



**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2024.03.06**

**(21)** Номер заявки  
**201791734**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2016.02.02**

**(51)** Int. Cl. **C07K 16/24** (2006.01)  
**A61P 17/06** (2006.01)

**(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

**(31)** 62/111,731; 62/130,876; 62/135,335;

**(32)** 2015.02.04; 2015.03.10; 2015.03.19;

2015.04.10; 2015.08.13; 2015.10.01

**(33)** US

**(43)** 2018.01.31

**(86)** PCT/US2016/016061

**(87)** WO 2016/126638 2016.08.11

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ  
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)**

**(72)** Изобретатель:  
**Ардт Маттиас (DE), Асланян Стелла,  
Флэк Мэри Рут (US), Галлер Аннетте  
Беттина (DE), Лаловиц Боян, Падула  
Стивен Джон, Шолль Пол Рассел (US)**

**(74)** Представитель:  
**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,  
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов  
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,  
Кузнецова Т.В. (RU)**

**(56)** Anonymous: "A Phase 2 Multicenter, Randomized, Placebo- and Active-Comparator-Controlled, Dose-Ranging Trial to Evaluate CNTO 1959 for the Treatment of Subjects With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis (X-PLORE)", *ClinicalTrials.gov* 10 March 2014 (2014-03-10), XP002757051, Retrieved from the Internet: URL: [https://clinicaltrials.gov/archive/NCT01483599/2014\\_03\\_10](https://clinicaltrials.gov/archive/NCT01483599/2014_03_10), [retrieved on 2016-04-25], The whole document, in particular pages 1 and 2, the sections entitled "Arm/Group" and "Intervention"

K. KOFOED ET AL. "New Drugs and Treatment Targets in Psoriasis", *ACTA DERMATO-VENEREOLOGICA.*, vol. 95, no. 2, 11 August 2014 (2014-08-11), pages 133-139, XP055268368, United Kingdom ISSN: 0001-5555, DOI: 10.2340/00015555-1931 page 134, left-hand column, last paragraph - right-hand column, paragraph 1

CHUANPU HU ET AL. "Information contributed by meta-analysis in exposure-response modeling: application to phase 2 dose selection of guselkumab in patients with moderate-to-severe psoriasis", *JOURNAL OF PHARMACOKINETICS AND*

*PHARMACODYNAMICS*, vol. 41, no. 3, 23 May 2014 (2014-05-23), pages 239-250, XP055268170, US ISSN: 1567-567X, DOI: 10.1007/S10928-014-9360-6 abstract page 248, left-hand column, last paragraph - right-hand column, paragraph 1

WO-A2-2014004436

Anonymous: "A Phase 2a, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab in the Treatment of Subjects With Active Psoriatic Arthritis", *ClinicalTrials.gov* 26 January 2015 (2015-01-26), XP002757052, Retrieved from the Internet: URL: [https://clinicaltrials.gov/archive/NCT02319759/2015\\_01\\_26](https://clinicaltrials.gov/archive/NCT02319759/2015_01_26), [retrieved on 2016-04-26], The whole document, in particular page 2, the sections entitled "Arm/Group" and "Intervention"

Anonymous: "A 52-Week, Phase 3, Randomized, Active Comparator and Placebo-Controlled, Parallel Design Study to Evaluate the Efficacy and Safety/Tolerability of Subcutaneous SCH 9000222/MK-3222, Followed by an Optional Long-Term Safety Extension Study, in Subjects With Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis", *ClinicalTrials.gov* 30 December 2014 (2014-12-30), XP002757053, Retrieved from the Internet: URL: [https://clinicaltrials.gov/archive/NCT01729754/2014\\_12\\_30](https://clinicaltrials.gov/archive/NCT01729754/2014_12_30), [retrieved on 2016-04-25], The whole document, in particular pages 2 and 3, the sections entitled "Arm/Group" and "Intervention".

WO-A1-2014149425

SARAH L. GAFFEN ET AL. "The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing", *THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY*, vol. 14, no. 9, 22 August 2014 (2014-08-22), pages 585-600, XP055227747, GB ISSN: 1474-1733, DOI: 10.1038/nri3707 table 2

WO-A1-2012061448

K. PAPP ET AL. "Tildrakizumab (MK-3222), an anti-interleukin-23p19 monoclonal antibody, improves psoriasis in a phase IIb randomized placebo-controlled trial", *BRITISH JOURNAL OF DERMATOLOGY*, vol. 173, no. 4, 15 October 2015 (2015-10-15), pages 930-939, XP055268157, UK ISSN: 0007-0963, DOI: 10.1111/bjd.13932 abstract; figure 1; tables 1-3 page 931, right-hand column, last paragraph - page 932, left-hand column, paragraph 1

TAMARA KOPP ET AL. "Clinical improvement in psoriasis with specific targeting of interleukin-23", *NATURE*, vol. 521, no. 7551, 9 March 2015 (2015-03-09), pages 222-226, XP055267996, United Kingdom ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/nature14175 abstract page 222, left-hand column, last paragraph - right-hand column, paragraph 1; figures 1, 2

KENNETH B. GORDON ET AL. "A Phase 2 Trial of Guselkumab versus Adalimumab for Plaque Psoriasis", NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, vol. 373, no. 2, 9 July 2015 (2015-07-09), pages 136-144, XP055268322, US ISSN: 0028-4793, DOI: 10.1056/NEJMoal501646, abstract; figure 1; table 2

FOR THE PHOENIX 1 STUDY INVESTIGATORS ET AL. "Efficacy and safety of ustekinumab, a human

interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1)", THE LANCET, THE LANCET PUBLISHING GROUP, GB, vol. 371, no. 9625, 17 May 2008 (2008-05-17), pages 1665-1674, XP022683388, ISSN: 0140-6736, DOI: 10.1016/50140-6736(08)60725-4, [retrieved on 2008-05-17], abstract

- 
- (57) Изобретение, в целом, относится к способам лечения связанных с ИЛ-23 заболеваний, в особенности, воспалительных заболеваний, таких как псориаз, псориатический артрит или аксиальный (спинальный) спондилоартрит (ax-SpA), включая анкилозирующий спондилит и нердиографический ax-SpA, используя анти-ИЛ-23А антитела.

046375 B1

046375 B1

### **Область техники, к которой относится изобретение**

Изобретение, в целом, относится к способу лечения воспалительных заболеваний, например, псориаза, псориатического артрита или аксиального (спинального) спондилоартрита (ax-SpA), включая анкилозирующий спондилит (AS, также называемый радиографический ax-SpA) и не-радиографического ax-SpA, используя анти-IL-23A антитела.

### **Предпосылки создания изобретения**

Псориаз представляет собой хроническое, опосредованное иммунной системой, воспалительное заболевание кожи, с распространением во всем мире около 2%, связанное с существенными осложнениями и может оказывать значительное психосоциальное влияние на качество жизни и хорошее самочувствие пациентов. Бляшечный псориаз является наиболее распространенной формой и поражает приблизительно 80-90% пациентов, проявляясь в виде приподнятых бляшек на коже; заболевание обычно начинается в позднем подростковом возрасте и старшем юношеском возрасте и может сохраняться во взрослом возрасте. Степень поражения площади поверхности тела (BSA) и распространение кожных проявлений, включая эритему, утолщение, и чешуйчатость, определяет тяжесть псориаза с приблизительно 20-30% пациентов, имеющих средней степени и тяжелое заболевание. Приблизительно одна треть пациентов с псориазом связана с воспалением суставов (псориатический артрит (PsA)), что приводит к боли и инвалидности. Аксиальный (спинальный) спондилоартрит (ax-SpA), включая анкилозирующий спондилит (AS, также называемый радиографический аксиальный спондилоартрит (ax-SpA)) и не-радиографический аксиальный спондилоартрит (ax-SpA), представляет собой воспалительное заболевание, вовлекающее главным образом осевую скелет и крестцово-подвздошные суставы.

Псориаз, псориатический артрит и аксиальный (спинальный) спондилоартрит (ax-SpA), которые включает анкилозирующий спондилит и не-радиографический ax-SpA, являются многофакторными аутоиммунными заболеваниями, точная этиология которых является неизвестной. Множественные исследования полного генома соединяли варианты в генах для IL-23 рецептора с чувствительностью к псориазу. IL-23 человека изначально продуцируются антиген-презентирующими клетками и индуцируют дифференциацию Т-хелперных 17 (Th17) клеток. Это приводит к продукции IL-17 и IL-22, которые могут опосредовать развитие эпидермальной гиперплазии и воспаления ткани, наблюдаемые при псориазе.

Существует потребность вариантов лечения для воспалительных заболеваний, в особенности псориаза, псориатического артрита, аксиального (спинального) спондилоартрита (ax-SpA), включая анкилозирующий спондилит и нерадиографический ax-SpA, которые приводят к благоприятным исходам для пациентов, например, с точки зрения эффективности, безопасности и/или переносимости лечения.

### **Сущность изобретения**

Настоящее изобретение решает вышеуказанные проблемы и обеспечивает способы лечения воспалительных заболеваний, в особенности способы, включающие введение анти-IL-23A антитела пациенту в определенных количествах и/или через определенные интервалы. В одном аспекте, способ согласно настоящему изобретению предназначен для лечения псориаза или псориатического артрита. В другом аспекте, способ согласно настоящему изобретению предназначен для лечения аксиального (спинального) спондилоартрита (ax-SpA), включая анкилозирующий спондилит (AS) и нерадиографический ax-SpA. Следовательно, в одном аспекте, способ согласно настоящему изобретению предназначен для лечения анкилозирующего спондилита (AS) и в другом аспекте, способ согласно настоящему изобретению предназначен для лечения не-радиографического ax-SpA.

Способы согласно настоящему изобретению обеспечивают преимущество предоставления пациентам возможности клинического улучшения, получая при этом меньше введений анти-IL-23A антитела.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение обеспечивает способ лечения воспалительного заболевания, в одном аспекте лечения псориаза, псориатического артрита или аксиального (спинального) спондилоартрита (ax-SpA), включая анкилозирующий спондилит и не-радиографический ax-SpA, включающий введение пациенту анти-IL-23A антитела, где указанный способ включает:

- а. введение начальной дозы анти-IL-23A антитела пациенту;
- б. введение первой поддерживающей дозы анти-IL-23A антитела пациенту через 4-24 недели, например, 4-16 недель, например, 4-12 недель, после введения указанной начальной дозы; и
- в. введение по меньшей мере одной поддерживающей дозы пациенту через 4-24 недели, например, 4-16 недель, например, 4-12 недель, после введения указанной первой поддерживающей дозы.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение обеспечивает способ лечения воспалительного заболевания, в одном аспекте лечения псориаза, псориатического артрита или аксиального (спинального) спондилоартрита (ax-SpA), включая анкилозирующий спондилит и не-радиографический ax-SpA, включающий введение пациенту анти-IL-23A антитела, где указанный способ включает:

- а. введение начальной дозы анти-IL-23A антитела пациенту;
- б. введение первой поддерживающей дозы анти-IL-23A антитела пациенту через 8-24 недели, например, 8-16 недель, например, 8-12 недель, например, 6-24 недели, например, 6-16 недель, например, 6-12 недель, после введения указанной начальной дозы; и
- в. введение по меньшей мере одной поддерживающей дозы пациенту через 8-24 недели, например, 8-16 недель, например, 8-12 недель, например, 6-24 недели, например, 6-16 недель, например, 6-12 не-







В одном варианте осуществления, в любом из способов, описанных выше, ударная доза включает 15-300 мг, например, 15-250 мг, например, 90-180 мг, анти-IL-23A антитела.

В одном варианте осуществления, в любом из способов, описанных выше, первая поддерживающая доза и по меньшей мере одна дополнительная поддерживающая доза включает 15-300 мг, например, 15-250 мг, например, 90-180 мг, анти-IL-23A антитела.

В одном варианте осуществления, в любом из способов, описанных выше, начальная доза включает 70-90 мг, 80-100 мг, 90-110 мг, 100-120 мг, 110-130 мг, 120-140 мг, 130-150 мг, 140-160 мг, 150-170 мг, 160-180 мг, 170-190 мг, 180-200 мг, 190-210 мг, 200-220 мг, 210-230 мг, 220-240 мг, 230-250 мг, 240-260 мг, 250-270 мг, 260-280 мг, 270-290 мг или 280-300 мг анти-IL-23A антитела.

В одном варианте осуществления, в любом из способов, описанных выше, ударная доза включает 70-90 мг, 80-100 мг, 90-110 мг, 100-120 мг, 110-130 мг, 120-140 мг, 130-150 мг, 140-160 мг, 150-170 мг, 160-180 мг, 170-190 мг, 180-200 мг, 190-210 мг, 200-220 мг, 210-230 мг, 220-240 мг, 230-250 мг, 240-260 мг, 250-270 мг, 260-280 мг, 270-290 мг или 280-300 мг анти-IL-23A антитела.

В одном варианте осуществления, в любом из способов, описанных выше, первая поддерживающая доза и по меньшей мере одна дополнительная поддерживающая доза включает 70-90 мг, 80-100 мг, 90-110 мг, 100-120 мг, 110-130 мг, 120-140 мг, 130-150 мг, 140-160 мг, 150-170 мг, 160-180 мг, 170-190 мг, 180-200 мг, 190-210 мг, 200-220 мг, 210-230 мг, 220-240 мг, 230-250 мг, 240-260 мг, 250-270 мг, 260-280 мг, 270-290 мг или 280-300 мг анти-IL-23A антитела.

В одном варианте осуществления, в любом из способов, описанных выше, начальная доза включает 18, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290 или 300 мг анти-IL-23A антитела. В одном варианте осуществления, в любом из способов, описанных выше, начальная доза включает 75 мг анти-IL-23A антитела.

В одном варианте осуществления, в любом из способов, описанных выше, первая поддерживающая доза и по меньшей мере одна дополнительная поддерживающая доза включает 18, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290 или 300 мг анти-IL-23A антитела. В одном варианте осуществления, в любом из способов, описанных выше, первая поддерживающая доза и по меньшей мере одна дополнительная поддерживающая доза включает 75 мг анти-IL-23A антитела.

В одном варианте осуществления, в любом из способов, описанных выше, начальная доза и ударная доза включает 18, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290 или 300 мг анти-IL-23A антитела. В одном варианте осуществления, в любом из способов, описанных выше, начальная доза и ударная доза включает 75 мг анти-IL-23A антитела.

В одном варианте осуществления, в любом из способов, описанных выше, начальная доза, ударная доза, первая поддерживающая доза и по меньшей мере одна дополнительная поддерживающая доза включает 18, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290 или 300 мг анти-IL-23A антитела. В одном варианте осуществления, в любом из способов, описанных выше, начальная доза, ударная доза, первая поддерживающая доза и по меньшей мере одна дополнительная поддерживающая доза включает 75 мг анти-IL-23A антитела.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение дополнительно обеспечивает способ лечения воспалительного заболевания, в одном аспекте лечения псориаза, псориатического артрита или аксиального (спинального) спондилоартрита (ax-SpA), включая анкилозирующий спондилит и нерадиографический ax-SpA, включающий введение пациенту анти-IL-23A антитела, где указанный способ включает:

- а. введение начальной дозы указанного анти-IL-23A антитела пациенту;
- б. введение ударной дозы указанного анти-IL-23A антитела пациенту через 4 недели после введения указанной начальной дозы;
- в. введение первой поддерживающей дозы указанного анти-IL-23A антитела пациенту через 12 недель после введения указанной ударной дозы; и
- г. введение по меньшей мере одной поддерживающей дозы пациенту через 12 недель после введения указанной первой поддерживающей дозы.

В одном варианте осуществления, в указанном способе, начальная доза, ударная доза и поддерживающая доза включают 150 мг указанного анти-IL-23A антитела. В одном варианте осуществления, в указанном способе, начальная доза и ударная доза включает 300 мг указанного анти-IL-23A антитела и поддерживающая доза включает 150 мг указанного анти-IL-23A антитела. В одном варианте осуществления, в указанном способе, начальная доза и ударная доза включает 180 мг указанного анти-IL-23A антитела и поддерживающая доза включает 90 мг указанного анти-IL-23A антитела. В одном варианте осуществления, в указанном способе, начальная доза, ударная доза и поддерживающая доза включают 75 мг указанного анти-IL-23A антитела.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение дополнительно обеспечивает способ лечения воспалительного заболевания, в одном аспекте лечения псориаза, псориатического артрита или аксиального (спинального) спондилоартрита (ax-SpA), включая анкилозирующий спондилит и нерадио-

графический ах-SpA, включающий введение пациенту анти-IL-23A антитела, где указанный способ включает:

- а. введение начальной дозы указанного анти-IL-23A антитела пациенту;
- б. введение ударной дозы указанного анти-IL-23A антитела пациенту через 4 недели после введения указанной начальной дозы;
- в. введение первой поддерживающей дозы указанного анти-IL-23A антитела пациенту через 8 недель после введения указанной ударной дозы; и
- г. введение по меньшей мере одной поддерживающей дозы пациенту через 8 недель после введения указанной первой поддерживающей дозы.

В одном варианте осуществления, в указанном способе, начальная доза, ударная доза и поддерживающая доза включают 90 мг указанного анти-IL-23A антитела. В одном варианте осуществления, в указанном способе, начальная доза, ударная доза и поддерживающая доза включают 150 мг указанного анти-IL-23A антитела.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение дополнительно обеспечивает способ лечения воспалительного заболевания, в одном аспекте лечения псориаза, псориатического артрита или аксиального (спинального) спондилоартрита (ах-SpA), включая анкилозирующий спондилит и нерадиографический ах-SpA, включающий введение пациенту анти-IL-23A антитела, где указанный способ включает:

- а. введение начальной дозы указанного анти-IL-23A антитела пациенту;
- б. введение ударной дозы указанного анти-IL-23A антитела пациенту через 4 недели после введения указанной начальной дозы;
- в. введение первой поддерживающей дозы указанного анти-IL-23A антитела пациенту 16 недель после введения указанной ударной дозы; и
- г. введение по меньшей мере одной поддерживающей дозы пациенту через 16 недель после введения указанной первой поддерживающей дозы.

В одном варианте осуществления, в указанном способе, начальная доза, ударная доза и поддерживающая доза включают 150 мг указанного анти-IL-23A антитела.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение дополнительно обеспечивает способ лечения воспалительного заболевания, в одном аспекте лечения псориаза, псориатического артрита или аксиального (спинального) спондилоартрита (ах-SpA), включая анкилозирующий спондилит и нерадиографический ах-SpA, включающий введение пациенту анти-IL-23A антитела, где указанный способ включает:

- а. введение начальной дозы указанного анти-IL-23A антитела пациенту;
- б. введение ударной дозы указанного анти-IL-23A антитела пациенту через 4 недели после введения указанной начальной дозы;
- в. введение первой поддерживающей дозы указанного анти-IL-23A антитела пациенту через 6 недель после введения указанной ударной дозы; и
- г. введение по меньшей мере одной поддерживающей дозы пациенту через 6 недель после введения указанной первой поддерживающей дозы.

В одном варианте осуществления, в указанном способе, начальная доза, ударная доза и поддерживающая доза включают 150 мг указанного анти-IL-23A антитела.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение дополнительно обеспечивает способ лечения воспалительного заболевания, включающий введение пациенту 15-300 мг, например, 15-250 мг, например, 90-180 мг, анти-IL-23A антитела. В одном варианте осуществления, воспалительное заболевание представляет собой псориаз, псориатический артрит или аксиальный (спинальный) спондилоартрит (ах-SpA), включая анкилозирующий спондилит и не-радиографический ах-SpA.

В одном варианте осуществления, способ включает введение пациенту 70-90 мг, 80-100 мг, 90-110 мг, 100-120 мг, 110-130 мг, 120-140 мг, 130-150 мг, 140-160 мг, 150-170 мг, 160-180 мг, 170-190 мг, 180-200 мг, 190-210 мг, 200-220 мг, 210-230 мг, 220-240 мг, 230-250 мг, 240-260 мг, 250-270 мг, 260-280 мг, 270-290 мг или 280-300 мг анти-IL-23A антитела.

В одном варианте осуществления, способ включает введение пациенту 18, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290 или 300 мг анти-IL-23A антитела. В одном варианте осуществления, способ включает введение пациенту 75 мг анти-IL-23A антитела.

В одном варианте осуществления, анти-IL-23A антитело вводят в виде начальной дозы, ударной дозы или поддерживающей дозы.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение дополнительно обеспечивает способ лечения воспалительного заболевания, в одном аспекте лечения псориаза или псориатического артрита, включающий введение пациенту анти-IL-23A антитела, где указанный способ включает:

- а. введение начальной дозы указанного анти-IL-23A антитела пациенту; и
- б. введение второй дозы указанного анти-IL-23A антитела пациенту, если пациент больше не поддерживает определенной шкалы PASI, например, PASI 90, PASI 75, PASI 100 или PASI 50.

В одном аспекте, начальная доза и вторая доза представляют собой дозы, описанные в настоящей заявке.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение дополнительно обеспечивает способ лечения воспалительного заболевания, в одном аспекте лечения псориаза или псориатического артрита, включающий введение пациенту анти-IL-23A антитела, где указанный способ включает:

- а. введение начальной дозы указанного анти-IL-23A антитела пациенту;
- б. введение ударной дозы указанного анти-IL-23A антитела пациенту через 1-6 недель, например, 4 недели, после введения указанной начальной дозы; и
- в. введение третьей дозы указанного анти-IL-23A антитела пациенту, если пациент больше не поддерживает определенной шкалы PASI, например, PASI 90, PASI 75, PASI 100 или PASI 50.

В одном аспекте, начальная доза, ударная доза и третья доза представляют собой дозы, описанные в настоящей заявке.

В одном варианте осуществления, в любом из способов, описанных выше, анти-IL-23A антитело представляет собой антитело А, антитело В, антитело С или антитело D.

В одном варианте осуществления, в любом из способов, описанных выше, способ предназначен для лечения бляшечного псориаза, например, хронического бляшечного псориаза.

В одном варианте осуществления, в любом из способов, описанных выше, способ предназначен для лечения умеренного и тяжелого хронического бляшечного псориаза, например, у пациента, который является кандидатом для системной терапии или фототерапии.

В одном варианте осуществления, в любом из способов, описанных выше, способ предназначен для лечения умеренного и тяжелого хронического бляшечного псориаза, например, у пациента, который не отвечает на лечение, или у которого имеются противопоказания, или является нечувствительным к другой системной терапии, включая циклоспорин, метотрексат, псорален или ультрафиолетовый-А свет (PUVA)

В одном варианте осуществления, в любом из способов, описанных выше, способ предназначен для лечения пустулезного псориаза.

В одном варианте осуществления, в любом из способов, описанных выше, способ предназначен для лечения эритродермного псориаза (также известен как псориатическая эритродермия).

В одном варианте осуществления, в любом из способов, описанных выше, способ предназначен для лечения псориатического артрита, например, активного псориатического артрита.

В одном варианте осуществления, анти-IL-23A антитело применяют самостоятельно или в комбинации с одним или несколькими небиологическими DMARD модифицирующее заболевание противоревматическое средство), например, для лечения псориатического артрита, например, активного псориатического артрита, например, для уменьшения признаков и симптомов. В одном варианте осуществления, анти-IL-23A антитело применяют или предназначено для ингибирования прогрессирования структурного повреждения, и/или улучшения физического функционирования.

В одном варианте осуществления, анти-IL-23A антитело применяют самостоятельно или в комбинации с метотрексатом (MTX), например, для лечения псориатического артрита, например, активного псориатического артрита, например, если ответ на предшествующую небиологическую DMARD терапию был несоответствующий. В одном аспекте, анти-IL-23A антитело применяют для уменьшения степени прогрессирования поражения периферического сустава, что измеряют с помощью рентгеновского излучения, и/или для улучшения физического функционирования.

В одном варианте осуществления, в любом из способов, описанных выше, анти-IL-23A антитело вводят путем подкожного введения.

В одном аспекте, в способе согласно настоящему изобретению, 90-180 мг анти-IL-23 антитела вводят пациенту каждые 6-12 недель, например, каждые 8-12 недель, с или без ударной дозы.

В одном варианте осуществления, в любом из способов, описанных выше, пациент представляет собой взрослого пациента.

В одном аспекте, настоящее изобретение обеспечивает анти-IL-23A антитело для применения для лечения заболевания, как описано в настоящей заявке.

В одном аспекте, настоящее изобретение обеспечивает анти-IL-23A антитело для применения для лечения заболевания, например, воспалительного заболевания, например, псориаза, псориатического артрита или аксиального (спинального) спондилоартрита (ax-SpA), включая анкилозирующий спондилит и нерадиографический ax-SpA, путем введения в определенных количествах и/или через определенные интервалы, как описано в настоящей заявке.

В одном аспекте, настоящее изобретение обеспечивает применение анти-IL-23A антитела для приготовления лекарственного средства для лечения заболевания, как описано в настоящей заявке.

В одном аспекте, настоящее изобретение обеспечивает применение анти-IL-23A антитела для приготовления лекарственного средства для лечения заболевания, например, воспалительного заболевания, например, псориаза, псориатического артрита или аксиального (спинального) спондилоартрита (ax-SpA), включая анкилозирующий спондилит и не-радиографический ax-SpA, путем введения в определенных количествах и/или через определенные интервалы, как описано в настоящей заявке.



последовательность, выбранную из группы, включающей любую из SEQ ID NO: 10, 11, 12 и 13 и вариативную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, включающей любую из SEQ ID NO: 14, 15, 16 и 17.

В одном варианте осуществления, анти-IL-23A антитело представляет собой гуманизованное моноклональное антитело, включающее вариативную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11 и вариативную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14.

В одном варианте осуществления, анти-IL-23A антитело представляет собой гуманизованное моноклональное антитело, включающее вариативную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11 и вариативную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15.

В одном варианте осуществления, анти-IL-23A антитело представляет собой гуманизованное моноклональное антитело, включающее вариативную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10 и вариативную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14.

В одном варианте осуществления, анти-IL-23A антитело представляет собой гуманизованное моноклональное антитело, включающее вариативную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10 и вариативную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15.

В одном варианте осуществления, анти-IL-23A антитело включает легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18 или 21 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19 или 20.

В одном варианте осуществления, анти-IL-23A антитело включает легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19.

В одном варианте осуществления, анти-IL-23A антитело включает легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20.

В одном варианте осуществления, анти-IL-23A антитело включает легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19.

В одном варианте осуществления, анти-IL-23A антитело включает легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20.

В одном варианте осуществления, анти-IL-23A антитело представляет собой антитело А, антитело В, антитело С или антитело D.

В одном варианте осуществления, анти-IL-23A антитело представляет собой антитело, как описано в WO2007/005955, WO2007/024846, WO2007/027714, WO2007/076524, WO2008/103432 или WO2012/061448.

#### **Краткое описание фигур**

Фиг. 1: Количество пациентов с >50% уменьшением от исходных данных боли -VAS (%).

Фиг. 2: Достижение PASI 50 в зависимости от времени (наблюдаемое).

Фиг. 3: Достижение PASI 75 в зависимости от времени (наблюдаемое).

Фиг. 4: Достижение PASI 90 в зависимости от времени (наблюдаемое).

Фиг. 5: Достижение PASI 100 в зависимости от времени (наблюдаемое).

Антитело А также обозначается как "BI" на фиг. 2-5.

#### **Подробное описание**

p19 субъединица IL-23 (также обозначается в настоящей заявке как "IL-23A", "IL-23p19" и "p19 субъединица") представляет собой полипептид, состоящий из 189 аминокислот, содержащей лидерную последовательность из 21 ак (Orpmann и др., Immunity 13:715 (2000), SEQ ID NO: 22). Биологическая активность молекулы обнаруживается только тогда, когда она спарена с IL-12p40 субъединицей с образованием IL-23. IL-23 главным образом экспрессируется с помощью активированных дендритных клеток (DC) и фагоцитов. Было обнаружено, что рецептор для IL-23 состоит из IL-12Rβ1 субъединицы IL-12 рецептора, спаренной с единичной субъединицей, называемой IL-23R (Parham и др., J. Immunol. 168:5699 (2002)). Экспрессия рецептора обнаруживается главным образом на Т-клетках памяти и NK-клетках. Таким образом, полагают, что экспрессия пары цитокин:рецептор ограничивается специфической популяцией иммунных клеток. Несмотря на то, что сначала полагали, что IL-12 и IL-23 могут иметь общие многие функции, полученные данные указывают на другую ситуацию. В то время как IL-12 имеет основную роль при образовании Th1 клеток, было обнаружено, что IL-23 критически задействован в получения и поддержание распознанного недавно поднабора Th-клеток, обозначенного Th17 (Kikly и др., Curr. Opin. Immunol. 18:670 (2006), Kastelein и др., Ann. Rev. Immunol. 25:221 (2007)). Эти клетки продуцируют IL-

17A, IL-17F, IL-22 и другие провоспалительные цитокины, такие как IL-6 и TNF- $\alpha$ . Как описано ниже, исследования на животных моделях относительно роли этих Th17 клеток показали их важность в качестве движущей силы хронического воспаления и аутоиммунных процессов.

SEQ ID NO: 22:

```
mlgsravmll lllpwttaqgr avpggsspaw tqcqqlsqkl ctlawsahpl vghmdlreeg
deettndvph iqcgdgdcpq glrdnsqfcl qrihqglify ekllgsdift gepslldpsp
vqqlhasllg lsqllqpegh hwetqqipsl spsqpwqrll lrfkilrslq afvavaarvf
ahgaatlsp
```

В одном аспекте, настоящее изобретение обеспечивает способы лечения заболеваний, связанных с IL-23A. В одном аспекте, настоящее изобретение обеспечивает способы лечения заболевания, например, воспалительного заболевания, в особенности способы, включающие введение анти-IL-23A антитела пациенту в определенных количествах и/или через определенные интервалы. В одном аспекте, способ согласно настоящему изобретению предназначен для лечения псориаза или псориатического артрита. В одном аспекте, способ согласно настоящему изобретению предназначен для лечения анкилозирующего спондилита (AS). В одном аспекте, способ согласно настоящему изобретению предназначен для лечения аксиального (спинального) спондилоартрита (ax-SpA), например, не-радиографического ax-SpA.

В одном аспекте, настоящее изобретение обеспечивает анти-IL-23A антитело для применения для лечения заболевания, например, воспалительного заболевания, например, псориаза, псориатического артрита или аксиального (спинального) спондилоартрита (ax-SpA), включая анкилозирующий спондилит и нерадиографический ax-SpA, путем введения в определенных количествах и/или через определенные интервалы, как описано в настоящей заявке.

В одном аспекте, настоящее изобретение обеспечивает применение анти-IL-23A антитела для приготовления лекарственного средства для лечения заболевания, например, воспалительного заболевания, например, псориаза, псориатического артрита или аксиального (спинального) спондилоартрита (ax-SpA), включая анкилозирующий спондилит и не-радиографический ax-SpA, путем введения в определенных количествах и/или через определенные интервалы, как описано в настоящей заявке.

В одном аспекте, способ согласно настоящему изобретению включает введение пациенту начальной дозы анти-IL-23A антитела с последующим введением одной или нескольких поддерживающих доз анти-IL-23A антитела. Необязательно, ударную дозу анти-IL-23A антитела вводят пациенту между введением начальной дозы и введением первой поддерживающей дозы.

В одном аспекте, в способе согласно настоящему изобретению интервал между введением начальной дозы и первой поддерживающей дозы составляет 4-24 недели, например, 4-16 недель, например, 4-12 недель, например, 4, 6, 8, 12, 16, 20 или 24 недели. В другом аспекте, интервал между введением первой поддерживающей дозы и последующих поддерживающих доз составляет 4-24 недели, например, 4-16 недель, например, 4-12 недель, например, 4, 6, 8, 12, 16, 20 или 24 недели.

В одном аспекте, в способе согласно настоящему изобретению интервал между введением начальной дозы и первой поддерживающей дозы составляет 8-24 недели, например, 8-16 недель, например, 8-12 недель, например, 6-24 недели, например, 6-16 недель, например, 6-12 недель, например, 6, 8, 12, 16, 20 или 24 недели. В другом аспекте, интервал между введением первой поддерживающей дозы и последующих поддерживающих доз составляет 8-24 недели, например, 8-16 недель, например, 8-12 недель, например, 6-24 недели, например, 6-16 недель, например, 6-12 недель, например, 6, 8, 12, 16, 20 или 24 недели.

В одном аспекте, в способе согласно настоящему изобретению, интервал между введением начальной дозы и первой поддерживающей дозы и интервал между введением первой поддерживающей дозы и последующих поддерживающих доз являются одинаковыми, например, 4-24 недели, например, 4-16 недель, например, 4-12 недель, например, 4, 6, 8, 12, 16, 20 или 24 недели.

В одном аспекте, в способе согласно настоящему изобретению, интервал между введением начальной дозы и первой поддерживающей дозы и интервал между введением первой поддерживающей дозы и последующих поддерживающих доз являются одинаковыми, например, 8-24 недели, например, 8-16 недель, например, 8-12 недель, например, 6-24 недели, например, 6-16 недель, например, 6-12 недель, например, 6, 8, 12, 16, 20 или 24 недели.

В одном аспекте, в способе согласно настоящему изобретению, ударную дозу анти-IL-23A антитела вводят пациенту между введением начальной дозы и введением первых поддерживающих доз.

В одном аспекте, ударную дозу вводят пациенту через 1, 2, 3, 4, 5 или 6 недель после введения начальной дозы. В одном аспекте, в способе согласно настоящему изобретению интервал между введением ударной дозы и первой поддерживающей дозы составляет 8-24 недели, например, 8-16 недель, например, 8-12 недель, например, 6-24 недели, например, 6-16 недель, например, 6-12 недель, например, 6, 8, 12, 16, 20 или 24 недели. В другом аспекте, интервал между введением первой поддерживающей дозы и последующих поддерживающих доз составляет 8-24 недели, например, 8-16 недель, например, 8-12 недель, например, 6-24 недели, например, 6-16 недель, например, 6-12 недель, например, 6, 8, 12, 16, 20 или 24

недели.

В одном аспекте, в способе согласно настоящему изобретению, интервал между введением ударной дозы и первой поддерживающей дозы и интервал между введением первой поддерживающей дозы и последующих поддерживающих доз являются одинаковыми, например, 8-24 недели, например, 8-16 недель, например, 8-12 недель, например, 6-24 недели, например, 6-16 недель, например, 6-12 недель, например, 6, 8, 12, 16, 20 или 24 недели.

В одном аспекте, количество анти-IL-23A антитела в начальной дозе и в поддерживающей дозе является одинаковым. В одном аспекте, количество анти-IL-23A антитела в начальной дозе и в ударной дозе является одинаковым. В одном аспекте, количество анти-IL-23A антитела в ударной дозе и в поддерживающей дозе является одинаковым. В одном аспекте, количество анти-IL-23A антитела в начальной дозе, в ударной дозе и в поддерживающей дозе является одинаковым.

В одном аспекте, количество анти-IL-23A антитела в поддерживающих дозах меньше, чем количество анти-IL-23A антитела в начальной дозе и/или ударной дозе. В одном аспекте, количество анти-IL-23A антитела в начальной дозе в два раза больше количества анти-IL-23A антитела в поддерживающей дозе, например, при отсутствии ударной дозы. В одном аспекте, количество анти-IL-23A антитела в начальной дозе и в ударной дозе в два раза больше количества анти-IL-23A антитела в поддерживающей дозе.

В одном аспекте, в способе согласно настоящему изобретению, начальная доза включает 15-300 мг, например, 15-250 мг анти-IL-23A антитела. В другом аспекте, поддерживающие дозы включают 15-300 мг, например, 15-250 мг анти-IL-23A антитела. В другом аспекте, если вводят ударную дозу, то такая ударная доза включает 15-300 мг, например, 15-250 мг анти-IL-23A антитела.

В дальнейшем аспекте, начальная доза, ударная доза или поддерживающая доза в соответствии с настоящим изобретением включает 70-90 мг, 80-100 мг, 90-110 мг, 100-120 мг, 110-130 мг, 120-140 мг, 130-150 мг, 140-160 мг, 150-170 мг, 160-180 мг, 170-190 мг, 180-200 мг, 190-210 мг, 200-220 мг, 210-230 мг, 220-240 мг, 230-250 мг, 240-260 мг, 250-270 мг, 260-280 мг, 270-290 мг или 280-300 мг анти-IL-23A антитела.

В дальнейшем аспекте, начальная доза, ударная доза или поддерживающая доза в соответствии с настоящим изобретением включает 18, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290 или 300 мг анти-IL-23A антитела. В дальнейшем аспекте, начальная доза, ударная доза или поддерживающая доза в соответствии с настоящим изобретением включает 75 мг анти-IL-23A антитела.

В дальнейшем аспекте, настоящее изобретение обеспечивает способ лечения воспалительного заболевания, где указанный способ включает введение пациенту 15-250 мг анти-IL-23A антитела. В одном аспекте, 70-90 мг, 80-100 мг, 90-110 мг, 100-120 мг, 110-130 мг, 120-140 мг, 130-150 мг, 140-160 мг, 150-170 мг, 160-180 мг, 170-190 мг, 180-200 мг, 190-210 мг, 200-220 мг, 210-230 мг, 220-240 мг, 230-250 мг, 240-260 мг, 250-270 мг, 260-280 мг, 270-290 мг или 280-300 мг анти-IL-23A антитела вводят пациенту. В одном аспекте, 18, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290 или 300 мг анти-IL-23A антитела вводят пациенту. В одном аспекте, 75 мг анти-IL-23A антитела вводят пациенту. В одном аспекте, заболевание представляет собой псориаз или псориатический артрит. В одном аспекте, заболевание представляет собой аксиальный (спинальный) спондилоартрит (ax-SpA), включая анкилозирующий спондилит и не-радиографический ax-SpA.

В одном аспекте, в способе согласно настоящему изобретению, 90-180 мг анти-IL-23 антитела вводят пациенту каждые 6-12 недель, например, каждые 8-12 недель, с или без ударной дозы.

Репрезентативные примеры доз и режимов дозирования в соответствии с настоящим изобретением представлены в табл. А.

Таблица А  
Дозы и режимы дозирования

Начальная доза (мг)	Ударная доза (мг, через 4 недели после начальной дозы)	Поддерживающая доза (мг)	Частота поддерживающих доз	Альтернативная частота поддерживающих доз
90	х	90	Каждые 12 недель	Каждые 6, 8, 16, 20 или 24 недели
90	90	90	Каждые 12 недель	Каждые 6, 8, 16, 20 или 24 недели
180	х	180	Каждые 12 недель	Каждые 6, 8, 16, 20 или 24 недели
180	180	180	Каждые 12 недель	Каждые 6, 8, 16, 20 или 24 недели
150	х	150	Каждые 12 недель	Каждые 6, 8, 16, 20 или 24 недели
150	150	150	Каждые 12 недель	Каждые 6, 8, 16, 20 или 24 недели
140	х	140	Каждые 12 недель	Каждые 6, 8, 16, 20 или 24 недели
140	140	140	Каждые 12 недель	Каждые 6, 8, 16, 20 или 24 недели
130	х	130	Каждые 12 недель	Каждые 6, 8, 16, 20 или 24 недели
130	130	130	Каждые 12 недель	Каждые 6, 8, 16, 20 или 24 недели
120	х	120	Каждые 12 недель	Каждые 6, 8, 16, 20 или 24 недели
120	120	120	Каждые 12 недель	Каждые 6, 8, 16, 20 или 24 недели
110	х	110	Каждые 12 недель	Каждые 6, 8, 16, 20 или 24 недели
110	110	110	Каждые 12 недель	Каждые 6, 8, 16, 20 или 24 недели
100	х	100	Каждые 12 недель	Каждые 6, 8, 16, 20 или 24 недели
100	100	100	Каждые 12 недель	Каждые 6, 8, 16, 20 или 24 недели
160	х	160	Каждые 12 недель	Каждые 6, 8, 16, 20 или 24 недели
160	160	160	Каждые 12 недель	Каждые 6, 8, 16, 20 или 24 недели
170	х	170	Каждые 12 недель	Каждые 6, 8, 16, 20 или 24 недели
170	170	170	Каждые 12 недель	Каждые 6, 8, 16, 20 или 24 недели
190	х	190	Каждые 12 недель	Каждые 6, 8, 16, 20 или 24 недели
190	190	190	Каждые 12 недель	Каждые 6, 8, 16, 20 или 24 недели
200	х	200	Каждые 12 недель	Каждые 6, 8, 16, 20 или 24 недели
200	200	200	Каждые 12 недель	Каждые 6, 8, 16, 20 или 24 недели
210	210	210	Каждые 12 недель	Каждые 6, 8, 16, 20 или 24 недели
220	220	220	Каждые 12 недель	Каждые 6, 8, 16, 20 или 24 недели
230	230	230	Каждые 12 недель	Каждые 6, 8, 16, 20 или 24 недели
240	240	240	Каждые 12 недель	Каждые 6, 8, 16, 20 или 24 недели
250	250	250	Каждые 12 недель	Каждые 6, 8, 16, 20 или 24 недели
260	260	260	Каждые 12 недель	Каждые 6, 8, 16, 20 или 24 недели
270	270	270	Каждые 12 недель	Каждые 6, 8, 16, 20 или 24 недели
280	280	280	Каждые 12 недель	Каждые 6, 8, 16, 20 или 24 недели
290	290	290	Каждые 12 недель	Каждые 6, 8, 16, 20 или 24 недели
300	300	300	Каждые 12 недель	Каждые 6, 8, 16, 20 или 24 недели



доза и поддерживающие дозы включают 150 мг анти-IL-23А антитела.

Например, в контексте настоящего изобретения, если ударную дозу вводят пациенту, и с частотой введения поддерживающих доз 6 недель, то начальную дозу вводят пациенту в неделю 0, с последующим дополнительным введением в неделю 4 (ударная доза), затем в неделю 10 (первая поддерживающая доза), в неделю 16 (вторая поддерживающая доза) и так далее, с интервалом дозирования 6 недель. В одном аспекте, начальная доза, ударная доза и поддерживающие дозы включают 150 мг анти-IL-23А антитела.

Например, в контексте настоящего изобретения, если частота введения поддерживающих доз составляет 4 недели, то начальную дозу вводят пациенту в неделю 0, с последующим дополнительным введением в неделю 4 (первая поддерживающая доза), затем в неделю 8 (вторая поддерживающая доза), в неделю 12 (третья поддерживающая доза) и так далее, с интервалом дозирования 4 недели. В одном аспекте, начальная доза и поддерживающие дозы включают 150 мг анти-IL-23А антитела.

В дальнейшем аспекте, в способе в соответствии с настоящим изобретением, начальную дозу анти-IL-23 антитела вводят пациенту. Вторую дозу анти-IL-23 антитела не вводят пациенту до тех пор, пока поддерживается терапевтический эффект начальной дозы, например, что оценивается с помощью PASI шкалы, например, PASI 90, PASI 75, PASI 100 или PASI 50, но вторую дозу вводят пациенту, если тяжесть заболевания повышается выше определенного уровня, например, если пациент больше не поддерживает определенной шкалы PASI, например, PASI 90, PASI 75, PASI 100 или PASI 50. Начальная доза и вторая доза анти-IL-23 антитела представляют собой, например, дозы, как описано в настоящей заявке. В одном аспекте, за пациентом наблюдают после введения начальной дозы, например, с помощью оценки PASI шкалы пациента. В одном аспекте, третью дозу анти-IL-23 антитела вводят пациенту, если пациент больше не поддерживает определенной шкалы PASI, например, PASI 90, PASI 75, PASI 100 или PASI 50, после введения второй дозы. Третья доза анти-IL-23 антитела представляет собой например, дозу, как описано в настоящей заявке, например, такую же дозу, как и вторая доза. В одном аспекте, за пациентом наблюдают после введения второй дозы, например, с помощью оценки PASI шкалы пациента. В дальнейшем аспекте, по меньшей мере одну дополнительную дозу вводят пациенту таким же образом.

В дальнейшем аспекте, в способе в соответствии с настоящим изобретением, ударную дозу анти-IL-23 антитела вводят пациенту после введения начальной дозы, например, после периода времени, как описано в настоящей заявке. Третью дозу анти-IL-23 антитела не вводят пациенту до тех пор, пока поддерживается терапевтический эффект начальной дозы, например, что оценивается с помощью PASI шкалы, например, PASI 90, PASI 75, PASI 100 или PASI 50, но третью дозу вводят пациенту, если тяжесть заболевания повышается выше определенного уровня, например, если пациент больше не поддерживает определенной шкалы PASI, например, PASI 90, PASI 75, PASI 100 или PASI 50. В одном аспекте, ударная доза анти-IL-23 антитела представляет собой дозу, как описано в настоящей заявке. В одном аспекте, четвертую дозу анти-IL-23 антитела вводят пациенту, если пациент больше не поддерживает определенной шкалы PASI, например, PASI 90, PASI 75, PASI 100 или PASI 50, после введения третьей дозы. Четвертая доза анти-IL-23 антитела представляет собой например, дозу, как описано в настоящей заявке, например, такую же дозу, как и третья доза. В одном аспекте, за пациентом наблюдают после введения третьей дозы, например, с помощью оценки PASI шкалы пациента. В дальнейшем аспекте, по меньшей мере одну дополнительную дозу вводят пациенту таким же образом.

Следовательно, в одном варианте осуществления, настоящее изобретение дополнительно обеспечивает способ лечения воспалительного заболевания, в одном аспекте лечения псориаза или псориатического артрита, включающий введение пациенту анти-IL-23А антитела, где указанный способ включает:

- а. введение начальной дозы указанного анти-IL-23А антитела пациенту; и
- б. введение второй дозы указанного анти-IL-23А антитела пациенту, если пациент больше не поддерживает PASI 90, PASI 75, PASI 100 или PASI 50.

В одном аспекте, количество анти-IL-23А антитела во второй и последующих дозах меньше, чем количество анти-IL-23А антитела в начальной дозе. В одном аспекте, количество анти-IL-23А антитела в начальной дозе в два раза больше количества анти-IL-23А антитела во второй и последующих дозах.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение дополнительно обеспечивает способ лечения воспалительного заболевания, в одном аспекте лечения псориаза или псориатического артрита, включающий введение пациенту анти-IL-23А антитела, где указанный способ включает:

- а. введение начальной дозы указанного анти-IL-23А антитела пациенту;
- б. введение ударной дозы указанного анти-IL-23А антитела пациенту через 1-6 недель, например, 4 недели, после введения указанной начальной дозы; и
- в. введение третьей дозы указанного анти-IL-23А антитела пациенту, если пациент больше не поддерживает PASI 90, PASI 75, PASI 100 или PASI 50.

В одном аспекте, количество анти-IL-23А антитела в третьей и последующих дозах меньше, чем количество анти-IL-23А антитела в начальной дозе и/или ударной дозе. В одном аспекте, количество анти-IL-23А антитела в начальной дозе в два раза больше количества анти-IL-23А антитела в третьей и последующих дозах. В одном аспекте, количество анти-IL-23А антитела в начальной дозе и в ударной дозе в два раза больше количества анти-IL-23А антитела в третьей и последующих дозах.

В одном варианте осуществления, анти-IL-23A антитело в любом из способов, описанных выше, представляет собой антитело, раскрытое в настоящей заявке.

В одном аспекте, в любом из способов, описанных выше, пациенту вводят фармацевтическую композицию, содержащую анти-IL-23A антитело. В одном аспекте, пациенту вводят препарат 2, описанный в примере 4, содержащий анти-IL-23A антитело, например, антитело А, антитело В, антитело С или антитело D. В одном аспекте, пациенту вводят препарат 3, описанный в примере 4, содержащий анти-IL-23A антитело, например, антитело А, антитело В, антитело С или антитело D.

В одном аспекте, анти-IL-23A антитело представляет собой гуманизованное антитело. В одном аспекте, анти-IL-23A антитело представляет собой моноклональное антитело. В одном аспекте, анти-IL-23A антитело представляет собой полноразмерное антитело. В одном аспекте, анти-IL-23A антитело представляет собой гуманизованное моноклональное антитело, например, полноразмерное гуманизованное моноклональное антитело.

Антитело, описанное в настоящей заявке, распознает специфический "IL-23A антиген эпитоп" или "IL-23A эпитоп". Как используется в настоящей заявке, эти термины относятся к молекуле (например, пептиду) или фрагменту молекулы, способной (му) иммунологически реагировать с анти-IL-23A антителом и, например, включает IL-23A антигенную детерминанту, распознающую любое из антител, имеющих комбинацию последовательность легкая цепь/тяжелая цепь SEQ ID NO: 11/14, 11/15, 10/14 или 10/15.

Обобщенная структура антитела или иммуноглобулина хорошо известна квалифицированным специалистам в данной области техники. Эти молекулы представляют собой гетеротетрамерные гликопротеины, типично с молекулярной массой 150 кДа, состоящие из двух идентичных легких (L) цепей и двух идентичных тяжелых (H) цепей и типично обозначаются как полноразмерные антитела. Каждая легкая цепь ковалентно связана с тяжелой цепью с помощью одной дисульфидной связи с образованием гетеродимера, и гетеротетрамерная молекула образуется посредством ковалентной дисульфидной связи между двумя идентичными тяжелыми цепями гетеродимеров. Несмотря на то, что легкие и тяжелые цепи связаны между собой одной дисульфидной связью, количество дисульфидных связей между двумя тяжелыми цепями изменяется в зависимости от типа иммуноглобулина. Каждая тяжелая и легкая цепь также регулярно разделяется внутрицепочечными дисульфидными мостиками. Каждая тяжелая цепь имеет на аминоконце варибельный домен ( $V_H$ ), с последующими тремя или четырьмя константными доменами ( $C_{H1}$ ,  $C_{H2}$ ,  $C_{H3}$ , и  $C_{H4}$ ), а также шарнирную область между  $C_{H1}$  и  $C_{H2}$ . Каждая легкая цепь имеет два домена, аминоконцевой варибельный домен ( $V_L$ ) и карбокси-концевой константный домен ( $C_L$ ).  $V_L$  домен связан нековалентно с  $V_H$  доменом, в то время как  $C_L$  домен обычно ковалентно связан с  $C_{H1}$  доменом с помощью дисульфидной связи. Полагают, что предпочтительные аминокислотные остатки образуют поверхность контакте между варибельными доменами легкой и тяжелой цепи (Chothia и др., 1985, J. Mol. Biol. 186:651-663). Варибельные домены в настоящем изобретении также обозначаются как варибельный участки.

Определенные домены в пределах варибельных доменов в значительной степени отличаются между различными антителами, то есть являются "гиперварибельными." Эти гиперварибельные домены содержат остатки, которые непосредственно вовлечены в связывание и специфичность каждого конкретного антитела для его специфической антигенной детерминанты. Гиперварибельность, в варибельных доменах как в легкой цепи, так и в тяжелой цепи, сконцентрирована в трех сегментах, известных как участки, определяющие комплементарность (CDR) или гиперварибельные петли (HVL). CDR определяются путем сравнения последовательностей по Кабату и др., 1991, в: Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5<sup>th</sup> Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., в то время как HVL (также в настоящей заявке обозначаются как CDR) структурно определяются в соответствии с трехмерной структурной варибельного домена, как описано Chothia и Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196: 901-917. Эти два метода приводят к незначительно отличающейся идентификации CDR. Как определено по Кабату, CDR-L1 расположен приблизительно на остатках 24-34, CDR-L2, приблизительно на остатках 50-56, и CDR-L3, приблизительно на остатках 89-97 в варибельном домене легкой цепи; CDR-H1 расположен приблизительно на остатках 31-35, CDR-H2 приблизительно на остатках 50-65, и CDR-H3 приблизительно на остатках 95-102 в варибельном домене тяжелой цепи.

Точное количество остатков, которые охватывает конкретный CDR, будет значительно зависеть от последовательности и размера CDR. Квалифицированные специалисты в данной области техники могут с помощью общепринятых методов определять, какой остаток содержит конкретный CDR данной аминокислотной последовательности варибельного участка антитела. Следовательно, CDR1, CDR2, CDR3 тяжелых и легких цепей определяют уникальные и функциональные свойства, специфические для данного антитела.

Три CDR в пределах каждой из тяжелых и легких цепей разделяются каркасными областями (FR), которые содержат последовательности, обладающие меньшей варибельностью. От аминоконца до карбоксиконца варибельных доменов тяжелой и легкой цепи, FR и CDR расположены в таком порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, и FR4. Главным образом  $\beta$ -складчатая конфигурация FR приводит CDR в пределах каждой из цепей в непосредственную близость друг с другом, а также с CDR из другой

цепи. Полученная конформация вносит вклад в антиген-связывающий сайт (см. Kabat и др., 1991, NIH Publ. No. 91-3242, том I, сс. 647-669), хотя не все CDR остатки обязательно непосредственно вовлечены в связывание антигена.

FR остатки и Ig константные домены непосредственно не вовлечены в связывание антигена, но способствуют связыванию антигена и/или опосредуют эффекторные функции антитела. Полагают, что некоторые FR остатки имеют существенное влияние на связывание антигена по меньшей мере тремя путями: путем нековалентного связывания непосредственно с эпитопом, путем взаимодействия с одним или несколькими CDR остатками, и путем влияния на область контакта между тяжелой и легкой цепями. Константные домены непосредственно не вовлечены в связывание антигена, но опосредуют различные эффекторные функции Ig, такие как участие антитела в антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC), комплементзависимой цитотоксичности (CDC) и антителозависимом клеточном фагоцитозе (ADCP).

Легкие цепи иммуноглобулинов позвоночные принадлежат к одному из двух четко отличающихся классов, каппа ( $\kappa$ ) и лямбда ( $\lambda$ ), на основании аминокислотной последовательности константного домена. Путем сравнения, тяжелые цепи иммуноглобулинов млекопитающих принадлежат к одному из пяти основных классов, в соответствии с последовательностью константных доменов: IgA, IgD, IgE, IgG, и IgM. IgG и IgA дополнительно подразделяются на подклассы (изотипы), например, IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub>, IgG<sub>4</sub>, IgA<sub>1</sub>, и IgA<sub>2</sub>. Константные домены тяжелой цепи, которые соответствуют различным классам иммуноглобулинов, обозначаются  $\alpha$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\gamma$ , и  $\mu$ , соответственно. Структура субъединиц и трехмерные конфигурации классов нативных иммуноглобулинов хорошо известны.

Термины, "антитело", "анти-IL-23A антитело", "анти-IL-23p19 антитело", "гуманизированное анти-IL-23A антитело", "гуманизированное анти-IL-23p19 антитело", "эпитоп гуманизированного анти-IL-23A антитела", эпитоп гуманизированного анти-IL-2319 антитела", "вариант эпитопа гуманизированного анти-IL-23A антитела" и "вариант эпитопа гуманизированного анти-IL-23p19 антитела" специфически охватывают моноклональные антитела (включая полноразмерные моноклональные антитела), поликлональные антитела, и фрагменты антител, такие как переменные домены и другие части антител, которые проявляют желательную биологическую активность, например, IL-23A связывание. Термин "моноклональное антитело" (mAb) относится к антителу, которое чрезвычайно специфически, направлено против одной антигенной детерминанты, "эпитопа". Таким образом, модификатор "моноклонального" является индикаторами нацеливания антител на идентичный эпитоп и не должны рассматриваться как требующие продукции антитела каким-либо конкретным способом. Подразумевается, что моноклональные антитела могут быть получены с помощью любых техник или методик, известных в данной области техники; включая, например, метод гибридом (Kohler и др., 1975, Nature 256:495), или методы рекомбинантных ДНК, известные в данной области техники (см., например, патент США №4,816,567), или способы выделения моноклональных рекомбинантно полученных, используя фаговые библиотеки антител, с помощью технологий, описанных в Clackson и др., 1991, Nature 352: 624-628, и Marks и др., 1991, J. Mol. Biol. 222: 581-597.

Термин "мономер" относится к гомогенной форме антитела. Например, для полноразмерного антитела, мономер обозначает мономерное антитело, имеющее две идентичные тяжелые цепи и две идентичные легкие цепи.

Химерные антитела состоят из переменных областей тяжелых и легких цепей антитела из одного вида (например, млекопитающего, отличающегося от человека, такого как мышь) и константных областей тяжелой и легкой цепи других видов (например, человека) антитела и может быть получено путем связывания последовательностей ДНК, кодирующих переменные области антитела из первого вида (например, мыши) с последовательностями ДНК для константных областей антитела со второго вида (например, человека) и трансформации хозяина с помощью экспрессионного вектора, содержащего связанные последовательности, что предоставляет возможность продуцировать химерное антитело. Альтернативно, химерное антитело также может представлять собой антитело, в котором один или несколько участков или доменов тяжелой и/или легкой цепи являются идентичными с, гомологичными к, или вариантом соответствующей последовательности в моноклональном антителе из иммуноглобулина другого класса или изотипа, или из консесусной последовательности или последовательности зародышевой линии. Химерное антитело может включать фрагменты таких антител, при условии, что фрагменты антител проявляют желательную биологическую активность его исходного антитела, например, связывание с тем же самым эпитопом (см., например, патент США 4,816,567; и Morrison и др., 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81: 6851-6855).

Термины, "фрагмент антитела", "фрагмент анти-IL-23A антитела", "фрагмент эпитопа анти-IL-23A антитела", "фрагмент гуманизированного анти-IL-23A антитела", "фрагмент эпитопа гуманизированного анти-IL-23A антитела", "фрагмент варианта эпитопа гуманизированного анти-IL-23A антитела" относится к части полноразмерного анти-IL-23A антитела, в которой сохраняется переменный участок или функциональная способность, например, специфическое связывание эпитопа IL-23A. Примеры фрагментов антитела включают, но не ограничиваясь только ими, Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fd, Fv, scFv и scFv-Fc фраг-

мент.

Полноразмерные антитела можно обрабатывать с помощью ферментов, таких как папаин или пепсин для получения пригодных фрагментов антител. Расщепление папаином используют для получения двух идентичных антигенсвязывающих фрагментов антител, называемых "Fab" фрагментами, каждый из которых с единичным антигенсвязывающим сайтом, и оставшийся "Fc" фрагмент. Fab фрагмент также содержит константный домен легкой цепи и  $C_{H1}$  домен тяжелой цепи. Обработка пепсином приводит к получению  $F(ab')_2$  фрагмента, который имеет два антигенсвязывающих сайта и все еще способен перекрестно связывать антиген.

Fab' фрагменты отличаются от Fab фрагментов присутствием дополнительных остатков, включая один или несколько цистеинов из шарнирной области антитела на С-конце  $C_{H1}$  домена.  $F(ab')_2$  фрагменты антител представляют собой пары Fab' фрагментов, связанные цистеиновыми остатками в шарнирной области. Также известны другие химические соединения фрагментов антител.

"Fv" фрагмент содержит полный распознающий антиген и связывающий сайт, состоящий из димера переменного домена одной тяжелой и одной легкой цепи в тесной, нековалентной ассоциации. В этой конфигурации, три CDR каждого переменного домена взаимодействуют, определяя антигенсвязывающий сайт на поверхности  $V_H$ - $V_L$  димера. Все вместе, шесть CDR придают антигенсвязывающую специфичность антителу.

"Одноцепочечный Fv" или "scFv" фрагмент антитела представляет собой одноцепочечный Fv вариант, содержащий вариант, содержащий  $V_H$  и  $V_L$  домены антитела, где домены присутствуют в одной полипептидной цепи. Одноцепочечный Fv способен распознавать и связывать антиген. scFv полипептид может необязательно также содержать полипептидный линкер, расположенный между  $V_H$  и  $V_L$  доменами для облегчения образования желательной трехмерной структуры для связывания антигена с помощью scFv (см., например, Pluckthun, 1994, В The Pharmacology of monoclonal Antibodies, том 113, Rosenberg и Moore ред., Springer-Verlag, New York, сс. 269-315).

"Гуманизованное антитело" или "фрагмент гуманизованного антитела" является специфическим типом химерного антитела, которое включает вариант аминокислотной последовательности иммуноглобулина, или ее фрагмент, который способен связывать заранее определенный антиген и который включает один или несколько FR, имеющих по существу аминокислотную последовательность иммуноглобулина человека и одну или несколько CDR, имеющих по существу аминокислотную последовательность нечеловеческого иммуноглобулина. Эта нечеловеческая аминокислотная последовательность, часто обозначаемая как "импортированная" последовательность, типично заимствует от "импортированного" домена антитела, в особенности переменного домена. В целом, гуманизованное антитело включает по меньшей мере CDR или HVL нечеловеческого антитела, инсертированного между FR переменных доменов тяжелой или легкой цепи человека. Настоящее изобретение описывает специфические гуманизованные анти-IL-23A антитела, которые содержат CDR, имеющие происхождения из мышинных моноклональных антител или гуманизованные CDR, представленные в таблицах 1 и 2, инсертированные между FR переменных доменов последовательности зародышевой линии тяжелой и легкой цепи человека. Подразумевается, что определенные мышинные FR остатки могут быть важными для функционирования гуманизованного антитела и, следовательно, определенные остатки переменных доменов последовательности зародышевой линии тяжелой и легкой цепи модифицированы для того, чтобы быть такими же, как и соответствующая мышинная последовательность.

В другом аспекте, гуманизованное анти-IL-23A антитело включает по существу все из по меньшей мере одного, и типично двух, переменных доменов (таких как, например, содержащихся в Fab, Fab',  $F(ab')_2$ , Fabc, и Fv фрагментах) в которых все, или по существу все, из CDR, соответствуют таковым нечеловеческого иммуноглобулина, и специфически в настоящей заявке, все из CDR представляют собой мышинные или гуманизованные последовательности, как подробно описано в таблицах 1 и 2 в настоящей заявке ниже, и все, или по существу все, из FR представляют собой таковые консенсусной последовательности или последовательности зародышевой линии иммуноглобулина человека. В другом аспекте, гуманизованное анти-IL-23A антитело также включает по меньшей мере часть Fc иммуноглобулина, типично такие иммуноглобулина человека. Как правило, антитело будет содержать как легкую цепь, так и переменный домен тяжелой цепи. Антитело также может включать один или несколько  $C_{H1}$  петель,  $C_{H2}$ ,  $C_{H3}$ , и/или  $C_{H4}$  участков тяжелой цепи, если это является подходящим.

Гуманизованное анти-IL-23A антитело может быть выбрано из любого класса иммуноглобулинов, включая IgM, IgG, IgD, IgA и IgE, и любого изотипа, включая IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub>, IgG<sub>4</sub>, IgA<sub>1</sub> и IgA<sub>2</sub>. Например, константный домен может представлять собой фиксирующий комплемент константный домен, если является желательным, чтобы гуманизованное антитело проявляло цитотоксическую активность, и изотип типично представляет собой IgG<sub>1</sub>. Если такая цитотоксическая активность не является желательной, то константный домен может другого изотипа, например, IgG<sub>2</sub>. Альтернативное гуманизованное анти-IL-23A антитело может содержать последовательности из более чем одного класса или изотипа иммуноглобулинов, и выбор предпочтительных константных доменов для оптимизации желательных эффекторных функций является в компетенции квалифицированного специалиста в данной области техники. В специфических вариантах осуществления, настоящее изобретение обеспечивает антитела, кото-

рые представляют собой IgG<sub>1</sub> антитела и более предпочтительно, представляют собой IgG<sub>1</sub> антитела, в которых выключены эффекторные функции.

FR и CDR, или HVL, гуманизованного анти-IL-23A антитела не обязательно должны соответствовать точно исходным последовательностям. Например, один или несколько остатков в импортируемом CDR, или HVL, или консенсусная или эмбриональная FR последовательность могут быть изменены (например, мутагенизированы) путем замещения, инсерции или делеции таким образом, что полученные аминокислотные остатки уже больше не идентичны исходному остатку в соответствующем положении в любой исходной последовательности, но, тем не менее, антитело сохраняет функцию связывать IL-23A. Таким изменения обычно не являются обширными и будут консервативными изменениями. Обычно, по меньшей мере 75% остатков гуманизованного антитела будет соответствовать таким остаткам исходных консенсусных или эмбриональных FR и импортированных CDR последовательностей, чаще по меньшей мере 90%, и наиболее часто больше чем 95%, или больше чем 98% или больше чем 99%.

Остатки иммуноглобулина, которые имеют отношение к области взаимодействия переменными областями тяжелой и легкой цепей ("V<sub>L</sub>-V<sub>H</sub> область контакта") представляют собой те остатки, которые имеют отношение к пространственной близости или ориентации двух цепей по отношению друг к другу. Определенные остатки, которые могут быть вовлечены во внутрицепочечные взаимодействия, включают V<sub>L</sub> остатки 34, 36, 38, 44, 46, 87, 89, 91, 96, и 98 и V<sub>H</sub> остатки 35, 37, 39, 45, 47, 91, 93, 95, 100, и 103 (используя систему нумерации, предложенную Кабат и др., Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1987)). В патенте США № 6,407,213 также обсуждается, что такие остатки, как V<sub>L</sub> остатки 43 и 85, и V<sub>H</sub> остатки 43 и 60, также могут быть вовлечены в это взаимодействие. Несмотря на то, что эти остатки указаны только для IgG человека, они применимы для других видов. Важные остатки антитела, которые обосновано предполагают задействие во внутрицепочечные взаимодействия, выбирают для замещения в консенсусной последовательности.

Термины "консенсусная последовательность" и "консенсусное антитело" относятся к аминокислотной последовательности, которая включает наиболее часто встречающийся аминокислотный остаток в каждой локализации во всех иммуноглобулинах любого конкретного класса, изоформа, или субъединичной структуры, например, переменного домена иммуноглобулина человека. Консенсусная последовательность может основываться на иммуноглобулинах конкретных видов или многих видов. "Консенсусная" последовательность, структура, или антитело охватывает консенсусную последовательность человека, как описано в определенных вариантах осуществления изобретения, и относится к аминокислотной последовательности, которая включает наиболее часто встречающиеся аминокислотные остатки в каждой локализации во всех иммуноглобулинах человека любого конкретного класса, изоформа, или субъединичной структуры. Таким образом, консенсусная последовательность содержит аминокислотную последовательность, имеющую в каждом положении аминокислоту, которая присутствует в одном или нескольких известных иммуноглобулинах, но которая может не точно копироваться в целой аминокислотной последовательности любого единичного иммуноглобулина. Консенсусную последовательность переменного участка не получают из любого продуцируемого в природе антитела или иммуноглобулина. Kabat и др., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., и их вариантов. Консенсусные последовательности FR тяжелой и легкой цепи, и их варианты, обеспечивают пригодные последовательности для получения гуманизованных анти-IL-23p19 антител. См., например, патенты США №№ 6,037,454 и 6,054,297.

Последовательности зародышевой линии человека были обнаружены в природных условиях в человеческой популяции. Комбинация таких генов зародышевых линий создает разнообразие антител. Последовательности зародышевых линий антител для легкой цепи антитела происходят из консервативных каппа или лямбда v-генов и j-генов зародышевых линий человека. Аналогичным образом, последовательности тяжелой цепи происходят из зародышевых линий v-, d- и j-генов (LeFranc, M-P, и LeFranc, G, "The Immunoglobulin Facts Book" Academic Press, 2001).

Как используется в настоящей заявке, "вариант", "анти-IL-23A вариант", "гуманизованный вариант анти-IL-23A", или "вариант гуманизованного анти-IL-23A" каждый относится к гуманизованному анти-IL-23A антителу, имеющему по меньшей мере переменную мышиную CDR легкой цепи из любой из последовательностей, как показано в табл. 1, или мышиную CDR последовательность тяжелой цепи, имеющую происхождение из мышинного моноклонального антитела, как показано в табл. 2. Варианты включают такие варианты, которые имеют одно или несколько аминокислотных изменений в одном или обоих переменных доменах легкой цепи или тяжелой цепи, при условии, что аминокислотные изменения не должны оказывать существенного влияния на связывание антитела с IL-23A. Примерные антитела, продуцируемые в настоящей заявке, включают те антитела, которые обозначены как антитело A, антитело B, антитело C и антитело D, и их различные легкие цепи и тяжелые цепи представлены в SEQ ID Nos: 18 и 21, и SEQ ID Nos: 19 и 20, соответственно.

"Выделенное" антитело представляет собой антитело, которое было идентифицировано и выделено и/или отделено от компонентов его природного окружения. Загрязняющие компоненты природного окружения антитела представляют собой те материалы, которые могут препятствовать диагностическим или терапевтическим применениям антитела, и могут представлять собой ферменты, гормоны, или дру-

гие белковоподобные или небелковоподобные растворенные вещества. В одном аспекте, антитело будет очищено на по меньшей мере больше, чем 95% выделения по весу антитела.

Выделенное антитело включает антитело *in situ* в пределах рекомбинантных клеток, которые его продуцируют, поскольку по меньшей мере один компонент природного окружения антитела не будет присутствовать. Тем не менее, обычно, выделенное антитело будет приготовлено с помощью по меньшей мере одной стадии очистки, при которой рекомбинантный клеточный материал удаляют.

Термин "производительность антитела" относится к факторам, которые способствуют распознаванию антиген антителом или эффективности антитела *in vivo*. Изменения аминокислотной последовательности антитела могут оказывать влияния на свойства антитела, такие как складчатость, и могут влиять физические факторы, такие как исходная скорость связывания антитела с антигеном ( $k_a$ ), константа диссоциации антитела от антигена ( $k_d$ ), константа аффинности антитела для антигена ( $K_d$ ), конформация антитела, стабильность белка, и время полужизни антитела.

Термин "меченный эпитоп", если используется в настоящей заявке, относится к анти-IL-23A антителу, слитому с "эпитопной меткой". "Эпитопная метка" представляет собой полипептид, имеющий достаточное количество аминокислот для обеспечения эпитопа для продукции антитела, в то же время создано таким образом, что не препятствует желательной активности анти-IL-23A антитела. Эпитопная метка обычно является достаточно уникальной таким образом, что антитело, сконструированное против эпитопной метки, по существу перекрестно не реагирует с другими эпитопами. Подходящие полипептиды для метки обычно содержат по меньшей мере 6 аминокислотных остатков и, как правило, содержат приблизительно 8-50 аминокислотных остатков, или приблизительно 9-30 остатков. Примеры эпитопных меток и антител, которые связывают эпитоп, включают flu HA меченный полипептид и его антитело 12CA5 (Field и др., 1988 Mol. Cell. Biol. 8: 2159-2165; c-myc tag и 8F9, 3C7, 6E10, G4, B7 и 9E10 антитела к нему (Evan и др., 1985, Mol. Cell. Biol. 5(12):3610-3616; и метку гликопротеина D (gD) вируса простого герпеса и его антитело (Paborsky и др., 1990, Protein Engineering 3(6): 547-553). В определенных вариантах осуществления, эпитопная метка представляет собой "эпитоп связывания рецептора реутилизации". Как используется в настоящей заявке, термин "эпитоп связывания рецептора реутилизации" относится к эпитопу Fc участка IgG молекулы (такому как IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub>, или IgG<sub>4</sub>), который отвечает за повышенные времени полужизни в сыворотке крови IgG молекулы *in vivo*.

Для диагностического, а также для терапевтического мониторинга, антитела согласно изобретению могут быть конъюгированы с меткой, либо с одной меткой или меткой и дополнительным вторым агентом (пролекарством, химиотерапевтическим агентом и другими). Метка, которая отличается от других вторых агентов, относится к агенту, который представляет собой обнаруживаемое соединение или композицию и она может конъюгировать непосредственно или опосредованно с антителом согласно настоящему изобретению. Метка сама может быть обнаруживаемой (например, радиоизотопные метки или флуоресцентные метки) или, в случае ферментативной метки, может катализировать химическое изменение субстратного соединения или композиция, которая является обнаруживаемой. Меченное анти-IL-23A антитело может быть приготовлено и использовать для различных показаний, включая диагностики *in vitro* и *in vivo*.

В различных аспектах настоящего изобретения один или несколько домены антител рекомбинантно экспрессируются. Такая рекомбинантная экспрессия может использовать одну или несколько контрольных последовательностей, то есть полинуклеотидных последовательностей, необходимых для экспрессии функционально связанной кодирующей последовательности в предпочтительном организме-хозяине. Контролирующие последовательности, подходящие для применения в прокариотических клетках, включают, например, промотор, оператор, и последовательности связывания сайта рибосомы. Эукариотические контролирующие последовательности включают, но не ограничиваясь только ими, промоторы, сигналы полиаденилирования и энхансеры. Эти контролирующие последовательности можно использовать для экспрессии и продукции анти-IL-23A антител в прокариотических и эукариотических клетках-хозяевах.

Нуклеотидная последовательность "функционально связана", если она помещена в функциональную зависимость с другой нуклеотидной последовательностью. Например, нуклеотидная предпоследовательность или секреторная лидерная последовательность функционально связана с нуклеиновой кислотой, кодирующей полипептид, если он экспрессируется в виде белка-предшественника, который принимает участие в секреции полипептида; промотор или энхансер функционально связан с кодирующей последовательностью, если он оказывает влияние на транскрипцию последовательности; или участок связывания рибосомы функционально связана с кодирующей последовательностью, если он расположен таким образом, что он облегчает трансляцию. В целом, "функционально связана" обозначает, что последовательности ДНК связаны непрерывно, и, в случае секреторной лидерной последовательности, непрерывно и в рамке считывания. Тем не мен, энхансеры необязательно являются непрерывными. Связывание может осуществляться путем лигирования в удобных сайтах рестрикции. Если таких сайтов не существует, то можно использовать синтетические олигонуклеотидные адапторы или линкеры.

Как используется в настоящей заявке, выражения "клетка", "клеточная линия", и "культура клеток" используются взаимозаменяемо и все такие обозначения включают их потомство. Таким образом,

"трансформанты" и "трансформированные клетки" включают первичную используемую клетку и культуры, имеющие происхождение из нее независимо от количества переносов.

Термин "млекопитающий" для целей лечения относится к любому животному классифицированному как млекопитающее, включая людей, одомашненных и сельскохозяйственных животных, и зоопарковых животных, спортивных животных, или домашних животных, таких как собаки, лошади, кошки, коровы и другие. Предпочтительно, животное представляет собой человека.

"Нарушение", как используется в настоящей заявке, представляет собой любое состояние, на которое будет благоприятно влиять лечение с применением анти-IL-23A антитела, описанного в настоящей заявке. Оно включает хронические и острые нарушения или заболевания, включая те патологические состояния, которым предрасполагают млекопитающему к данному нарушению.

Как используется в настоящей заявке, термин "IL-23-связанное нарушение" или "IL-23-связанное заболевание", относится к состоянию, при котором IL-23 активность способствует заболеванию и типично, где IL-23 экспрессируется атипично. IL-23-связанное нарушение включает заболевания и нарушения иммунной системы, такие как аутоиммунные нарушения и воспалительные заболевания. Такие состояния включают псориаз, воспалительное заболевание кишечника, например язвенный колит или болезнь Крона, и спондилоартрит, например анкилозирующий спондилит, не-радиографический аксиальный спондилоартрит, периферический спондилоартрит или псориатический артрит.

Термин "внутривенная инфузия" относится к введению агента в вену животному или пациенту-человеку в течение периода времени больше, чем приблизительно 15 минут, обычно в диапазоне приблизительно 30-90 минут.

Термин "внутривенный болюс" или "внутривенно струйно" относится к введению лекарственного средства в вену животного или человека таким образом, что организм получает лекарственное средства приблизительно в течение 15 минут или меньше, в целом 5 минут или меньше.

Термин "подкожное введение" относится к введению агента под кожу животному или пациенту-человеку, предпочтительно в карман между кожей и нижерасположенной тканью, путем относительно медленной, длительной доставки из резервуара лекарственного средства. Прокалывание или оттягивания кожи вверх и от нижерасположенной ткани может создавать карман.

Термин "подкожная инфузия" относится к введению лекарственного средства под кожу животному или пациенту-человеку, предпочтительно в карман между кожей и нижерасположенной тканью, путем относительно медленной, длительной доставки из резервуара лекарственного средства в течение периода времени, включающего, но не ограничиваясь только ими, 30 минут или меньше, или 90 минут или меньше. Необязательно, инфузию можно осуществлять путем подкожной имплантации насоса для доставки лекарственного средства, имплантированного под кожу животного или пациента-человека, где насос доставляет заранее установленное количество лекарственного средства в течение заранее установленного периода времени, такого как 30 минут, 90 минут, или периода времени, охватывающий продолжительность протокола лечения.

Термин "подкожный болюс" относится к введению лекарственного средства под кожу животному или пациенту-человеку, где болюсная доставка лекарственного средства продолжается меньше чем приблизительно 15 минут; в другом аспекте, меньше чем 5 минут, и в еще другом аспекте, меньше чем 60 секунд. В еще другом аспекте, введение в карман между кожей и нижерасположенной тканью, где карман может быть создан путем прокалывания или оттягивания кожи вверх и от нижерасположенной ткани.

Термин "терапевтически эффективное количество" используется для обозначения количества активного средства, которое облегчает или ослабевает один или несколько симптомов нарушения, подвергаемого лечению. В другом аспекте, терапевтически эффективное количество относится к целевой концентрации в сыворотке, которая, как было показано, является эффективной, например, для замедления прогрессирования заболевания. Эффективность может быть измерена с помощью общепринятых способов, в зависимости от состояния, подвергаемого лечению.

Термины "лечение" и "терапия" и подобные, как используется в настоящей заявке, включают терапевтические, а также профилактические, или подавляющие меры для заболевания или нарушения, приводящие к любому клинически желательному или благоприятному эффекту, включая, но не ограничиваясь только ими, облегчение или ослабление одного или нескольких симптомов, регрессии, замедления или остановки прогрессирования заболевания или нарушения. Таким образом, например, термин лечение включает введение агента перед или после начала симптома заболевания или нарушения, таким образом предотвращая или удаляя один или несколько признаков заболевания или нарушения. В качестве другого примера, термин включает введение агента после клинического проявления заболевания для борьбы с симптомами заболевания. Дополнительно, введение агента после начала проявления и после клинических симптомов осуществляют, если введение оказывает влияние на клинические параметры заболевания или нарушения, такие как степень поражения ткани или количество или распространение метастаз, не зависимо от того, будет или не будет лечение приводить к ослаблению заболевания, включает "лечение" или "лечить", как используется в настоящей заявке. Кроме того, поскольку композиции в соответствии с изобретением либо отдельно или в комбинации с другим терапевтическим агентом ослабляют или

облегчают по меньшей мере один симптом нарушения, подвергаемого лечению, по сравнению с этим симптомом при отсутствии применения композиции анти-IL-23А антитела, результат должен рассматриваться как эффективное лечение основного нарушения, независимо от того, ослабляются ли все симптомы нарушения или нет.

Термин "листок-вкладыш в упаковке" относится к инструкциям, которые общепринято включаются в коммерческие упаковки терапевтических продуктов, которые содержат информацию относительно показаний, применения, введения, противопоказаний и/или предостережений, относящихся к применению таких терапевтических продуктов.

Антитела

CDR выбранных антител, используемых в контексте настоящего изобретения, представлены в табл. 1 и 2. Варибельные участки выбранных антител, используемые в контексте настоящего изобретения, представлены в табл. 3 и 4.

Таблица 1  
Последовательности CDR ЛЕГКОЙ ЦЕПИ

	L-CDR1	L-CDR2	L-CDR3
6B8	KASRDVAIAVA (SEQ ID NO:1)	WASTRHT (SEQ ID NO:2)	HQYSSYPFT (SEQ ID NO:3)

Таблица 2  
Последовательности CDR ТЯЖЕЛОЙ ЦЕПИ

	H-CDR1	H-CDR2	H-CDR3
6B8	GNTFTDQTIH (SEQ ID NO:4)	YIYPRDDSPKYENFVK (SEQ ID NO:5)	PDRSGYAWFIY (SEQ ID NO:6)
Hu_6B8-2	GYTFTDQTIH (SEQ ID NO:7)	YIYPRDDSPKYENFVK (SEQ ID NO:5)	PDRSGYAWFIY (SEQ ID NO:6)
Hu_6B8-5	GFTFTDQTIH (SEQ ID NO:8)	YIYPRDDSPKYENFVK (SEQ ID NO:5)	PDRSGYAWFIY (SEQ ID NO:6)
Hu_6B8-36/65	GGTFTDQTIH (SEQ ID NO:9)	YIYPRDDSPKYENFVK (SEQ ID NO:5)	PDRSGYAWFIY (SEQ ID NO:6)

Таблица 3  
Последовательности гуманизированного 6B8-VK

6B8CVK-65	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVP KLLLFWASTRHTGVPDRFSGSGSTDFTLTISSLQPEDLADYYC HQYSSYPFTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:10)
6B8CVK-66	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVP KLLIYWASTRHTGVPDRFSGSGSRDFTLTISSLQPEDVADYFC HQYSSYPFTFGSGTKLEIK (SEQ ID NO:11)
6B8CVK-67	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVP KLLLYWASTRHTGVPDRFSGSGSRDFTLTISSLQPEDVATYYC HQYSSYPFTFGSGTKLEIK (SEQ ID NO:12)
6B8CVK-78	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCKASRDVAIAVAWYQQKPGKVP KLLLFWASTRHTGVPDRFSGSGSRDFTLTISSLQPEDLADYYC HQYSSYPFTFGSGTKLEIK (SEQ ID NO:13)

Таблица 4  
Последовательности гуманизованного 6B8-VH

6B8CVH-02	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYTFTDQTIHWMRQAPGQG LEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 14)
6B8CVH-05	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYTFTDQTIHWVRQAPGQG LEWMGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 15)
6B8CVH-36	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKTSCASGGTFTDQTIHWVRQRPQG LEWMGYIYPRDDSPKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAIPDRSGYAWFIYWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 16)
6B8CVH-65	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFTDQTIHWVRQAPGQG LEWMGYIYPRDDSPKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYFCARPDRSGYAWFIYWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 17)

Выбранная комбинация гуманизованных переменных областей легкой цепи и тяжелой цепи, имеющих происхождение из мышиного антитела 6B8, приводит к получению Антител А, В, С и D:

Антитело А: 6B8-IgG1KO-2 с IgK-66 (вариабельная область тяжелой цепи 6B8CVH-02 и вариабельная область легкой цепи 6B8CVK-66);

Антитело В: 6B8-IgG1KO-5 с IgK-66 (вариабельная область тяжелой цепи 6B8CVH-05 и вариабельная область легкой цепи 6B8CVK-66);

Антитело С: 6B8-IgG1KO-2 с IgK-65 (вариабельная область тяжелой цепи 6B8CVH-02 и вариабельная область легкой цепи 6B8CVK-65);

Антитело D: 6B8-IgG1KO-5 с IgK-65 (вариабельная область тяжелой цепи 6B8CVH-05 и вариабельная область легкой цепи 6B8CVK-65).

Антитела А, В, С и D имеют последовательности тяжелой и легкой цепи, представленные в табл. 5.

Таблица 5  
ДНК и аминокислотные последовательности для Антител А, В, С, и D

Антитело А	Легкая цепь IgK #66	<u>DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCKASRDVAIAVAW</u> <u>YQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPSTRFSGSGRTD</u> <u>FLLTISSLQPEDVADYFCHQYSSYPFTFGSGTKLE</u> <u>IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY</u> <u>PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL</u> <u>SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN</u> <u>RGEC (SEQ ID NO: 18)</u>
	Тяжелая цепь IgG1 KO #2	<u>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYTFTDQTIH</u> <u>WMRQAPGQGLEWIGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTI</u> <u>TADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAIPDRSGYA</u> <u>WFIYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG</u> <u>GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA</u> <u>VLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS</u> <u>NTKVDKRVKPKCDKTHCTCPPEAPEAAGGPSVFL</u> <u>FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW</u> <u>YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD</u> <u>WLNNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQ</u> <u>VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE</u> <u>SNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW</u> <u>QQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ</u> <u>ID NO: 19)</u>

<b>Антитело В</b>	Легкая цепь IgK #66	(SEQ ID NO:18)
	Тяжелая цепь IgG1K0 #5	<u>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCSCKASGFTFTDQTIH</u> <u>WVRQAPGQGLEWMGYIYPRDDSPKYNENFKGKVTL</u> <u>TADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCAI PDRSGYA</u> <u>WFIYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG</u> <u>GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPA</u> <u>VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS</u> <u>NTKVDKRVLPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFL</u> <u>FPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW</u> <u>YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD</u> <u>WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQ</u> <u>VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE</u> <u>SNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW</u> <u>QQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKLSLSLSPG</u> (SEQ ID NO:20)
<b>Антитело С</b>	Легкая цепь IgK #65	<u>DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCKASRDVAIAVAW</u> <u>YQQKPGKVPKLLLFWASTRHTGVPDRFSGSGSGTD</u> <u>FTLTISSLQPEDLADYYCHQYSSYPFTFGQGTKLE</u> <u>IKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY</u> <u>PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSL</u> <u>SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN</u> <u>RGEC</u> (SEQ ID NO:21)
	Тяжелая цепь IgG1K0 #2	(SEQ ID NO:19)
<b>Антитело D</b>	Легкая цепь IgK #65	(SEQ ID NO:21)
	Тяжелая цепь IgG1K0 #5	(SEQ ID NO:20)

Вариабельные области легких цепей и тяжелых цепей Антител А, В, С, и D подчеркнуты в табл. 5 выше.

В одном варианте осуществления, анти-IL-23А антитело включает последовательность легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 18, и последовательности тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 19. В одном варианте осуществления, анти-IL-23А антитело включает последовательность легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 18, и последовательности тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 20. В одном варианте осуществления, анти-IL-23А антитело включает последовательность легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 21, и последовательности тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 19. В одном варианте осуществления, анти-IL-23А антитело включает последовательность легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 21, и последовательности тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 20. В одном варианте осуществления, анти-IL-23А антитело состоит из последовательности легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 18 и последовательности тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 19. В одном варианте осуществления, анти-IL-23А антитело состоит из последовательности легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 18, и последовательности тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 20. В одном варианте осуществления, анти-IL-23А антитело состоит из последовательности легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 21, и последовательности тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 19. В одном варианте осуществления, анти-IL-23А антитело состоит из последовательности легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 21, и последовательности тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 20. В дальнейшем варианте осуществления, анти-IL-23А антитело связывается с IL-23А человека на эпитопе, состоящем из аминокислотных остатков 108-126 и аминокислотных остатков 137-151 из SEQ ID NO: 22.

В дальнейшем варианте осуществления, анти-IL-23А антитело конкурентно связывается с IL-23А человека с антителом согласно настоящему изобретению, например, антителом А, антителом В, антителом С или антителом D, описанным в настоящей заявке. Способность антитела конкурентно связываться с IL-23А может быть измерена, используя исследование конкурентного связывания, известное в денной

области техники.

В некоторых вариантах осуществления, анти-IL-23A антитело включает последовательности вариабельной области легкой цепи, имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 10, 11, 12 или 13. В некоторых вариантах осуществления, анти-IL-23A антитело включает последовательности вариабельной области тяжелой цепи, имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 14, 15, 16 или 17 (см. табл. 3 и 4 выше). CDR последовательности этих антител представлены в табл. 1 и 2. Например, анти-IL-23A антитела представляют собой моноклональные антитела с комбинациями вариабельных областей легких цепей и вариабельных областей тяжелых цепей SEQ ID NO: 11/14, 11/15, 10/14 или 10/15. Такие вариабельные области можно комбинировать с константными областями человека.

Полинуклеотиды, векторы, клетки-хозяева и рекомбинантные методы

Другие варианты осуществления охватывают выделенные полинуклеотиды, которые включают последовательность, кодирующую анти-IL-23A антитело, векторы, и клетки-хозяева, содержащие полинуклеотиды, и рекомбинантные методики для получения гуманизированного антитела. Выделенные полинуклеотиды могут кодировать любую желательную форму анти-IL-23A антитела, включая, например, полноразмерные моноклональные антитела, Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub> и Fv фрагменты.

Полинуклеотид (ы), который (е) содержит (ат) последовательность, кодирующую анти-IL-23A антитело, может быть сопряжен с одной или несколькими регуляторными или контролирующими последовательностями, как известно в данной области техники, и могут содержаться в подходящих экспрессионных векторах или клетках-хозяевах, как известно в данной области техники. Каждая из полинуклеотидных молекул, кодирующих вариабельные домены тяжелой или легкой цепи, может быть независимо сопряжена с полинуклеотидной последовательностью, кодирующей константный домен, такой как константный домен человека, предоставляющий возможность продуцировать интактные антитела. Альтернативно, полинуклеотиды, или их части, могут быть сопряжены совместно, обеспечивая матрицу для получения одноцепочечного антитела.

Для рекомбинантного получения, полинуклеотид, кодирующий антитело, вставлен в реплицируемый вектор для клонирования (амплификации ДНК) или для экспрессии. Доступны различные подходящие векторы для экспрессии рекомбинантных антител. Компоненты вектора обычно включают, но не ограничиваясь только ими, один или несколько следующих компонентов: сигнальная последовательность, начало репликации, один или несколько маркерных генов, энхансерный элемент, промотор, и последовательность терминации транскрипции.

Анти-IL-23A антитела также могут быть получены в виде слитых полипептидов, в которых антитело слито с гетерологичным полипептидом, таким как сигнальная последовательность или другой полипептид, имеющий специфический сайт расщепления на аминоконце зрелого белка или полипептида. Гетерологическую сигнальную последовательность типично выбирают из последовательности, которая распознается и процессируется (то есть, расщепляется сигнальной пептидазой) клеткой-хозяином. Для прокариотических клеток-хозяев, которые не распознают и не процессируют сигнальную последовательность анти-IL-23A антитела, сигнальная последовательность может быть заменена прокариотической сигнальной последовательностью. Сигнальная последовательность может представлять собой, например, щелочная фосфатаза, пенициллиназа, липопротеин, лидерные последовательности термостабильного энтеротоксина II и подобные. Для секреции дрожжами, нативная сигнальная последовательность может быть заменена, например, лидерной последовательностью, полученной из инвертазы альфа-фактора дрожжей (включая лидерные последовательности  $\alpha$ -факторов *Saccharomyces* и *Kluyveromyces*), кислой фосфатазой, глюкоамилазой *S. albicans* или сигнальной последовательностью, описанной в WO90/13646. В клетках млекопитающих, можно использовать сигнальные последовательности млекопитающих, а также вирусные секреторные лидерные последовательности, например, gD сигнальную последовательность простого герпеса. ДНК для такого участка-прекурсора лигируют в рамке считывания с ДНК, кодирующей анти-IL-23A антитело.

Экспрессионные и клонирующие векторы содержат нуклеотидную последовательность, которая предоставляет возможность вектору реплицироваться в одной или нескольких выбранных клетках-хозяевах. В целом, в клонирующих векторах эта последовательность представляет собой последовательность, которая предоставляет возможность вектору реплицироваться независимо от хромосомной ДНК хозяева, и включает начала репликации или автономно реплицирующиеся последовательности. Такие последовательности хорошо известны для различных бактерий, дрожжей и вирусов. Начало репликации из плазмиды pBR322 является подходящим для большинства грамм-отрицательных бактерий, начало репликации 2- $\omega$ . Плазмиды являются подходящим для дрожжей, и различные вирусные начала репликации (SV40, полиома, аденовирус, VSV, и BPV) пригодны для клонирующих векторов в клетках млекопитающих. В целом, компонент начала репликации не является необходимым для экспрессионных векторов млекопитающих (начало репликации SV40 типично можно использовать только потому, что он содержит ранний промотор).

Экспрессионные и клонирующие векторы могут содержать ген, который кодирует селективируемый

маркер для облегчения идентификации экспрессии. Типичные селективируемые маркерные гены кодируют белки, которые придают резистентность к антибиотикам или другим токсинам, например, ампициллину, неомицину, метотрексату или тетрациклину, или альтернативно, являются компонентами аксо-трофных дефицитов, или в других альтернативных вариантах, восполняют специфические питательные вещества, которые не присутствуют в комплексных питательных средах, например, ген, кодирующий D-аланин рацемат для *Vacilli*.

В одном из примеров схемы селекции используется лекарственное средство для остановки роста клетки-хозяина. Те клетки, которые успешно трансформированы гетерологичным геном, продуцируют белок, придающий резистентность к лекарственному средству, и, следовательно, выживают в схеме селекции. Примерами такой доминантной селекции является использование лекарственных средств неомицин, микофеноловая кислота и гигромицин. Общепринятыми селективируемыми маркерами для клеток млекопитающих являются те, которые предоставляют возможность идентификации клеток, компетентных за принятие нуклеиновой кислоты, кодирующей анти-IL-23A антитело, такие как DHFR (дигидрофолатредуктаза), тимидинкиназа, металлотионеин-I и -II (такие как гены металлотионеина приматов), аденозиндеаминаза, орнитиндекарбоксилаза, и другие. Клетки, трансформируемые с помощью DHFR-селективируемого гена, сначала идентифицируют путём культивирования всех трансформантов в культуральной среде, которая содержит метотрексат (Mtx), конкурентный антагонист DHFR. Применяемая подходящая клетка-хозяин, если используют DHFR дикого типа, представляет собой клеточную линию яичников китайского хомячка (CHO) с дефицитом активности DHFR (например, DG44).

Альтернативно, клетки-хозяева (предпочтительно хозяева дикого типа, которые содержат эндогенный DHFR), трансформированные или ко-трансформированные последовательностями ДНК, кодирующими анти-IL-23A антитело, белок DHFR дикого типа, и другой селективируемый маркер, такой как аминокликозид 3'-фосфотрансфераза (APH), могут быть селективированы путем роста клеток в среде, содержащей селективируемый агент для селективируемого маркера, такой как аминокликозидный антибиотик, например, канамицин, неомицин, или G418. см., например, патент US 4,965,199.

Когда рекомбинантное получение осуществляют в дрожжевой клетке в качестве клетки-хозяина, то в качестве селективируемого маркера можно использовать ген TRP1, присутствующий в дрожжевой плазмиде YRp7 (Stinchcomb и др., 1979, Nature 282: 39). Ген TRP1 обеспечивает селекционный маркер для мутантного штамма дрожжей, у которого отсутствует способность расти в триптофанае, например, № ATCC 44076 или PEP4-1 (Jones, 1977, Genetics 85:12). Впоследствии присутствие *trp1* поражения в геноме дрожжевой клетки-хозяина обеспечивает эффективное окружение для обнаружения трансформации путем роста при отсутствии триптофана. Аналогичным образом, штаммы дрожжей с дефицитом *Leu2r*, такие как ATCC 20,622 и 38,626 дополняются известными плазмидами, несущими ген *LEU2*.

Дополнительно, векторы, имеющие происхождение из кольцевой плазмиды 1,6 мкм *pKD1* можно использовать для трансформации дрожжей *Kluveromyces*. Альтернативно, была описана экспрессионная система для промышленного получения рекомбинантного телячьего химозина для *K. lactis* (Van den Berg, 1990, Bio/Technology 8:135). Также были описаны стабильные многокопийные экспрессирующие векторы для секретиции зрелого рекомбинантного сывороточного альбумина человека с помощью промышленных штаммов *Kluveromyces* (Fleer и др., 1991, Bio/Technology 9:968-975).

Экспрессионные и клонирующие векторы обычно содержат промотор, который распознается организмом-хозяином и функционально связан с молекулой нуклеиновой кислоты, кодирующей анти-IL-23r19 антитело или его полипептидную цепь. Промоторы, подходящие для применения с прокариотическими хозяевами, включают *rhoA* промотор,  $\beta$ -лактамазную и лактозную промоторные системы, щелочную фосфатазу, триптофановую (*trp*) промоторную систему, и гибридные промоторы, такие как *tac* промотор. Подходящими также являются другие известные бактериальные промоторы. Промоторы для применения в бактериальных системах также будут содержать последовательность Шайна-Дальгарно (Shine-Dalgarno, S.D.), функционально связанную с ДНК, кодирующей анти-IL-23A антитело.

Известны многие эукариотические промоторные последовательности. В действительности, все эукариотические гены имеют АТ-обогащенный участок, расположенный на приблизительно 25-30 пар против хода транскрипции от сайта инициации транскрипции. Другая последовательность, в которой 70-80 оснований против хода транскрипции от старта транскрипции многих генов, представляет собой CNCAAT участок, где N может представлять собой любой нуклеотид. На 3' конце большинства эукариотических генов присутствует AATAAA последовательность, которая может являться сигналом для добавления поли-A хвоста к 3' концу кодирующей последовательности. Все эти последовательности подходяще вставлены в экспрессионные векторы.

Примеры подходящих промоторных последовательностей для применения с дрожжами-хозяевами, включают промоторы для 3-фосфоглицерат киназы или других гидролитических ферментов, таких как енолаза, глицеральдегид 3-фосфат дегидрогеназа, гексокиназа, пируват декарбоксилаза, фосфофруктокиназа, глюкозо-6-фосфат изомераза, 3-фосфоглицерат мутаза, пируват киназа, триозофосфат изомераза, фосфоглюкозоизомераза, и глюкокиназа.

Индукцибельные промоторы имеют дополнительные преимущества транскрипции под контролем условий роста. Они включают промоторные участки дрожжей для алкогольдегидрогеназы 2, изоцито-

хрома С, кислой фосфатазы, производных ферментов, связанных с метаболизмом азота, металлотионеина, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы, и ферментов, отвечающих за утилизацию мальтозы и галактозы. Подходящие векторы и промоторы для применения для экспрессии в дрожжах дополнительно описаны в EP 73,657. Дрожжевые энхансеры также благоприятно используются с дрожжевыми промоторами.

Транскрипция анти-IL-23А антитела с векторов клетках-хозяевах млекопитающих контролируется, например, промоторами, полученными из геномов вирусов, таких как вирус полиомы, вирус оспы кур, аденовирус (такой как Аденовирус 2), вирус папилломы крупного рогатого скота, вирус саркомы птиц, цитомегаловирус, ретровирус, вирус гепатита В и вирус обезьян 40 (SV40), из гетерологичных промоторов млекопитающих, например, актиновый промотор или иммуноглобулиновый промотор, или из промоторов теплового шока, при условии, что такие промоторы совместимы с системами клеток-хозяев.

Ранние и поздние промоторы вируса SV40 легко получают в виде рестрикционного фрагмента SV40, который также содержит начало репликации вируса SV40. Немедленно-ранний промотор цитомегаловируса человека легко получают в виде рестрикционного фрагмента HindIII E. Система для экспрессии ДНК в млекопитающих-хозяевах, используя вирус папилломы крупного рогатого скота в качестве вектора, описан в патенте US № 4,419,446. Модификация этой системы описана в патенте US № 4,601,978. См. также Reyes и др., 1982, Nature 297:598-601, где описана экспрессия кДНК п-интерферона человека в мышинных клетках под контролем тимидинкиназного промотора из вируса простого герпеса. Альтернативно, в качестве промотора можно использовать длинный концевой повтор вируса саркомы.

Другим полезным элементом, который может использоваться в рекомбинантном экспрессионном векторе, является энхансерная последовательность, которую используют для усиления транскрипции ДНК, кодирующей анти-IL-23А антитело, высшими эукариотами. В настоящее время известны много энхансерных последовательностей из генов млекопитающих (например, глобин, эластаза, альбумин,  $\alpha$ -фетопроtein и инсулин). Тем не менее, типично используют энхансер из вируса эукариотической клетки. Примеры включают SV40 энхансер на поздней стороне начала репликации (по 100-270), энхансер раннего промотора цитомегаловируса, энхансер полиомы на поздней стороне начала репликации и аденовирусные энхансеры. Также см. Yaniv, 1982, Nature 297:17-18 относительно описания энхансерных элементов для активации эукариотических промоторов. Энхансер может быть сплайсирован в вектор в положении 5' или 3' к анти-IL-23А антитело-кодирующей последовательности, но предпочтительно он расположен на 5' сайте от промотора.

Экспрессионные векторы, используемые в эукариотических клетках-хозяевах (дрожжи, грибы, насекомые, растения, животные, люди или ядросодержащих клетках из других многоклеточных организмов) также могут содержать последовательности, необходимые для терминации транскрипции и для стабилизации мРНК. Такие последовательности являются общедоступными из 5' и, иногда 3', нетранслируемых участков эукариотических или вирусных ДНК или кДНК. Эти участки содержат нуклеотидные сегменты, транскрибируемые в виде полиаденилированных фрагментов в натранслируемой части мРНК, кодирующей анти-IL-23А антитело. Одним из пригодных компонентов терминации транскрипции является участок полиаденилирования бычьего гормона роста. См. WO94/11026 и экспрессионный вектор, описанный в этом документе. В некоторых вариантах осуществления, гуманизированное анти-IL-23p19 антитела могут быть экспрессированы, используя CHEF систему. (См., например, патент US № 5,888,809; содержание которого включено в настоящую заявку в качестве ссылки.)

Подходящие клетки-хозяева для клонирования или экспрессирования ДНК в векторах согласно настоящему изобретению представляют собой клетки прокариот, дрожжей или высших эукариот, описанные выше. Подходящие прокариоты для этой цели включают зубактерии, такие как грамм-отрицательные или грамм-положительные организмы, например, Enterobacteriaceae, такие как Escherichia, например, E. coli, Enterobacter, Erwinia, Klebsiella, Proteus, Salmonella, например, Salmonella typhimurium, Serratia, например, Serratia marcescans, и Shigella, а также s Bacilli, такие как B. subtilis и B. licheniformis (например, B. licheniformis 41 P, раскрытые в DD 266,710, опубликованном 12 апреля 1989 г.), Pseudomonas, такие как P. aeruginosa, и Streptomyces. Одним из предпочтительных хозяев для клонирования E. coli является E. coli 294 (ATCC 31,446), хотя пригодны также другие штаммы, такие как E. coli B, E. coli X1776 (ATCC 31,537), и E. coli W3110 (ATCC 27,325). Эти примеры являются иллюстративными, а не ограничительными.

Дополнительно к прокариотам, эукариотические микроорганизмы, такие как нитчатые грибы или дрожжи являются подходящими хозяевами для клонирования или экспрессирования векторов, кодирующих анти-IL-23А антитело. Saccharomyces cerevisiae, или общераспространенные хлебопекарные дрожжи наиболее часто используются среди низших эукариотических микроорганизмов-хозяев. Тем не менее, различные другие рода, виды и штаммы является общедоступными и пригодными в настоящей заявке, такие как Schizosaccharomyces pombe; хозяева Kluyveromyces, такие как, например, K. lactis, K. fragilis (ATCC 12,424), K. bulgaricus (ATCC 16,045), K. wickerhamii (ATCC 24,178), K. waltii (ATCC 56,500), K. drosophilorum (ATCC 36,906), K. thermotolerans, и K. marxianus; yarrowia (EP 402,226); Pichia pastors (EP 183,070); Candida; Trichoderma reesia (EP 244,234); Neurospora crassa; Schwanniomycetes, такие как Schwanniomycetes occidentalis; и нитчатые грибы, такие как, например, Neurospora, Penicillium, Tolyporo-

cladium, и хозяева *Aspergillus*, такие как *A. nidulans* и *A. niger*.

Подходящие клетки-хозяева для экспрессии гликозилированного анти-IL-23А антитела имеют происхождение из многоклеточных организмов. Примеры беспозвоночных клеток включают клетки растений и насекомых, включая, например, различные бакуловирусные штаммы и варианты и соответствующие разрешенные насекомые клетки-хозяева из таких организмов, как *Spodoptera frugiperda* (гусеница), *Aedes aegypti* (комар), *Aedes albopictus* (комар), *Drosophila melanogaster* (плодовая мушка), и *Bombyx mori* (шелковичный червь). Общедоступны различные вирусные штаммы для трансфекции, например, L-1 вариант *Autographa californica* NPV и Vm-5 штамм *Bombyx mori* NPV, и такие вирусы можно использовать, в особенности, для трансфекции клеток *Spodoptera frugiperda*.

Также в качестве хозяев могут использоваться культуры растительных клеток хлопчатника, кукурузы, картофеля, сои, петунии, томата и табака.

В другом аспекте, экспрессию анти-IL-23А антител осуществляют в клетках позвоночных. Размножение клеток позвоночных в культуре (тканевая культура) стало обычной процедурой и техники являются широкодоступными. Примерами пригодных линий клеток-хозяев млекопитающих являются линия почек обезьян CV1, трансформированная с помощью SV40 (COS-7, ATCC CRL 1651), линий почки эмбриона человека (293 или 293 клетки, субклонированные для роста в суспензионной культуре, (Graham и др., 1977, *J. Gen Virol.* 36: 59), клетки почки новорождённого хомяка (BHK, ATCC CCL 10), клетки яичника китайского хомячка/-DHF1 и (CHO, Urlaub и др., 1980, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77: 4216; например, DG44), клетки Сертоли мышей (TM4, Mather, 1980, *Biol. Reprod.* 23:243-251), клетки почки обезьян (CV1 ATCC CCL 70), клетки почки африканской зеленой обезьяны (VERO-76, ATCC CRL-1587), клетки карциномы шейки матки человека (HELA, ATCC CCL 2), клетки почки собаки (MDCK, ATCC CCL 34), клетки почки крысы линии Buffalo (BRL 3A, ATCC CRL 1442), клетки легких человека (W138, ATCC CCL 75), клетки печени человека (Hep G2, HB 8065), опухоль молочной железы мышей (MMT 060562, ATCC CCL51), TR1 клетки (Mather и др., 1982, *Annals N.Y. Acad. Sci.* 383: 44-68), MRC 5 клетки, FS4 клетки, и линия гепатомы человека (Hep G2).

Клетки-хозяева трансформируют с помощью вышеописанных экспрессионных или клонирующих векторов для продукции анти-IL-23А антитела и культивируют в подходящей питательной среде, модифицированной, если это является подходящим, для индуцирования промоторов, отбора трансформантов, или амплификации генов, кодирующих желательные последовательности.

Клетки-хозяева, используемые для продуцирования анти-IL-23А антитела, описанные в настоящей заявке, могут культивироваться в различных питательных средах. Коммерчески доступные среды, такие как Ham's F10 (Sigma-Aldrich Co., St. Louis, Mo.), минимальная питательная среда ((MEM), (Sigma-Aldrich Co.), RPMI-1640 (Sigma-Aldrich Co.), и модифицированная по способу Дульбекко среда Игла ((DMEM), Sigma-Aldrich Co.) являются подходящими для культивирования клеток-хозяев. Дополнительно, любая из сред, описанных в одном или нескольких источниках: Ham и др., 1979, *Meth. Enz.* 58: 44, Barnes и др., 1980, *Anal. Biochem.* 102: 255, патент US № 4,767,704, патент US № 4,657,866, патент US № 4,927,762, патент US № 4,560,655, патент US № 5,122,469, WO 90/103430, и WO 87/00195, может использоваться в качестве культуральной среды для клеток-хозяев. Любые из этих сред могут быть дополнены, при необходимости, гормонами и/или другими факторами роста (такими как инсулин, трансферрин или фактор роста эпидермиса), солями (такими как хлорид натрия, кальция, магния, и фосфат), буферами (такими как HEPES), нуклеотидами (такими как аденозин и тимидин), антибиотиками (такими как гентамицин), микроэлементами (определяемые как неорганические соединения, обычно присутствующие в конечных концентрациях в микромолярном диапазоне), и глюкозой или эквивалентным источником энергии. Другие добавки также можно включать в подходящих концентрациях, что является очевидным для квалифицированного специалиста в данной области техники. Условия культивирования, такие как температура, pH и другие, представляют собой условия, которые ранее использовались для клетки-хозяина, выбранной для экспрессии, и будут понятными квалифицированному специалисту в данной области техники.

При использовании рекомбинантных техник, антитело может продуцироваться внутриклеточно, в периплазматическое пространство, или непосредственно секретироваться в питательную среду. Если антитело продуцируется внутриклеточно, то клетки могут быть разрушены для высвобождения белка в качестве первой стадии. Отходы в виде частичек, либо клетки-хозяева или лизированные фрагменты, могут быть удалены, например, путем центрифугирования или ультрафильтрации. В Carter и др., 1992, *Bio/Technology* 10:163-167 описана процедура для выделения антител, которые секретированы в периплазматическое пространство *E. coli*. Вкратце, клеточную массу размораживают в присутствии ацетата натрия (pH 3,5), EDTA, и фенилметилсульфонилфторид (PMSF) приблизительно в течение 30 минут. Клеточный дебрис может быть удален путем центрифугирования. Если антитело секретировано в питательную среду, то супернатанты с таких экспрессирующих систем в целом сначала концентрируют, используя коммерчески доступный фильтр для концентрации белка, например, ультрафильтрационный блок Amicon или Millipore Pellicon. Ингибитор протеазы, такой как PMSF, может быть включен в любую из вышеуказанных стадий для ингибирования протеолиза и антибиотики могут быть включены для предотвращения роста случайных загрязнителей. Для выделения антитела из клетки-хозяина можно исполь-

зовать различные методы.

Композиция антитела, приготовленная из клеток, может быть очищена, например, путем хроматографии с гидроксипатитом, гель-электрофореза, диализа и афинной хроматографии, где типичной техникой очистки является афинная хроматография. Пригодность белок А в качестве афинного лиганда зависит от видов и изотипа любого домена Fc иммуноглобулина, который присутствует в антителе. Белок А можно использовать для очистки антитела, которые основываются на тяжелых цепях гамма 1, гамма 2, или гамма 4 человека (см., например, Lindmark и др., 1983 J. Immunol. Meth. 62:1-13). Белок G рекомендуется для всех мышинных изотипов и для гамма 3 человека (см., например, Guss и др., 1986 EMBO J. 5:1567-1575). Матрицей, к которой присоединен афинный лиганд, наиболее часто представляет собой агарозу, но доступны также другие матрицы. Механично стабильные матрицы, такие как стекло с заданным размером пор или поли(стиролдивинил)бензол предоставляют возможность более быстрых скоростей потоков и более короткого времени обработки, которого можно достичь с агарозой. Если антитело включает Снз домен, то смола Bakerbond ABX™ (J. T. Baker, Phillipsburg, N.J.) является подходящей для очистки. Также доступны других технологии для очистки белков, такие как фракционирование на ионообменной колонке, осаждение с этанолом, ВЭЖХ с обращенной фазой, хроматография на диоксиде кремния, хроматография на гепарин SEPHAROSE™ хроматография на анион- или катион-обменной смоле (такой как колонка с полиаспарагиновой кислотой), хроматофокусирование, SDS-PAGE, и осаждение с сульфатом аммония, в зависимости от восстанавливаемого антитела.

После любой(ых) подготовительной(ых) стадии(й) очистки, смесь, содержащую представляющее интерес антитело и загрязнители, можно подвергать хроматографии с гидрофобным взаимодействием при низких рН, используя элюирующий буфер при рН в диапазоне 2,5-4,5, типично осуществляют при низких концентрациях соли (например, от приблизительно 0-0,25 М соли).

#### Терапевтические применения

В другом варианте осуществления, анти-IL-23А антитело, описанное в настоящей заявке, пригодно для лечения различных нарушений, связанных с экспрессией IL-23p19, как описано в настоящей заявке. В одном аспекте, способ лечения нарушения, связанного с IL-23, включает введение терапевтически эффективного количества анти-IL-23А антитела субъекту, который в этом нуждается.

Анти-IL-23А антитело вводят любым подходящим путем, включая парентеральное, подкожное, внутрибрюшинное, внутрилегочное, и интраназальное, и, если это является желательным для местного иммуносупрессивного лечения, внутриочаговое введение (включая перфузирование или другим образом контактирование трансплантата с антителом перед трансплантацией). Анти-IL-23А антитело или агент можно вводить, например, в виде инфузии или боллуса. Парентеральные инфузии включают внутримышечное, внутривенное, внутриартериальное, внутрибрюшинное, или подкожное введение. Дополнительно, анти-IL-23А антитело подходяще вводят путем пульсирующей инфузии, в особенности со снижающими дозами антитела. В одном аспекте, дозирование осуществляют путем инъекций, наиболее предпочтительно внутривенных или подкожных инъекций, в зависимости частично от того, будет ли введение коротким или хроническим. В одном аспекте, дозирование анти-IL-23 антитела осуществляют путем подкожных инъекций.

Для предотвращения или лечения заболевания, подходящая доза антитела будет зависеть от различных факторов, таких как тип заболевания, подвергаемого лечению, как определено выше, тяжести и течения заболевания, вводят ли антитело с профилактической или лечебной целью, предшествующей терапии, истории болезни пациента и ответа на антитело, и решения лечащего врача. Антитело подходяще вводят пациенту в одно время или в виде серий лечений.

Термин "супрессия" используется в настоящей заявке в таком же контексте, как и "улучшение" и "облегчение" для обозначения уменьшения одного или нескольких характерных признаков заболевания.

Антитело готовят в виде препарата, дозируют и вводят способом, согласующимся с надлежащей медицинской практикой. Факторы, которые принимают во внимание в этом контексте, включают, в частности, нарушение, подвергаемое лечению, конкретного млекопитающего, подвергаемого лечению, клиническое состояние индивидуального пациента, причину нарушения, участок доставки агента, способ введения, схему введения, и другие факторы, известные практикующим врачам. Для определения "терапевтически эффективного количества" вводимого антитела будут руководствоваться такими соображениями.

Антитело необязательно может быть приготовлено в виде препарата с одним или несколькими агентами, которые в настоящее время используются для предотвращения или лечения данного нарушения. Эффективное количество таких других агентов зависит от количества анти-IL-23А антитела, присутствующего в препарате, типа нарушения или лечения, и других факторов, обсуждаемых выше.

#### IL-23-ассоциированные нарушения

Анти-IL-23p19 антитела или агенты пригодны для лечения или предотвращения иммунологического нарушения, которое характеризуется аномальной экспрессией IL-23, например, путем ненадлежащей активации иммунных клеток (например, лимфоцитов или дендритных клеток). Такая аномальная экспрессия IL-23 может быть обусловлена, например, повышенными уровнями IL-23 белка.

Иммунологические заболевания, которые характеризуются ненадлежащей активацией иммунных клеток и могут быть лечены или предотвращены с помощью способов, описанных в настоящей заявке, могут быть классифицированы, например, по типу (типам) реакции(й) гиперчувствительности, которые лежат в основе нарушения. Эти реакции типично классифицируются на четыре типа: анафилактические реакции, цитотоксические (цитолитические) реакции, иммунологические комплексные реакции, или опосредованные клетками иммунологические (СМ) реакции (также обозначаемые как реакции гиперчувствительности замедленного типа (DTH)). (См., например, *Fundamental Immunology* (William E. Paul ред., Raven Press, N.Y., 3-е изд. 1993).) Иммунологические заболевания включают воспалительные заболевания и аутоиммунные заболевания.

Примеры иммунологических заболеваний включают следующие заболевания: псориаз, воспалительное заболевание кишечника, например, язвенный колит болезнь Крона, и спондилоартрит, например, анкилозирующий спондилит, нерадиографический аксиальный спондилоартрит, периферический спондилоартрит или псориатический артрит.

В одном аспекте, в контексте настоящего изобретения, иммунологическое заболевание представляет собой псориаз. Псориаз представляет собой хроническое воспалительное заболевание кожи, которое характеризуется дисфункциональной дифференциацией кератиноцитов и гиперпролиферацией и заметной аккумуляцией воспалительных Т-клеток и дендритных клеток. Например, иммунологическое заболевание включает бляшечный псориаз, например, хронический бляшечный псориаз, например, умеренный или тяжелый хронический бляшечный псориаз, например, у пациентов, которые являются кандидатами для системной терапии или фототерапии. В одном аспекте, иммунологическое заболевание представляет собой умеренный или тяжелый бляшечный псориаз и пациент представляет собой пациента, который не отвечает на лечение, или у которого имеются противопоказания, или является нечувствительным к другой системной терапии, включая циклоспорин, метотрексат, псорален или ультрафиолетовый-А свет (PUVA).

Например, иммунологическое заболевание включает ладонный пустулезный псориаз, каплевидный псориаз, псориаз складок, пустулезный псориаз или эритродермного псориаза (также известен как псориатическая эритродермия).

Для псориаза, тяжесть заболевания может быть охарактеризована площадью вовлеченной поверхности тела (BSA), где <5% рассматривается как слабая, 5-10% умеренная и >10% тяжелая. В некоторых случаях, статус заболевания измеряется, используя индекс площади псориаза и тяжести (PASI), сложного измерения эритемы, уплотнения, шелушения и BSA, пораженной псориазом с оценкой баллами 0-72. В одном аспекте, процент пациентов, достигших PASI75 (PASI 75), 75% уменьшение оценки от исходных данных в определенный момент времени (например, 12 или 16 недель) используется в качестве первичной конечной точки в лечении псориаза, например, в пробных лечениях псориаза. В одном аспекте, процент пациентов, достигших PASI90 (PASI 90), 90% уменьшение оценки от исходных данных в определенный момент времени (например, в неделю 12 или 16) используется в качестве первичной конечной точки в лечении псориаза, например, в пробных лечениях псориаза.

В одном аспекте, процент пациентов, достигших PASI90 в неделю 12, в соответствии со способом согласно настоящему изобретению, например, используя антитело А, составляет по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65% или по меньшей мере 70%.

В одном аспекте, процент пациентов, достигших sPGA оценки чистоты (балл 0) или практически чистоты (балл 1) в определенный момент времени (например, в неделю 12 или 16) используется в качестве первичной конечной точки в лечении псориаза, например, в пробных лечениях псориаза.

В одном аспекте, пациент, подвергаемый лечению в контексте настоящего изобретения, представляет собой пациента от стабильного умеренного до тяжелого хронического бляшковидного псориаза с или без псориатического артрита, поражающего 10% или больше площади поверхности тела, с тяжестью заболевания PASI, равной или больше, чем 12 и/или sPGA оценкой умеренной и выше (оценка по меньшей мере 3). В одном аспекте, пациент, подвергаемый лечению в контексте настоящего изобретения, представляет собой пациента с псориатическим заболеванием, продолжающимся по меньшей мере 6 месяцев до начала лечения.

В одном аспекте, в контексте настоящего изобретения, иммунологическое заболевание представляет собой псориатический артрит. Для псориатического артрита, пациент имеет псориатические кожные поражения или псориаз в анамнезе в комбинации с дистрофией ногтей, воспалением пальцев (дактилит) и характерным радиографическим проявлением (неясно выраженные окостенения вокруг краев суставов) с отрицательным сывороточным тестом для ревматоидного фактора. Эффективность лечения псориатического артрита в клинических испытаниях часто определяют, используя процент пациентов, достигающих комбинированного измерения эффективности Американской коллегии ревматологов (ACR), как ранее перспективно использовалось в клинических исследованиях при ревматоидном артрите. ACR20 указывает на достижение по меньшей мере 20% улучшения числа набухших и болезненных суставов, а также 20% улучшения до 3 с 5 показателей базового набора ACR, по сравнению с исходными значениями к определенному моменту времени после начала лечения, например, на 24 неделе.

В одном аспекте, процент ACR20 респондентов (20% улучшение критерием ответа Американской

коллегии ревматологов), например, на 24 неделе, использовали в качестве первичной конечной точки для лечения псориатического артрита, например, для пробных лечений псориатического артрита.

В одном аспекте, иммунологическое заболевание представляет собой псориатический артрит, например, активный псориатический артрит, и анти-IL-23A антитело применяют самостоятельно или в комбинации с одним или несколькими небиологическими DMARD модифицирующими заболевание противоревматическими средствами), например, для уменьшения признаков и симптомов. В одном аспекте, анти-IL-23A антитело применяют или предназначено для ингибирования прогрессирования структурного повреждения, и/или улучшения физического функционирования.

В одном аспекте, анти-IL-23A антитело применяют самостоятельно или в комбинации с метотрексатом (MTX) для лечения псориатического артрита, например, активного псориатического артрита, например, если ответ на предшествующую небиологическую DMARD терапию был несоответствующий. В одном аспекте, анти-IL-23A антитело применяют для уменьшения степени прогрессирования поражения периферического сустава, что измеряют с помощью рентгеновского излучения, и/или для улучшения физического функционирования.

В одном аспекте, в контексте настоящего изобретения, иммунологическое заболевание представляет собой аксиальный (спинальный) спондилоартрит (ax-SpA), включая анкилозирующий спондилит (AS, также называемый радиографический ax-SpA) и не-радиографический ax-SpA.

В одном аспекте, в контексте настоящего изобретения, иммунологическое заболевание представляет собой анкилозирующий спондилит. Анкилозирующий спондилит (AS) представляет собой воспалительное заболевание, вовлекающее в первую очередь скелет головы и туловища и крестцово-подвздошные суставы. Другие скелетно-мышечные проявления заболевания включают периферический артрит и энтезит. Внесуставное заболевание включает передний увеит, остеопороз, сердечное заболевание главным образом с вовлечением клапанов, заболевание почек, заболевание легких, желудочно-кишечное заболевание и заболевание кожи. AS преимущественно встречается у особей мужского пола с соотношением мужчины:женщины 3:1. Возрастной пик начала заболевания типично находится на втором или третьем десятилетии жизни. Оценочные показатели распространения AS во всем мире находятся в диапазоне от приблизительно 0,5% до 0,07%. Пациенты с AS, вероятно, теряют их физические функции и способность работать, что, вероятно, оказывает существенное влияние на качество жизни, если пациент не получает подходящего лечения.

Для анкилозирующего спондилита, у пациента наблюдается боль в пояснице, асимметрический периферический артрит, воспаление сухожилий (энтезит) и внесуставные характерные признаки, такие как увеит, и сильная генетическая связь с антигеном B27 лейкоцитов человека. В одном аспекте, процент респондентов шкалы 40 активности заболевания анкилозирующий спондилит 40 (ASDAS 40), например, на 24 неделе, используется в качестве первичной конечной точки для лечения анкилозирующего спондилита, например, для пробных лечений анкилозирующего спондилита.

В одном аспекте, в контексте настоящего изобретения, иммунологическое заболевание представляет собой не-радиографический аксиальный спондилоартрит (ax-SpA). Не-радиографический аксиальный спондилоартрит, в последнее время определяемый самостоятельно, относительно AS, представляет собой более раннее проявление таких же самых патологических процессов, как и AS, несмотря на то, что он значительно распознается, что некоторые пациенты (главным образом особи женского пола) могут не прогрессировать до радиографического заболевания, и, следовательно, могут рассматриваться как имеющие отличительный подтип этого заболевания.

#### Фармацевтические композиции и их введение

Композицию, содержащую анти-IL-23A антитело, можно вводить субъекту, имеющему или с риском наличия иммунологического нарушения. Термин "субъект", как используется в настоящей заявке, обозначает любого пациента-млекопитающего, которому может вводиться анти-IL-23A антитело, включая, например, людей и млекопитающих, отличающихся от людей, таких как приматы, грызуны и собаки. Субъекты, специфически предназначены для лечения, используя способы, описанные в настоящей заявке, включают людей. Антитела могут вводиться либо отдельно или в комбинации с другими композициями для предотвращения или лечения иммунологического нарушения.

Анти-IL-23A антитела для применения в таких фармацевтических композициях представляют собой антитела, описанные в настоящей заявке, например, антитело А, антитело В, антитело С или антитело D.

Известны различные системы для доставки, и они могут использоваться для введения анти-IL-23A антитела. Способы введения включают, но не ограничиваясь только ими, внутривенный, внутримышечный, внутрибрюшинный, внутривенный, подкожный, интраназальный, эпидуральный и пероральный пути. Анти-IL-23A антитело может вводиться, например, путем инфузии, болюса или инъекции, и может вводиться совместно с другими биологически активными агентами, такими как химиотерапевтические агенты.

Введение может быть системным или местным. В одном варианте осуществления, введение осуществляют путем подкожной инъекции. Препараты для таких инъекций могут быть приготовлены, например, в заранее заполненных шприцах, таким образом, что они могут вводиться один раз в две недели.

В специфических вариантах осуществления, анти-IL-23A антитело вводят путем инъекции, с помощью катетера, с помощью суппозитория, или с помощью импланта, имплант представляет собой пористый, непористый или желатинообразный материал, включая мембрану, такую как sialastic мембрана, или волокно. Типично, при введении композиции, используют материалы, к которым не адсорбируется анти-IL-23A антитело или агент.

В других вариантах осуществления, анти-IL-23A антитело доставляется с помощью системы с контролируемым высвобождением. В одном варианте осуществления, можно использовать насос (см., например, Langer, 1990, *Science* 249:1527-1533; Sefton, 1989, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201; Buchwald и др., 1980, *Surgery* 88:507; Saudek и др., 1989, *N. Engl. J. Med.* 321:574). В другом варианте осуществления, можно использовать полимерные материалы. (См., например, *Medical Applications of Controlled Release* (Langer и Wise eds., CRC Press, Boca Raton, Fla., 1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance* (Smolen и Ball eds., Wiley, New York, 1984); Ranger and Peppas, 1983, *Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 23:61. См. также Levy и др., 1985, *Science* 228:190; During и др., 1989, *Ann. Neurol.* 25:351; Howard и др., 1989, *J. Neurosurg.* 71:105.) Другие системы с контролируемым высвобождением обсуждаются, например, в Langer, выше.

Анти-IL-23p19 антитело типично вводят в виде фармацевтических композиций, содержащих терапевтически эффективное количество антитела и один или несколько фармацевтически совместимых компонентов.

В типичных вариантах осуществления, фармацевтическую композицию приготавливают в соответствии с общепринятыми процедурами в виде фармацевтической композиции, адаптированной для внутривенного или подкожного введения людям. Типично, композиции для введения путем инъекции представляют собой растворы в стерильном изотоническом водном буфере. При необходимости, фармацевтические препараты также могут включать солибилизирующий агент и местный анестетик, такой как лидокаин, для обезболивания места инъекции. Обычно, компоненты поставляются либо отдельно или смешиваются совместно в единичной дозированной форме, например, в виде безводного лиофилизованного порошка или безводного концентрата в герметически запечатанном контейнере, таком как ампула или саше, с указанием количества активного компонента. Если фармацевтический препарат вводят путем инфузии, то он может быть диспергирован с инфузионного флакона, содержащего стерильную фармацевтической степени чистоты воду или солевой раствор. Если фармацевтический препарат вводят путем инъекции, то ампула стерильной воды для инъекции или солевого раствора может быть обеспечена таким образом, что компоненты могут быть смешаны перед введением.

Дополнительно, фармацевтическая композиция может быть представлена в виде фармацевтического набора, содержащего (а) контейнер, содержащий анти-IL-23A антитело в лиофилизованной форме, и (б) второй контейнер, содержащий фармацевтически приемлемый разбавитель (например, стерильную воду) для инъекций. Фармацевтически приемлемый разбавитель можно использовать для восстановления или разбавления лиофилизованного анти-IL-23A антитела. Необязательно связана с этим(и) контейнером(ами) может быть инструкция в форме установленной государственным органом, регулирующим производство, применение или безопасность фармацевтических препаратов или биологически продуктов, в инструкции указано разрешение органа относительно производства, применения или безопасности для введения людям.

Примеры фармацевтических композиций, используемых в контексте настоящего изобретения, раскрыты в примере 4, представленном далее в настоящем описании.

Изобретение в дальнейшем описывается со ссылкой на последующие примеры, которые не предназначены для ограничения объема изобретения.

### Примеры

#### Пример 1: Клинические исследования

Результаты, представленные в примерах 1a, 1б и 1в, имеют происхождение из одного и того же клинического исследования.

#### Пример 1a: Исследование

В этом исследовании оценивали эффективность и безопасность антитела А по сравнению с устекинумабом у пациентов с умеренным или тяжелым бляшечным псориазом.

166 пациентов рандомизированно распределяли на одну из трех схем введения антитела А (18 мг однократная инъекция; 90 или 180 мг в недели 0 и 4) или устекинумаба (45 или 90 мг). Оценивали PASI (Индекс площади и тяжести псориаза), sPGA (Статическая общая оценка врача) и параметры безопасности. Первичная конечная точка составляла достижение PASI 90 (достижение  $\geq 90\%$  уменьшение от исходных значений для PASI шкалы) в неделю 12, с первичным анализом сравнения двух наивысших доз антитела А (объединенные) с устекинумабом.

Первичный анализ показал, что антитело А превышает устекинумаб (PASI 90 по показателю ответной реакции 77,1% для антитела А по сравнению с 40% для устекинумаба [ $p < 0,0001$ ]). sPGA оценку 0 (чистый) или 1 (почти чистый) достигали с помощью 90,4% антитела А у пациентов по сравнению с 67,5% у пациентов с устекинумабом. Полное очищение очагов (PASI 100) достигали с помощью 45,8% антитела А у пациентов и 17,5% у пациентов с устекинумабом. АЕ были сходными для леченых групп

без связанных с лекарственным средством тяжелых или серьезных АЕ (побочные эффекты).

Селективная блокада IL-23p19 с помощью антитела А связана с лучшей клинической ответной реакцией на устекинумаб у пациентов с умеренным или тяжелым бляшечным псориазом.

Пример 1б: Исследование

Задачи: Эффективность и безопасность селективного антагониста IL-23p19 моноклонального антитела антитело А оценивали и сравнивали с устекинумабом у пациентов с умеренным или тяжелым бляшечным псориазом (включая пациентов с сопутствующим псориазическим артритом (PsA) или без него).

Методы: В этой фазе 2 исследования, 166 пациентов рандомизированно распределяли (1:1:1:1 соотношение) для получения подкожных инъекций одной из трех схем дозирования антитела А (18 мг однократная доза в неделю 0; 90 или 180 мг в недели 0, 4 и 16) или устекинумаба (45 или 90 мг в недели 0, 4 и 16). Очаги поражения на коже оценивали, используя индекс площади и тяжести псориаза (PASI) с первичной конечной точкой PASI 90 (90% улучшение от исходных значений) в 12 недели. У пациентов, имеющих сопутствующий PsA (либо диагностированный ревматологом или предполагаемый), боль оценивали, используя визуальную аналоговую шкалу (боль-VAS) на исходном уровне и в недели 4, 12 и 24. В этом промежуточном анализе, все пациенты завершили визит в 12 недель; были неполные данные после 12 недели.

Результаты: Первичную конечную точку PASI 90 ответной реакции в неделю 12 достигали с помощью 32,6% (14/43), 73,2% (30/41) и 81,0% (34/42) антитела А у пациентов в группах с 18, 90 и 180 мг, соответственно, и 40,0% (16/40) у пациентов с устекинумабом. С помощью двустороннего критерия Кохрана-Мантеля-Гензеля PASI 90 ответной реакции в неделю 12 между группами 18, 90 и 180 мг антитела А и устекинумаба получали р-значения 0,4337, 0,0013 и <0,0001, соответственно. Из 166 пациентов, у 46 (27,7%) был сопутствующий PsA. Средний процент снижения от исходного уровня для боль-VAS в неделю 12 составлял 31,9%, 70,2% и 58,4%, соответственно, у пациентов, получавших антитело А в группах с дозами 18, 90 и 180 мг, по сравнению с 57,3% у пациентов, леченных с помощью устекинумаба. Более чем 50% снижение боль-VAS (определенное post hoc) в неделю 12 достигали с помощью 29% (2/7), 73% (8/11) и 50% (6/12) пациентов, получавших антитело А в группах с дозами 18, 90 и 180 мг, соответственно, по сравнению с 54% (7/13) у пациентов, леченных с помощью устекинумаба. На фиг. 1 показано, что уменьшение оценки боль-VAS наблюдали самое ранее на 4 недели и поддерживали до 24 недели (неполные данные). Побочные эффекты (АЕ) были сходными для леченых групп без связанных с лекарственным средством тяжелых или серьезных АЕ.

Выводы: Селективная блокада IL-23p19 с помощью антитела А связана с лучшей клинической ответной реакцией по сравнению с устекинумабом на кожные очаги поражения у пациентов с умеренным или тяжелым бляшечным псориазом. Количественное улучшение по сравнению с устекинумабом для боль-VAS также наблюдали у пациентов с PsA.

PASI 50, PASI 75 и PASI 100 ответные реакции в неделю 12 также определяли в вышеописанном исследовании. Они показали пропорции пациентов, достигающих PASI 50 в неделю 12 для 93%, 95% и 100% пациентов, получавших антитело А в группах 18, 90 и 180 мг, соответственно, и 87% у пациентов с устекинумабом. Достижение PASI 50 в зависимости от времени представлено на фиг. 2.

Они также показали пропорции пациентов, достигающих PASI 75 в неделю 12 для 76%, 90% и 98% пациентов, получавших антитело А в группах 18, 90 и 180 мг, соответственно, и 68% у пациентов с устекинумабом. Достижение PASI 75 в зависимости от времени представлено на фиг. 3.

Они также показали пропорции пациентов, достигающих PASI 100 в неделю 12 для 18%, 41% и 49% пациентов, получавших антитело А в группах 18, 90 и 180 мг, соответственно, и 15% у пациентов с устекинумабом. Достижение PASI 100 в зависимости от времени представлено на фиг. 5.

Достижение PASI 90 в зависимости от времени представлено на фиг. 4.

Пример 1в: Исследование

В этом исследовании оценивали начало и продолжительность клинической ответной реакции после лечения с применением селективного ингибитора IL-23p19 (Антитело А) по сравнению с устекинумабом у пациентов с умеренно-тяжелым хроническим бляшечным псориазом.

Материалы и методы: В этом многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом (в пределах групп, получавших дозу антитела А) исследовании на Фазе II, 166 пациентов с умеренно-тяжелым хроническим бляшечным псориазом распределяли для получения подкожных инъекций либо антитела А в трех различных схемах дозирования (18 мг однократная инъекция; 90 или 180 мг в недели 0, 4 и 16) или устекинумаб (45 или 90 мг, на основании веса, в недели 0, 4 и 16). PASI оценивали в недели 0, 1, 2, 4, 6 и 8, после этого каждые 4 недели всего в течение 48 недель. Безопасность оценивали при всех визитах путем записи побочных эффектов (АЕ).

Результаты: В неделю 24, PASI 90 достигали у 66% (27/41) и 86% (36/42) пациентов с групп, получавших антитело А в дозах 90 мг и 180 мг, соответственно, по сравнению с 55% (22/40) пациентов, получавших устекинумаб. Полное очищение очагов (PASI 100) достигали у 41% (17/41) и 57% (24/42) пациентов с групп, получавших антитело А в дозах 90 мг и 180 мг, по сравнению с 28% пациентов, получавших устекинумаб. Время до начала PASI 90 было приблизительно в два раза быстрее у пациентов с групп, получавших антитело А в дозах 90 и 180 мг по сравнению с пациентами с группы, получавшей

устекинумаб (средние дни до начала PASI 90=57 дней [в обеих группах, получавших дозы антитела А; ~8 недель] по сравнению с 113 днями [~16 недель], соответственно,  $p=0,0016$  [90 мг] и  $p<0,0001$  [180 мг]). У пациентов с групп, получавших антитело А в дозах 90 и 180 мг, которые достигали PASI 90, поддерживалась ответная реакция более длительно по сравнению с пациентами, получавшими (дни до 50% пациентов, имеющих первую потерю PASI 90=337 дней [в обеих группах, получавших дозы антитела А; ~48 недель] по сравнению с 253 днями [~36 недель], соответственно). АЕ были сходными между лечеными группами, и не проявлялось зависимости реакции от дозы для любого АЕ. У семи пациентов было описано тяжелое АЕ (четыре в группе с дозой 18 мг и два в группе с дозой 90 мг антитела А и один в группе с устекинумабом); все они рассматривались как несвязанные с исследованием лекарственного средства.

В аналогичном исследовании было показано, что антитело А имело быстрое начало эффекта у 69% и 66% пациентов (180 мг и 90 мг, соответственно), достигая PASI 50 в неделю 4, по сравнению с 45% пациентов с устекинумабом. В неделю 8, у 83% и 80% пациентов, получавших антитело А (180 мг и 90 мг, соответственно) достигалось PASI 75 по сравнению с 60% пациентов с устекинумабом. На 12 неделе, пропорция пациентов, достигающих PASI 90 (первичная конечная точка) составляла 81% и 73% для групп, получавших антитело А в дозах 180 мг и 90 мг, по сравнению с 40% для устекинумаба. Вес тела оказывал незначительное влияние на эффективность антитела А. В неделю 20, 90% и 76% пациентов, получавших антитело А (180 мг и 90 мг, соответственно) достигало PASI 90 по сравнению с 55% для устекинумаба; и 62% и 51% пациентов, получавших антитело, имело полное очищение очагов (PASI 100) по сравнению с 25% пациентов с устекинумабом. Клинические ответные реакции поддерживались на высоких уровнях до 36 недели для групп, получавших дозы 180 мг и 90 мг антитела А. У пациентов с PsA, было большее снижение боли в неделю 12, наблюдаемое при введении антитела А (180 мг и 90 мг, объединенное) по сравнению с устекинумабом (68% относительно 57%). У пациентов с псориазическим артритом, боль оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы и выражали в виде среднего процента изменения от исходного уровня.

Выводы: Селективная блокада IL-23 с помощью антитела А показывает более высокую эффективность, более быстрое начало и более длительную продолжительность ответной реакции по сравнению с блокадой IL-12 и IL-23 с помощью устекинумаба.

В аналогичном исследовании, индекс качества жизни при заболеваниях кожи (DLQI) и EuroQoL-5D (EQ-5D) определяли в недели 0, 12, 24, и 48. Средние изменения в процентах от исходного уровня в общей оценке DLQI (анализировали описательно и с помощью теста ван Элтерена) сравнивали с устекинумабом в недели 12 и 24. Пропорция пациентов, достигающих шкалы DLQI 0 или 1. Также оценивали. Шкалу показателей EQ-5D анализировали описательно. Результаты для антитела А описаны для объединенных групп 90 мг и 180 мг.

На исходном уровне, средняя оценка DLQI составляла 13,0 для пациентов, рандомизированных для антитела А, по сравнению с 16,0 у тех, которые рандомизированные для устекинумаба. Средняя шкала показателей EQ-5D составляла 0,7 в обеих леченых группах. В неделю 12, средний процент улучшений для DLQI шкалы был больше для пациентов, получавших антитело А, по сравнению с пациентами, получающими устекинумаб (100% относительно 90,6%, соответственно;  $p=0,0304$ ). Пропорция пациентов с DLQI оценкой 0 или 1 в неделю 24 составляла 80% для пациентов, получавших антитело А, по сравнению с 61% пациентами, получавшими устекинумаб. В неделю 12, у пациентов, получавших антитело А, наблюдалось на 50% больше улучшений для средней оценки EQ-5D по сравнению с пациентами, получавшими устекинумаб (0,3 относительно 0,2, соответственно). Это сохранялось в неделю 24. У пациентов с умеренным или тяжелым бляшечным псориазом, селективная блокада IL-23 с помощью антитела А проявляет более высокую эффективность и обеспечивает существенное улучшение QoL исходов по сравнению с устекинумабом.

В аналогичном исследовании, оценивали эффективность антитела А для лечения псориаза волосистой части головы, ладонно-подошвенного и ногтевого псориаза.

Индекс тяжести псориаза волосистой части головы (PSSI) и Индекс площади и тяжести ладонно-подошвенного псориаза (PPASI) использовали для оценки псориаза волосистой части головы и ладонно-подошвенного псориаза, соответственно. Индекс тяжести ногтевого псориаза (NAPSI) оценивали только на руках. Оценки осуществляли на исходном уровне и (у тех, у которых были симптомы на исходном уровне) в недели 1, 2, 4, 6, 8, 12 и каждые 4 недели до недели 48. Пациенты, у которых задокументировано не наблюдалось признаков или симптомов, получали общую оценку ноль за этот визит. Среднее улучшение в процентах от исходного уровня для антитела А (90 мг и 180 мг, объединенные) были сравнимы с таковыми для устекинумаба.

Сто пятьдесят четыре пациента (92,8%) имели псориаз волосистой части головы, у 42 пациентов (25,3%) был ладонно-подошвенный псориаз и 96 пациентов (57,8%) имели ногтевой псориаз. Заболевание волосистой части головы и ладонно-подошвенное заболевание распространяется быстро; на неделе 2, у пациентов, получавших лечение с применением антитела А, наблюдались улучшения от исходного уровня для PSSI и PPASI 50% и 51%, по сравнению с 37% и 30% для пациентов, получавших лечением с применением устекинумаба. В неделю 6, пациенты в обеих группах, получавших антитело А и устекинумаб, имели полное исчезновение псориаза волосистой части головы, которое сохранялось в течение

исследования. Для PPASI, полное исчезновение наблюдали в неделю 6 для антитела А и неделю 16 для устекинумаба и сохранялось в течение исследования. Заболевание ногтей излечивалось более медленно, с 30% улучшением для NAPSI для антитела А в неделю 6 по сравнению с 0% для устекинумаба. В неделю 12, улучшения по показателям NAPSI составляли 41% и 36% для антитела А и устекинумаба, соответственно, и в неделю 24, улучшения по показателям NAPSI составляли 61% и 67%, соответственно.

Селективная блокада IL-23 с помощью антитела А проявляет перспективную эффективность для лечения псориаза волосистой части головы, ладонно-подошвенного и ногтевого псориаза, и подтверждает, что более быстрые улучшения могут достигаться с антителом А по сравнению с устекинумабом.

#### Пример 2: Оценка эффективности

Антитело А вводят пациенту в дозе и схемами дозирования, описанными в настоящей заявке. Эффективность антитела А оценивали с помощью одной или нескольких следующих конечных точек, которые определяли в помощью известных методов. Конечные точки измеряли, например, в одну или несколько из недель 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 76 или 104 после введения или как указано ниже.

#### Псориаз:

Достижение  $\geq 90\%$  уменьшения от исходных значений для PASI шкалы (PASI<sub>90</sub>), например, в неделю 12.

Достижение  $\geq 75\%$  уменьшения от исходного уровня для PASI шкалы (PASI<sub>75</sub>), например, в неделю 12 и 24.

Достижение 100% уменьшения от исходного уровня для PASI шкалы (PASI<sub>100</sub>), например, в неделю 12.

Достижение  $\geq 50\%$  уменьшения от исходного уровня для PASI шкалы (PASI<sub>50</sub>), например, в неделю 12.

Достижение PASI<sub>90</sub>, например, в неделю 24.

Достижение sPGA чистый или почти чистый, например, в неделю 12.

Процент PASI уменьшения от исходного уровня, например, в неделю 12.

Время до потери PASI<sub>50</sub> ответной реакции. Эту конечную точку рассчитывали с первого лечения до первого  $< 50\%$  уменьшения PASI шкалы по сравнению с исходным уровнем после достижения ответной реакции.

Другие конечные точки были следующими:

Достижение PASI<sub>90</sub> и PASI<sub>75</sub> например, в неделю 4, 6, 8, 16, 20, 28, 32, 36, 40, 44, 48.

Достижение PASI<sub>100</sub>, PASI<sub>50</sub> и процент PASI уменьшения от исходного уровня, например, в неделю 4, 6, 8, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48.

Достижение sPGA чистый или почти чистый, например, в неделю 4, 6, 8, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48.

Время до начала PASI<sub>50</sub> ответной реакции (от первого лечения до первого  $\geq 50\%$  уменьшения PASI шкалы по сравнению с исходным уровнем).

Процент изменения от исходного уровня для NAPSI (индекс тяжести ногтевого псориаза), PSSI (индекс тяжести псориаза волосистой части головы) и PPASI (индекс тяжести площади ладонно-подошвенного псориаза), например, в неделю 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48.

Изменение от исходного уровня для PGAR (шкала общей оценки пациентов) и PAI (оценка зуда у пациентов), например, в неделю 4, 12, 24, 36, 48.

Изменение от исходного уровня для Боль-VAS, например, в неделю 12 (в подгруппе пациентов только с псориатическим артритом).

Изменение от исходного уровня для индекса качества жизни при заболеваниях кожи (DLQI), например, в недели 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 48.

Изменение от исходного уровня для EQ-5D (Европейский опросник оценки качества жизни) VAS шкалы (визуальная аналоговая шкала), например, в неделю 12.

Изменение от исходного уровня для шкалы показателей EQ-5D, например, в неделю 12.

Пропорция пациентов, достигающих оценки индекса качества жизни при заболеваниях кожи (DLQI) 0 или 1, например, в неделю 12.

Изменение от исходного уровня для симптомов псориаза, оцененных, используя общую шкалу для PSS (шкала симптомов псориаза), например, в неделю 16.

Достижение общей шкалы PSS 0, например, в неделю 16.

Псориатический артрит (ответные реакции оценивали, например, через одну или несколько недель 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 76, 104):

Опросник скрининга и оценки псориатического артрита (PASE), например, в неделю 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48.

20% улучшение критериев ответа Американской коллегии ревматологов (ACR 20), например, в неделю 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48.

50% и 70% улучшение критериев ответа Американской коллегии ревматологов (ACR 50 и ACR 70).

Индекс активности клинического заболевания (CDAI).  
 Шкала активности заболевания для оценки 28 суставов (DAS28).  
 Дактилит (опухание всего пальца), с оценкой числа всех 20 пальцев, которые поражены (в диапазоне 0-20 пальцев (рук и ног), как наличие или отсутствие для каждого пальца).  
 Энтезит (воспаление места прикреплений сухожилий и связок, что оценивают по наличию или отсутствию болезненности в шести участках Лидского индекса энтезопатий (LEI)).  
 Индивидуальные ACR компоненты, включая число болезненных или чувствительных суставов, число отечных суставов.  
 Общая оценка пациентов активности заболевания и боли в суставах.  
 Общая оценка лечащего врача активности заболевания.  
 Ответные реакции Опросника для оценки состояния здоровья - индекс инвалидизации (HAQ-DI),  
 Опросник для оценки состояния здоровья - индекс инвалидизации (HAQ-DI).  
 Уровни С-реактивного белка.  
 Скорость оседания эритроцитов.  
 Сообщаемые пациентами показатели результативности, включая Батский индекс активности заболевания при анкилозирующем спондилоартрите (BASDAI). Шкала для Батского индекса активности заболевания при анкилозирующем спондилоартрите (BASDAI).  
 Версия 2 краткой оценки состояния здоровья по 36 пунктам на основании исследования течения заболевания (SF-36).  
 Опросник по симптомам псориаза.  
 Модифицированный общий счёт Шарпа (mTSS), например, в неделю 24, 52, 104.  
 Число болезненных суставов.  
 Число текших суставов.  
 Оценка боли пациентом,  
 Оценка пациентом уровня потери трудоспособности.  
 Белок острой фазы воспаления (С-реактивный белок или скорость оседания эритроцитов),  
 Общая оценка пациентом заболевания.  
 Общая оценка врачом заболевания.  
 Минимальная активность заболевания (MDA).  
 Составной индекс активности псориатического заболевания (CPDAI).  
 Процент изменения индекса площади и тяжести псориаза (PASI) от исходного уровня (PASI 75/90/100).  
 Модифицированный индекс тяжести ногтевого псориаза (mNAPSI).  
 Качество жизни при псориатическом артрите (PsAQOL).  
 Функциональная оценка терапии хронического заболевания-усталости (FACIT-F).  
 Система оценок магнитно-резонансной визуализации псориатического артрита (PsAMRIS), например, в неделю 24, 52 и 104.  
 Для анкилозирующего спондилита и не-рентгенографического ах-SpA (ответные реакции оценивали, например, через одну или несколько недель 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 76, 104):  
 Воспалительные симптомы, описанные пациентами.  
 Реагенты острой фазы (скорость оседания эритроцитов [ESR] или CRP).  
 Батский индекс активности заболевания при анкилозирующем спондилоартрите (BASDAI). Изменения оценки BASDAI по сравнению с исходным уровнем.  
 Оценка активности заболевания при анкилозирующем спондилите (ASDAS). Изменения оценки ASDAS по сравнению с исходным уровнем.  
 Батский индекс функциональных нарушений при анкилозирующем спондилоартрите (BASFI). Изменения в шкале BASFI по сравнению с исходным уровнем.  
 Батский метрологический индекс анкилозирующего спондилита (BASMI). Изменения подвижности позвоночника, оцененные с помощью шкалы BASMI по сравнению с исходным уровнем.  
 Магниторезонансная визуализация (MRI), например, в неделю 24, 52, 104.  
 ASAS 40 ответная реакция.  
 ASAS 5/6 ответная реакция.  
 Критерий ASAS частичной ремиссии.  
 ASAS 20 ответная реакция  
 Изменения числа периферических суставов (TJC и SJC) по сравнению с исходным уровнем.  
 Изменения шкалы энтезита (MASES) по сравнению с исходным уровнем.  
 Изменения оценки активности заболевания при анкилозирующем спондилите (ASDAS) по сравнению с исходным уровнем.  
 Время до потери обслуживания.  
 Время до обострения после лечения.  
 Время до потери обслуживания.  
 Шкала оценки качества жизни при анкилозирующем спондилите (ASQoL).

Пример 3: Фармакокинетическая(ие) конечная(ые) точка(и)

Для определения фармакокинетических параметров анти-IL-23А антитела, такого как антитело А, оценивали следующие параметры, используя методы, известные в данной области техники:

максимальная измеренная концентрация в плазме крови ( $C_{max}$ )

время для дозирования максимальной концентрации в плазме крови ( $t_{max}$ ),

площадь под кривой "концентрация в плазме-время" для временного интервала лечения ( $AUC_{0-t}$ ),

площадь под кривой "концентрация в плазме-время" для временного интервала от нуля до бесконечности ( $AUC_{0-\infty}$ ),

конечный период полувыведения ( $t_{1/2}$ ),

популяционная фармакокинетика.

Пример 4: Фармацевтические композиции

Примеры препаратов, подходящих для антитела согласно настоящему изобретению, представлены далее ниже. Антитела, используемые в препаратах ниже, представляют собой, например, антитело А, антитело В, антитело С или антитело D.

Препарат 1:

Компоненты	Концентрация [ммоль/л]	Концентрация [г/л]	Номинальное количество [мг/флакон] V = 10,0 мл
Антитело		10,0	100,0
Янтарная кислота	0,7	0,083	0,8
Гексагидрат динатрий сукцината	24,3	6,564	65,6
Хлорид натрия	125	7,305	73,1
Полисорбат 20	0,16	0,20	0,20
Вода для инъекций	-	До 1 л	До 1 мл

pH препарата 1 типично находится в диапазоне pH 6,0-7,0, например, pH 6,5. Этот препарат чрезвычайно пригоден для внутривенного введения.

Молекулярный вес (МВ в г/моль) используемых наполнителей: Гексагидрат динатрий сукцината = 270,14 г/моль; Янтарная кислота = 118,09 г/моль; Хлорид натрия = 58,44 г/моль.

Осмолярность препарата составляет 300 +/- 30 мОсмол/кг, как определяли, используя Osmomat 030 (Gonotec GmbH, Berlin, Germany). Плотность при 20°C препарата приблизительно составляет 1,0089 г/см<sup>3</sup>, как определяли, используя измерительный прибор DMA 4500 (Anton Paar GmbH, Ostfildern-Scharnhausen, Germany).

Препарат 2:

Компоненты	Концентрация [ммоль/л]	Концентрация [г/л]	Номинальное количество [мг/шприц] V = 1,0 мл
Антитело	0,6	90,0	90,0
Янтарная кислота	0,5	0,059	0,059
Гексагидрат динатрий сукцината	3,9	1,054	1,054
Сорбит	225	41,00	41,00
Полисорбат 20	0,16	0,20	0,20
Вода для инъекций	-	До 1 л	До 1 мл

pH препарата 2 типично находится в диапазоне pH 5,5-6,5, например, 5,5-6,1, например, pH равно 5,8. Этот препарат чрезвычайно пригоден для подкожного введения.

Молекулярный вес (МВ в г/моль) используемых наполнителей:

МВ: Янтарная кислота ( $C_4H_6O_4$ ) = 118,09 г/моль

МВ: Гексагидрат динатрий сукцината ( $C_4O_4Na_2H_4 \times 6H_2O$ ) = 270,14 г/моль

МВ: Сорбит = 182,17 г/моль

МВ: Полисорбат 20 = 1227,72 г/моль

Осмолярность препарата составляет 300 +/- 30 мОсмол/кг, как определяли, используя Osmomat 030 (Gonotec GmbH, Berlin, Germany). Плотность при 20°C препарата приблизительно составляет 1,040 г/см<sup>3</sup>, как определяли, используя измерительный прибор DMA 4500 (Anton Paar GmbH, Ostfildern-Scharnhausen, Germany).

Препарат 3:

Компоненты	Концентрация [ммоль/л]	Концентрация [г/л]	Номинальное количество [мг/шприц] V = 1,0 мл
Антитело	0,6	90,0	90,0
Сорбит	240	43,733	43,733
Полисорбат 20	0,16	0,20	0,20
Вода для инъекций	-	До 1 л	До 1 мл

pH препарата 3 типично находится в диапазоне pH 5,5-6,5, например, 5,5-6,1, например, pH равно 5,8. Этот препарат чрезвычайно пригоден для подкожного введения.

Молекулярный вес (МВ в г/моль) используемых наполнителей:

МВ: Сорбит = 182,17 г/моль

МВ: Полисорбат 20 = 1227,72 г/моль.

Осмолярность препарата составляет 300 +/- 30 мОсмол/кг, как определяли, используя Osmomat 030 (Gonotec GmbH, Berlin, Germany).

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения псориаза, включающий введение пациенту антитела против IL-23A, содержащего легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18, и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19, при котором осуществляется:

а) введение пациенту первой дозы 150 мг указанного антитела против IL-23A; а также

б) введение пациенту второй дозы 150 мг указанного анти-IL-23A антитела через 4 недели после введения указанной первой дозы.

2. Способ по п.1, где указанный способ дополнительно включает введение первой поддерживающей дозы 150 мг указанного антитела против IL-23A пациенту через 12 недель после введения указанной второй дозы.

3. Способ по п.2, где указанный способ дополнительно включает введение поддерживающей дозы 150 мг указанного антитела против IL-23A пациенту каждые 12 недель после введения указанной первой поддерживающей дозы.

4. Способ по любому из пп.1-3, где указанный способ предназначен для лечения хронического бляшечного псориаза от умеренной до тяжелой степени.

5. Способ по любому из пп.1-4, где указанное антитело против IL-23A вводят путем подкожного введения.

6. Способ по любому из пп.1-5, где пациент достигает 50 баллов по шкале PASI (PASI 50).

7. Способ по любому из пп.1-6, где пациент достигает 75 баллов по шкале PASI (PASI 75).

8. Способ по любому из пп.1-7, где пациент достигает 90 баллов по шкале PASI (PASI 90).

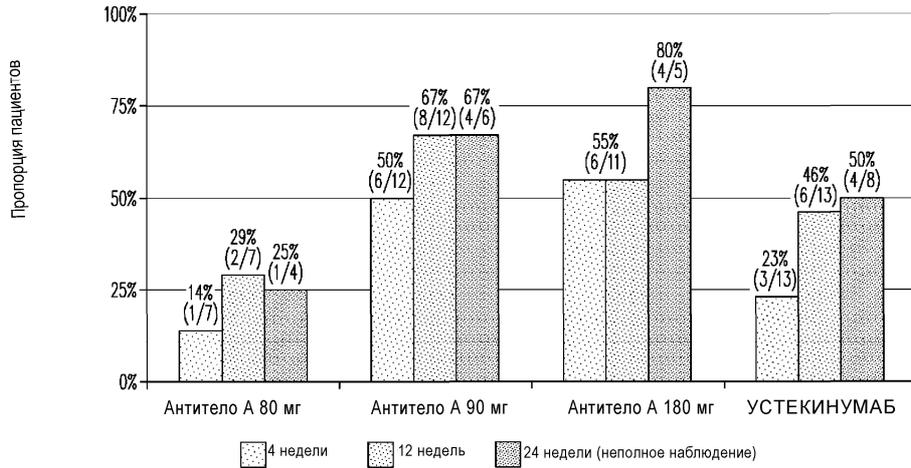
9. Способ по любому из пп.1-8, где пациент достигает 100 баллов по шкале PASI (PASI 100).

10. Способ по любому из пп.1-3, где указанный способ предназначен для лечения бляшечного псориаза.

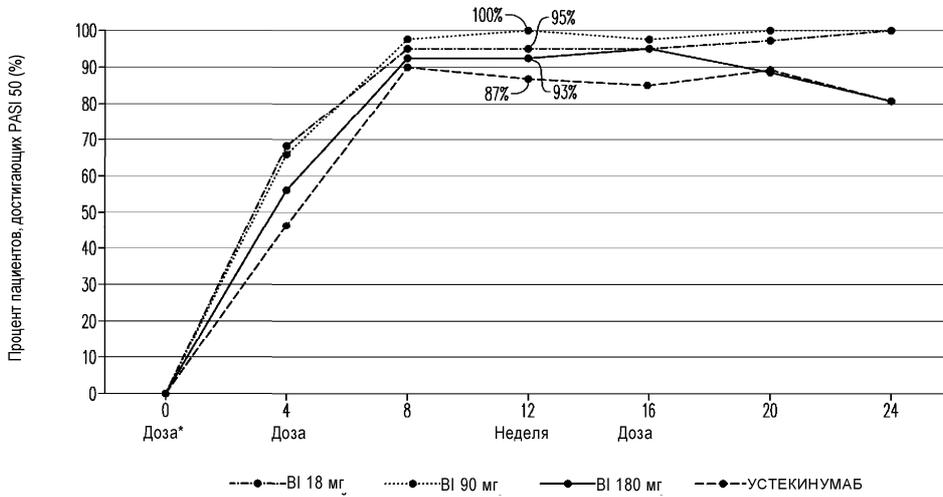
11. Способ по любому из пп.1-3, где указанный способ предназначен для лечения эритродермического псориаза.

12. Способ по п.10 или 11, где указанное антитело против IL-23A вводят путем подкожного введения.

Показатель с >50% изменением от исходных данных боли -VAS

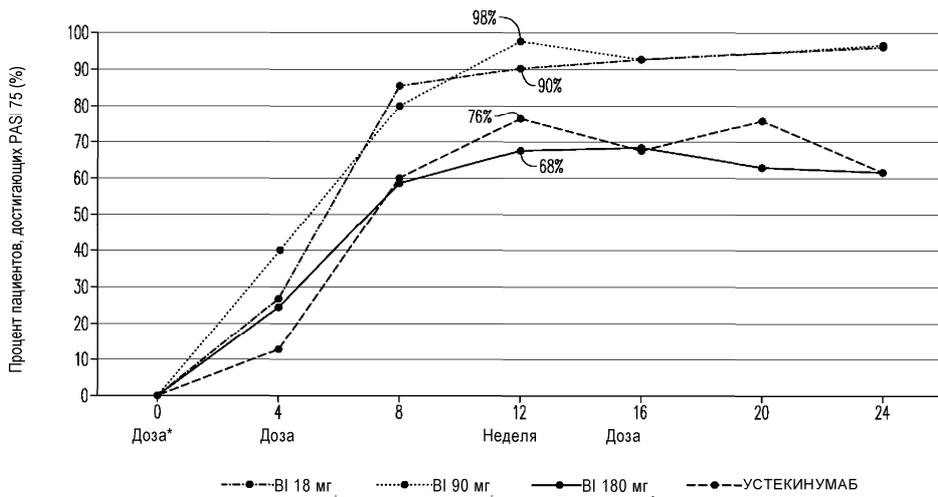


Фиг. 1



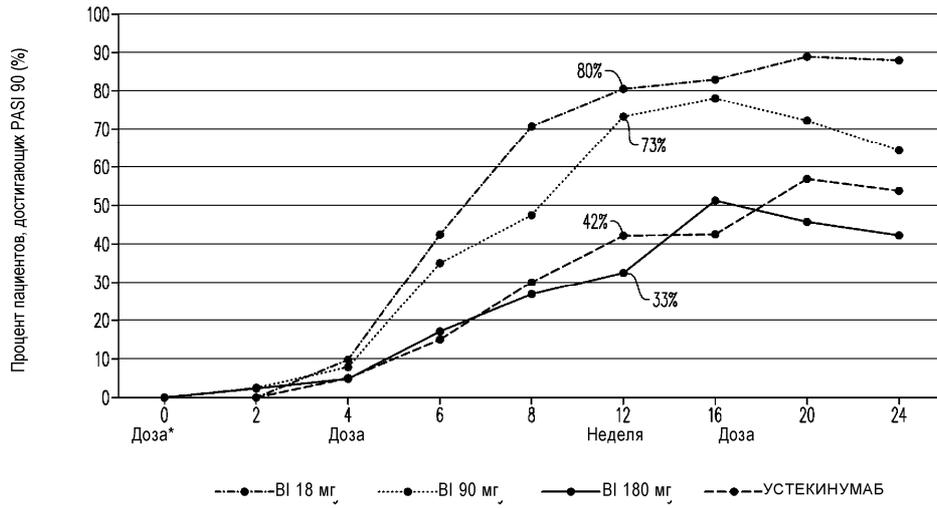
\*18 мг Антитела А вводили только 1 раз в неделю 0.  
Недели 0-16, n=40; Неделя 20, n=35; Неделя 24, n=25;

Фиг. 2



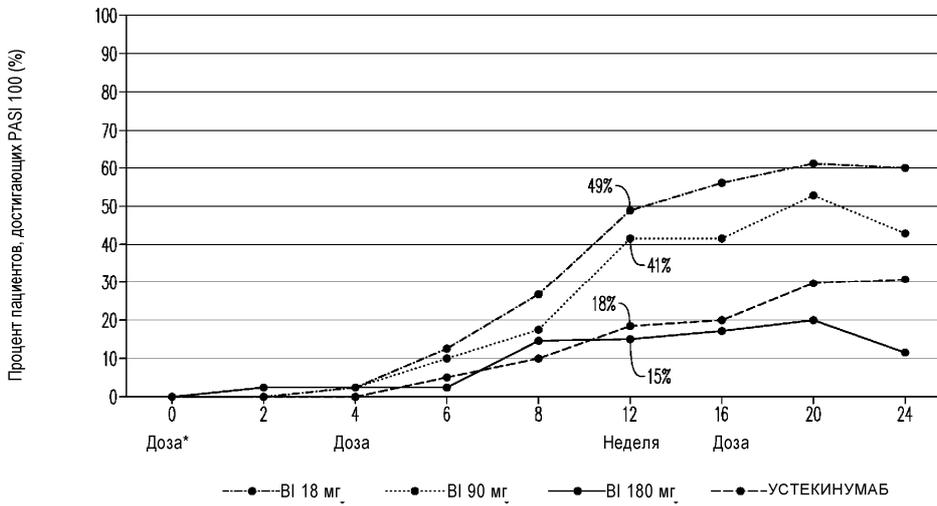
\*18 мг Антитела А вводили только 1 раз в неделю 0.  
Недели 0-16, n=40; Неделя 20, n=35; Неделя 24, n=25;

Фиг. 3



\*18 мг Антитела А вводили только 1 раз в неделю 0.  
 Недели 0-16, n=40; Неделя 20, n=35; Неделя 24, n=25;

Фиг. 4



\*18 мг Антитела А вводили только 1 раз в неделю 0.  
 Недели 0-16, n=40; Неделя 20, n=35; Неделя 24, n=25;

Фиг. 5

