCAGC TGGTGCAGTC TGGGGCTGAG GTGAAGAAGC CTGGGTCTCTC
   GTCCACGTCG ACCACGTCAG ACCCCGACTC CACTTCTTCG GACCCAGGAG

                                     CDR1
                                     ~~~~~
      . V K V S C K A S G G T F S S N Y I .
51 GGTAAGGTC TCCTGCAAGG CTTCTGGAGG CACCTTCAGC AGCAACTACA
   CCACTTCAG AGGACGTTC GAAGACCTCC GTGGAAGTCG TCCTTGATGT

      ~~~~~
      . S W V R Q A P G Q G L E W M G I
101 TCAGCTGGGT GCGACAGGCC CCTGGACAAG GGCTTGAGTG GATGGGGATC
   AGTCGACCCA CGCTGTCCGG GGACCTGTTC CCGAACTCAC CTACCCCTAG

                                     CDR2
                                     ~~~~~
      S P G T G I N A Y Y A Q K F Q G R .
151 AGCCCTGGCA CCGGTATCAA CGCATACTAC GCACAGAAGT TCCAGGGCAG
   TCGGGACCST GGCCATAGTT GCGTATGATG CGTGTCTTCA AGGTCCCGTC

      . V T I T A D E S T S T A Y M E L S .
201 AGTCACGATT ACCGCGGACG AATCCACGAG CACAGCCTAC ATGGAGCTGA
   TCAGTGCTAA TGGCGCCTGC FTAGGTGCTC GTGTCGGATG TACCTCGACT

                                     CDR3
                                     ~~~~~
      . S L R S E D T A V Y Y C A R S K
251 GCAGCCTGAG ATCTGAGGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC GAGAAGCAAG
   CGTCGGACTC TAGACTCCTG TGCCGGCACA TAATGACACG CTCTTCGTTT

                                     CDR3
                                     ~~~~~
      K G M Y G G W T Y P L M M F D L W .
301 AAGGGCATGT ACGGCGGCTG GACCTACCCC CTGATGATGT TCGACCTGTG
   TTCCCGTACA TGCCGCCGAC CTGGATGGGG GACTACTACA AGCTGGACAC

      . G Q G T L V T V S S
351 GGGCCAGGGC ACCCTGGTGA CCGTGAGCAG C
   CCCGGTCCCG TGGGACCACT GGCACCTGTC G

```

IL-23 p19 5040^{Q/ev}

VH-HCO (SEQ ID NO:134): (Амінокислотна послідовність VH являє собою 5040Vh)

Q V Q L V Q S G A E V K K P G S S .
 1 CAGGTGCAGC TGGTGCAGAG CCGCGCCGAG GTGAAGAAGC CCGGCAGCAG
 GTCCACGTCC ACCACGTCTC GCCCGGGCTC CACTTCTTCG GGCCGTCTGT

CDR1

. V K V S C K A S G G T F S S N Y I .
 51 CGTGAAGGTG AGCTGCAAGG CCAGCGGCGG CACCTTCAGC AGCAACTACA
 GCACTTCAC TCGACGTTCC GGTCCGCGCC GTGGAAGTCC TCGTTGATGT

. S W V R Q A P G Q G L E W M G I
 101 TCAGCTGGGT GCGCCAGGCC CCCGGCCAGG GCCTGGAGTG GATGGGCATC
 AGTCGACCCA CGCGGTCCGG GGGCCGGTCC CGGACCTCAC CTACCCGTAG

CDR2

S P G T G I N A Y Y A Q K F Q G R .
 151 AGCCCCGGCA CCGGCATCAA CGCCTACTAC GCCCAGAAGT TCCAGGGCCG
 TCGGGGCCGT GGCCGTAGTT GCGGATGATG CGGGTCTTCA AGGTCCCGGC

. V T I T A D E S T S T A Y M E L S .
 201 CGTGACCATC ACCGCCGACG AGAGCACCAG CACCGCCTAC ATGGAGCTGA
 GCACTGGTAG TGGCGGCTGC TCTCGTGGTC GTGGCGGATG TACCTCGACT

. S L R S E D T A V Y Y C A R S K
 251 GCAGCCTGCG CAGCGAGGAC ACCGCCGTGT ACTACTGCGC CCGCAGCAAG
 CGTCGGACGC GTCGCTCCTG TGGCGGCACA TGATGACGCG GCGTCGTTT

CDR3

K G M Y G G W T Y P L M M F D L W .
 301 AAGGGCATGT ACGGCGGCTG GACCTACCCC CTGATGATGT TCGACCTGTG
 TTCCCGTACA TGCCGCGGAC CTGGATGGGG GACTACTACA AGCTGGACAC

. G Q G T L V T V S S
 351 GGGCCAGGGC ACCCTGGTGA CCGTGAGCAG C
 CCCGGTCCCG TGGGACCACT GGCACTCGTC G

IL-23 p19 5040^{Q/ev}

VN-MOR (SEQ ID NO:135): (Амінокислотна послідовність VH являє собою 5040Vh)

Q V Q L V Q S G A E V K K P G S S .
 1 CAGGTGCAAT TGGTTTCAGTC TGGCGCGGAA GTGAAAAAAC CGGGCAGCAG
 GTCCACGTTA ACCAAGTCAG ACCGCGCCTT CACTTTTTTG GCCCGTCGTC

CDR1

. V K V S C K A S G G T F S S N Y I .
 51 CGTGAAAGTG AGCTGCAAAG CCTCCGGAGG CACTTTTTCT TCTAATTATA
 GCACTTTCAC TCGACGTTTC GGAGGCCTCC GTGAAAAAGA AGATTAAATAT

. S W V R Q A P G Q G L E W M G I
 101 TTTCTTGCGT GCGCCAAGCC CCTGGGCAGG GTCTCGAGTG GATGGGCATT
 AAAGAACCCA CGCGGTTTCG GGACCCGTC CAGAGCTCAC CTACCCGTAA

CDR2

S P G T G I N A Y Y A Q K F Q G R .
 151 TCTCCTGGTA CTGGTATTAA TGCTTATTAT GCTCAGAAGT TTCAGGGTCG
 AGAGGACCAT GACCATAATT ACGAATAATA CGAGTCTTCA AAGTCCAGC

. V T I T A D E S T S T A Y M E L S .
 201 GGTGACCATT ACCGCGGATG AAAGCACCAG CACCGCGTAT ATGGAACCTGA
 CCACTGGTAA TGGCGCCTAC TTTCGTGGTC GTGGCGCATA TACCTTGACT

. S L R S E D T A V Y Y C A R S K
 251 GCAGCCTGCG TAGCGAAGAT ACGGCCGTGT ATTATTGCGC GCGTTCTAAG
 CGTCGGACGC ATCGCTTCTA TGCCGGCACA TAATAACGCG CGCAAGATTG

CDR3

K G M Y G G W T Y P L M M F D L W .
 301 AAGGGTATGT ATGGTGGTTG GACTTATCCT CTTATGATGT TTGATCTTTG
 TTCCCATACA TACCACCAAC CTGAATAGGA GAATACTACA AACTAGAAAC

. G Q G T L V T V S S
 351 GGGCCAAGGC ACCCTGGTGA CGGTTAGCTC A
 CCCGGTTCCG TGGGACCACT GCCAATCGAG T

IL-23 p19 5040^{Q/EV}
 VK-HCO (SEQ ID NO:136) : (Амінокислотна послідовність VK являє собою 4190^{EV})

```

      E I V L T Q S P A T L S L S P G E -
1  GAGATCGTGC TGACCCAGAG CCCC GCCACC CTGAGCCTGA GCCCGGGCGA
   CTCTAGCAGC ACTGGGTCTC GGGGCGGTGG GACTCGGACT CGGGGCCGGT

                                CDR1
                                ~~~~~
      . R A T L S C R A S Q S V S S N Y L .
51  GCGCGCCACC CTGAGCTGCC GCGCCAGCCA GAGCGTGAGC AGCAACTACC
   CGCGCGGTGG GACTCGACGG CGCGGTCTGG CTCGCACTCG TCGTTGATGG

      ~~~~~
      . A W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y
101 TGGCCTGGTA CCAGCAGAAG CCGGCCAGG CCCCCCGCCT GCTGATCTAC
   ACCGGACCAT GGTCGTCTTC GGGCCGGTCC GGGGGGCGGA CGACTAGATG

                                CDR2
                                ~~~~~
      Y A S R R A T G V P A R F S G S G .
151 TACGCCAGCC GCCGCGCCAC CGCGCTGCC CCGCGCTTCA GCGGCAGCGG
   ATGCGGTCTG CGCGCGGTGG GCGGCACGG GGGGCGAAGT CGCGCTCGCC

      . S G T D F T L T I S S L E P E D F .
201 CAGCGGCACC GACTTCACCC TGACCATCAG CAGCCTGGAG CCCGAGGACT
   GTCGCCGTGG CTGAAGTGGG ACTGGTAGTC GTCGGACCTC GGGCTCCTGA

                                CDR3
                                ~~~~~
      . A V Y Y C Q Q T S N T P F T F G
251 TCGCCGTGTA CTACTGCCAG CAGACCAGCA ACACCCCTT CACCTTCGGC
   AGCGGCACAT GATGACGGTC GTCTGGTCGT TGTGGGGGAA GTGGAAGCCG

      Q G T K V E I K
301 CAGGGCACCA AGGTGGAGAT CAAG
   GTCCCGTGGT TCCACCTCTA GTTC

```

IL-23 p19 5040^{Q/EV}
 VK-HCO (SEQ ID NO:137) : (Амінокислотна послідовність VK являє собою 4190^{EV})

```

      E I V L T Q S P A T L S L S P G E -
1  GAAATTGTGT TGACACAGTC TCCAGCCACC CTGTCTTTGT CTCCAGGGGA
   CTTTAACACA ACTGTGTCAG AGGTCTGGTG GACAGAAACA GAGGTCCCCCT

                                CDR1
                                ~~~~~
      . R A T L S C R A S Q S V S S N Y L .
51  AAGAGCCACC CTCTCCTGCA GGGCCAGTCA GAGTGTAGC AGCAACTACT
   TTCTCGGTGG GAGAGGACGT CCGGTCAGT CTCACAATCG TCGTTGATGA

      ~~~~~
      . A W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y
101 TAGCCTGGTA CCAACAGAAA CCTGGCCAGG CTCCAGGCT CCTCATCTAT
   ATCGGACCAT GGTGTCTTT GGACCGGTCC GAGGGTCCGA GGAGTAGATA

                                CDR2
                                ~~~~~
      Y A S R R A T G V P A R F S G S G .
151 TACGCATCCC GCAGGGCCAC TGGCGTGCCA GCCAGGTTC GTGGCAGTGG
   ATGCGTAGGG CGTCCCGGTG ACCGCACGGT CGGTCCAAGT CACCGTCACC

      . S G T D F T L T I S S L E P E D F .
201 GTCTGGGACA GACTTCACTC TCACCATCAG CAGCCTAGAG CCTGAAGATT
   CAGACCCTGT CTGAAGTGAG AGTGGTAGTC GTCGGATCTC GGAATTCTAA

                                CDR3
                                ~~~~~
      . A V Y Y C Q Q T S N T P F T F G
251 TTGCAGTTTA TTACTGTCAG CAGACTTCTA ATACTCCTTT TACCTTTGGC
   AACGTCAAAT AATGACAGTC GTCTGAAGAT TATGAGGAAA ATGGAAACCG

      Q G T K V E I K
301 CAGGGTACGA AAGTTGAAAT TAAA
   GTCCCATGCT TTCACTTTA ATTT

```

IL-23 p19 5040^{9/5V}
 VK-HCO(SEQ ID NO:138): (Амінокислотна послідовність VK являє собою 4190^{EV})

E I V L T Q S P A T L S L S P G E .
 1 GAGATCGTGC TGACCCAGAG CCCGGCGACC CTGAGCCTGT CTCCGGGCGA
 CTCTAGCACG ACTGGGTCTC GGGCCGCTGG GACTCGGACA GAGGCCCGCT

CDR1

~~~~~  
 . R A T L S C R A S Q S V S S N Y L  
 51 ACGTGGCACC CTGAGCTGCA GAGCGAGCCA GTCTGTTTCT TCTAATTATC  
 TGCACGCTGG GACTCGACGT CTCGCTCGGT CAGACAAAGA AGATTAATAG

~~~~~  
 . A W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y
 101 TGGCTTGGTA CCAGCAGAAA CCAGGTCAAG CACCGCGTCT ATTAATTTAT
 ACCGAACCAT GGTGCTCTTT GTTCCAGTTC GTGGCGCAGA TAATTAATA

CDR2

~~~~~  
 Y A S R R A T G V P A R F S G S G .  
 151 TATGCTTCTC GTCGTGCAAC TGGGGTCCCG GCGCGTTTAA GCGGCTCTGG  
 ATACGAAGAG CAGCACGTG ACCCCAGGGC CCGCAAAAT CGCCGAGACC

. S G T D F T L T I S S L E P E D F  
 201 ATCCGGCAGG GATTTTACCC TGACCATTAG CAGCCTGGAA CCTGAAGACT  
 TAGGCCGTGC CTAATATGGG ACTGGTAATC GTCGGACCTT GGAATTCTGA

## CDR3

~~~~~  
 . A V Y Y C Q Q T S N T P F T F G
 251 TTGCGGTGTA TTATTECCAG CAGACTTCTA ATACTCCTTT TACCTTTGGC
 AACGCCACAT AATAACGGTC GTCTGAAGAT TATGAGGAAA ATGGAACCGC

Q G T K V E I K
 301 CAGGGTACGA AAGTTGAAAT TAAA
 GTCCCATGCT TTCAACTTTA ATTT

IL-23 p19 3759^{52/5S}
 VH-GCE(SEQ IDNO:139): Амінокислотна послідовність VH являє собою 4649^{rE}

E V Q L V Q S G A E V K K P G E S .
 1 GAGGTGCAGC TGGTGCACTC TGGAGCAGAG GTGAAAAAGC CCGGGGAGTC
 CTCACGTCG ACCACGTCAG ACCTCGTCTC CACTTTTTCG GGCCCTCAG

CDR1

~~~~~  
 . L K I S C K G S G Y S F S N Y W I .  
 51 TCTGAAGATC TCCTGTAAGG GTTCTGGATA CAGCTTTAGC AACTACTGGA  
 AGACTTCTAG AGGACATTCC CAAGACCTAT GTCGAAATCG TTGATGACCT

~~~~~  
 . G W V R Q M P G K G L E W M G I
 101 TCGGCTGGGT GCGCCAGATG CCCGGGAAAG GCCTGGAGTG GATGGGGATC
 AGCCGACCCA CGCGGTCTAC GGGCCCTTTC CGGACCTCAC CTACCCCTAG

CDR2

~~~~~  
 I D P S N S Y T R Y S P S F Q G Q .  
 151 ATCGACCCTA GCAACTCTTA CACCAGATAC AGCCCGTCCT TCCAAGGCCA  
 TAGCTGGGAT CGTTGAGAAT GTGCTCTATG TCGGGCAGGA AGGTTCCGGT

. V T I S A D K S I S T A Y L Q W S  
 201 GGTCAACATC TCAGCCGACA AGTCCATCAG CACCGCCTAC CTGCAGTGGA  
 CCAGTGGTAG AGTCGGCTGT TCAGGTAGTC GTGGCGGATG GACGTCACCT

~~~~~  
 . S L K A S D T A M Y Y C A R W Y
 251 GCAGCCTGAA GGCCTCGGAC ACCGCCATGT ATTACTGTGC GAGATGGTAC
 CGTCGGACTT CCGGAGCCTG TGGCGGTACA TAATGACACG CTCTACCATG

CDR3

~~~~~  
 Y K P F D V W G Q G T L V T V S S .  
 301 TACAAGCCCT TCGACGTGTG GGGCCAGGGC ACCCTGGTGA CCGTGAGCAG  
 ATGTTCCGGA AGCTGCACAC CCCGGTCCCG TGGGACCACT GGCACCTGTC

. S  
 351 C  
 G

IL-23 p19 3759<sup>50/55</sup>  
 VH-HCO (SEQ ID NO:140) : Амінокислотна послідовність VH являє собою 4649 r<sup>E</sup>

```

      E V Q L V Q S G A E V K K P G E S .
1  GAGGTGCAGC TGGTGCAGAG CGGCGCCGAG GTGAAGAAGC CCGGCGAGAG
   CTCCACGTCG ACCACGTCTC GCCGCGGCTC CACTTCTTCG GGCCGCTCTC

                                     CDR1
      . L K I S C K G S G Y S F S N Y W I .
51  CCTGAAGATC AGCTGCAAGG GCAGCGGCTA CAGCTTCAGC AACTACTGGA
   GGACTTCTAG TCGACGTTCC CGTCGCCGAT GTCGAAGTCG TTGATGACCT

      . G W V R Q M P G K G L E W M G I
101 TCGGCTGGGT GCGCCAGATG CCGGCAAGG GCCTGGAGTG GATGGGCATC
   AGCCGACCCA CGCGGTCTAC GGGCGTTC CCGACCTCAC CTACCCGTAG

                                     CDR2
      I D P S N S Y T R Y S P S F Q G Q .
151 ATCGACCCCA GCAACAGCTA CACCCGCTAC AGCCCCAGCT TCCAGGGCCA
   TAGCTGGGT CATTGTCGAT GTGGGCGATG TCGGGGTGAG AGGTCCCGGT

      . V T I S A D K S I S T A Y L Q W S .
201 GGTGACCATC AGCGCCGACA AGAGCATCAG CACCGCCTAC CTGCGAGTGA
   CCACTGGTAG TCGCGGCTGT TCTCGTAGTC GTGGCGGATG GACGTCACCT

      . S L K A S D T A M Y Y C A R W Y
251 GCAGCCTGAA GGCCAGCGAC ACCGCCATGT ACTACTGCGC CCGCTGGTAC
   CGTCGGACTT CCGGTCGCTG TGGCGGTACA TGATGACGCG GCGGACCATG

                                     CDR3
      Y K P F D V W G Q G T L V T V S S .
301 TACAAGCCCT TCGACGTGTG GGGCCAGGGC ACCCTGGTGA CCGTAGCAG
   ATGTTCCGGA AGCTGCACAC CCGGTCCCG TGGGACCACT GGCACCTCGT

      . S
351 C
   G

```

IL-23 p19 3759<sup>50/55</sup>  
 VH-MOR (SEQ ID NO:141) : Амінокислотна послідовність VH являє собою 4649 r<sup>E</sup>

```

      E V Q L V Q S G A E V K K P G E S .
1  GAGGTGCAAT TGGTTCAGAG CGGCGCGGAA GTGAAAAAAG CCGGCGAAAG
   CTCCACGTTA ACCAAGTCTC GCCGCGCCTT CACTTTTTTG GCCGCTTTC

                                     CDR1
      . L K I S C K G S G Y S F S N Y W I
51  CCTGAAAATT AGCTGCAAGG GTTCGGGATA TTCCTTTTCT AATTATTGGA
   GGACTTTTAA TCGACGTTTC CAAGGCTAT AAGGAAAAGA TTAATAACCT

      . G W V R Q M P G K G L E W M G I
101 TTGGTTGGGT GCGCCAGATG CCTGGGAAGG GTCTCGAGTG GATGGGCATT
   AACCAACCCA CGCGGTCTAC GGACCTTCC CAGAGCTCAC CTACCCGTAA

                                     CDR2
      I D P S N S Y T R Y S P S F Q G Q .
151 ATCGATCCGT CTAATAGCTA TACCCGTAT TCTCCGAGCT TTCAGGGCCA
   TAGCTAGGCA GATTATCGAT ATGGGCGATA AGAGGCTCGA AAGTCCCGGT

      . V T I S A D K S I S T A Y L Q W S
201 GGTGACCATC AGCGCGGATA AAAGCATTAG CACCGCCTAT CTTCAATGGA
   CCACTGGTAA TCGCGCTAT TTTCGTAATC GTGGCGCATA GAAGTTACCT

      . S L K A S D T A M Y Y C A R W Y
251 GCAGCCTGAA AGCGAGCGAT ACGGCCATGT ATTATTGCGC GCGTGGTAT
   CGTCGGACTT TCGCTCGCTA TGCCGCTACA TAATAACGCG CGCAACCATA

                                     CDR3
      Y K P F D V W G Q G T L V T V S S .
301 TATAAGCCTT TTGATGTTG GGGCCAAAGC ACCCTGGTGA CCGTTAGCTC
   ATATTCGGAA AACTACAAAC CCGGTTCG TGGGACCACT GCCAATCGAG

      . S
351 A
   T

```

IL-23 p19 3759<sup>92/98</sup>  
 VL-GCE (SEQ ID NO:142): (Амінокислотна послідовність VL являє собою 5059<sup>98</sup>)

```

      Q S V L T Q P P S V S G A P G Q R .
1  CAGTCTGTGC TGACGCAGCC GCCCTCAGTG TCTGGGGCCC CAGGGCAGAG
   GTCAGACACG ACTGCGTCGG CGGGAGTCAC AGACCCCGGG GTCCCGTCTC

                                     CDR1
      . V T I S C T G S S S N I G S G Y D .
51  GGTCACCATC TCCTGCACTG GGAGCAGCTC CAACATCGGG AGCGGTATG
   CCAGTGGTAG AGGACGTGAC CCTCGTCGAG GTTGTAGCCC TCGCAATAC

      . V H W Y Q Q L P G T A P K L L I
101 ATGTACACTG GTACCAGCAG CTCACAGGAA CAGCCCCCAA ACTCCTCATC
   TACATGTGAC CATGGTCGTC GAAGGTCCTT GTCGGGGGTT TGAGGAGTAG

                                     CDR2
      Y G N S K R P S G V P D R F S G S .
151 TATGGTAACA GCAAGCGGCC CTCAGGGGTC CCTGACCGAT TCTCTGGCTC
   ATACCATGTG CGTTCGCCGG GAGTCCCGAG GGACTGGCTA AGAGACCGAG

      . K S G T S A S L A I T G L Q S E D .
201 CAAGTCTGGC ACCTCAGCCT CCCTGGCCAT CACTGGGCTC CAGAGCGAGG
   GTTCAGACCG TGGAGTCGGA GGGACCGGTA GTGACCGGAG GTCTCGCTCC

                                     CDR3
      . E A D Y Y C A S W T D G L S L V
251 ATGAGGCTGA TTATTACTGC GCCAGCTGGA CCGACGGCCT GAGCCTGGTG
   TACTCCGACT AATAATGACG CGGTCGACCT GGCTCCCGGA CTCGGACCAC

      . V F G G G T K L T V L G
301 GTGTTCCGGC GCGGCACCAA GCTGACCGTG CTGGGC
   CACAAGCCGC CGCCGTGGTT CCACTGGCAC GACCCG

```

IL-23 p19 3759<sup>92/98</sup>  
 VL-HCO (SEQ ID NO:143): (Амінокислотна послідовність VL являє собою 5059<sup>98</sup>)

```

      Q S V L T Q P P S V S G A P G Q R .
1  CAGTCTGTGC TGACCCAGCC CCCAGCGTG AGCGGGGCCC CCGGCCAGCG
   GTCAGACACG ACTGGGTGCG GGGGTCGCAC TCGCCGCGGG GGCCTGTCG

                                     CDR1
      . V T I S C T G S S S N I G S G Y D .
51  CGTGACCATC AGCTGCACCG GCAGCAGCAG CAACATCGGC AGCGGTATG
   GCACTGGTAG TCGACGTGGC CGTCGTCTGTC GTTGTAGCCG TCGCCGATG

      . V H W Y Q Q L P G T A P K L L I
101 ACGTGCACCT GTACCAGCAG CTGCCCGGCA CCGCCCCCAA GCTGCTGATC
   TGCACGTGAC CATGGTCGTC GACGGGCCGT GGCGGGGGTT CGACGACTAG

                                     CDR2
      Y G N S K R P S G V P D R F S G S .
151 TACGGCAACA GCAAGCGCCC CAGCGGCGTG CCCGACCGCT TCAGCGGCAG
   ATGCCGTTGT CGTTCGCGGG GTCCCGGCAC GGGCTGGCGA AGTCGCCGTC

      . K S G T S A S L A I T G L Q S E D .
201 CAAGAGCGGC ACCAGCGCCA GCCTGGCCAT CACCGGCCTC CAGAGCGAGG
   GTTCTCGCCG TGGTCGCGGT CGGACCGGTA GTGGCCGGAG GTCTCGCTCC

                                     CDR3
      . E A D Y Y C A S W T D G L S L V
251 ACGAGGCCGA CTACTACTGT GCCAGCTGGA CCGACGGCCT GAGCCTGGTG
   TGCTCCGGCT GATGATGACA CGGTCGACCT GGCTGCCGGA CTCGGACCAC

      . V F G G G T K L T V L G
301 GTGTTCCGGC GCGGCACCAA GCTGACCGTG CTGGGC
   CACAAGCCGC CGCCGTGGTT CCACTGGCAC GACCCG

```

IL-23 p19 3759<sup>82/98</sup>  
 VL-MOR (SEQ ID NO:144): (Амінокислотна послідовність VL являє собою 5059<sup>98</sup>)

```

      Q S V L T Q P P S V S G A P G Q R .
1  CAGAGCGTGC TGACCCAGCC GCCTTCAGTG AGTGGCGCAC CAGGTCAGCG
   GTCTCGCAGC ACTGGGTCCG CGGAAGTCAC TCACCGCGTG GTCCAGTCGC

                                CDR1
                                ~~~~~
 - V T I S C T G S S S N I G S G Y D .
51 TGTGACCATC TCGTGTACGG GCAGCAGCAG CAACATTGGT TCTGTTATG
 ACACTGGTAG AGCACATGCC CGTCGTCGTC GTTGTAACCA AGACCAATAC

      ~~~~~
      . V H W Y Q Q L P G T A P K L L I
101 ATGTGCATTG GTACCAGCAG TTGCCCCGGA CGGCGCCGAA ACTTCTGATT
   TACACGTAAC CATGGTCGTC AACGGGCCCT GCCGCGGCTT TGAAGACTAA

                                CDR2
                                ~~~~~
 Y G N S K R P S G V P D R F S G S .
151 TATGGTAATT CTAAGCGTCC CTCAGGCGTG CCGGATCGTT TTAGCGGATC
 ATACCATTAA GATTCGCAGG GAGTCCGCAC GGCTAGCAA AATCGCCTAG
 . K S G T S A S L A I T G L Q S E D .
201 CAAAAGCGGC ACCAGCGCGA GCCTTGCGAT TACGGGCGTG CAAAGCGAAG
 GTTTTCGCCG TGGTCGCGCT CGGAACGCTA ATGCCCGGAC GTTTCGCTTC

 CDR3
                                ~~~~~
      . E A D Y Y C A S W T D G L S L V
251 ACGAAGCGGA TTATTATTGC GCTTCTTGGA CTGATGGTCT TTCTCTTGTT
   TGCTTCGCCT AATAATAACG CGAAGAACCT GACTACCAGA AAGAGAACAA

      ~~~
 V F G G G T K L T V L G
301 GTGTTTGGCG GCGGCACGAA GTTAACCGTT CTGGGC
 CACAAACCGC CGCCGTGCTT CAATTGGCAA GAACCG

```

Таблица 10

**SEQ ID NO:145 (Субединица IL-23p19 людини)**

```

Met Leu Gly Ser Arg Ala Val Met Leu Leu Leu Leu Leu Pro Trp Thr
1 5 10 15
Ala Gln Gly Arg Ala Val Pro Gly Gly Ser Ser Pro Ala Trp Thr Gln
20 25 30
Cys Gln Gln Leu Ser Gln Lys Leu Cys Thr Leu Ala Trp Ser Ala His
35 40 45
Pro Leu Val Gly His Met Asp Leu Arg Glu Glu Gly Asp Glu Glu Thr
50 55 60
Thr Asn Asp Val Pro His Ile Gln Cys Gly Asp Gly Cys Asp Pro Gln
65 70 75 80
Gly Leu Arg Asp Asn Ser Gln Phe Cys Leu Gln Arg Ile His Gln Gly
85 90 95
Leu Ile Phe Tyr Glu Lys Leu Leu Gly Ser Asp Ile Phe Thr Gly Glu
100 105 110
Pro Ser Leu Leu Pro Asp Ser Pro Val Ala Gln Leu His Ala Ser Leu
115 120 125
Leu Gly Leu Ser Gln Leu Leu Gln Pro Glu Gly His His Trp Glu Thr
130 135 140
Gln Gln Ile Pro Ser Leu Ser Pro Ser Gln Pro Trp Gln Arg Leu Leu
145 150 155 160
Leu Arg Phe Lys Ile Leu Arg Ser Leu Gln Ala Phe Val Ala Val Ala
165 170 175
Ala Arg Val Phe Ala His Gly Ala Ala Thr Leu Ser Pro
180 185

```

СПИСОК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> CENTOCOR, INC.

<120> ЛЮДСЬКІ АНТИТИПА ПРОТИ IL-23, КОМПОЗИЦІЇ, СПОСОБИ І ЗАСТОСУВАННЯ

<130> CEN5117PCT

<140> PCT/US2006/062674

<141> 2006-12-28

<150> 60/754,889

<151> 2005-12-29

<160> 147

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Asn Tyr Ala Ile Ser

1 5

<210> 2

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Ser Asn Tyr Ile Ser

1 5

<210> 3

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Asn Tyr Trp Ile Ser

1 5

<210> 4

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Ser Tyr Trp Ile Thr

1 5

<210> 5

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5  
Asn Tyr Trp Ile Gly  
1 5

<210> 6  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 6  
Ser Phe Gly Met Ser  
1 5

<210> 7  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 7  
Gly Ile Ile Pro Met Phe Gly Tyr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln  
1 5 10 15  
Gly

<210> 8  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 8  
Gly Ile Ile Pro Val Phe Gly Phe Thr His Tyr Ala Gln Lys Phe Gln  
1 5 10 15  
Gly

<210> 9  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 9  
Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly His Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln  
1 5 10 15  
Gly

<210> 10  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 10  
Ile Ile Ile Pro Pro Ile Gly Asn Ala Trp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln  
1 5 10 15  
Gly

<210> 11

<211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 11  
 Leu Ile Asp Pro Asn Phe Gly Gly Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln  
 1 5 10 15  
 Gly

<210> 12  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 12  
 Leu Ile Asp Pro Val Phe Gly Gly Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln  
 1 5 10 15  
 Gly

<210> 13  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 13  
 Leu Ile Asp Pro Met Phe Gly Gly Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln  
 1 5 10 15  
 Gly

<210> 14  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 14  
 Ile Asn Ala His Leu Gly Gly Thr Trp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly  
 1 5 10 15

<210> 15  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 15  
 Ile Ser Pro Gly Thr Gly Ile Asn Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln  
 1 5 10 15  
 Gly

<210> 16  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> точно не визначено

```

<222> (1)
<223> Синтезована людська послідовність де Хаа може бути G, I, або L

<220>
<221> точно не визначено
<222> (2)
<223> Синтезована людська послідовність де Хаа може бути I або S

<220>
<221> точно не визначено
<222> (3)
<223> Синтезована людська послідовність де Хаа може бути I, P, N, або D

<220>
<221> точно не визначено
<222> (4)
<223> Синтезована людська послідовність де Хаа може бути P, G, або A

<220>
<221> точно не визначено
<222> (5)
<223> Синтезована людська послідовність де Хаа може бути I, M, P,
<223> T, H, N, або V

<220>
<221> точно не визначено
<222> (6)
<223> Синтезована людська послідовність де Хаа може бути F, I, G, або L

<220>
<221> точно не визначено
<222> (7)
<223> Синтезована людська послідовність де Хаа can G або I

<220>
<221> точно не визначено
<222> (8)
<223> Синтезована людська послідовність де Хаа може бути H, Y, N, або G

<220>
<221> точно не визначено
<222> (9)
<223> Синтезована людська послідовність де Хаа може бути A або T

<220>
<221> точно не визначено
<222> (10)
<223> Синтезована людська послідовність де Хаа може бути N, W, або Y

<400> 16
Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15
Gly

<210> 17
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 17

```

Trp Ile Arg Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Glu  
 1 5 10 15  
 Gly

<210> 18  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 18  
 Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser  
 1 5 10 15  
 Val Lys Gly

<210> 19  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 19  
 Ile Ile Asp Pro Ser Asn Ser Tyr Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe Gln  
 1 5 10 15  
 Gly

<210> 20  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 20  
 Ile Ile Asp Pro Ser Asn Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln  
 1 5 10 15  
 Gly

<210> 21  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 21  
 Ile Ile Asp Pro Ser Asn Ser Tyr Thr Asp Tyr Ser Pro Ser Phe Gln  
 1 5 10 15  
 Gly

<210> 22  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 22  
 Ile Ile Ser Pro Thr Gly Ser Val Thr Trp Tyr Ser Pro Ser Phe Gln  
 1 5 10 15  
 Gly

<210> 23  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 23  
 Ile Ile Ser Pro Thr Gly Ser Ser Thr Trp Tyr Ser Pro Ser Phe Gln  
 1 5 10 15  
 Gly

<210> 24  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 24  
 Phe Ile Ser Pro Asp Gly Ser His Thr Trp Tyr Ser Pro Ser Phe Gln  
 1 5 10 15  
 Gly

<210> 25  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 25  
 Ile Ile Ser Pro Ser Gly Ser Thr Thr Trp Tyr Ser Pro Ser Phe Gln  
 1 5 10 15  
 Gly

<210> 26  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 26  
 Ile Ile Ser Pro Thr Gly Ser Ala Thr Trp Tyr Ser Pro Ser Phe Gln  
 1 5 10 15  
 Gly

<210> 27  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 27  
 Ile Ile Asp Pro Val Ser Ser Trp Thr Lys Tyr Ser Pro Ser Phe Gln  
 1 5 10 15  
 Gly

<210> 28  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> точно не визначено  
 <222> (3)  
 <223> Синтезована людська послідовність де Xaa може бути D або S

<220>  
 <221> точно не визначено  
 <222> (5)  
 <223> Синтезована людська послідовність де Xaa може бути S, V, D, або T

<220>  
 <221> точно не визначено  
 <222> (6)  
 <223> Синтезована людська послідовність де Xaa може бути N, S, або G

<220>  
 <221> точно не визначено  
 <222> (8)  
 <223> Синтезована людська послідовність де Xaa може бути Y, W, T, H, V, S,  
 або A

<220>  
 <221> точно не визначено  
 <222> (10)  
 <223> Синтезована людська послідовність де Xaa може бути N, D, R, K, або W

<400> 28  
 Ile Ile Xaa Pro Xaa Xaa Ser Xaa Thr Xaa Tyr Ser Pro Ser Phe Gln  
 1 5 10 15  
 Gly

<210> 29  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 29  
 Asn Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
 1 5 10 15  
 Gly

<210> 30  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 30  
 Asn Ile Glu His Lys Tyr Leu Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser  
 1 5 10 15  
 Val Lys Gly

<210> 31

<211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 31  
 Asn Ile Glu His Lys Phe Met Gly Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ala Ala Gly  
 1 5 10 15  
 Val Lys Gly

<210> 32  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 32  
 Gly Ile Glu His Lys Tyr Leu Ser Tyr Thr Thr His Tyr Ala Ala Ser  
 1 5 10 15  
 Val Lys Gly

<210> 33  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 33  
 Ser Ile Glu His Lys Tyr Thr Gly Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ala Ala Pro  
 1 5 10 15  
 Val Lys Gly

<210> 34  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 34  
 Gln Ile Glu His Lys Tyr Leu Ser Tyr Thr Thr Leu Tyr Ala Ala Ser  
 1 5 10 15  
 Val Lys Gly

<210> 35  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 35  
 Ser Ile Glu His Lys Tyr Leu Ser Tyr Thr Thr Phe Tyr Ala Ala Ser  
 1 5 10 15  
 Val Lys Gly

<210> 36  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 36  
 Asn Ile Glu Gly Lys Tyr Thr Ser Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser  
 1 5 10 15  
 Val Lys Gly

<210> 37  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 37  
 Gly Ile Glu His Lys Tyr Leu Ser Tyr Ala Thr Leu Tyr Ala Ala Ser  
 1 5 10 15  
 Val Lys Gly

<210> 38  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 38  
 Asn Ile Glu His Lys Tyr Leu Gly Tyr Ala Thr Val Tyr Ala Ala Ser  
 1 5 10 15  
 Val Lys Gly

<210> 39  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 39  
 Ser Ile Glu His Lys Tyr Leu Ser Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Ala Gly  
 1 5 10 15  
 Val Lys Gly

<210> 40  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 40  
 Asp Ile Tyr Ala Gly Met Asp Val  
 1 5

<210> 41  
 <211> 18  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 41  
 Ser Lys Lys Gly Met Tyr Gly Gly Trp Thr Tyr Pro Leu Met Met Phe  
 1 5 10 15  
 Asp Leu

<210> 42  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 42  
 His Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr  
 1 5

<210> 43  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 43  
 Gly Thr Phe Trp Ser Phe Gly Asn Tyr Phe Ala Asn  
 1 5 10

<210> 44  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 44  
 Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val  
 1 5

<210> 45  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 45  
 Tyr Trp Gly Thr Pro Tyr Leu Met Gln Phe Asp Asn  
 1 5 10

<210> 46  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 46  
 Arg Ala Ser Gln Ser Val Leu Gly Asn Tyr Leu Ala  
 1 5 10

<210> 47  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 47  
 Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Tyr Leu Ala  
 1 5 10

<210> 48  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 48  
 Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Tyr Tyr Val Asn  
 1 5 10

<210> 49  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 49  
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Phe Tyr Asn Leu Ala  
 1 5 10

<210> 50  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 50  
 Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Gly Tyr Asp Val His  
 1 5 10

<210> 51  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 51  
 Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Ser Val Ser  
 1 5 10

<210> 52  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 52  
 Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr  
 1 5

<210> 53  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 53  
 Tyr Ala Ser Arg Arg Ala Thr  
 1 5

<210> 54  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 54  
Gly Asn Thr His Arg Pro Ser  
1 5

<210> 55  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 55  
Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr  
1 5

<210> 56  
<211> 7  
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 56  
Gly Asn Ser Lys Arg Pro Ser  
1 5

<210> 57  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 57  
Ser Val Ser Ser Arg Pro Ser  
1 5

<210> 58  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 58  
His Gln Tyr Gly Ser Ile Ser Thr Thr  
1 5

<210> 59  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 59  
Gln Gln Tyr Ser His Leu Leu Ile Thr  
1 5

<210> 60  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 60

Gln Gln Tyr Ser His Ile Ser Leu Thr  
1 5

<210> 61  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 61  
Gln Gln Phe Ala His Ile Leu Leu Thr  
1 5

<210> 62  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 62  
Gln Gln Thr Ser Asn Thr Pro Phe Thr  
1 5

<210> 63  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 63  
Gln Gln Phe Ile Thr Tyr Leu Pro Thr  
1 5

<210> 64  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 64  
Gln Gln Asp Ala Leu Ser Pro Phe Thr  
1 5

<210> 65  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 65  
Gln Gln Asp Arg Gly Thr Pro Phe Thr  
1 5

<210> 66  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 66  
Gln Gln Ser Leu Asn Ile Pro Phe Thr  
1 5

<210> 67  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 67  
 Gln Gln Asp Thr Ser Ser Pro Phe Thr  
 1 5

<210> 68  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> точно не визначено  
 <222> (3)  
 <223> Синтезована людська послідовність де Хаа може бути T, F, D, або S

<220>  
 <221> точно не визначено  
 <222> (4)  
 <223> Синтезована людська послідовність де Хаа може бути S, I, A, T, R, або L

<220>  
 <221> точно не визначено  
 <222> (5)  
 <223> Синтезована людська послідовність де Хаа може бути N, T, L, S, або G

<220>  
 <221> точно не визначено  
 <222> (6)  
 <223> Синтезована людська послідовність де Хаа може бути T, Y, S, або I

<220>  
 <221> точно не визначено  
 <222> (7)  
 <223> Синтезована людська послідовність де Хаа може бути P або L

<220>  
 <221> точно не визначено  
 <222> (8)  
 <223> Синтезована людська послідовність де Хаа може бути F або P

<400> 68  
 Gln Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Phe Thr  
 1 5 10

<210> 69  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 69  
 Gln Thr Tyr Ala Ser Leu Gly Pro Gly Glu Val  
 1 5 10

<210> 70  
 <211> 9

<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 70  
Gln Gln Tyr Ser Ser Glu Pro Val Thr  
1 5

<210> 71  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 71  
Ser Ser Trp Thr Pro Ser Ser Val Val  
1 5

<210> 72  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 72  
Ser Ser Trp Thr Asp Thr Pro Asn Met Ile Val  
1 5 10

<210> 73  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 73  
Ala Ser Trp Thr Asp Gly Leu Ser Leu Val Val  
1 5 10

<210> 74  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> точно не визначено  
<222> (1)

**STANDARD ST.25**

<220>  
<221> точно не визначено  
<222> (6)

**STANDARD ST.25**

<220>  
<221> точно не визначено  
<222> (7)  
<223> Синтезована людська послідовність де Хаа може бути Р або L

<220>  
<221> точно не визначено  
<222> (8)

<223> Синтезована людська послідовність де Хаа може бути S або N

<220>

<221> точно не визначено

<222> (9)

<223> Синтезована людська послідовність де Хаа може бути S, M, або L

<220>

<221> точно не визначено

<222> (10)

<223> Синтезована людська послідовність де Хаа може бути I або V

<400> 74

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Xaa | Ser | Trp | Thr | Asp | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Val |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |

<210> 75

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 75

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Ser | Tyr | Asp | Thr | Asn | Lys | Pro | Leu | Val | Val |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     |     | 10  |

<210> 76

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 76

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Tyr | Asp | Val | Tyr | Gly | Arg | Phe | Tyr | Val |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     |     | 10  |

<210> 77

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 77

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Ser | Tyr | Tyr | Phe | Tyr | Leu | Gln | Arg | Ile | Val |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     |     | 10  |

<210> 78

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 78

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gln | Thr | Tyr | Tyr | Phe | Ser | Tyr | Ser | Gly | Pro | Val |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     |     | 10  |

<210> 79

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 79

Gly Ser Trp Asp Pro Ile Phe Ser Tyr Glu Val  
1 5 10

<210> 80  
<211> 117  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 80  
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
1 5 10 15  
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr  
20 25 30  
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45  
Gly Gly Ile Ile Pro Met Phe Gly Tyr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60  
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80  
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Arg Asp Ile Tyr Ala Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
100 105 110  
Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 81  
<211> 117  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 81  
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
1 5 10 15  
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr  
20 25 30  
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45  
Gly Gly Ile Ile Pro Val Phe Gly Phe Thr His Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60  
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80  
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Arg Asp Ile Tyr Ala Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
100 105 110  
Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 82  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 82  
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
1 5 10 15  
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Leu Gly Asn  
20 25 30  
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu  
35 40 45

```

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
 50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Gly Ser Ile Ser
 85 90 95
Thr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

```

<210> 83  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

```

<400> 83
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Leu Gly Asn
 20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
 50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser His Ile Ser
 85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

```

<210> 84  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

```

<400> 84
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Leu Gly Asn
 20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
 50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser His Leu Ile
 85 90 95
Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

```

<210> 85  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

```

<400> 85
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Leu Gly Asn
 20 25 30

```

```

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
 50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
 65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Ala His Ile Leu
 85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

```

<210> 86  
 <211> 127  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

```

<400> 86
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Asn
 20 25 30
Tyr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly His Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
Ala Arg Ser Lys Lys Gly Met Tyr Gly Gly Trp Thr Tyr Pro Leu Met
 100 105 110
Met Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

```

<210> 87  
 <211> 127  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

```

<400> 87
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Asn
 20 25 30
Tyr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
Gly Ile Ile Ile Pro Pro Ile Gly Asn Ala Trp Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
Ala Arg Ser Lys Lys Gly Met Tyr Gly Gly Trp Thr Tyr Pro Leu Met
 100 105 110
Met Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

```

<210> 88  
 <211> 127  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 88

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Asn
 20 25 30
Tyr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
Gly Ile Ser Pro Gly Thr Gly Ile Asn Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
Ala Arg Ser Lys Lys Gly Met Tyr Gly Gly Trp Thr Tyr Pro Leu Met
 100 105 110
Met Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

```

<210> 89

<211> 126

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 89

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Asn
 20 25 30
Tyr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
Gly Ile Asn Ala His Leu Gly Gly Thr Trp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 50 55 60
Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met
65 70 75 80
Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
Arg Ser Lys Lys Gly Met Tyr Gly Gly Trp Thr Tyr Pro Leu Met Met
 100 105 110
Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

```

<210> 90

<211> 127

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 90

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Asn
 20 25 30
Tyr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
Gly Leu Ile Asp Pro Asn Phe Gly Gly Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
Ala Arg Ser Lys Lys Gly Met Tyr Gly Gly Trp Thr Tyr Pro Leu Met
 100 105 110

```

Met Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120 125

<210> 91  
<211> 127  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 91  
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
1 5 10 15  
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Asn  
20 25 30  
Tyr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45  
Gly Leu Ile Asp Pro Val Phe Gly Gly Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60  
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80  
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Arg Ser Lys Lys Gly Met Tyr Gly Gly Trp Thr Tyr Pro Leu Met  
100 105 110  
Met Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120 125

<210> 92  
<211> 127  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 92  
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
1 5 10 15  
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Asn  
20 25 30  
Tyr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45  
Gly Leu Ile Asp Pro Met Phe Gly Gly Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60  
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80  
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Arg Ser Lys Lys Gly Met Tyr Gly Gly Trp Thr Tyr Pro Leu Met  
100 105 110  
Met Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120 125

<210> 93  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 93  
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
1 5 10 15  
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn  
20 25 30  
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu  
35 40 45  
Ile Tyr Tyr Ala Ser Arg Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser

```

 50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Ser Asn Thr Pro
 85 90 95
Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

```

<210> 94  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 94

```

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45
Ile Tyr Tyr Ala Ser Arg Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
 50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Ser Asn Thr Pro
 85 90 95
Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

```

<210> 95  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 95

```

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45
Ile Tyr Tyr Ala Ser Arg Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
 50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Ile Thr Tyr Leu
 85 90 95
Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

```

<210> 96  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 96

```

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30

```

```

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45
Ile Tyr Tyr Ala Ser Arg Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
 50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Ala Leu Ser Pro
 85 90 95

Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

```

```

<210> 97
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 97
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45
Ile Tyr Tyr Ala Ser Arg Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
 50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Arg Gly Thr Pro
 85 90 95
Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

```

```

<210> 98
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 98
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45
Ile Tyr Tyr Ala Ser Arg Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
 50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Leu Asn Ile Pro
 85 90 95
Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

```

```

<210> 99
<211> 116
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 99
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

```

```

1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
Gly Trp Ile Arg Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60
Glu Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
Ala Arg His Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
Thr Val Ser Ser
 115

```

<210> 100  
 <211> 110  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

```

<400> 100
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Tyr
 20 25 30
Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
Ile Tyr Gly Asn Thr His Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Ala Ser Leu Gly
 85 90 95
Pro Gly Glu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110

```

<210> 101  
 <211> 121  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

```

<400> 101
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
Trp Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
Ala Arg Gly Thr Phe Trp Ser Phe Gly Asn Tyr Phe Ala Asn Trp Gly
 100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

```

<210> 102

<211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 102  
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1 5 10 15  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Phe Tyr Asn  
 20 25 30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Glu Pro Val  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 103  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 103  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr  
 20 25 30  
 Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Ile Ile Asp Pro Ser Asn Ser Tyr Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 104  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 104  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr  
 20 25 30  
 Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Ile Ile Asp Pro Ser Asn Ser Tyr Thr Asp Tyr Ser Pro Ser Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu

```

 100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 105
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 105
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
Gly Ile Ile Asp Pro Ser Asn Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
Ala Arg Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
 115

```

```

<210> 106
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 106
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
Gly Ile Ile Asp Pro Ser Asn Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
Ala Arg Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
 115

```

```

<210> 107
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 107
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

```

```

 35 40 45
Gly Ile Ile Asp Pro Val Ser Ser Trp Thr Lys Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
Ala Arg Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
 115

```

<210> 108  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

```

<400> 108
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
Gly Ile Ile Ser Pro Ser Gly Ser Thr Thr Trp Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
Ala Arg Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
 115

```

<210> 109  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

```

<400> 109
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
Gly Phe Ile Ser Pro Asp Gly Ser His Thr Trp Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
Ala Arg Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
 115

```

<210> 110  
 <211> 117  
 <212> PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 110

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
Gly Ile Ile Ser Pro Thr Gly Ser Val Thr Trp Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
Ala Arg Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
 115

```

&lt;210&gt; 111

&lt;211&gt; 117

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 111

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
Gly Ile Ile Ser Pro Thr Gly Ser Ser Thr Trp Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
Ala Arg Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
 115

```

&lt;210&gt; 112

&lt;211&gt; 117

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 112

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
Gly Ile Ile Ser Pro Thr Gly Ser Ala Thr Trp Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
Ala Arg Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu

```

100 105 110  
Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 113  
<211> 109  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 113  
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln  
1 5 10 15  
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Gly  
20 25 30  
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu  
35 40 45  
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe  
50 55 60  
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu  
65 70 75 80  
Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Trp Thr Pro Ser  
85 90 95  
Ser Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100 105

<210> 114  
<211> 111  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 114  
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln  
1 5 10 15  
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Gly  
20 25 30  
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu  
35 40 45  
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe  
50 55 60  
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu  
65 70 75 80  
Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Trp Thr Asp Thr  
85 90 95  
Pro Asn Met Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100 105 110

<210> 115  
<211> 111  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 115  
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln  
1 5 10 15  
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Gly  
20 25 30  
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu  
35 40 45  
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe  
50 55 60  
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu

```

65 70 75 80
Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Thr Asp Gly
85 90 95
Leu Ser Leu Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

```

<210> 116  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 116

```

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Asn Ile Gly Ser Gly
20 25 30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Thr Asp Gly
85 90 95
Leu Ser Leu Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

```

<210> 117  
 <211> 121  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 117

```

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Asn Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Trp Gly Thr Pro Tyr Leu Met Gln Phe Asp Asn Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

```

<210> 118  
 <211> 123  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 118

```

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

```

```

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
Ser Asn Ile Glu His Lys Phe Met Gly Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ala Ala
 50 55 60
Gly Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
Tyr Cys Ala Arg Tyr Trp Gly Thr Pro Tyr Leu Met Gln Phe Asp Asn
 100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

```

<210> 119  
 <211> 123  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

```

<400> 119
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
 20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
Ser Ser Ile Glu His Lys Tyr Thr Gly Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ala Ala
 50 55 60
Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
Tyr Cys Ala Arg Tyr Trp Gly Thr Pro Tyr Leu Met Gln Phe Asp Asn
 100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

```

<210> 120  
 <211> 123  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

```

<400> 120
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
 20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
Ser Asn Ile Glu His Lys Tyr Thr Ser Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ala Ala
 50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
Tyr Cys Ala Arg Tyr Trp Gly Thr Pro Tyr Leu Met Gln Phe Asp Asn
 100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

```

<210> 121

<211> 123  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 121  
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe  
 20 25 30  
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ser Asn Ile Glu His Lys Tyr Leu Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Ala  
 50 55 60  
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr  
 65 70 75 80  
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr  
 85 90 95  
 Tyr Cys Ala Arg Tyr Trp Gly Thr Pro Tyr Leu Met Gln Phe Asp Asn  
 100 105 110  
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 122  
 <211> 123  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 122  
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe  
 20 25 30  
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ser Asn Ile Glu His Lys Tyr Leu Gly Tyr Ala Thr Val Tyr Ala Ala  
 50 55 60  
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr  
 65 70 75 80  
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr  
 85 90 95  
 Tyr Cys Ala Arg Tyr Trp Gly Thr Pro Tyr Leu Met Gln Phe Asp Asn  
 100 105 110  
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 123  
 <211> 123  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 123  
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe  
 20 25 30  
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ser Ser Ile Glu His Lys Tyr Leu Ser Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Ala  
 50 55 60  
 Gly Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr  
 65 70 75 80  
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr

```

 85 90 95
Tyr Cys Ala Arg Tyr Trp Gly Thr Pro Tyr Leu Met Gln Phe Asp Asn
 100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

```

<210> 124  
 <211> 123  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

```

<400> 124
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
 20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
Ser Ser Ile Glu His Lys Tyr Leu Ser Tyr Thr Thr Phe Tyr Ala Ala
 50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
Tyr Cys Ala Arg Tyr Trp Gly Thr Pro Tyr Leu Met Gln Phe Asp Asn
 100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

```

<210> 125  
 <211> 123  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

```

<400> 125
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
 20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
Ser Gly Ile Glu His Lys Tyr Leu Ser Tyr Thr Thr His Tyr Ala Ala
 50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
Tyr Cys Ala Arg Tyr Trp Gly Thr Pro Tyr Leu Met Gln Phe Asp Asn
 100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

```

<210> 126  
 <211> 123  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

```

<400> 126
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

```

```

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
 20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
Ser Gln Ile Glu His Lys Tyr Leu Ser Tyr Thr Thr Leu Tyr Ala Ala
 50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
Tyr Cys Ala Arg Tyr Trp Gly Thr Pro Tyr Leu Met Gln Phe Asp Asn
 100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

```

<210> 127  
 <211> 123  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

```

<400> 127
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
 20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
Ser Gly Ile Glu His Lys Tyr Leu Ser Tyr Ala Thr Leu Tyr Ala Ala
 50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
Tyr Cys Ala Arg Tyr Trp Gly Thr Pro Tyr Leu Met Gln Phe Asp Asn
 100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

```

<210> 128  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

```

<400> 128
Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
 20 25 30
Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 35 40 45
Met Ile Tyr Ser Val Ser Ser Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
 50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Asp Thr Asn
 85 90 95
Lys Pro Leu Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110

```

<210> 129  
 <211> 111

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 129

```

Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
 20 25 30
Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 35 40 45
Met Ile Tyr Ser Val Ser Ser Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
 50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Tyr Phe Tyr
 85 90 95
Leu Gln Arg Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110

```

&lt;210&gt; 130

&lt;211&gt; 111

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 130

```

Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
 20 25 30
Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 35 40 45
Met Ile Tyr Ser Val Ser Ser Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
 50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Tyr Phe Ser
 85 90 95
Tyr Ser Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110

```

&lt;210&gt; 131

&lt;211&gt; 111

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 131

```

Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
 20 25 30
Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 35 40 45
Met Ile Tyr Ser Val Ser Ser Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
 50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ser Tyr Asp Val Tyr
 85 90 95
Gly Arg Phe Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110

```

<210> 132  
<211> 111  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 132  
Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln  
1 5 10 15  
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr  
20 25 30  
Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu  
35 40 45  
Met Ile Tyr Ser Val Ser Ser Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe  
50 55 60  
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu  
65 70 75 80  
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ser Trp Asp Pro Ile  
85 90 95  
Phe Ser Tyr Glu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100 105 110

<210> 133  
<211> 381  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

<400> 133  
caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60  
tcctgcaagg ctctctggagg caccttcagc agcaactaca tcagctgggt gcgacaggcc 120  
cctggacaag ggcttgagtg gatggggatc agccctggca ccggtatcaa cgcatactac 180  
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcgagc aatccacgag cacagcctac 240  
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaagcaag 300  
aagggcatgt acggcggtg gacctacccc ctgatgatgt tcgacctgtg gggccagggc 360  
accctgggtga ccgtgagcag c 381

<210> 134  
<211> 381  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

<400> 134  
caggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtgaagaagc ccggcagcag cgtgaagggtg 60  
agctgcaaag ccagcggcgg caccttcagc agcaactaca tcagctgggt gcgccaggcc 120  
cccggccagg gccttgagtg gatgggcatc agccccggca ccggcatcaa cgcctactac 180  
gcccagaagt tccagggcgg cgtgaccatc accgcccagc agagcaccag caccgcctac 240  
atggagctga gcagcctgag cagcgaggac accgcccgtgt actactgcgc ccgagcaag 300  
aagggcatgt acggcggtg gacctacccc ctgatgatgt tcgacctgtg gggccagggc 360  
accctgggtga ccgtgagcag c 381

<210> 135  
<211> 381  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

<400> 135  
caggtgcaat tggttcagtc tggcgcgga gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg 60  
agctgcaaag cctccggagg cactttttct tctaattata tttcttgggt gcgccaagcc 120  
cctgggcagg gtctcgagtg gatgggcatt tctcctggta ctggtattaa tgcttattat 180  
gtcagaagt ttcagggtcg ggtgaccatt accgcgatg aaagcaccag caccgcgtat 240  
atggaactga gcagcctgag tagcgaagat accgcccgtgt attattgcgc gcgttctaag 300  
aagggatgt atggtggttg gacttatcct cttatgatgt ttgatctttg gggccaaggc 360  
accctgggtga cggtagctc a 381

<210> 136  
 <211> 324  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens

<400> 136  
 gagatcgtgc tgaccacagag ccccgccacc ctgagcctga gccccggcga gcgcgccacc 60  
 ctgagctgcc gcgccagcca gagcgtgagc agcaactacc tggcctggta ccagcagaaa 120  
 cccggccagg ccccccgcct gctgatctac tacgccagcc gccgcgccac cggcgtgccc 180  
 gcccgttcca gggcagcggg cagcggcacc gacttcaccc tgaccatcag cagcctggag 240  
 cccgaggact tcgccgtgta ctactgccag cagaccagca acacccctt caccttcggc 300  
 cagggcacca aggtggagat caag 324

<210> 137  
 <211> 324  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens

<400> 137  
 gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60  
 ctctcctgca gggccagcca gagtggttagc agcaactact tagcctggta ccagcagaaa 120  
 cctggccagg ctcccaggct cctcatctat tacgcatecc gcagggccac tggcgtgcca 180  
 gccaggttca gtggcagtggt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagcctagag 240  
 cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcag cagacttcta atactccttt tacctttggc 300  
 caggggtacga aagttgaaat taaa 324

<210> 138  
 <211> 324  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens

<400> 138  
 gagatcgtgc tgaccacagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccggggga acgtgcgacc 60  
 ctgagctgca gagcgagcca gtctgtttct tctaattatc tggcctggta ccagcagaaa 120  
 ccagggtcaag caccgcgtct attaatattat tatgcttctc gtcgtgcaac tgggggtccc 180  
 gcgcgtttta ggcgctctgg atccggcacg gattttaccc tgaccattag cagcctggaa 240  
 cctgaagact ttgcggtgta ttattgccag cagacttcta atactccttt tacctttggc 300  
 caggggtacga aagttgaaat taaa 324

<210> 139  
 <211> 351  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens

<400> 139  
 gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc cgggggagtc totgaagatc 60  
 tcctgtaagg gttctggata cagcttttagc aactactgga tcggctgggt gcgccagatg 120  
 cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atcgacccta gcaactctta caccagatac 180  
 agcccgctct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240  
 ctgcagtggg gcagcctgaa ggctcggac accgccatgt attactgtgc gagatggtac 300  
 tacaagccct tcgacgtgtg gggccagggc accctggtga ccgtgagcag c 351

<210> 140  
 <211> 351  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens

<400> 140  
 gaggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtgaagaagc cggcgagag cctgaagatc 60  
 agctgcaagg gcagcggcta cagcttcagc aactactgga tcggctgggt gcgccagatg 120  
 cccgggaagg gcctggagtg gatggggatc atcgacccca gcaacagcta caccgcctac 180  
 agccccagct tcaggggcca ggtgaccatc agcggcgaca agagcatcag caccgcctac 240  
 ctgcagtggg gcagcctgaa ggccagcgac accgccatgt actactgcgc ccgctggtac 300  
 tacaagccct tcgacgtgtg gggccagggc accctggtga ccgtgagcag c 351

<210> 141  
 <211> 351  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens

<400> 141  
 gaggtgcaat tgggttcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60  
 agctgcaaaag gtcccgata ttcttttct aattattgga ttggttggtt gcgccagatg 120  
 cctgggaagg gtctcagtg gatgggcatt atcgatcgt ctaatagcta taccgcgtat 180  
 tctccgagct ttcaggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat 240  
 cttcaatgga gcagcctgaa agcagcgtat acggccatgt attattgcgc gcgttggtat 300  
 tataagcctt ttgatgtttt gggccaaggc accctggtga cggttagctc a 351

<210> 142  
 <211> 336  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens

<400> 142  
 cagtctgtgc tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60  
 tcctgcactg ggagcagctc caacatcggg agcgggtatg atgtacactg gtaccagcag 120  
 cttccaggaa cagcccccaa actcctcatc tatggtaaca gcaagcggcc ctacggggtc 180  
 cctgaccgat tctctggctc caagtctggc acctcagcct ccctggccat cactgggctc 240  
 cagagcgagg atgaggtctg ttattactgc gccagctgga ccgacggcct gagcctggtg 300  
 gtgttcggcg gcggcaccaa gctgaccgtg ctgggc 336

<210> 143  
 <211> 336  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens

<400> 143  
 cagagcgtgc tgaccagcc cccagcgtg agcggcgccc cgggccagcg cgtgaccatc 60  
 agctgcaccg gcagcagcag caacatcggc agcgggtacg acgtgcactg gtaccagcag 120  
 ctgcccggca cggcccccaa gctgctgac tacggcaaca gcaagcggcc cagcggcgctg 180  
 cccgaccgct tcagcggcag caagagcggc accagcgcca gcctggccat caccggcctc 240  
 cagagcgagg acgagggcga ctactactgt gccagctgga ccgacggcct gagcctggtg 300  
 gtgttcggcg gcggcaccaa gctgaccgtg ctgggc 336

<210> 144  
 <211> 336  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens

<400> 144  
 cagagcgtgc tgaccagcc gccctcagtg agtggcgcac caggtcagcg tgtgaccatc 60  
 tcgtgtacgg gcagcagcag caacattggt tctgggtatg atgtgcattg gtaccagcag 120  
 ttgcccggga cggcgccgaa acttctgatt tatggtaatt ctaagcgtcc ctcaggcgctg 180  
 ccggatcggt tttagcggatc caaaagcggc accagcgcca gccttgcgat tacgggcctg 240  
 caaagcgaag acgaagcgga ttattattgc gcttcttgga ctgatggtct ttctcttggt 300  
 gtgtttggcg gcggcacgaa gttaccggtt cttggc 336

<210> 145  
 <211> 189  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 145  
 Met Leu Gly Ser Arg Ala Val Met Leu Leu Leu Leu Leu Pro Trp Thr  
 1 5 10 15  
 Ala Gln Gly Arg Ala Val Pro Gly Gly Ser Ser Pro Ala Trp Thr Gln  
 20 25 30  
 Cys Gln Gln Leu Ser Gln Lys Leu Cys Thr Leu Ala Trp Ser Ala His

```

 35 40 45
Pro Leu Val Gly His Met Asp Leu Arg Glu Glu Gly Asp Glu Glu Thr
 50 55 60
Thr Asn Asp Val Pro His Ile Gln Cys Gly Asp Gly Cys Asp Pro Gln
 65 70 75 80
Gly Leu Arg Asp Asn Ser Gln Phe Cys Leu Gln Arg Ile His Gln Gly
 85 90 95
Leu Ile Phe Tyr Glu Lys Leu Leu Gly Ser Asp Ile Phe Thr Gly Glu
 100 105 110
Pro Ser Leu Leu Pro Asp Ser Pro Val Ala Gln Leu His Ala Ser Leu
 115 120 125
Leu Gly Leu Ser Gln Leu Leu Gln Pro Glu Gly His His Trp Glu Thr
 130 135 140
Gln Gln Ile Pro Ser Leu Ser Pro Ser Gln Pro Trp Gln Arg Leu Leu
 145 150 155 160
Leu Arg Phe Lys Ile Leu Arg Ser Leu Gln Ala Phe Val Ala Val Ala
 165 170 175
Ala Arg Val Phe Ala His Gly Ala Ala Thr Leu Ser Pro
 180 185

```

<210> 146  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

```

<400> 146
Asn Ile Glu His Lys Tyr Leu Gly Tyr Ala Thr Ser Tyr Ala Ala Ser
 1 5 10 15
Val Lys Gly

```

<210> 147  
 <211> 123  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

```

<400> 147
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
 20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
Ser Asn Ile Glu His Lys Tyr Leu Gly Tyr Ala Thr Ser Tyr Ala Ala
 50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
Tyr Cys Ala Arg Tyr Trp Gly Thr Pro Tyr Leu Met Gln Phe Asp Asn
 100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

```

5

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Виділене антитіло проти IL-23p19, що містить варіабельну ділянку легкого ланцюга і
- 10 варіабельну ділянку важкого ланцюга, причому зазначена варіабельна ділянка легкого ланцюга містить:
  - амінокислотну послідовність ділянки, що визначає комплементарність легкого ланцюга, 1 (CDRL1) SEQ ID NO:50;
  - амінокислотну послідовність CDRL2 SEQ ID NO:56; і
  - 15 амінокислотну послідовність CDRL3 SEQ ID NO:73,
 а вказана варіабельна ділянка важкого ланцюга містить:

амінокислотну послідовність ділянки, що визначає комплементарність важкого ланцюга, 1 (CDRH1) SEQ ID NO:5;

амінокислотну послідовність CDRH2 SEQ ID NO:20; і

амінокислотну послідовність CDRH3 SEQ ID NO:44.

5 2. Виділене антитіло проти IL-23p19 за п. 1, де принаймні одна або більше каркасних областей є каркасними областями людини.

3. Виділене антитіло проти IL-23p19, що містить варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:116, та варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:106.

10 4. Виділене антитіло проти IL-23p19, що містить варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:116, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:106, що має до 3 замін у залишках 50-66 амінокислотної послідовності SEQ ID NO:106.

15 5. Антитіло проти IL-23p19 за будь-яким з пп. 1-4, де зазначене антитіло зв'язує IL-23p19 щонайменше з однією афінністю, вибраною з щонайменше  $10^{-9}$  М, щонайменше  $10^{-10}$  М, щонайменше  $10^{-11}$  М і щонайменше  $10^{-12}$  М, щонайменше  $10^{-13}$  М, щонайменше  $10^{-14}$  М і щонайменше  $10^{-15}$  М, як визначено за допомогою поверхневого плазмонного резонансу або методом Кінеха.

20 6. Антитіло проти IL-23p19 за будь-яким з пп. 1-4, де вказане антитіло по суті модулює активність поліпептиду IL-23, де вказана активність вибрана з групи, яка складається із зв'язування з рецептором IL-23 (IL-23R), індукції фосфорилування STAT3 та продукції IL-17.

7. Композиція, яка містить виділене антитіло проти IL-23p19 за п. 4 і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

25 8. Композиція за п. 7, яка додатково містить щонайменше одну сполуку або поліпептид, вибрані з мітки, що піддається детекції, або репортера, антагоніста TNF, протиінфекційного лікарського засобу, лікарського засобу для серцево-судинної (CV) системи, лікарського засобу для центральної нервової системи (ЦНС), лікарського засобу для автономної нервової системи (ANS), лікарського засобу для дихальних шляхів, лікарського засобу для шлунково-кишкового (GI) тракту, гормонального лікарського засобу, лікарського засобу для балансу рідин або електролітів, гематологічного лікарського засобу, антинеопластичного лікарського засобу, імунomodуючого лікарського засобу, лікарського засобу для очей, лікарського засобу для вух або лікарського засобу для носа, місцевого лікарського засобу, дієтологічного лікарського засобу, цитокіну й антагоніста цитокіну.

30 9. Виріб для фармацевтичного або діагностичного застосування в людини, який містить пакувальний матеріал і контейнер, що містить розчин або ліофілізовану форму антитіла проти IL-23p19 за будь-яким з пп. 1-4.

10. Виріб за п. 9, де вказаний контейнер являє собою компонент пристрою або системи для парентеральної, підшкірної, внутрішньом'язової, внутрішньовенної, внутрішньосуглобової, інтрабронхіальної, інтраабдомінальної, внутрішньоканслярної, внутрішньохрящової, 40 внутрішньопорожнинної, внутрішньоочеревинної, внутрішньомозочкової, інтрацеребровентрикулярної, внутрішньокишкової, інтрацервікальної, внутрішньошлункової, внутрішньопечінкової, інтраміокардіальної, внутрішньокісткової, внутрішньотазової, інтраперикардіальної, інтраперитонеальної, інтраплевральної, внутрішньопростатичної, внутрішньолегеневої, інтраректальної, інtrarенальної, інтаретинальної, інтраспінальної, 45 інтрасиновіальної, внутрішньогрудної, внутрішньоматкової, внутрішньоміхурової, інтралезіональної, болюсної, вагінальної, ректальної, букальної, сублінгвальної, інтраназальної і трансдермальної доставки.

11. Виділене антитіло проти IL-23p19, що містить амінокислотну послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга, що кодується нуклеотидною послідовністю, вибраною з групи, яка складається з SEQ ID NO:142-144.

50 12. Виділене антитіло проти IL-23p19, що містить амінокислотну послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга, що кодується нуклеотидною послідовністю, вибраною з групи, яка складається з SEQ ID NO:139-141.

13. Виділене антитіло проти IL-23p19, яке містить послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга за п. 11 і амінокислотну послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга, що кодується нуклеотидною послідовністю, вибраною з групи, яка складається з SEQ ID NO:139-141.

14. Антитіло проти IL-23p19 за п. 13, де зазначене антитіло зв'язує IL-23p19 щонайменше з однією афінністю, вибраною з щонайменше  $10^{-9}$  М, щонайменше  $10^{-10}$  М, щонайменше  $10^{-11}$  М і

щонайменше  $10^{-12}$  М, щонайменше  $10^{-13}$  М, щонайменше  $10^{-14}$  М і щонайменше  $10^{-15}$  М, як визначено за допомогою поверхневого плазмонного резонансу або методом Кінеха.

15. Антитіло проти IL-23p19 за п. 13, де вказане антитіло по суті модулює активність поліпептиду IL-23, де вказана активність вибрана з групи, яка складається із зв'язування з рецептором IL-23 (IL-23R), індукції фосфорилування STAT3 та продукції IL-17.

16. Композиція для діагностики або лікування зв'язаного з IL-23 стану, вибраного із групи, яка складається з псоріазу, псоріатичного артриту, хвороби Крона, виразкового коліту, саркоїдозу, оптичного невриту і клінічно ізольованого синдрому, що містить виділене антитіло проти IL-23p19 за будь-яким з пп. 1-6 і 11-15 і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

17. Композиція за п. 16, яка додатково містить щонайменше одну сполуку або поліпептид, вибрані з мітки, що піддається детекції, або репортера, антагоніста TNF, протиприродного лікарського засобу, лікарського засобу для серцево-судинної (CV) системи, лікарського засобу для центральної нервової системи (ЦНС), лікарського засобу для автономної нервової системи (ANS), лікарського засобу для дихальних шляхів, лікарського засобу для шлунково-кишкового (GI) тракту, гормонального лікарського засобу, лікарського засобу для балансу рідини або електролітів, гематологічного лікарського засобу, антинеопластичного лікарського засобу, імуномодуючого лікарського засобу, лікарського засобу для очей, лікарського засобу для вух або лікарського засобу для носа, місцевого лікарського засобу, дієтологічного лікарського засобу, цитокіну й антагоніста цитокіну.

18. Виріб для фармацевтичного або діагностичного застосування в людини, що містить пакувальний матеріал і контейнер, що містить розчин або ліофілізовану форму антитіла проти IL-23p19 за будь-яким з пп. 1-6 і 11-15.

19. Виріб за п. 18, де вказаний контейнер являє собою компонент пристрою або системи для парентеральної, підшкірної, внутрішньом'язової, внутрішньовенної, внутрішньосуглобової, інтрабронхіальної, інтраабдомінальної, внутрішньокансультарної, внутрішньохрящової, внутрішньопорожнинної, внутрішньоочеревинної, внутрішньомозочкової, інтрацеребровентрикулярної, внутрішньокишкової, інтрацервікальної, внутрішньошлункової, внутрішньопечінкової, інтраміокардіальної, внутрішньокісткової, внутрішньотазової, інтраперикардіальної, інтраперитонеальної, інтраплевральної, внутрішньопростатичної, внутрішньолегеневої, інтаректальної, інтаренальної, інтаретинальної, інтраспінальної, інтрасиновіальної, внутрішньогрудної, внутрішньоматкової, внутрішньоміхурової, інтралезіональної, болусної, вагінальної, ректальної, букальної, сублінгвальної, інтраназальної і трансдермальної доставки.

20. Композиція за п. 17, де антитіло кон'юговане з міткою, що піддається детекції, або репортером.

21. Виділена молекула нуклеїнової кислоти, яка кодує антитіло проти IL-23p19 за будь-яким з пп. 1-6 та 11-15.

22. Виділена молекула нуклеїнової кислоти, яка кодує антитіло проти IL-23p19, що містить: нуклеотидну послідовність ділянки, що визначає комплементарність, легкого ланцюга 1 (CDRL1), яка містить нуклеотиди 67-108 будь-якої з нуклеотидних послідовностей SEQ ID NO:142-144;

нуклеотидну послідовність CDRL2, яка містить нуклеотиди 154-174 будь-якої з нуклеотидних послідовностей SEQ ID NO:142-144;

нуклеотидну послідовність CDRL3, яка містить нуклеотиди 271-303 будь-якої з нуклеотидних послідовностей SEQ ID NO:142-144;

нуклеотидну послідовність ділянки, що визначає комплементарність, важкого ланцюга 1 (CDRH1), яка містить нуклеотиди 91-105 будь-якої з нуклеотидних послідовностей SEQ ID NO:139-141;

нуклеотидну послідовність CDRH2, яка містить нуклеотиди 148-198 будь-якої з нуклеотидних послідовностей SEQ ID NO:139-141; і

нуклеотидну послідовність CDRH3, яка містить нуклеотиди 295-318 будь-якої з нуклеотидних послідовностей SEQ ID NO:139-141.

23. Виділена молекула нуклеїнової кислоти, яка містить:

нуклеотидну послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO:142-144; та

нуклеотидну послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO:139-141.

24. Виділений вектор нуклеїнової кислоти, який містить виділену молекулу нуклеїнової кислоти за будь-яким з пп. 21-23.

25. Прокаріотична або еукаріотична клітина-хазяїн, яка містить виділений вектор нуклеїнової кислоти за п. 24.

26. Клітина-хазяїн за п. 25, де вказана клітина-хазяїн являє собою щонайменше одну клітину, вибрану з клітин COS-1, COS-7, HEK293, BHK21, CHO, BSC-1, Hep G2, 653, SP2/0, 293, HeLa, клітин мієломи або лімфоми, або їхню будь-яку похідну, іморталізовану або трансформовану клітину.

27. Спосіб продукції щонайменше одного антитіла проти IL-23p19, який включає вбудовування молекули нуклеїнової кислот за будь-яким з пп. 21-23 у вектор, трансформування клітини-хазяїна, трансгенної тварини або трансгенної рослини з метою експресії антитіла і виділення експресованого антитіла.

28. Лікарський засіб для діагностики пов'язаного з IL-23 стану в клітині, тканині, органі або тварині, який містить ефективну кількість щонайменше одного антитіла за будь-яким з пп. 1-6 та 11-15.

29. Лікарський засіб за п. 28, де вказана ефективна кількість складає приблизно 0,001-50 мг/кілограм вказаних клітин, тканини, органа або тварини.

30. Лікарський засіб для лікування пов'язаного з IL-23 стану в клітині, тканині, органі або тварині, який містить ефективну кількість щонайменше одного антитіла за будь-яким з пп. 1-6 та 11-15.

31. Лікарський засіб за п. 30, де вказана ефективна кількість складає приблизно 0,001-50 мг/кілограм вказаних клітин, тканини, органа або тварини.

### IL-23/IL-12/p40 ELISA

mAb наносили на планшети, цитокіни використовували в концентрації 100 нг/мл, зв'язування цитокінів виявляли за допомогою mAb 12B-біотину

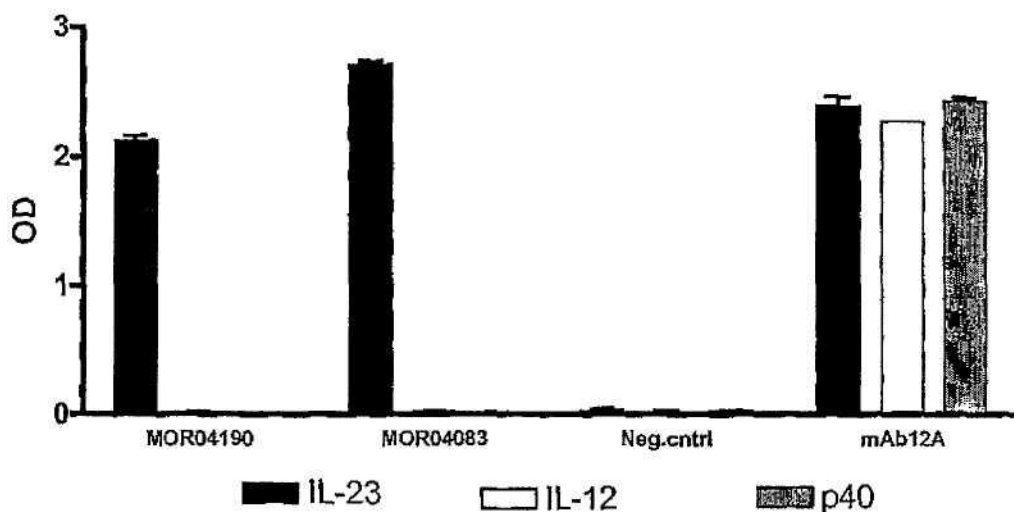
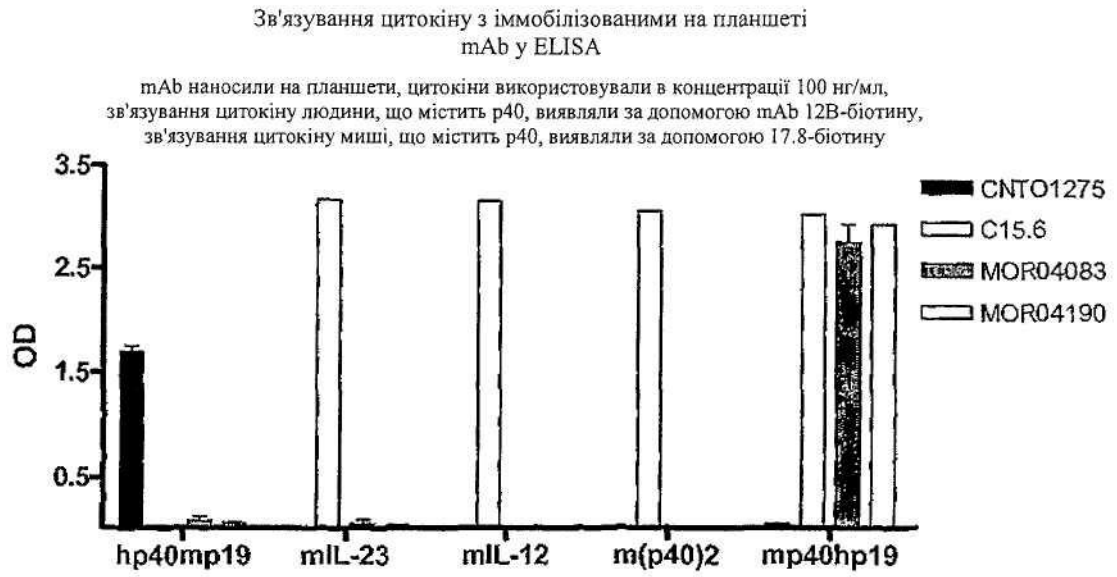
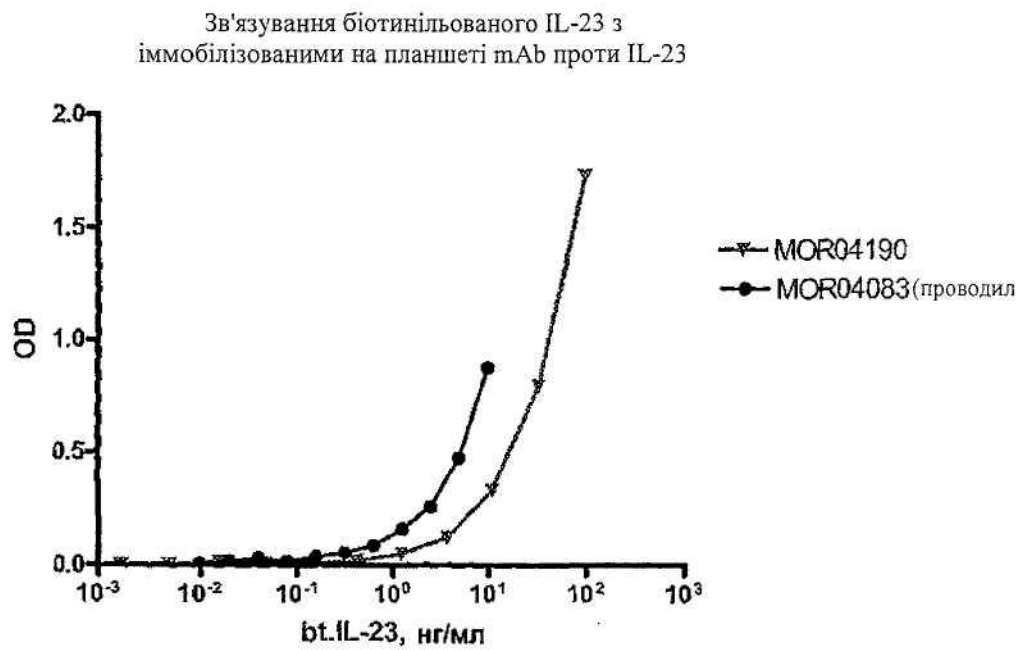


Fig. 1A

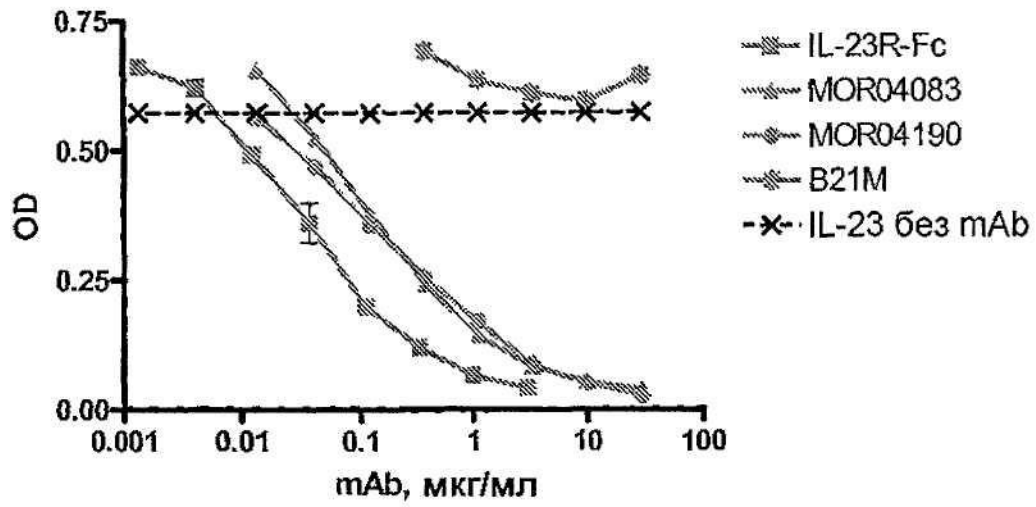


Фіг. 1В



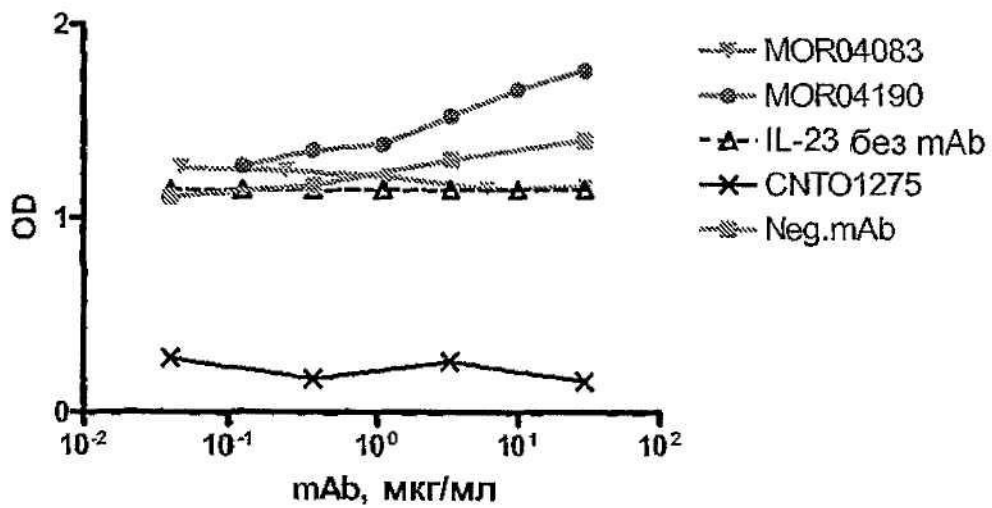
Фіг. 2

IL-23bt./IL-23R-Fc BRBA у присутності mAb і MOR



Фіг. 3А

Зв'язування IL-23 з іммобілізованим на планшеті IL-12 $\beta$ IR-Fc у присутності mAb  
використовували 20 нг/мл bt.IL-23



Фіг. 3В

Зв'язування IL-12/IL-12Rb1-Fc у присутності mAb проти IL-23  
mAb використовували в концентрації 30 мкг/мл

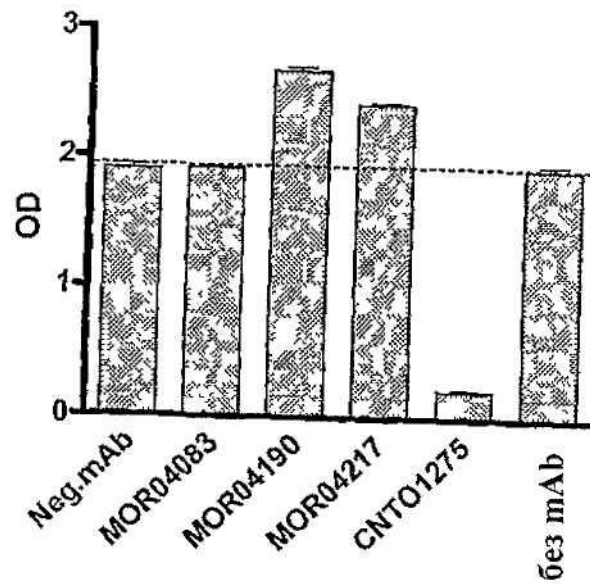


Fig. 3C

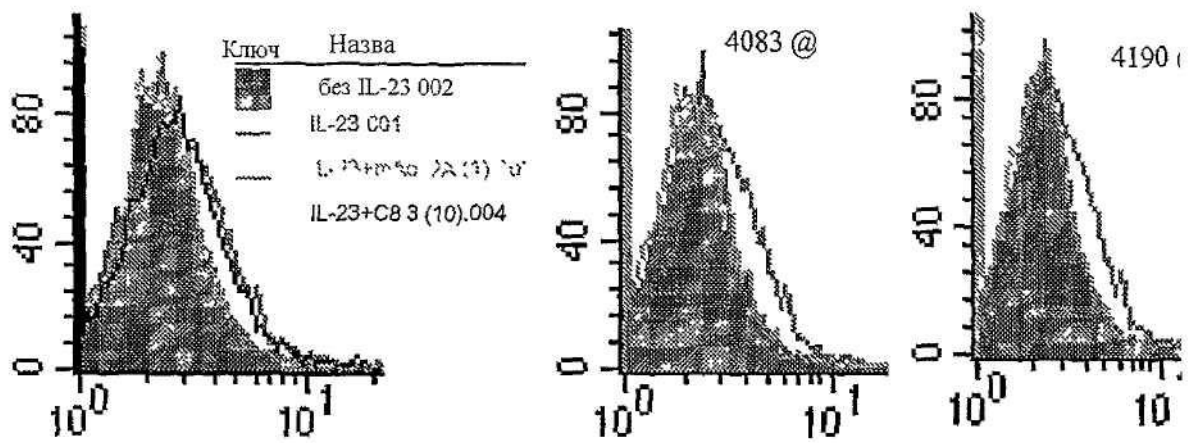
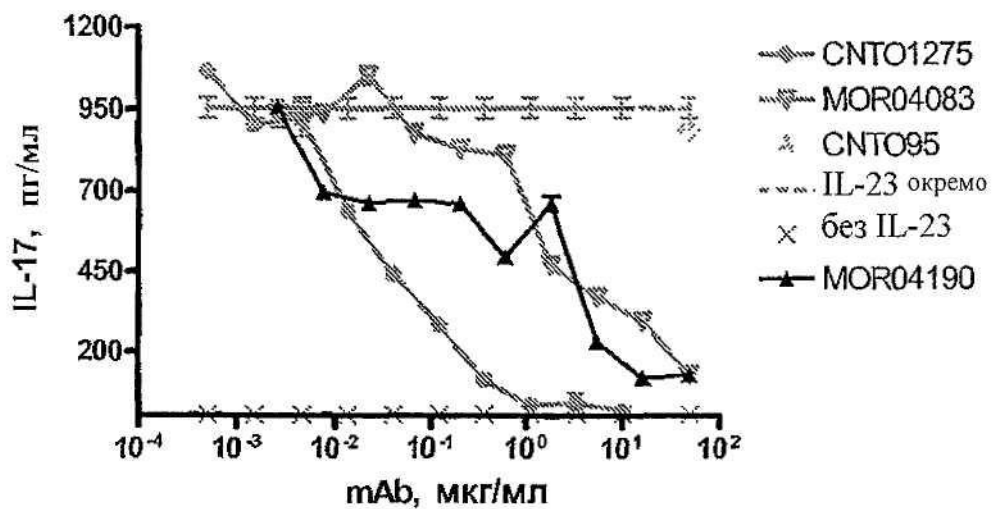


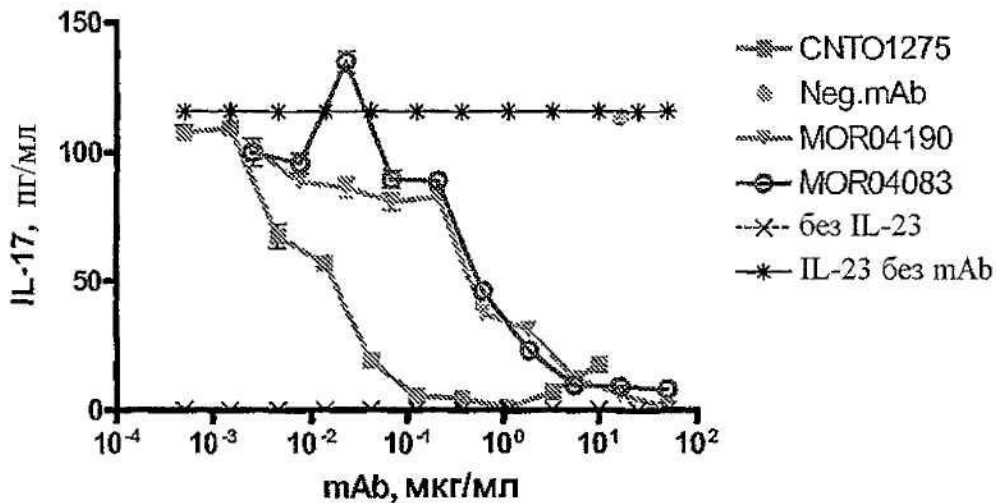
Fig. 4

Індукована IL-23 продукція IL-17 у присутності mAb проти IL-23

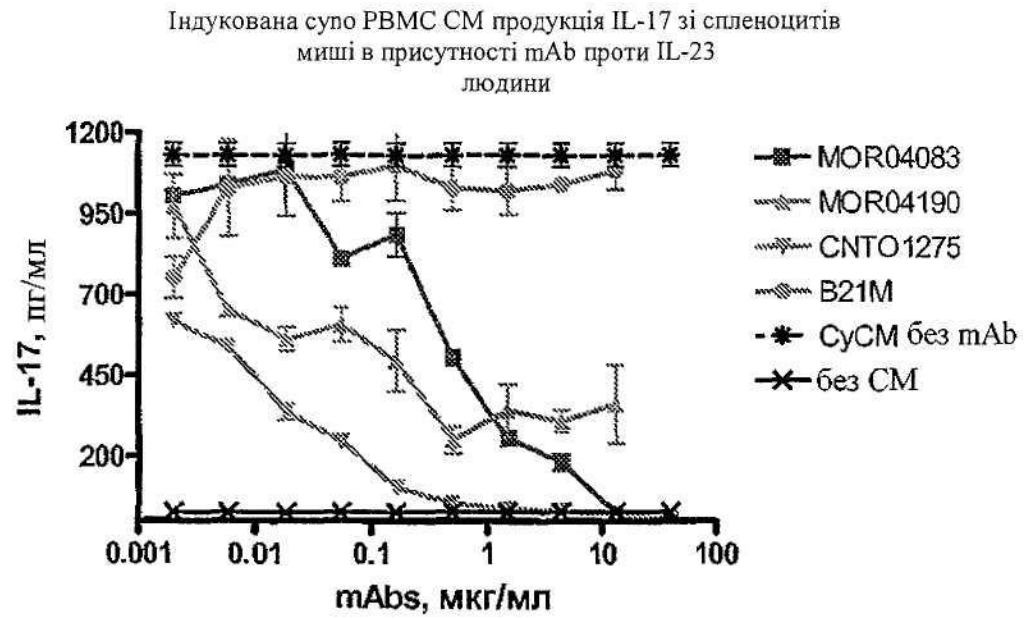


Фіг. 5А

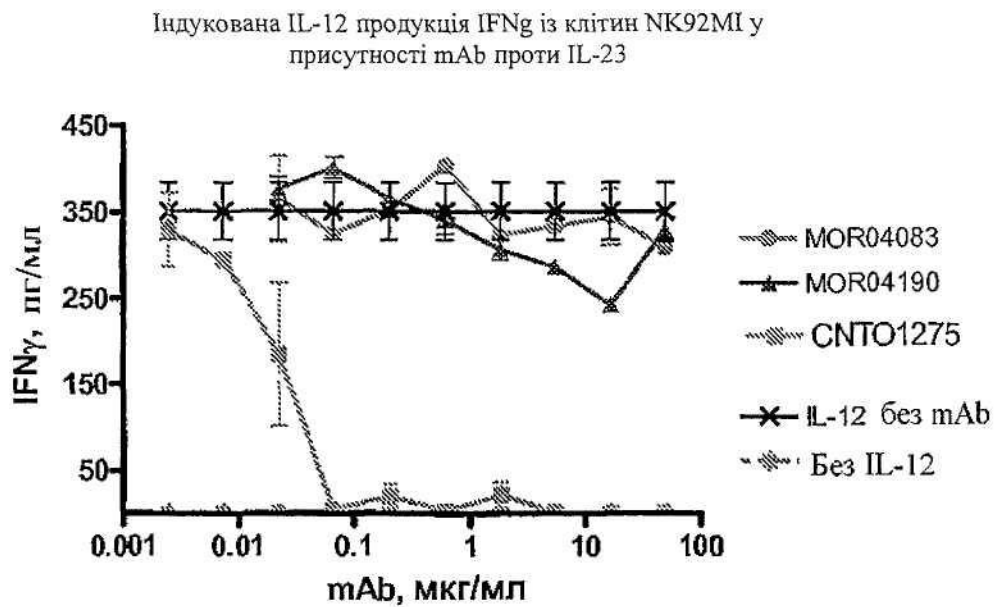
Індукована нативним IL-23 продукція IL-17 зі спленоцитів миші в присутності або відсутності mAb проти IL-23 людини. РВМС СМ людини (серія 1/99, 0,5%) використовували як джерело hIL-23



Фіг. 5В

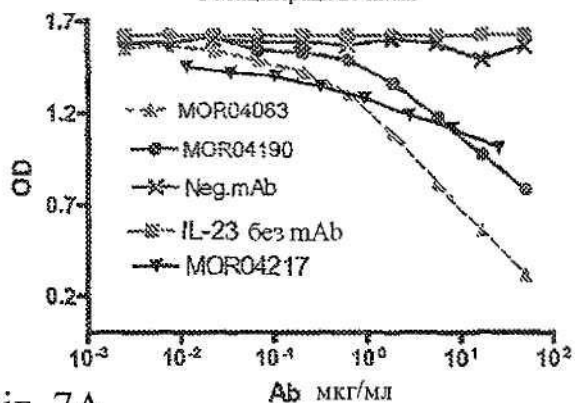


Фіг. 5С



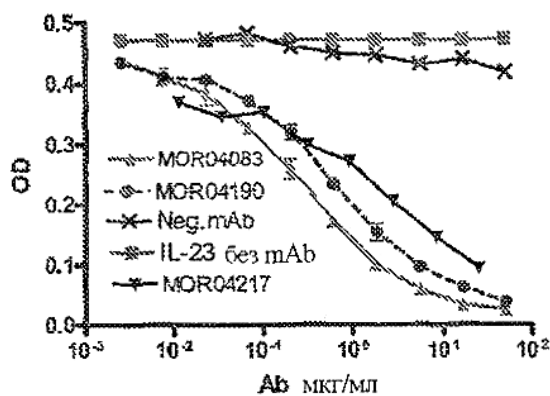
Фіг. 6

Конкурентний аналіз mAb проти IL-23  
MOR04083 іммобілізували на планшети в  
концентрації 5 мкг/мл, bt IL-23 використовували  
в концентрації 20 нг/мл



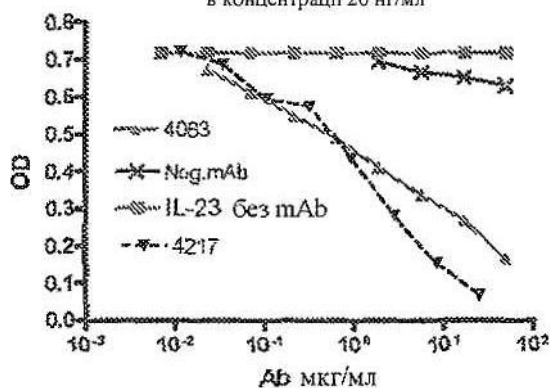
Фіг. 7А

Конкурентний аналіз mAb проти IL-23  
MOR04190 іммобілізували на планшети в  
концентрації 5 мкг/мл, bt IL-23 використовували  
в концентрації 20 нг/мл

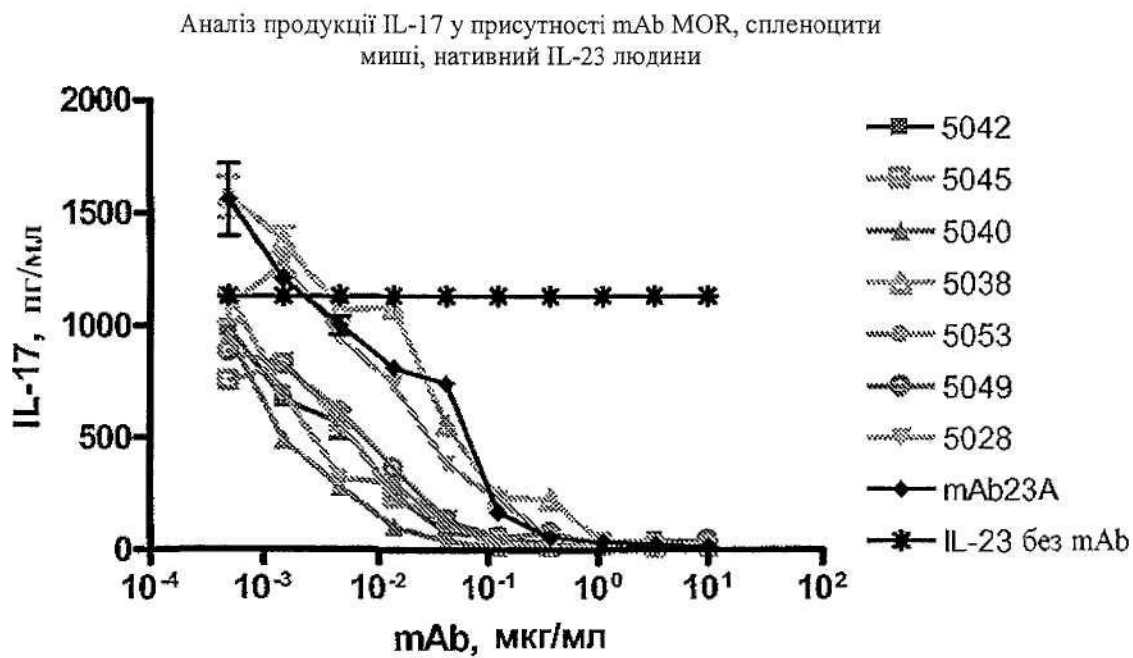


Фіг. 7В

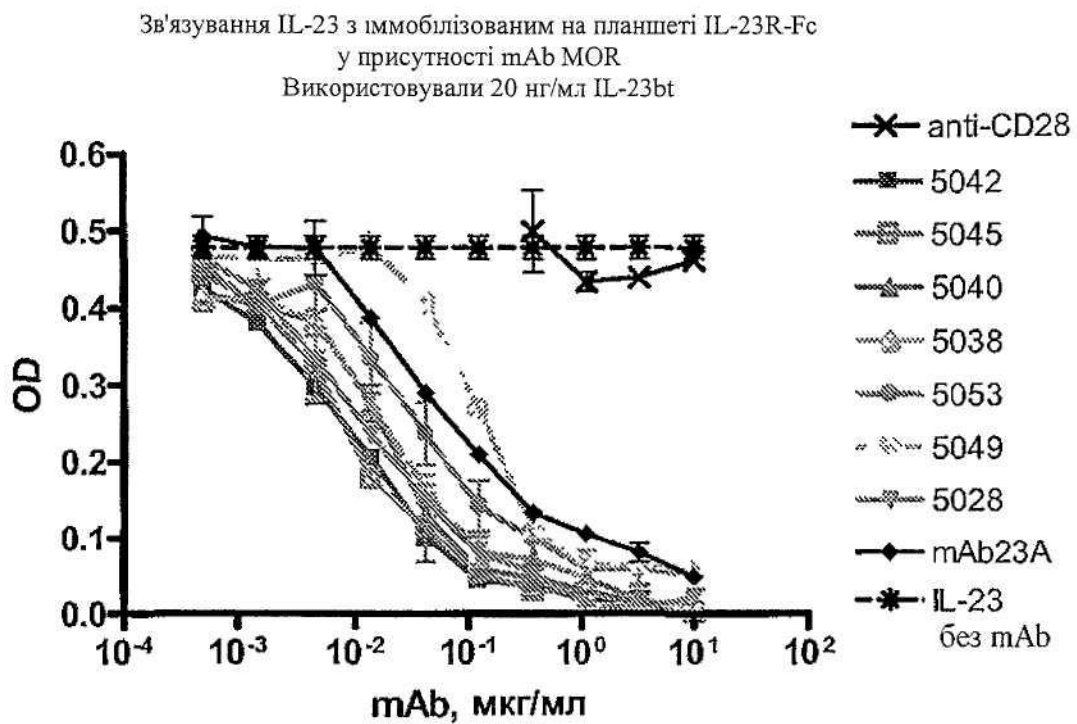
Конкурентний аналіз mAb проти IL-23  
MOR04217 іммобілізували на планшети в  
концентрації 5 мкг/мл, bt IL-23 використовували  
в концентрації 20 нг/мл



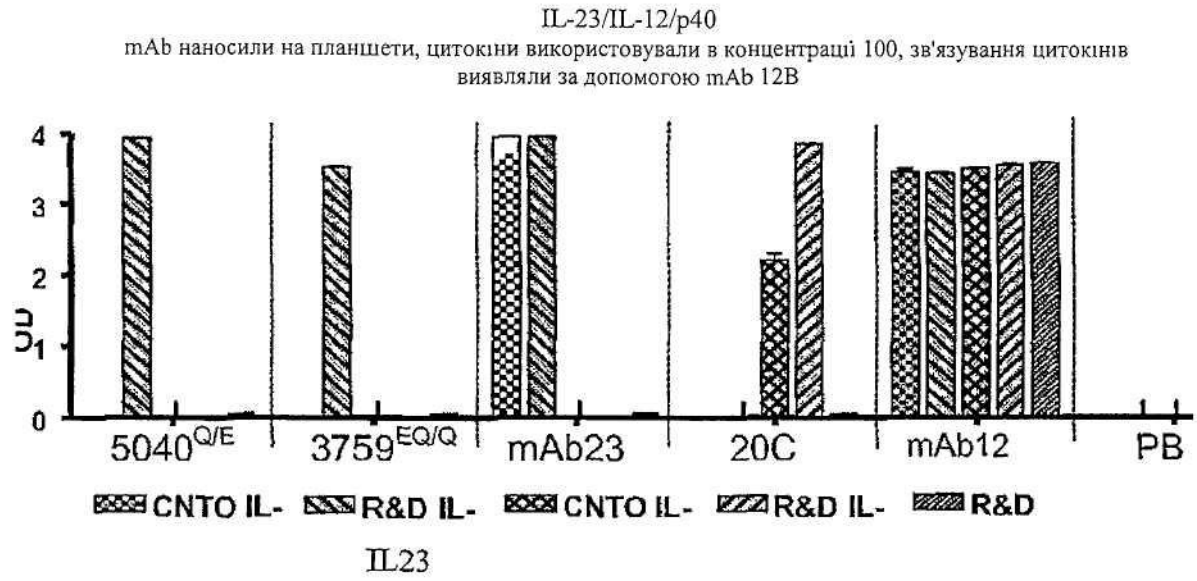
Фіг. 7С



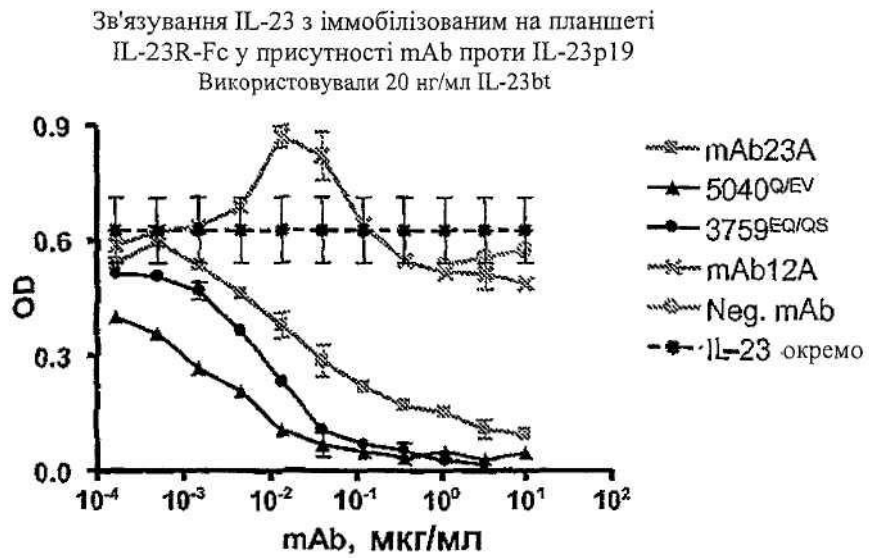
Фіг. 8



Фіг. 9

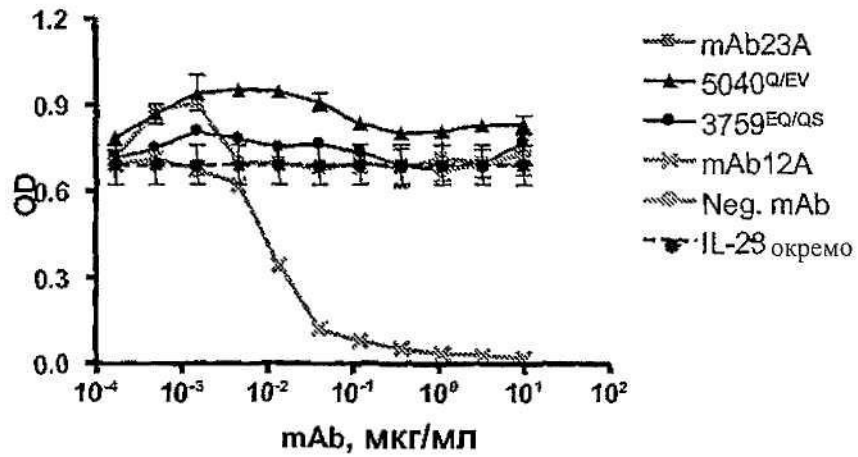


Фіг. 10



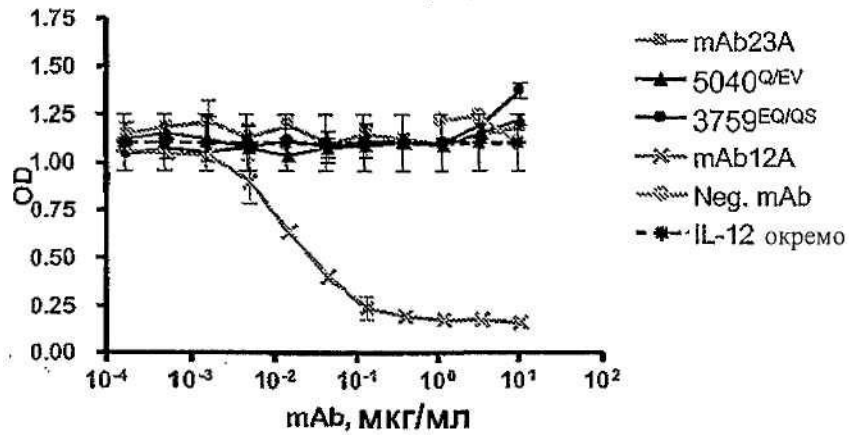
Фіг. 11А

Зв'язування ІЛ-23 з іммобілізованим на планшеті  
ІЛ-12 $\beta$ 1-Fc у присутності mAb проти ІЛ-23p19  
Використовували 20 нг/мл ІЛ-23bt



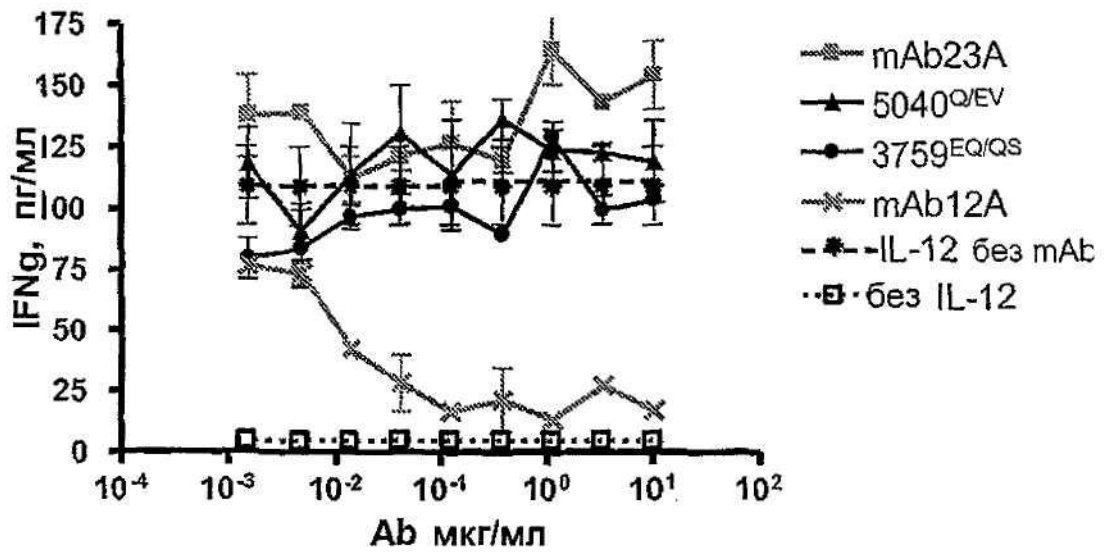
Фіг. 11В

Зв'язування ІЛ-12 з іммобілізованим на планшеті  
ІЛ-12 $\beta$ 1-Fc у присутності mAb проти ІЛ-23p19  
Використовували 10 нг/мл ІЛ-12, зв'язування виявляли за  
допомогою anti-IL-12/23p40 (C330) -bt



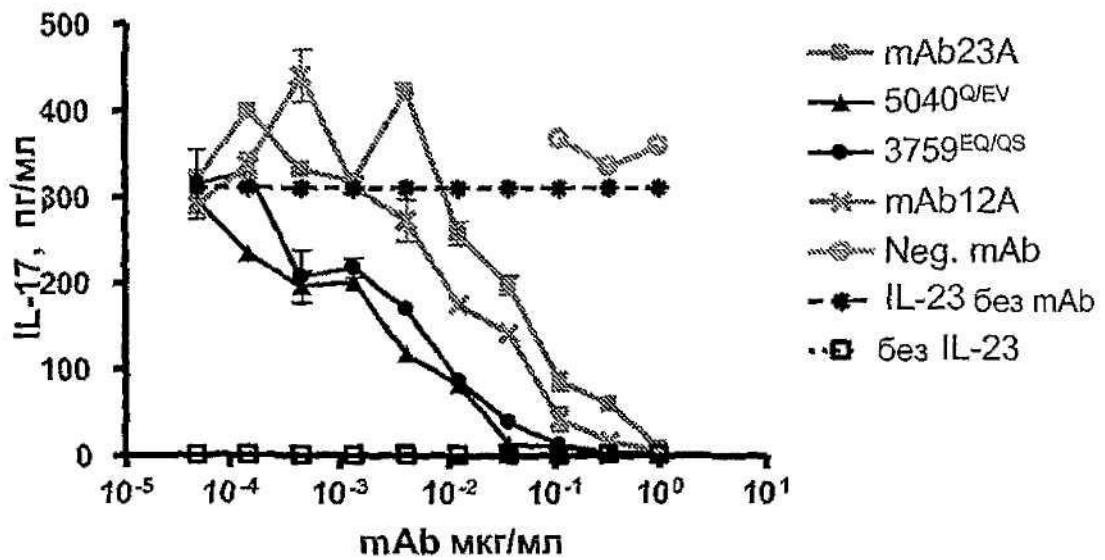
Фіг. 11С

Індукована нативним IL-12 продукція IFN $\gamma$  із клітин NK92MI у присутності mAb проти IL-23p19



Фіг. 12

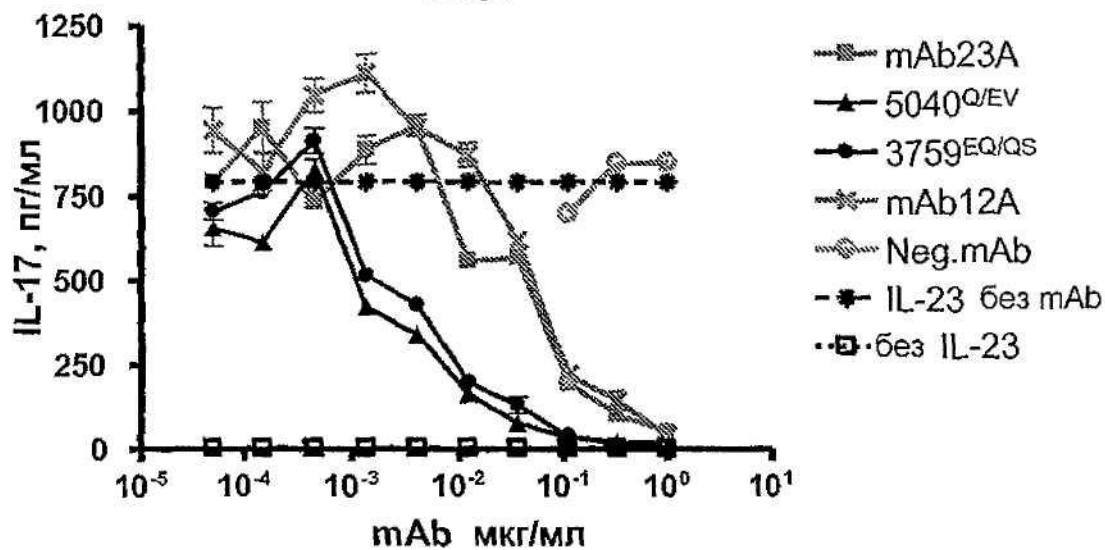
Індукована rhIL-23 продукція IL-17 зі спленоцитів миші в присутності mAb проти IL-23p19



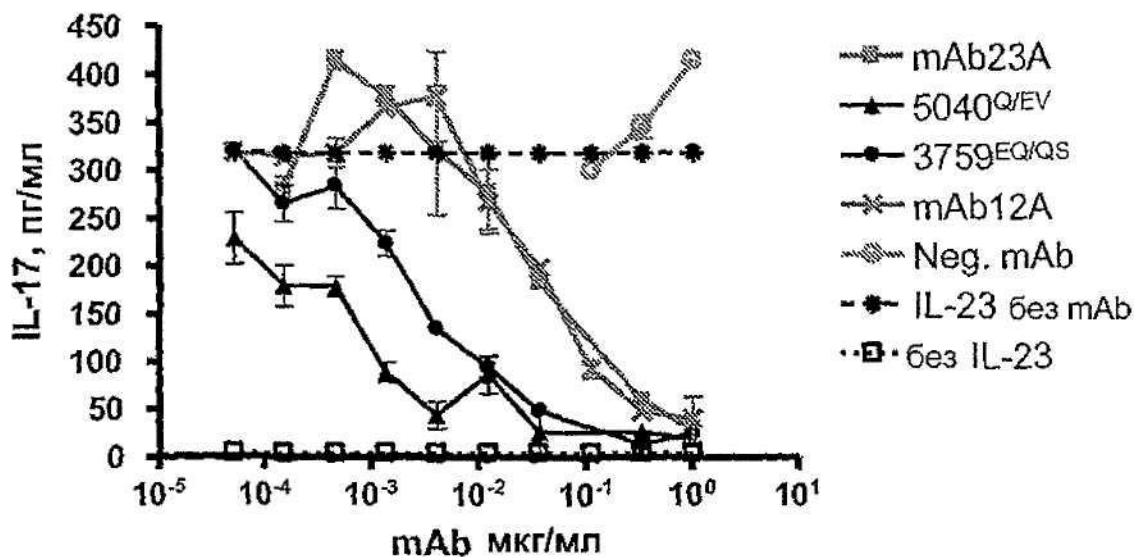
Фіг. 13

20/24

Індукована нативним IL-23 людини продукція IL-17 зі脾еноцитів миші в присутності mAb проти IL-23p19

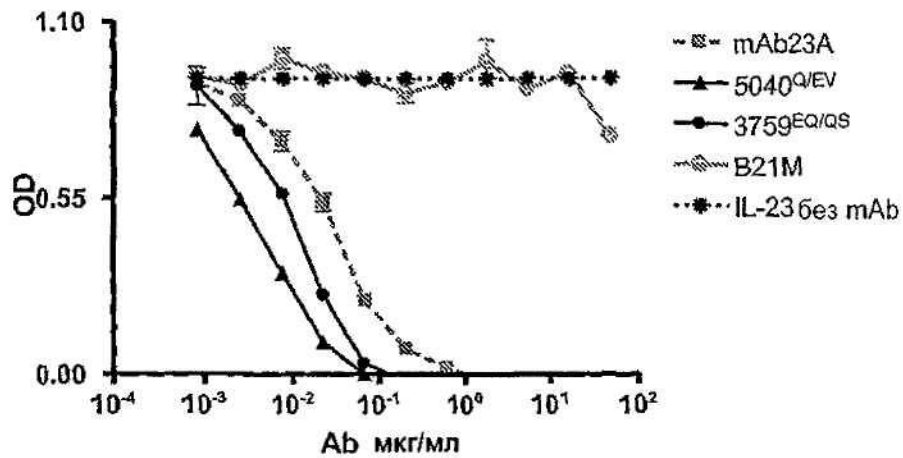


Фіг. 14



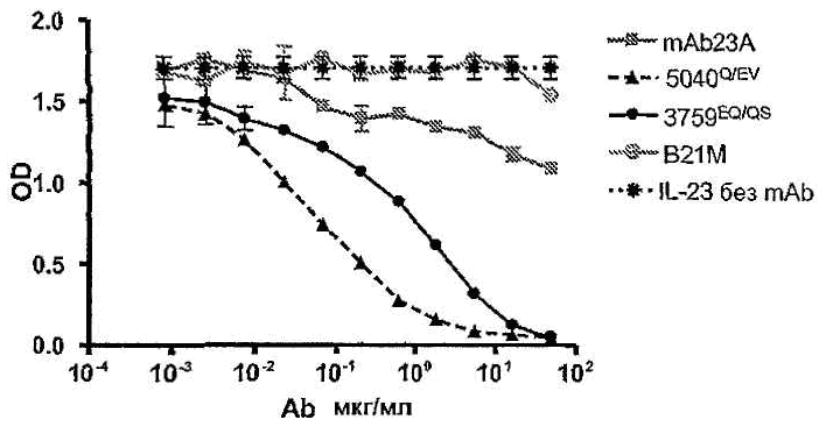
Фіг. 15

Конкурентний аналіз mAb проти IL-23  
mAb23A іммобілізували на планшеті в концентрації 5  
мкг/мл, bt.IL-23 використовували в концентрації 20 нг/мл

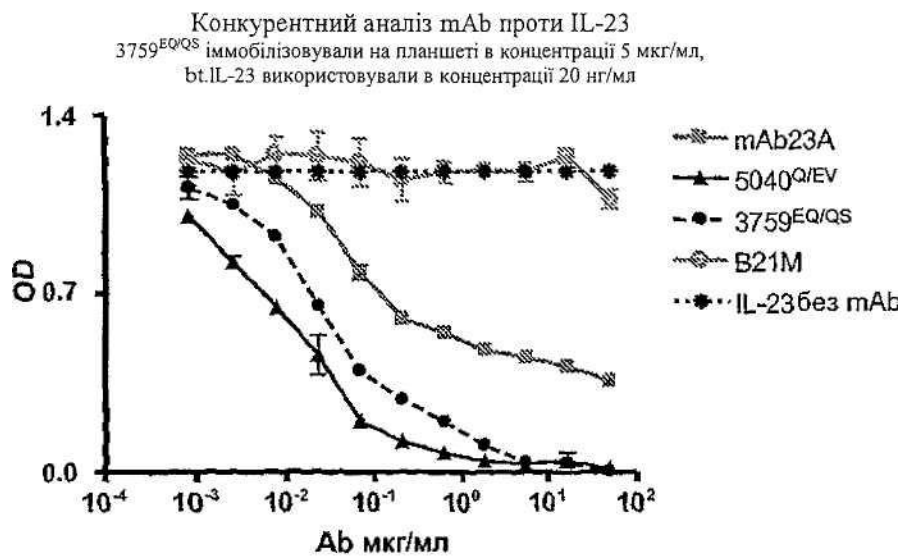


Фіг. 16А

Конкурентний аналіз mAb проти IL-23  
5040<sup>Q/EV</sup> іммобілізували на планшеті в концентрації 5  
мкг/мл, bt.IL-23 використовували в концентрації 20 нг/мл



Фіг. 16В



Фіг. 16С

Комп'ютерна верстка І. Мироненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601