

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202192459** (13) **A1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
2021.11.25

(51) Int. Cl. *C07K 14/54* (2006.01)  
*A61P 37/06* (2006.01)  
*A61P 29/00* (2006.01)  
*A61K 38/20* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2020.03.16

**(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА АНТИТЕЛОМ К IL12/IL23 У СУБЪЕКТОВ  
ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА**

(31) 62/819,860

(72) Изобретатель:  
**Хсу Мин-Чунь, Ли Шу, Рандаццо  
Брюс, Сун Кунь, Чжу Яовэй (US)**

(32) 2019.03.18

(33) US

(86) PCT/IB2020/052387

(87) WO 2020/188466 2020.09.24

(74) Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**

(71) Заявитель:  
**ЯНССЕН БАЙОТЕК, ИНК. (US)**

(57) Антитела к IL-12/IL-23p40, такие как устекинумаб, применяют в способах и композициях для безопасного и эффективного лечения псориаза, в частности умеренного или тяжелого хронического бляшковидного псориаза у пациентов детского возраста. Способы и композиции удовлетворяют явную неудовлетворенную медицинскую потребность у данной популяции пациентов.



202192459

A1

A1

202192459

## **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

2420-570874EA/081

### **СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА АНТИТЕЛОМ К IL12/IL23 У СУБЪЕКТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА**

**ССЫЛКА НА ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ, ПОДАННЫЙ В  
ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ**

Данная заявка содержит перечень последовательностей, представленный в электронном виде посредством EFS-Web как перечень последовательностей в формате ASCII с именем файла Listing\_688097.0601, с датой создания 27 февраля 2019 г. и размером 14,1 кб. Перечень последовательностей, представленный посредством EFS-Web, является частью описания и полностью включен в настоящий документ путем ссылки.

#### **ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Изобретение относится к способам обеспечения безопасного и эффективного лечения псориаза, в частности от умеренного до тяжелого хронического бляшковидного псориаза у пациентов детского возраста от 6 лет до менее 12 лет, путем введения антитела к IL-12/ IL-23.

#### **ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Псориаз является распространенным хроническим иммуноопосредованным кожным расстройством со значительными сопутствующими патологиями, такими как псориатический артрит (PsA), депрессия, сердечно-сосудистые заболевания, гипертензия, ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром и болезнь Крона. Это аутоиммунное состояние, патогенез которого запускается различными внутренними и внешними факторами. Существуют различные формы псориаза, включая каплевидный псориаз, пустулезный псориаз и т. д. Из них бляшковидный псориаз является наиболее распространенной формой заболевания, которая характеризуется появлением красноватых хорошо очерченных бляшек с серебристыми чешуйками, как правило, на разгибательной поверхности коленей и локтей. Бляшки сопровождаются зудом, болезненностью и часто обезображивают и приводят к инвалидности, причем у значительной части пациентов с псориазом бляшки локализуются на руках/ногтях, лице, стопах и половых органах. Таким образом, псориаз оказывает значительное отрицательное влияние на связанное со здоровьем качество жизни (HRQoL), включая создание физического и психосоциального бремени, которое выходит за рамки физических дерматологических симптомов и препятствует повседневной деятельности.

При гистологической характеристике очагов псориатического поражения обнаруживаются утолщенный эпидермис, возникающий в результате нарушений пролиферации и дифференцировки кератоцитов, а также инфильтрация через дерму и совместное размещение Т-лимфоцитов CD3+ и дендритных клеток. Хотя этиология псориаза полностью не определена, анализ генов и белков показал, что интерлейкин (IL)-12, IL-23 и их последующие молекулы чрезмерно экспрессируются в очагах псориатического поражения, а некоторые могут коррелировать с тяжестью течения

псориаза. Некоторые виды терапии, применяемые при лечении псориаза, модулируют уровни ИЛ-12 и ИЛ-23, что предположительно способствует их эффективности. Клетки Th1 и Th17 могут продуцировать эффекторные цитокины, которые индуцируют продукцию вазодилататоров, хемоаттрактантов и экспрессию молекул адгезии на эндотелиальных клетках, которые, в свою очередь, способствуют привлечению моноцитов и нейтрофилов, инфильтрации Т-клеток, неоваскуляризации, а также активации кератоцитов и гиперплазии. Активированные кератоциты могут продуцировать хемоаттрактантные факторы, которые стимулируют направленную миграцию нейтрофилов, моноцитов, Т-клеток и дендритных клеток, тем самым возбуждая цикл воспаления и гиперпролиферацию кератоцитов.

Псориаз может проявиться в любом возрасте, причем приблизительно одна треть пациентов имеет симптомы в возрасте до 20 лет (Farber and Nall, *Dermatologica*. 1974, 148:1-18). Лечение пациентов детского возраста осложняется ограниченностью одобренных методов лечения и относительной скудностью данных рандомизированных контролируемых исследований, доступных для этой популяции (Menter et al., *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2011, 65:137-1742; Fotiadou et al., *Adolesc. Health Med. Ther.*, 2014, 5:25-34).

Было доказано, что устекинумаб, моноклональное антитело человека, нацеленное на субъединицу p40 ИЛ-12/23, является безопасным и эффективным при лечении бляшковидного псориаза средней и тяжелой степени у взрослых пациентов. В испытаниях PNOENIX устекинумаб эффективно снижал признаки и симптомы псориаза у взрослых пациентов (Leonardi et al., *Lancet*, 2008, 371: 1665-1674; Papp et al., *Lancet*, 2008 371: 1675-1684). Кроме того, эффективность и безопасность подкожного введения устекинумаба у пациентов-подростков в возрасте от 12 до 17 лет с активным псориазом оценивали в клиническом исследовании CADMUS.

С 2008 года устекинумаб одобрен в Канаде, Европе и США для лечения взрослых и детей в возрасте 12 лет и старше с бляшковидным псориазом средней или тяжелой степени. 24 сентября 2013 г. FDA утвердило применение устекинумаба для лечения псориатического артрита.

До настоящего изобретения не проводилось исследований устекинумаба для лечения псориаза у детей младше 12 лет. В данной области существует потребность в усовершенствованных способах лечения псориаза, в частности умеренного или тяжелого хронического бляшковидного псориаза, у пациентов детского возраста младше 12 лет.

#### Краткое изложение сущности изобретения

Данная заявка относится к способам и композициям для лечения пациентов с умеренным или тяжелым хроническим бляшковидным псориазом посредством введения пациенту антитела к ИЛ-12/ИЛ-23p40, и, следовательно, решению проблемы неудовлетворенной медицинской потребности в данной популяции пациентов.

В одном общем аспекте данная заявка относится к способу лечения псориаза, предпочтительно умеренного или тяжелого хронического бляшковидного псориаза, у нуждающегося в этом пациента детского возраста, включающему введение пациенту

детского возраста фармацевтической композиции, содержащей безопасное и эффективное количество антитела к IL-12/IL-23p40, причем антитело содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, при этом переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность определяющей комплементарности области 1 тяжелой цепи (CDRH1) SEQ ID NO: 1, аминокислотную последовательность CDRH2 SEQ ID NO: 2 и аминокислотную последовательность CDRH3 SEQ ID NO: 3; а переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность определяющей комплементарности области легкой цепи 1 (CDRL1) SEQ ID NO: 4, аминокислотную последовательность CDRL2 SEQ ID NO: 5 и аминокислотную последовательность CDRL3 SEQ ID NO: 6.

В некоторых вариантах осуществления пациент детского возраста находится в возрасте от 6 лет до менее 12 лет и имеет умеренный или тяжелый хронический бляшковидный псориаз.

В некоторых вариантах осуществления пациент детского возраста имеет умеренный или тяжелый хронический бляшковидный псориаз, определяемый по баллу общей оценки врачом (PGA) по меньшей мере 3, баллу площади и степени тяжести псориаза (PASI) по меньшей мере 12 и проценту пораженной площади поверхности тела (BSA) по меньшей мере 10%.

В некоторых вариантах осуществления продолжительность хронического бляшковидного псориаза от умеренной до тяжелой степени у пациента детского возраста составляет по меньшей мере шесть месяцев, предпочтительно по меньшей мере один год.

В некоторых вариантах осуществления антитела к IL-12 и/или к IL-23 вводят подкожно (п/к) пациенту детского возраста в безопасном и эффективном количестве:

- (i) от около 0,5 мг/кг до 1,0 мг/кг, предпочтительно 0,75 мг/кг массы тела пациента детского возраста, если пациент имеет массу тела менее чем 60 кг во время введения,
- (ii) от около 35 мг до 55 мг, предпочтительно 45 мг, за одно введение, если пациент имеет массу тела от 60 кг до 100 кг во время введения, или
- (iii) от около 80 мг до 100 мг, предпочтительно 90 мг, за одно введение, если масса тела пациента составляет более чем 100 кг во время введения.

В некоторых вариантах осуществления антитела к IL-12 и/или антитела к IL-23 вводятся подкожно пациенту детского возраста на 0-ю неделю и 4-ю неделю.

В некоторых вариантах осуществления антитела к IL-12 и/или к IL-23 вводят пациенту детского возраста подкожно каждые 12 недель (q12w), предпочтительно после введения на 0-ю и 4-ю неделю, например на 16-ю неделю, 28-ю, 40-ю неделю и/или позже.

В некоторых вариантах осуществления антитела к IL-12 и/или к IL-23, используемые в способе по настоящему изобретению, содержат: (i) переменный домен тяжелой цепи, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7; и (ii) переменный домен легкой цепи, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

В некоторых вариантах осуществления антитела к IL-12 и/или к IL-23, используемые в способе по настоящему изобретению, содержат: (i) тяжелую цепь, имеющую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO:10; и (ii) легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11. Антитело к IL-12 и/или к IL-23, применяемое в способе по настоящему изобретению, может представлять собой устекинумаб.

В определенных вариантах осуществления пациент детского возраста является отвечающим на лечение способом по одному из вариантов осуществления заявки и характеризуется как имеющий по меньшей мере одно из: (1) балл общей оценки врачом (PGA), равный 0 или 1; (2) уменьшение индекса площади поверхности и степени тяжести псориаза (PASI); и (3) изменение относительно исходного уровня индекса дерматологического индекса качества жизни у детей (CDLQI) после лечения. Предпочтительно, по меньшей мере, один из (1) - (3) признаков выше идентифицирован у пациента детского возраста на 52-й неделе, предпочтительно на 40-й неделе, более предпочтительно на 28-й неделе или 16-й неделе, и наиболее предпочтительно на 12-й неделе лечения.

В некоторых вариантах осуществления пациент детского возраста является отвечающим на лечение способом в соответствии с вариантом осуществления данной заявки и характеризуется как имеющий балл общей оценки врачом (PGA), равный 0 или 1 на 12-й неделе лечения.

В других вариантах осуществления пациент детского возраста является отвечающим на лечение способом в соответствии с вариантом осуществления данной заявки и характеризуется как имеющий уменьшение балла индекса площади поверхности и степени тяжести псориаза (PASI), например PASI 75, PASI 90 или PASI 100, на 8-ю неделю лечения.

В других вариантах осуществления пациент детского возраста является отвечающим на лечение способом в соответствии с вариантом осуществления заявки и характеризуется как имеющий изменение относительно исходного уровня индекса дерматологического индекса качества жизни у детей (CDLQI) на 12-ю неделю лечения.

В определенных вариантах осуществления у пациента детского возраста концентрация антител к IL-12 и/или к IL-23 в сыворотке крови достигается на 52-й неделе, предпочтительно на 40-й неделе, более предпочтительно на 28-й неделе лечения. В дополнительных вариантах осуществления равновесную минимальную концентрацию в сыворотке крови поддерживают до недели 52 лечения.

В определенных вариантах осуществления безопасное и эффективное количество антитела к IL-12 и/или к IL-23 вводят подкожно в фармацевтической композиции, содержащей от около 77 мг до около 104 мг на мл фармацевтической композиции, при этом выделенное антитело, имеет (i) аминокислотную последовательности CDR тяжелой цепи SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 3; и (ii) последовательности аминокислот CDR легкой цепи SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 6; от около 0,27 до около 0,80 мг L-гистидина на миллилитр фармацевтической композиции; от около 0,69 до около 2,1 мг L-гистидина моногидрохлорида моногидрата на миллилитр фармацевтической композиции; от около 0,02 до около 0,06 мг полисорбата-80 на миллилитр фармацевтической

композиции; и от около 65 до около 87 мг сахарозы на миллилитр фармацевтической композиции; при этом разбавитель представляет собой воду в стандартном состоянии, а фармацевтическая композиция имеет рН от около 5,5 до около 6,5. Предпочтительно, выделенное антитело связывает пептидную цепь, содержащую остатки 1-88 SEQ ID NO: 9.

Другие аспекты данной заявки включают фармацевтические композиции, содержащие антитело к IL-12 и/или к IL-23, для применения в безопасном и эффективном способе лечения умеренного или тяжелого хронического псориаза у пациента детского возраста младше 12 лет, предпочтительно в возрасте от 6 лет до менее 12 лет, а также в способах изготовления композиций и наборов, содержащих фармацевтические композиции.

В определенных вариантах осуществления набор, пригодный для способа по изобретению, содержит по меньшей мере одно из фармацевтической композиции для внутривенного введения изобретения и фармацевтической композиции для подкожного введения изобретения.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Предшествующее краткое изложение, а также последующее подробное описание изобретения станут более понятными при рассмотрении вместе с прилагаемыми графическими материалами. Необходимо понимать, что изобретение не ограничено точными вариантами осуществления, показанными на графических материалах.

На ФИГ. 1 показано схематическое представление модели исследования.

На ФИГ. 2 показаны медиана и межквартильный (IQ) диапазон сывороточной концентрации устекинумаба от недели 0 до недели 52.

На ФИГ. 3A-D показаны доли субъектов, достигающих балла PGA: очищение (0) или минимальные проявления (1) (ФИГ. 3A), ответа PASI 75 (ФИГ. 3B), ответа PASI 90 (ФИГ. 3C) и ответа PASI 100 (ФИГ. 3D) с течением времени с 4-й недели до 52-й недели.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В разделе «Предпосылки создания изобретения» и в тексте настоящей заявки приведены цитаты или описания различных публикаций, статей и патентов; причем каждая из этих ссылок полностью включена в настоящее описание путем ссылки. Описание документов, актов, материалов, устройств, изделий или т. п., которые были включены в настоящее описание, приведено в качестве контекста для изобретения. Такое описание не является допущением того, что любой из таких источников или все такие источники являются частью предшествующего уровня техники в отношении каких-либо описываемых или заявленных изобретений.

Если не указано иное, все технические и научные термины в настоящем документе имеют общепринятое значение, понятное любому специалисту в области, к которой относится данное изобретение. В ином случае, определенные термины в настоящем документе имеют значения, установленные в настоящем описании. Все патенты, опубликованные заявки на патенты и публикации, процитированные в настоящем документе, включены в него путем ссылки, как если бы они были полностью изложены в

настоящем документе.

Необходимо отметить, что в настоящем документе и в приложенной формуле изобретения форма единственного числа включает объекты и во множественном числе, если из контекста явно не следует иное.

Если не указано иное, термин «по меньшей мере», предшествующий ряду элементов, следует понимать как относящийся к каждому элементу в этом ряду. Специалисты в данной области смогут определять или с помощью лишь стандартных экспериментов смогут устанавливать множество эквивалентов конкретных вариантов осуществления изобретения, описанного в настоящем документе. Подразумевается, что такие эквиваленты включены в изобретение.

На протяжении всего данного описания и последующей формулы изобретения, если контекст не требует иного, слово «содержать» и его вариации, такие как «содержит» и «содержащий», следует понимать как означающие включение упомянутого целого числа или стадии, или группы целых чисел или стадий, но не исключение любого другого целого числа или стадии или группы целых чисел или стадий. При применении в настоящем документе термин «содержащий» может быть заменен термином «состоящий из» или «включающий в себя» или иногда при применении в настоящем документе может быть заменен термином «имеющий».

При применении в настоящем документе термин «состоящий из» исключает любой элемент, стадию или ингредиент, не упомянутый в элементе формулы изобретения. При применении в настоящем документе термин «состоящий по существу из» не исключает материалы или стадии, которые не оказывают существенного влияния на основные и новые характеристики формулы изобретения. Любые из вышеупомянутых терминов «содержащий», «состоящий из», «включающий» и «имеющий» при применении в настоящем документе в контексте аспекта или варианта осуществления описания могут быть заменены термином «состоящий из» или «состоящий по существу из» для варьирования объемов описания.

В настоящем документе соединительный термин «и/или» между множеством перечисляемых элементов следует понимать как включающий как отдельные, так и комбинированные варианты. Например, если два элемента соединены «и/или», первый вариант относится к возможности применения первого элемента без второго. Второй вариант относится к возможности применения второго элемента без первого. Третий вариант относится к возможности применения первого и второго элементов вместе. Подразумевается, что любой из этих вариантов соответствует значению и, соответственно, удовлетворяет требованию термина «и/или» в контексте данного документа. Кроме того, подразумевается, что одновременное применение более одного из этих вариантов соответствует значению и, соответственно, удовлетворяет требованию термина «и/или».

Используемый в данном документе термин «субъект» означает любое животное, предпочтительно млекопитающее, наиболее предпочтительно человека, которое будет или было подвергнуто лечению способом в соответствии с вариантом осуществления

изобретения. В настоящем документе термин «млекопитающее» охватывает любое млекопитающее. Примеры млекопитающих включают, без ограничений, коров, лошадей, овец, свиней, кошек, собак, мышей, крыс, кроликов, морских свинок, приматов, не относящихся к человеку (NHP), таких как низшие и высшие обезьяны, людей и т. п., более предпочтительно человека.

Используемый в данном документе термин «пациент детского возраста» относится к субъекту-человеку в возрасте от 6 месяцев до менее 12 лет. Например, пациент детского возраста может быть субъектом-человеком в возрасте около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или 11 лет или в любом промежуточном возрасте. Пациент детского возраста может также быть субъектом-человеком в возрасте от 11 до 12 лет. Предпочтительно пациент детского возраста находится в возрасте от 6 лет до менее 12 лет. Более предпочтительно пациент детского возраста не отвечает или плохо отвечает на другое лечение псориаза, например местное лечение псориаза.

Используемый в настоящем документе термин «в комбинации» в контексте введения субъекту двух или более лекарственных средств относится к применению более одной терапии. Использование термина «в комбинации» не ограничивает порядок введения лекарственных средств субъекту. Например, первое терапевтическое средство (например, описанную в настоящем документе композицию) можно вводить перед введением (например, за 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 16 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель), после (например, через 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 16 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель) введения второго терапевтического средства субъекту или одновременно с таким введением.

При использовании в данном документе термины «антитело к IL-12», «антитело к IL-23», «антитело к p40 IL-12/23» или «антитело к IL-12/23p40» относятся к моноклональному антителу (mAb) или его антигенсвязывающему фрагменту, который связывается с субъединицей 40 кДа (p40), общей для таких цитокинов, как интерлейкин-12 и интерлейкин-23 (IL-12/23p40). Антитело может влиять на по меньшей мере один вид активности или функцию IL-12/23, например, без ограничений, синтез РНК, ДНК или белка, высвобождение IL-12/23, передачу сигнала посредством рецептора IL-12/23, расщепление IL-12/23 на мембране, активность IL-12/23, продукцию и/или синтез IL-12/23.

Предполагается, что термин «антитело» будет дополнительно охватывать антитела, фрагменты расщепления, их определенные участки и варианты, включая миметики антител, или содержать участки антител, которые имитируют структуру и/или функцию антитела или его определенного фрагмента или участка, включая одноцепочечные антитела и их фрагменты. Функциональные фрагменты включают антигенсвязывающие фрагменты, которые связываются с IL-12/23 млекопитающего. Например, изобретение охватывает фрагменты антитела, способные связываться с IL-12/23 или их участками, включая, без



ограничений, фрагменты Fab (например, после расщепления папаином), Fab' (например, после расщепления пепсином и частичного восстановления) и F(ab')<sub>2</sub> (например, после расщепления пепсином), F<sub>ab</sub> (например, после расщепления плазмином), pFc' (например, после расщепления пепсином или плазмином), F<sub>d</sub> (например, после расщепления пепсином, частичного восстановления и реагрегации), F<sub>v</sub> или scFv (например, методами молекулярной биологии) (см., например, Colligan, Immunology, упомянутую выше).

Такие фрагменты можно получать путем ферментативного расщепления, способами синтеза или рекомбинации, известными в данной области и/или описанными в настоящем документе. Антитела можно также продуцировать в различных укороченных формах с помощью генов антител, в которых один или более стоп-кодонов были введены выше естественного сайта терминации. Например, возможно создание комбинационного гена, кодирующего часть тяжелой цепи F(ab')<sub>2</sub>, содержащего последовательности ДНК, кодирующие домен CH1 и/или шарнирный участок тяжелой цепи. Различные участки антител можно химически соединять обычными способами или можно получать в виде единого белка способами генной инженерии.

В контексте данного документа термин «человеческое антитело» относится к антителу, в котором по существу каждая часть белка (например, CDR, каркас, домены CL, CH (например, CH1, CH2 и CH3), шарнир, (VL, VH)) является по существу неиммуногенной у человека, лишь с незначительными изменениями или вариациями последовательности. «Человеческое антитело» также может представлять собой антитело, которое получено из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека или точно соответствует им. Человеческие антитела могут включать аминокислотные остатки, не кодируемые последовательностями иммуноглобулина зародышевой линии (например, мутации, введенные случайным или сайт-специфичным мутагенезом *in vitro* или соматической мутацией *in vivo*). Часто это означает, что человеческое антитело является по существу неиммуногенным у человека. Человеческие антитела классифицируют в группы на основании сходства их аминокислотных последовательностей. Таким образом, посредством поиска по сходству последовательностей можно выбирать антитело со сходной линейной последовательностью в качестве темплата для создания человеческого антитела. Аналогично антитела определенного примата (обезьяна, павиан, шимпанзе и т. д.), грызуна (мышь, крыса, кролик, морская свинка, хомяк и т. п.) и других млекопитающих определяют особенностями антител такого вида, подрода, рода, подсемейства и семейства. Химерные антитела могут дополнительно включать любую комбинацию, указанную выше. Из-за таких изменений или вариаций необязательно и предпочтительно сохраняется или ослабевает иммуногенность у человека или другого вида относительно немодифицированных антител. Таким образом, человеческое антитело отличается от химерного или гуманизированного антитела.

Следует отметить, что человеческое антитело может быть спродуцировано не относящимся к человеку животным, либо прокариотической или эукариотической клеткой, которая способна экспрессировать функционально перестроенные гены человеческих

иммуноглобулинов (например, тяжелую цепь и/или легкую цепь). Когда человеческое антитело является одноцепочечным антителом, оно может дополнительно содержать линкерный пептид, который отсутствует в нативных человеческих антителах. Например, Fv может содержать линкерный пептид, такой как от двух до около восьми остатков глицина или других аминокислот, который соединяет переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи. Считается, что такие линкерные пептиды имеют человеческое происхождение.

Антитела к IL-12/23p40 (также называемые антителами против IL-12/23p40) (или антитела к IL-23), используемые в способах и композициях настоящего изобретения, могут необязательно характеризоваться высокой аффинностью связывания с IL-12/23p40, причем необязательно и предпочтительно имеют низкую токсичность. В частности, в настоящем изобретении используют антитело, определенный фрагмент или вариант изобретения, причем отдельные компоненты, такие как переменная область, константная область и каркас, по отдельности и/или в совокупности, необязательно и предпочтительно имеют низкую иммуногенность. Антитела, которые можно использовать в изобретении, необязательно характеризуются способностью оказывать лечебное действие на субъектов в течение продолжительного периода, с поддающимся измерению ослаблением симптомов и низкой и/или приемлемой токсичностью. Низкая или допустимая иммуногенность и/или высокая аффинность, а также другие приемлемые свойства могут способствовать достижению терапевтических результатов. Под «низкой иммуногенностью» в настоящем документе понимается индуцирование значительных ответов антител НАНА, НАСА или НАМА у менее около 75%, или предпочтительно у менее около 50% получающих лечение субъектов, и/или индуцирование низких титров у получающих лечение субъектов (менее около 300, предпочтительно менее около 100, по результатам измерения иммуноферментным анализом с двойным антигеном) (см. публикацию Elliott et al., Lancet 344:1125-1127 (1994), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки). Термин «низкая иммуногенность» можно также определить как возникновение поддающихся титрованию уровней антител против антитела к IL-12 у субъектов, которых лечили антителом к IL-12, встречающееся у менее 25% получающих лечение субъектов, предпочтительно у менее 10% получающих лечение субъектов, при рекомендованной дозе в течение рекомендованного курса терапии в период лечения.

В данном документе термины «клинически подтвержденная эффективность» или «клинически подтвержденный эффективный» в контексте дозы, схемы дозирования, лечения или способа относятся к эффективности конкретной дозы, дозировки или схемы лечения. Эффективность можно измерять на основании изменений течения заболевания в ответ на введение агента настоящего изобретения. Например, антитело к IL12/23p40 настоящего изобретения (например, устекинумаб) вводят субъекту в количестве и в течение времени, которых достаточно для индуцирования улучшения, предпочтительно стойкого улучшения, в отношении по меньшей мере одного показателя, который отражает тяжесть расстройства, подвергаемого лечению. Различные показатели, отражающие степень

заболевания, болезни или состояния субъекта, могут быть оценены для определения, достаточно ли времени лечения. Такие показатели включают, например, клинически признанные показатели тяжести заболевания, симптомов или проявлений рассматриваемого расстройства. Степень улучшения по существу определяет врач, который может узнать это на основании признаков, симптомов, биопсий или результатов других тестов, и который может использовать анкеты, предлагаемые субъекту, такие как анкеты оценки качества жизни, разработанные для данного заболевания. Например, антитело к р40 IL-12/23 или к IL-23 по настоящему изобретению можно вводить для достижения улучшения состояния, связанного с псориазом, у субъекта.

Улучшение может быть связано с улучшением показателя активности заболевания, облегчением клинических симптомов или улучшением любой другой меры активности заболевания. Одним из таких показателей заболевания является показатель индекса площади поверхности и степени тяжести псориаза (PASI), наиболее широко используемый инструмент измерения тяжести псориаза. Индекс площади поверхности и степени тяжести псориаза или PASI представляет собой систему, используемую для определения и оценки тяжести псориатических поражений и их реакции на терапию. PASI вычисляется как числовой балл, который может находиться в диапазоне от 0 до 72. Тяжесть заболевания рассчитывают следующим образом. В системе PASI тело разделено на 4 области: голову, туловище, верхние конечности и нижние конечности, которые составляют 10%, 30%, 20% и 40% общей площади поверхности тела, соответственно. В каждой из этих областей отдельно оценивают эритему, уплотнение и шелушение, каждое из которых оценивается по шкале от 0 до 4 (0=нет, 1=небольшое, 2=умеренное, 3=тяжелое и 4=очень тяжелое). PASI сочетает в себе оценку тяжести поражений и пораженной площади в одной балльной оценке в диапазоне от 0 (без заболевания) до 72 (максимальное заболевание). Снижение балла PASI часто применяют для оценки эффективности лечения псориаза. Например, 75%-е снижение балла индекса площади поверхности и степени тяжести псориаза (PASI) (PASI 75) является текущим эталонным показателем основных конечных точек для большинства клинических испытаний псориаза.

Другие показатели активности заболевания при псориазе включают, например, балл площади поверхности тела (BSA) и балл общей оценки врачом (PGA) при псориазе. BSA является широко используемой мерой тяжести заболевания кожи, которая определяется как процентная доля от общей поверхности тела, пораженная псориазом. PGA используется для определения псориатических поражений у участника в целом в заданный момент времени. Общие поражения оцениваются по шкале уплотнения от 0 (отсутствие признаков образования бляшек) до 5 (тяжелое увеличение образования бляшек), по шкале эритемы от 0 (отсутствие признаков эритемы, может присутствовать гиперпигментация) до 5 (окрашивание от темного до глубокого красного цвета) и по шкале шелушения от 0 (отсутствие признаков шелушения) до 5 (тяжелое; преобладают очень толстые прочные чешуйки). Сумма трех шкал делится на 3 для получения итогового балла PGA от 0 до 5: 0=очищение, 1=минимальная, 2=легкая, 3=умеренная, 4=выраженная, 5=тяжелая степень.

Кроме того, индекс дерматологического индекса качества жизни у детей (CDLQI) представляет собой специфический дерматологический инструмент оценки качества жизни, предназначенный для оценки влияния заболевания на качество жизни ребенка. CDLQI - опросный список с 10 элементами, 4 вариантами ответа и периодом последующего наблюдения 1 неделя. В дополнение к оценке общего качества жизни, CDLQI можно использовать для оценки 6 различных аспектов, которые могут влиять на качество жизни: симптомы и чувства, досуг, посещение школы или каникулы, личные отношения, сон и лечение. CDLQI вычисляются путем суммирования баллов каждого вопроса с получением максимального значения 30 и минимального значения 0; чем выше балл, тем сильнее ухудшение качества жизни.

В некоторых вариантах осуществления до лечения в соответствии с вариантом осуществления данной заявки у пациента детского возраста имеется умеренный или тяжелый хронический бляшковидный псориаз, определяемый по меньшей мере одним, предпочтительно всеми из балла общей оценки врачом (PGA), равного по меньшей мере 3, балла индекса площади поверхности и степени тяжести псориаза (PASI), равного по меньшей мере 12, и процента пораженной площади поверхности тела (BSA), равного по меньшей мере 10%. В некоторых вариантах осуществления пациент детского возраста имеет умеренный или тяжелый хронический бляшковидный псориаз, определяемый по баллу PGA, равному по меньшей мере 3, PASI, равному по меньшей мере 12 и BSA, равному по меньшей мере 10%. В некоторых вариантах осуществления пациент детского возраста имеет умеренный или тяжелый хронический бляшковидный псориаз в течение по меньшей мере 6 месяцев, например по меньшей мере 6 месяцев, 1 года, 1,5 года, 2 лет, 2,5 лет, 3 лет или более.

Чувствительность субъекта к лечению может быть измерена по индексу активности заболевания, клиническим симптомам или по любому другому показателю активности заболевания. Используемый в данном документе термин «пациент, не отвечающий или плохо реагирующий на лечение» относится к пациенту, у которого отсутствует или имеется минимальное улучшение после лечения.

Термин «клинически доказанный безопасный» в отношении дозы, режима дозирования, лечения или способа, включающего антитело к IL-12/IL-23p40 по настоящему изобретению (например, устекинумаб), относится к благоприятному соотношению риск : польза с приемлемой частотой и/или приемлемой тяжестью возникающих в процессе лечения неблагоприятных явлений (называемых НЯ или ВПЛНЯ) по сравнению со стандартным лечением или другим препаратом сравнения. Используемые в данном документе термины «нежелательное явление», «нежелательное явление, возникающее при лечении» и «нежелательная реакция» означают любое неблагоприятное медицинское явление у субъекта клинического исследования, которому вводили лекарственный (исследуемый или не исследуемый) препарат. НЯ необязательно имеет причинную связь с лечением. Таким образом, нежелательное явление может представлять собой любой неблагоприятный и непреднамеренный признак (включая аномальный результат), симптом

или заболевание, связанные по времени с применением лекарственного (исследуемого или не исследуемого) продукта, независимо от того, связаны они с данным лекарственным (исследуемым или не исследуемым) препаратом или нет. (Определение согласно Международной конференции по гармонизации [ICH]). Если нанести вред или нежелательный результат неблагоприятных явлений достигает такого уровня тяжести, регулирующей орган может посчитать, что фармацевтическая композиция или терапевтическое средство является неприемлемым для предлагаемого применения. В частности, термин «безопасный» в отношении дозы, режима дозирования или лечения антителом к ПЛ-12/23p40 или к ПЛ-23 настоящего изобретения относится к приемлемой частоте и/или приемлемой тяжести неблагоприятных явлений, связанных с введением антитела, если их возникновение считается возможно, вероятно или очень вероятно связанным с применением антитела к ПЛ-12/23p40 или к ПЛ-23.

При использовании в настоящем документе доза антитела к ПЛ-12/ПЛ-23p40 в «мг/кг» относится к количеству антитела к ПЛ-12/ПЛ-23p40 в миллиграммах на килограмм массы тела субъекта, которому вводят антитело.

#### Лечение псориаза

Лечение псориаза уменьшает воспаление и очищает кожу. Лечение можно разделить на три основных типа: средства для местного применения, фототерапия и системные лекарственные средства.

Средства для местного применения представляют собой кремы и мази, которыми можно лечить псориаз от слабого до умеренного. Местные виды лечения псориаза включают в себя, без ограничений, кортикостероиды местного применения, аналоги витамина D, антралин, ретиноиды местного применения, ингибиторы кальциневрина, салициловую кислоту, камменноугольный деготь и увлажнители.

Фототерапия, также называемая светотерапией, включает воздействие на кожу контролируемого количества ультрафиолетового (УФ) излучения, которое может представлять собой естественное солнечное излучение или искусственное УФ-излучение. Наиболее простая и доступная форма фототерапии предполагает воздействие на кожу контролируемого количества естественного солнечного света. Другие формы фототерапии включают применение искусственного ультрафиолетового (УФ-А) или ультрафиолетового (УФ-В) излучения, отдельно или в комбинации с лекарственными средствами.

Системные лекарственные средства представляют собой пероральные или инъекционные лекарственные средства, которые относятся к небиологическим и биологическим препаратам. Небиологические системные лекарственные средства включают, без ограничений, ретиноиды, метотрексат, циклоспорин, актин, апремистат и тофацитиниб. Биологические препараты включают биологические лекарственные средства, которые изменяют иммунную систему, такие как этанерцепт (Enbrel), инфликсимаб (Remicade), адалимумаб (Humira), голимумаб (Simponi), вторкинумаб (Cosentyx), иксекизумаб (Taltz), алфептит, эфулизумаб, бриамиинумаб или бродалумаб. Среди них антитела к ФНО- $\alpha$  представляют собой адалимумаб (Humira), этанерцепт (Enbrel) и

инфликсимаб (Remicade).

Антитела настоящего изобретения - продуцирование и создание

По меньшей мере одно антитело к IL-12/23p40 (или к IL-23), применяемое в способе настоящего изобретения, может быть необязательно получено в клеточной линии, смешанной клеточной линии, иммортализованной клетке или клональной популяции иммортализованных клеток, как хорошо известно специалистам в данной области. См., например, публикации Ausubel, et al., ed., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, Inc., NY, NY (1987-2001); Sambrook, et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd Edition, Cold Spring Harbor, NY (1989); Harlow and Lane, Antibodies, a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, NY (1989); Colligan, et al., eds., Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, Inc., NY (1994-2001); Colligan et al., Current Protocols in Protein Science, John Wiley & Sons, NY, NY, (1997-2001), каждая из которых полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

Человеческие антитела, специфичные к белкам IL-12/23p40 или IL-23 человека или их фрагментам, можно получать в ответ на подходящий иммуногенный антиген, такой как выделенный белок IL-12/23p40, белок IL-23 и/или их участок (включая синтетические молекулы, такие как синтетические пептиды). Другие специфичные или общие антитела млекопитающих можно получать аналогичным образом. Получение иммуногенных антигенов и продукцию моноклонального антитела можно выполнять любым приемлемым методом с учетом настоящего описания.

В одном подходе гибридомы продуцируют путем слияния приемлемой иммортализованной клеточной линии (например, клеточной линии миеломы, такой как, без ограничений, Sp2/0, Sp2/0-AG14, NSO, NS1, NS2, AE-1, L.5, L243, P3X63Ag8.653, Sp2 SA3, Sp2 MAI, Sp2 SS1, Sp2 SA5, U937, MLA 144, ACT IV, MOLT4, DA-1, JURKAT, WENI, K-562, COS, RAJI, NIH 3T3, HL-60, MLA 144, NAMALWA, NEURO 2A и т. п., или гетеромиелом, их продуктов слияния или любых клеток или слитых клеток, полученных из них, или любой другой приемлемой клеточной линии, известной в данной области) (см., например, [www.atcc.org](http://www.atcc.org), [www.lifetech.com](http://www.lifetech.com). и т. п.), с продуцирующими антитела клетками, такими как, без ограничений, выделенные или клонированные клетки селезенки, периферической крови, лимфы, миндалин или другие иммунные клетки, или клетки с В-клетками или любыми другими клетками, экспрессирующими последовательности константной, или варибельной, или каркасной областей, или CDR тяжелой или легкой цепи, в виде либо эндогенной, либо гетерологичной нуклеиновой кислоты, в виде рекомбинантной или эндогенной геномной ДНК, кДНК, рДНК, митохондриальной ДНК или РНК, хлоропластной ДНК или РНК, гетерогенной ядерной (гя) РНК, мРНК, тРНК, одно-, двух- или трехцепочечной, гибридной и т. п. или любой их комбинации, происходящей из вирусов, бактерий, водорослей, прокариот, земноводных, насекомых, рептилий, рыб, млекопитающих, грызунов, лошадей, овец, коз, баранов, приматов, эукариот. См., например, Ausubel, выше, и Colligan, Immunology, выше, глава 2, полностью включенные в настоящий документ путем ссылки.

Клетки, продуцирующие антитела, можно также получать из периферической крови или предпочтительно из селезенки или лимфатических узлов человека или других приемлемых животных, которые были иммунизированы интересующим антигеном. Для экспрессии гетерологичной или эндогенной нуклеиновой кислоты, кодирующей антитело, его определенный фрагмент или вариант настоящего изобретения, можно также использовать любую другую приемлемую клетку-хозяина. Слитые клетки (гибридомы) или рекомбинантные клетки можно выделять с помощью селективных условий культивирования или других известных приемлемых способов и клонировать путем предельного разведения или сортировки клеток или других известных способов. Клетки, продуцирующие антитела с требуемой специфичностью, могут быть выбраны с помощью приемлемого анализа (например, ИФА).

Можно применять другие приемлемые способы продукции или выделения антител требуемой специфичности, включая, без ограничений, способы отбора рекомбинантного антитела из библиотеки пептидов или белков (например, без ограничений, библиотеки дисплея бактериофагов, рибосом, олигонуклеотидов, РНК, кДНК или т. п.; например, производства компаний Cambridge antibody Technologies, гр. Кембриджшир, Великобритания; MorphoSys, с. Мартинсрайд/к. Планегг, Германия; Biovation, г. Абердин, Шотландия, Великобритания; BioInvent, г. Лунд, Швеция; Dyax Corp., Enzon, Affymax/Biosite; Хома, г. Беркли, штат Калифорния, США; Ixsys. См., например, EP 368,684, PCT/GB91/01134; PCT/GB92/01755; PCT/GB92/002240; PCT/GB92/00883; PCT/GB93/00605; US 08/350260 (12.05.94); PCT/GB94/01422; PCT/GB94/02662; PCT/GB97/01835; (CAT/MRC); WO90/14443; WO90/14424; WO90/14430; PCT/US94/1234; WO92/18619; WO96/07754; (Scripps); WO96/13583, WO97/08320 (MorphoSys); WO95/16027 (BioInvent); WO88/06630; WO90/3809 (Dyax); US 4,704,692 (Enzon); PCT/US91/02989 (Affymax); WO89/06283; EP 371 998; EP 550 400; (Хома); EP 229 046; PCT/US91/07149 (Ixsys); или стохастически полученных пептидов или белков - US 5723323, 5763192, 5814476, 5817483, 5824514, 5976862, WO 86/05803, EP 590 689 (Ixsys, предварительная публикация в Applied Molecular Evolution (AME); все включены в настоящий документ путем ссылки)), или способами, основанными на иммунизации трансгенных животных (например, мышей SCID, см. Nguyen et al., Microbiol. Immunol. 41:901-907 (1997); Sandhu et al., Crit. Rev. Biotechnol. 16:95-118 (1996); Eren et al., Immunol. 93:154-161 (1998), каждая публикация полностью включена в настоящий документ путем ссылки, как и смежные патенты и заявки), которые способны продуцировать набор человеческих антител, как известно специалистам в данной области и/или описано в настоящем документе. Такие способы включают, без ограничений, рибосомный дисплей (Hanes et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94:4937-4942 (Jan 1997); Hanes et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95:14130-14135 (Nov. 1998)); технологии продукции антител из одиночной клетки (например, способ получения антител из отобранных лимфоцитов (SLAM) (патент США № 5,627,052, Wen et al., J. Immunol. 17:887-892 (1987); Babcook et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:7843-7848 (1996)); микрокаплю в геле и проточную цитометрию (Powell et al., Biotechnol. 8:333-337

(1990); One Cell Systems, г. Кембридж, штат Массачусетс, США; Gray et al., *J. Imm. Meth.* 182:155-163 (1995); Kenny et al., *Bio/Technol.* 13:787-790 (1995)); отбор В-клеток (Steenbakkens et al., *Molec. Biol. Reports* 19:125-134 (1994); Jonak et al., *Progress Biotech*, Vol. 5, *In Vitro Immunization in Hybridoma Technology*, Borrebaeck, ed., Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, Netherlands (1988)).

Кроме того, можно применять и хорошо известные специалистам в данной области способы конструирования или гуманизации нечеловеческих или человеческих антител. По существу гуманизованное или модифицированное геной инженерией антитело имеет один или более аминокислотных остатков из источника, не относящегося к человеку, например, без ограничений, мыши, крысы, кролика, приматов (исключая человека) или других млекопитающих. Эти аминокислотные остатки нечеловеческого происхождения заменяют остатками, которые часто называют «импортированными» остатками, поскольку их обычно берут из «импортированных» переменных, константных или других доменов известной человеческой последовательности.

Описание известных последовательностей Ig человека приведено, например, на веб-сайтах: [www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi); [www.ncbi.nih.gov/igblast](http://www.ncbi.nih.gov/igblast); [www.atcc.org/phage/hdb.html](http://www.atcc.org/phage/hdb.html); [www.mrc-cpe.cam.ac.uk/ALIGNMENTS.php](http://www.mrc-cpe.cam.ac.uk/ALIGNMENTS.php); [www.kabatdatabase.com/top.html](http://www.kabatdatabase.com/top.html); [ftp.ncbi.nih.gov/repository/kabat](ftp://ncbi.nih.gov/repository/kabat); [www.sciquest.com](http://www.sciquest.com); [www.abcam.com](http://www.abcam.com); [www.antibodyresource.com/onlinecomp.html](http://www.antibodyresource.com/onlinecomp.html); [www.public.iastate.edu/~pedro/research\\_tools.html](http://www.public.iastate.edu/~pedro/research_tools.html); [www.whfreeman.com/immunology/CH05/kuby05.htm](http://www.whfreeman.com/immunology/CH05/kuby05.htm); [www.hhmi.org/grants/lectures/1996/vlab](http://www.hhmi.org/grants/lectures/1996/vlab); [www.path.cam.ac.uk/~mrc7/mikeimages.html](http://www.path.cam.ac.uk/~mrc7/mikeimages.html); [mcb.harvard.edu/BioLinks/Immunology.html](http://mcb.harvard.edu/BioLinks/Immunology.html); [www.immunologylink.com](http://www.immunologylink.com); [pathbox.wustl.edu/~hcenter/index.html](http://pathbox.wustl.edu/~hcenter/index.html); [www.appliedbiosystems.com](http://www.appliedbiosystems.com); [www.nal.usda.gov/awic/pubs/antibody](http://www.nal.usda.gov/awic/pubs/antibody); [www.m.ehime-u.ac.jp/~yasuhito/Elisa.html](http://www.m.ehime-u.ac.jp/~yasuhito/Elisa.html); [www.biodesign.com](http://www.biodesign.com); [www.cancerresearchuk.org](http://www.cancerresearchuk.org); [www.biotech.ufl.edu](http://www.biotech.ufl.edu); [www.isac-net.org](http://www.isac-net.org); [baserv.uci.kun.nl/~jraats/links1.html](http://baserv.uci.kun.nl/~jraats/links1.html); [www.recab.uni-hd.de/immuno.bme.nwu.edu](http://www.recab.uni-hd.de/immuno.bme.nwu.edu); [www.mrc-cpe.cam.ac.uk](http://www.mrc-cpe.cam.ac.uk); [www.ibt.unam.mx/vir/V\\_mice.html](http://www.ibt.unam.mx/vir/V_mice.html); [www.bioinf.org.uk/abs](http://www.bioinf.org.uk/abs); [antibody.bath.ac.uk](http://antibody.bath.ac.uk); [www.unizh.ch](http://www.unizh.ch); [www.cryst.bbk.ac.uk/~ubcg07s](http://www.cryst.bbk.ac.uk/~ubcg07s); [www.nimr.mrc.ac.uk/CC/ccaewg/ccaewg.html](http://www.nimr.mrc.ac.uk/CC/ccaewg/ccaewg.html); [www.path.cam.ac.uk/~mrc7/humanisation/ТАННР.html](http://www.path.cam.ac.uk/~mrc7/humanisation/ТАННР.html); [www.ibt.unam.mx/vir/structure/stat\\_aim.html](http://www.ibt.unam.mx/vir/structure/stat_aim.html); [www.biosci.missouri.edu/smithgp/index.html](http://www.biosci.missouri.edu/smithgp/index.html); [www.jerini.de](http://www.jerini.de); см. также Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, U.S. Dept. Health (1983), каждый из которых полностью включен в настоящий документ путем ссылки.

Как известно специалистам в данной области, такие импортированные последовательности можно применять для снижения иммуногенности или для снижения, усиления или модификации связывания, аффинности, скорости ассоциации, скорости диссоциации, avidности, специфичности, периода полужизни или любой другой приемлемой характеристики. В целом остатки CDR напрямую и в очень значительной степени влияют на связывание с антигеном. Соответственно, сохраняются некоторые или все нечеловеческие или человеческие последовательности CDR, а нечеловеческие



последовательности переменных и константных областей можно заменять человеческими или иными аминокислотами.

Антитела можно также необязательно гуманизировать или конструировать человеческие антитела с сохранением высокой аффинности к антигену и иных благоприятных биологических свойств. Для достижения этой цели гуманизированные (или человеческие) антитела можно необязательно получать в процессе анализа исходных последовательностей и различных концептуальных гуманизированных продуктов с помощью трехмерных моделей исходных и гуманизированных последовательностей. Трехмерные модели иммуноглобулина являются общедоступными и известными специалистам в данной области. Существуют компьютерные программы, демонстрирующие и отображающие вероятные трехмерные конформационные структуры выбранных потенциальных последовательностей иммуноглобулина. Исследование этих изображений позволяет анализировать вероятную роль остатков в функционировании иммуноглобулиновой последовательности кандидата, т. е. проводить анализ остатков, которые влияют на способность иммуноглобулина кандидата связывать свой антиген. Таким образом, из обобщающих типичных и импортированных последовательностей можно выбирать и комбинировать остатки каркасной области (FR) так, чтобы получить требуемую характеристику антитела, например, повышенную аффинность к целевому (-ым) антигену (-ам).

Кроме того, человеческое специфическое антитело к IL-12/23p40 (или антитело к IL-23), применяемое в способе настоящего изобретения, может содержать каркас легкой цепи зародышевой линии человека. В конкретных вариантах осуществления последовательность легкой цепи зародышевой линии выбрана из последовательностей VK человека, включая без ограничений A1, A10, A11, A14, A17, A18, A19, A2, A20, A23, A26, A27, A3, A30, A5, A7, B2, B3, L1, L10, L11, L12, L14, L15, L16, L18, L19, L2, L20, L22, L23, L24, L25, L4/18a, L5, L6, L8, L9, O1, O11, O12, O14, O18, O2, O4 и O8. В определенных вариантах осуществления этот каркас легкой цепи зародышевой линии человека выбран из V1-11, V1-13, V1-16, V1-17, V1-18, V1-19, V1-2, V1-20, V1-22, V1-3, V1-4, V1-5, V1-7, V1-9, V2-1, V2-11, V2-13, V2-14, V2-15, V2-17, V2-19, V2-6, V2-7, V2-8, V3-2, V3-3, V3-4, V4-1, V4-2, V4-3, V4-4, V4-6, V5-1, V5-2, V5-4 и V5-6.

В других вариантах осуществления человеческое специфическое антитело к IL-12/23p40 (или к IL-23), применяемое в способе настоящего изобретения, может содержать каркас тяжелой цепи зародышевой линии человека. В конкретных вариантах осуществления этот каркас тяжелой цепи зародышевой линии человека выбран из VH1-18, VH1-2, VH1-24, VH1-3, VH1-45, VH1-46, VH1-58, VH1-69, VH1-8, VH2-26, VH2-5, VH2-70, VH3-11, VH3-13, VH3-15, VH3-16, VH3-20, VH3-21, VH3-23, VH3-30, VH3-33, VH3-35, VH3-38, VH3-43, VH3-48, VH3-49, VH3-53, VH3-64, VH3-66, VH3-7, VH3-72, VH3-73, VH3-74, VH3-9, VH4-28, VH4-31, VH4-34, VH4-39, VH4-4, VH4-59, VH4-61, VH5-51, VH6-1 и VH7-81.

В конкретных вариантах осуществления переменная область легкой цепи и/или

вариабельная область тяжелой цепи содержит каркасную область или по меньшей мере участок каркасной области (например, содержащий 2 или 3 подобласти, такие как FR2 и FR3). В определенных вариантах осуществления по меньшей мере FRL1, FRL2, FRL3 или FRL4 является полностью человеческим. В других вариантах осуществления по меньшей мере FRH1, FRH2, FRH3 или FRH4 является полностью человеческим. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере FRL1, FRL2, FRL3 или FRL4 представляет собой последовательность зародышевой линии (например, зародышевой линии человека) или содержит типичные совпадающие последовательности человека для данной каркасной области (широкодоступные из источников известных последовательностей Ig человека, описанных выше). В других вариантах осуществления по меньшей мере FRH1, FRH2, FRH3 или FRH4 представляет собой последовательность зародышевой линии (например, зародышевой линии человека) или содержит типичные совпадающие последовательности человека для данной каркасной области. В предпочтительных вариантах осуществления каркасная область представляет собой полностью человеческую каркасную область.

Гуманизацию или конструирование антител настоящего изобретения можно выполнять с помощью любого известного способа, такого как, без ограничений, способ, описанный в: Winter (Jones et al., *Nature* 321:522 (1986); Riechmann et al., *Nature* 332:323 (1988); Verhoeven et al., *Science* 239:1534 (1988)), Sims et al., *J. Immunol.* 151: 2296 (1993); Chothia and Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901 (1987), Carter et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 89:4285 (1992); Presta et al., *J. Immunol.* 151:2623 (1993), патентах США №: 5723323, 5976862, 5824514, 5817483, 5814476, 5763192, 5723323, 5,766886, 5714352, 6204023, 6180370, 5693762, 5530101, 5585089, 5225539; 4816567, PCT: US98/16280, US96/18978, US91/09630, US91/05939, US94/01234, GB89/01334, GB91/01134, GB92/01755; WO90/14443, WO90/14424, WO90/14430, EP 229246, причем каждый полностью включен в настоящий документ путем ссылки, включая приведенные в нем ссылки.

В определенных вариантах осуществления антитело содержит измененную (например, мутантную) область Fc. Например, в некоторых вариантах осуществления область Fc была изменена для ослабления или усиления эффекторных функций антитела. В некоторых вариантах осуществления область Fc представляет собой изотип, выбранный из IgM, IgA, IgG, IgE или другого изотипа. В альтернативном или дополнительном варианте осуществления можно использовать сочетание модификаций аминокислот с одной или более дополнительными модификациями аминокислот, которые изменяют связывание с C1q и/или функцию зависимой от комплемента цитотоксичности в области Fc молекулы, связывающей IL-23. Особый интерес может представлять такой начальный полипептид, который связывается с C1q и проявляет комплемент-зависимую цитотоксичность (CDC). Полипептиды с исходной активностью связывания с C1q, необязательно дополнительно обладающие способностью опосредовать CDC, можно модифицировать так, что одна или обе этих активности усиливаются. Модификации аминокислот, которые приводят к изменению C1q и/или модифицируют его функцию комплементзависимой цитотоксичности, описаны, например, в публикации WO0042072, которая включена в

настоящий документ путем ссылки.

Как описано выше, возможно конструировать область Fc человеческого специфического антитела к p40 IL-12/23 (или к IL-23) настоящего изобретения с измененной эффекторной функцией, например, путем модификации связывания с C1q и/или связывания с FcγR и, таким образом, изменения активности комплемент-зависимой цитотоксичности (CDC) и/или активности антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (ADCC). «Эффекторные функции» отвечают за активацию или уменьшение биологической активности (например, у субъекта). Примеры эффекторных функций включают без ограничений: связывание с C1q; CDC; связывание с Fc-рецептором; ADCC; фагоцитоз; угнетение рецепторов клеточной поверхности (например, рецептора В-клеток; BCR) и т. д. Для таких эффекторных функций может потребоваться, чтобы область Fc была объединена со связывающим доменом (например, варибельным доменом антитела), и можно их оценивать с помощью различных анализов (например, анализ связывания Fc, анализ ADCC, анализ CDC и т. д.).

Например, можно создавать вариант области Fc человеческого антитела к p40 IL-12/23 (или к IL-23) с улучшенным связыванием C1q и с улучшенным связыванием FcγRIII (например, обладающий повышенной активностью как ADCC, так и CDC). В альтернативном варианте осуществления, если требуется снизить или устранить эту эффекторную функцию, можно конструировать вариант области Fc со сниженной активностью CDC и/или со сниженной активностью ADCC. В других вариантах осуществления можно повышать только одну из этих активностей и необязательно также снижать другую активность (например, генерировать вариант области Fc с повышенной активностью ADCC, но со сниженной активностью CDC, и наоборот).

Мутации Fc можно также вводить в конструкции для изменения их взаимодействия с неонатальным рецептором Fc (FcRn) и улучшения их фармакокинетических свойств. Была описана коллекция вариантов Fc человека с улучшенным связыванием с FcRn (Shields et al., (2001). High resolution mapping of the binding site on human IgG1 for FcγRI, FcγRII, FcγRIII, and FcRn and design of IgG1 variants with improved binding to the FcγR, *J. Biol. Chem.* 276:6591-6604).

Другой тип аминокислотной замены служит для изменения модели гликозилирования области Fc человеческого специфического антитела к IL-12/23p40 (или к IL-23). Гликозилирование области Fc является, как правило, либо N-связанным, либо O-связанным. N-связанное гликозилирование относится к присоединению углеводной группы к боковой цепи остатка аспарагина. O-связанное гликозилирование относится к присоединению одного из сахаров N-ацетилгалактозамина, галактозы или ксилозы к гидроксикарбонильной группе, чаще всего к серину или треонину, хотя также можно использовать 5-гидроксипролин или 5-гидроксилизин. Распознаваемые последовательности для ферментативного присоединения углеводного звена к пептидным последовательностям с боковой цепью аспарагина представляют собой аспарагин-X-серин и аспарагин-X-треонин, причем X - любая аминокислота, за исключением пролина. Таким образом, наличие любой

из этих пептидных последовательностей в полипептиде создает потенциальный сайт гликозилирования.

Модель гликозилирования можно изменять, например, путем удаления одного или более сайтов гликозилирования, находящихся в полипептиде, и/или добавлением одного или более сайтов гликозилирования, которые отсутствуют в полипептиде. Добавление сайтов гликозилирования к области Fc человеческого специфического антитела к ИЛ-23 удобно проводить путем изменения аминокислотной последовательности так, что она содержит одну или более из описанных выше трипептидных последовательностей (для сайтов N-связанного гликозилирования). Иллюстративный вариант гликозилирования имеет замену аминокислотного остатка Asn 297 в тяжелой цепи. Изменение можно также проводить добавлением или заменой одного или более из остатков серина или треонина в последовательности исходного полипептида (для сайтов O-связанного гликозилирования). Кроме того, замена Asn 297 на Ala может приводить к удалению одного из сайтов гликозилирования.

В определенных вариантах осуществления человеческое специфическое антитело к IL-12/23p40 (или к IL-23) настоящего изобретения экспрессируется в клетках, которые экспрессируют бета-(1,4)-N-ацетилглюкозаминилтрансферазу III (GnT III) так, что GnT III присоединяет GlcNAc к человеческому антителу к IL-12/23p40 (или к IL-23). Способы продукции антител таким путем представлены в WO/9954342, WO/03011878, патентной публикации 20030003097A1 и публикации Umana et al., Nature Biotechnology, 17: 176-180, Feb. 1999; каждая из которых конкретно полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

Человеческое антитело к IL-12/23p40 (или к IL-23) можно также необязательно генерировать путем иммунизации трансгенного животного (например, мыши, крысы, хомяка, примата, не относящегося к человеку и т. п.), способных продуцировать набор человеческих антител, как описано в настоящем документе и/или как известно специалистам в данной области. Клетки, которые продуцируют человеческие антитела к IL-12/23p40 (или к IL-23), можно выделять из организма таких животных и иммортализовать с помощью подходящих способов, таких как описаны в настоящем документе.

Трансгенных мышей, которые могут продуцировать набор человеческих антител, связывающихся с человеческими антигенами, можно создавать известными способами (например, без ограничений, описанными в патентах США №: 5,770,428, 5,569,825, 5,545,806, 5,625,126, 5,625,825, 5,633,425, 5,661,016 и 5,789,650, выданных Lonberg et al.; Jakobovits et al. WO 98/50433, Jakobovits et al. WO 98/24893, Lonberg et al. WO 98/24884, Lonberg et al. WO 97/13852, Lonberg et al. WO 94/25585, Kucherlapate et al. WO 96/34096, Kucherlapate et al. EP 0463 151 B1, Kucherlapate et al. EP 0710 719 A1, Surani et al. патент США № 5,545,807, Bruggemann et al. WO 90/04036, Bruggemann et al. EP 0438 474 B1, Lonberg et al. EP 0814 259 A2, Lonberg et al. GB 2 272 440 A, Lonberg et al. Nature 368: 856-859 (1994), Taylor et al., Int. Immunol. 6(4) 579-591 (1994), Green et al, Nature Genetics 7:13-21 (1994), Mendez et al., Nature Genetics 15:146-156 (1997), Taylor et al., Nucleic Acids

Research 20(23):6287-6295 (1992), Tuailon et al., Proc Natl Acad Sci USA 90(8):3720-3724 (1993), Lonberg et al., Int Rev Immunol 13(1):65-93 (1995), и Fishwald et al., Nat Biotechnol 14(7):845-851 (1996), каждый из которых полностью включен в настоящий документ путем ссылки). По существу такие мыши имеют по меньшей мере одну содержащую трансген ДНК из по меньшей мере одного локуса человеческого иммуноглобулина, который функционально перестроен или который можно подвергать функциональной перестройке. Эндогенный локус иммуноглобулина у таких мышей можно разрушать или делетировать, чтобы таким образом лишить животное способности продуцировать антитела, кодируемые эндогенными генами.

Скрининг антител на специфичность связывания со сходными белками или фрагментами удобно проводить с использованием библиотек пептидного дисплея. Данный способ включает скрининг больших наборов пептидов для выявления отдельных пептидов, имеющих желательную функцию или структуру. Скрининг антител в библиотеках пептидного дисплея хорошо известен специалистам в данной области. Длина отображаемых пептидных последовательностей может составлять от 3 до 5000 или более аминокислот, зачастую длина составляет 5-100 аминокислот и часто длина составляет от около 8 до 25 аминокислот. В дополнение к способам получения пептидных библиотек прямым химическим синтезом, было описано несколько способов с рекомбинантными ДНК. Один из таких способов предусматривает отображение пептидной последовательности на поверхности бактериофага или клетки. Каждый бактериофаг или клетка содержит последовательность нуклеотидов, кодирующую конкретную отображаемую пептидную последовательность. Такие способы описаны в патентных публикациях РСТ № 91/17271, 91/18980, 91/19818 и 93/08278.

Другие системы для создания пептидных библиотек имеют аспекты как способов химического синтеза *in vitro*, так и рекомбинантных способов. См. патентные публикации РСТ № 92/05258, 92/14843 и 96/19256. См. также патенты США № 5,658,754; и 5,643,768. В продаже имеются библиотеки пептидных дисплеев, векторы и наборы для скрининга таких производителей, как Invitrogen (г. Карлсбад, штат Калифорния, США) и Cambridge antibody Technologies (гр. Кембриджшир, Великобритания). См., например, патенты США № 4704692, 4939666, 4946778, 5260203, 5455030, 5518889, 5534621, 5656730, 5763733, 5767260, 5856456, выданные Enzon; 5223409, 5403484, 5571698, 5837500, выданные Duax, 5427908, 5580717, выданные Affymax; 5885793, выданный Cambridge antibody Technologies; 5750373, выданный Genentech, 5618920, 5595898, 5576195, 5698435, 5693493, 5698417, выданные Хома, Colligan, выше; Ausubel, упомянутое; или Sambrook, упомянутое, каждый из указанных патентов и публикаций полностью включен в настоящий документ путем ссылки.

Антитела, применяемые в способе настоящего изобретения, можно также получать с помощью по меньшей мере одной нуклеиновой кислоты, кодирующей антитело к IL-12/23p40 (или к IL-23), с получением трансгенных животных или млекопитающих, таких как козы, коровы, лошади, овцы, кролики и т. п., которые продуцируют такие антитела в

своем молоке. Таких животных можно создавать с помощью известных способов. См., например, без ограничений, патенты США № 5,827,690; 5,849,992; 4,873,316; 5,849,992; 5,994,616; 5,565,362; 5,304,489 и т. п., каждый из которых полностью включен в настоящий документ путем ссылки.

Антитела, применяемые в способе настоящего изобретения, можно дополнительно получать с использованием по меньшей мере одной нуклеиновой кислоты, кодирующей антитело к IL-12/23p40 (или к IL-23), с получением трансгенных растений и культур клеток растений (например, без ограничений, табака и маиса), которые продуцируют такие антитела, их определенные участки или варианты в органах растений или в клеточных культурах из них. В качестве не имеющего ограничительного характера примера трансгенные листья табака, экспрессирующие рекомбинантные белки, успешно использовали для получения больших количеств рекомбинантных белков, например, с использованием индуцируемого промотора. См., например, Cramer et al., *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 240: 95-118 (1999) и приведенные в этой публикации ссылки. Кроме того, трансгенную кукурузу использовали для экспрессии белков млекопитающих на уровне промышленного производства, причем их биологическая активность была эквивалентна активности белков, которые продуцировали в других системах рекомбинации или очищали из природных источников. См., например, Hood et al., *Adv. Exp. Med. Biol.* 464:127-147 (1999) и приведенные в этой публикации ссылки. Антитела, включая и фрагменты антител, такие как одноцепочечные антитела (scFv), также продуцировали в больших количествах из семян трансгенных растений, в том числе из семян табака и клубней картофеля. См., например, Conrad et al., *Plant Mol. Biol.* 38:101-109 (1998) и приведенные в этой публикации ссылки. Таким образом, антитела настоящего изобретения можно также продуцировать с использованием трансгенных растений в соответствии с известными способами. См. также, например, Fischer et al., *Biotechnol. Appl. Biochem.* 30:99-108 (Oct. 1999), Ma et al., *Trends Biotechnol.* 13:522-7 (1995); Ma et al., *Plant Physiol.* 109:341-6 (1995); Whitlam et al., *Biochem. Soc. Trans.* 22:940-944 (1994); и приведенные в этих публикациях ссылки. Каждый из вышеуказанных источников полностью включен в настоящий документ путем ссылки.

Антитела, применяемые в способе изобретения, могут связываться с человеческим IL-12/IL-23p40 или IL-23 в широком диапазоне аффинности (KD). В предпочтительном варианте осуществления mAb человека может необязательно связываться с человеческим IL-12/IL-23p40 или IL-23 с высокой аффинностью. К примеру, mAb человека может связываться с человеческим IL-12/IL-23p40 или IL-23 с показателем KD, равным или меньшим чем около  $10^{-7}$  M, например, без ограничений,  $0,1-9,9$  (или в любом диапазоне, или с любым значением в нем)  $\times 10^{-7}$ ,  $10^{-8}$ ,  $10^{-9}$ ,  $10^{-10}$ ,  $10^{-11}$ ,  $10^{-12}$ ,  $10^{-13}$  или в любом диапазоне, или с любым значением в нем.

Аффинность или авидность антитела для антигена можно определять экспериментально любым приемлемым способом (см., например, Berzofsky, et al., «Antibody-Antigen Interactions», In *Fundamental Immunology*, Paul, W. E., Ed., Raven Press:

New York, NY (1984); Kuby, Janis Immunology, W. H. Freeman and Company: New York, NY (1992); а также способами, описанными в настоящем документе). Измеренная аффинность конкретного взаимодействия антитело-антиген может изменяться в зависимости от измерения в разных условиях (например, концентрации солей, рН). Таким образом, измерения аффинности и других параметров связывания антигена (например, KD, Ka, Kd) предпочтительно выполнять в стандартизованных растворах антитела и антигена, и в стандартизованном буфере, таком как буфер, описанный в настоящем документе.

#### Векторы и клетки-хозяева

Настоящее изобретение также относится к векторам, которые включают выделенные молекулы нуклеиновых кислот, клеткам-хозяевам, которые получены методами генной инженерии с рекомбинантными векторами, и к получению по меньшей мере одного антитела к IL-12/IL-23p40 с помощью рекомбинантных методов, которые хорошо известны в данной области. См., например, Sambrook et al., выше; Ausubel, et al., выше; каждая публикация полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

Полинуклеотиды можно необязательно соединять с вектором, содержащим селективный маркер для размножения в организме-хозяине. Как правило, плазмидный вектор вводят в осадок, такой как осадок фосфата кальция, или в комплекс с заряженным липидом. Если в качестве вектора используют вирус, его можно упаковывать *in vitro* с помощью приемлемой упаковочной клеточной линии и впоследствии вводить внутрь клеток-хозяев.

Вставку ДНК необходимо функционально связывать с пригодным промотором. Экспрессионные конструкции дополнительно содержат сайты для инициации и терминации транскрипции, а в транскрибируемой области - сайт связывания рибосомы для трансляции. Кодированный участок зрелых транскриптов с экспрессией конструктами предпочтительно содержит иницирующий трансляцию в начале и терминирующий кодон (например, UAA, UGA или UAG), надлежащим образом расположенный в конце транслируемой мРНК, причем для экспрессии клеток млекопитающих или эукариот предпочтительны UAA и UAG.

Экспрессионные векторы предпочтительно, но необязательно включают по меньшей мере один селективный маркер. Такие маркеры включают, например, без ограничений, гены устойчивости к метотрексату (MTX), дигидрофолатредуктазе (DHFR, патенты США № 4,399,216; 4,634,665; 4,656,134; 4,956,288; 5,149,636; 5,179,017, ампициллину, неомицину (G418), микофеноловой кислоте или глутаминсинтетазе (GS) (патенты США № 5,122,464; 5,770,359; 5,827,739) для культуры эукариотических клеток и гены устойчивости к тетрациклину или ампициллину для культивирования в *E. coli* и других бактериях или прокариотах (вышеуказанные патенты полностью включены в данный документ путем ссылки). Пригодные культуральные среды и условия для вышеуказанных клеток-хозяев известны в данной области. Приемлемые векторы, разумеется, известны специалистам в данной области. Введение векторного конструкта в клетку-хозяина можно осуществлять путем трансфекции посредством фосфата кальция,

DEAE-декстрана, катионных липидов, электропорации, трансдукции, инфекции или других известных способов. Такие способы описаны в данной области, например, в Sambrook, упомянутое, главы 1-4 и 16-18; Ausubel, упомянутое, главы 1, 9, 13, 15, 16.

По меньшей мере одно антитело, применяемое в способе настоящего изобретения, можно экспрессировать в модифицированной форме, такой как гибридный белок, и оно может включать не только сигналы секреции, но также и дополнительные гетерологичные функциональные области. Например, к N-концу антитела можно добавлять область дополнительных аминокислот, особенно заряженные аминокислоты, для повышения стабильности и персистенции антитела в клетке-хозяине, а также в ходе очистки или в ходе последующих манипуляций и хранения. Кроме того, к антителу настоящего изобретения для упрощения очистки можно добавлять пептидные звенья. Такие области можно удалять перед получением антитела или по меньшей мере одного его фрагмента. Такие способы описаны в многочисленных стандартных лабораторных руководствах, например, Sambrook, упомянутое, главы 17.29-17.42 и 18.1-18.74; Ausubel, упомянутое, главы 16, 17 и 18.

Специалисты в данной области знают множество экспрессирующих систем, доступных для экспрессии нуклеиновой кислоты, кодирующей белок, применяемый в способе настоящего изобретения. В альтернативном варианте осуществления нуклеиновые кислоты можно экспрессировать в клетке-хозяине путем запуска (путем процедуры) в клетке-хозяине, которая содержит эндогенную ДНК, кодирующую антитело. Такие способы хорошо известны специалистам в данной области, например, описаны в патентах США № 5,580,734, 5,641,670, 5,733,746 и 5,733,761, полностью включенных в настоящий документ путем ссылки.

Примером клеточных культур, используемых для получения антител, их определенных участков или вариантов, являются клетки млекопитающих. Системы клеток млекопитающих часто используют в виде монослоев клеток, однако можно также использовать суспензии клеток млекопитающих или биореакторы. В данной области разработано несколько приемлемых линий клеток-хозяев, способных экспрессировать интактные гликозилированные белки, в частности линии клеток COS-1 (например, ATCC CRL 1650), COS-7 (например, ATCC CRL-1651), HEK293, ВНК21 (например, ATCC CRL-10), CHO (например, ATCC CRL 1610) и BSC-1 (например, ATCC CRL-26), клетки Cos-7, клетки CHO, клетки her G2, клетки P3X63Ag8.653, SP2/0-Ag14, 293, клетки HeLa и т. п., например, производства Американской коллекции типовых культур, г. Манассас, штат Вирджиния, США ([www.atcc.org](http://www.atcc.org)). Предпочтительные клетки-хозяева включают клетки лимфоидного происхождения, такие как миеломные и лимфомные клетки. Более предпочтительны клетки-хозяева P3X63Ag8.653 (каталожный номер ATCC CRL-1580) и клетки SP2/0-Ag14 (каталожный номер ATCC CRL-1851). В особенно предпочтительном варианте осуществления рекомбинантная клетка представляет собой клетку линий P3X63Ab8.653 или SP2/0-Ag14.

Экспрессионные векторы для таких клеток могут включать одну или более из следующих последовательностей для контроля экспрессии, таких как, без ограничений,



точка начала репликации; промотор (например, поздние или ранние промоторы SV40, промотор CMV (патенты США № 5,168,062; 5,385,839), промотор HSV tk, промотор pgk (фосфоглицераткиназа), промотор EF-1 alpha (патент США № 5,266,491), по меньшей мере один промотор человеческого иммуноглобулина; энхансер и/или информационные сайты для процессинга, такие как сайты связывания рибосом, сайты сплайсинга РНК, сайты полиаденилирования (например, сайт присоединения поли-А большого T-Ag SV40) и последовательности терминаторов транскрипции. См., например, Ausubel et al., упомянутое; Sambrook et al., упомянутое. Для продукции нуклеиновых кислот или белков настоящего изобретения используют и другие известные и/или поставляемые клетки, например по каталогу «Американская коллекция типовых культур клеточных линий и гибридом» ([www.atcc.org](http://www.atcc.org)), либо из других известных или коммерческих источников.

В случае использования эукариотических клеток-хозяев в вектор обычно встраивают последовательности полиаденилирования или терминации транскрипции. Например, в качестве последовательности терминации можно использовать последовательность полиаденилирования из гена бычьего гормона роста. Возможно также добавление последовательностей для точного сплайсинга транскрипта. Примером последовательности сплайсинга служит интрон VP1 из SV40 (Sprague, et al., J. Virol. 45:773-781 (1983)). Кроме того, в вектор можно добавлять последовательности генов для контроля репликации в клетке-хозяине, известные в данной области.

#### Очистка антитела

Антитело к IL-12/IL-23p40 или к IL-23 можно выделять из рекомбинантных клеточных культур и очищать хорошо известными способами, включая, без ограничений, очистку с помощью белка А, осаждение сульфатом аммония или этанолом, экстракцию кислотой, анионо- или катионообменную хроматографию, хроматографию на фосфоцеллюлозе, гидрофобную хроматографию, аффинную хроматографию, хроматографию на гидроксипатите и хроматографию на лектине. Для очистки можно также использовать высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ). См., например, Colligan, Current Protocols in Immunology, или Current Protocols in Protein Science, John Wiley & Sons, NY, NY, (1997-2001), например, главы 1, 4, 6, 8, 9, 10, причем каждая полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

Антитела, применяемые в способе настоящего изобретения, включают очищенные естественным путем продукты, продукты химического синтеза и продукты, получаемые при помощи рекомбинантных технологий из эукариотических клеток-хозяев, включая, например, клетки дрожжей, высших растений, насекомых и млекопитающих. В зависимости от хозяина, используемого в способе рекомбинантной продукции, антитело может быть гликозилированным или может быть негликозилированным, причем гликозилированное антитело является предпочтительным. Такие способы описаны в многочисленных стандартных лабораторных руководствах, например Sambrook, выше, разделы 17.37-17.42; Ausubel, выше, главы 10, 12, 13, 16, 18 и 20, Colligan, Protein Science, выше, главы 12-14, все публикации полностью включены в настоящий документ путем

ССЫЛКИ.

Антитела к IL-12/IL-23p40 или к IL-23

Антитело к IL-12/IL-23p40 или к IL-23 согласно настоящему изобретению включает любой белок или пептид, содержащий молекулу, которая содержит по меньшей мере участок молекулы иммуноглобулина, такой как, без ограничений, по меньшей мере один связывающий лиганд участок (LBP), такой как, без ограничений, определяющая комплементарность область (CDR) тяжелой или легкой цепи, или ее связывающий лиганд участок, переменный участок тяжелой или легкой цепи, каркасную область (например, FR1, FR2, FR3, FR4 или их фрагмент, дополнительно необязательно содержащие по меньшей мере одну замену, вставку или делецию), константную область тяжелой или легкой цепи (например, содержащую по меньшей мере один СН1, шарнир 1, шарнир 2, шарнир 3, шарнир 4, СН2 или СН3, или их фрагмент, дополнительно необязательно содержащие по меньшей мере одну замену, вставку или делецию), или любой их участок, который можно встроить в антитело. Антитело может включать антитела любого млекопитающего, такого как, без ограничений, человек, мышь, кролик, крыса, грызун, примат, или любую их комбинацию и т. п. или может быть получено из них.

Человеческое антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с человеческим IL-12/IL-23p40 или IL-23 и, таким образом, частично или значительно нейтрализует по меньшей мере один вид биологической активности этого белка. Антитело, или его определенный участок, или вариант, которое частично или предпочтительно нейтрализует по меньшей мере одну биологическую активность по меньшей мере одного белка или фрагмента IL-12/IL-23p40 или IL-23, может связывать белок или фрагмент и, таким образом, ингибировать активности, опосредуемые связыванием IL-12/IL-23p40 или IL-23 с рецептором к IL-12 и/или IL-23, или с другими зависимыми от IL-12/IL-23p40 или IL-23 или опосредуемыми им механизмами. В контексте настоящего документа термин «нейтрализующее антитело» относится к антителу, которое может ингибировать зависимость от IL-12/IL-23p40 или от IL-23 активность на около 20-120%, предпочтительно по меньшей мере на около 10, 20, 30, 40, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% или более, в зависимости от метода анализа. Способность антитела к IL-12/IL-23p40 или IL-23 ингибировать зависимость от IL-12/IL-23p40 или IL-23 активность предпочтительно оценивают с помощью по меньшей мере одного приемлемого метода анализа белка IL-12/IL-23p40 или IL-23 или его рецептора, как описано в настоящем документе и/или как известно специалистам в данной области. Человеческое антитело может представлять собой антитело любого класса (IgG, IgA, IgM, IgE, IgD и т. п.) или изотипа и может содержать легкую цепь каппа или лямбда. В одном варианте осуществления человеческое антитело содержит тяжелую цепь или определенный фрагмент IgG, например, по меньшей мере одного из изотипов IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4 (например,  $\gamma$ 1,  $\gamma$ 2,  $\gamma$ 3,  $\gamma$ 4). Антитела этого типа можно получать с использованием трансгенной мыши или другого трансгенного не относящегося к человеку млекопитающего, содержащего трансгены по меньшей мере одной человеческой легкой

цепи (например, IgG, IgA и IgM), как описано в настоящем документе и/или как известно специалистам в данной области техники. В другом варианте осуществления человеческое антитело к IL-23 содержит тяжелую цепь IgG1 и легкую цепь IgG1.

Антитело связывается с по меньшей мере одним определенным эпитопом, специфичным по меньшей мере к одному белку IL-12/IL-23p40 или IL-23, его субъединице, фрагменту, участку или любой их комбинации. По меньшей мере один эпитоп может содержать по меньшей мере одну область связывания с антителом, которая содержит по меньшей мере один участок белка, причем данный эпитоп предпочтительно содержит по меньшей мере один внеклеточный, растворимый, гидрофильный, внешний или цитоплазматический участок белка.

По существу человеческое антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит антигенсвязывающую область, которая содержит по меньшей мере одну определяющую комплементарность область (CDR1, CDR2 и CDR3) человека или вариант по меньшей мере одной варибельной области тяжелой цепи и по меньшей мере одной определяющей комплементарности области человека (CDR1, CDR2 и CDR3) или вариант по меньшей мере одной варибельной области легкой цепи. Последовательности CDR можно получать из последовательностей зародышевой линии человека, или они могут точно соответствовать последовательностям зародышевой линии. Например, можно использовать CDR из синтетической библиотеки, полученной из исходных не относящихся к человеку CDR. Эти CDR могут быть образованы путем встраивания консервативных замен из исходной нечеловеческой последовательности. В другом конкретном варианте осуществления антитело или антигенсвязывающий участок или вариант может иметь антигенсвязывающую область, которая содержит по меньшей мере участок по меньшей мере одной CDR легкой цепи (т. е. CDR1, CDR2 и/или CDR3), имеющую аминокислотную последовательность, соответствующую CDR 1, 2 и/или 3.

Такие антитела можно получать путем химического связывания различных участков (например, CDR, каркасной области) антитела с помощью обычных способов получения и экспрессии молекулы (т. е. одной или более) нуклеиновой кислоты, которая кодирует антитело, с помощью обычных способов технологии рекомбинантных ДНК или с помощью другого приемлемого способа.

В одном варианте осуществления антитело к IL-12/23p40, используемое в изобретении, представляет собой моноклональное антитело, предпочтительно человеческое mAb, содержащее определяющие комплементарности области тяжелой цепи (CDR) HCDR1, HCDR2 и HCDR3 SEQ ID NO: 1, 2 и 3 соответственно; и CDR легкой цепи LCDR1, LCDR2 и LCDR3 SEQ ID NO: 4, 5 и 6 соответственно.

Специфическое антитело к IL-12/IL-23p40 или IL-23 может содержать по меньшей мере одну из варибельных областей тяжелой или легкой цепи, имеющую определенную аминокислотную последовательность. Например, в предпочтительном варианте осуществления антитело к IL-12/IL-23p40 или IL-23 содержит антитело к IL-12/IL-23p40, имеющее варибельную область тяжелой цепи, аминокислотная последовательность

которой по меньшей мере на 85%, предпочтительно по меньшей мере на 90%, более предпочтительно по меньшей мере на 95% и наиболее предпочтительно на 100% идентична последовательности SEQ ID NO:7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85%, предпочтительно по меньшей мере на 90%, более предпочтительно по меньшей мере на 95% и наиболее предпочтительно на 100% идентична последовательности SEQ ID NO:8.

Специфическое антитело к IL-12/IL-23p40 или IL-23 может также содержать по меньшей мере одну из тяжелой или легкой цепи, имеющей определенную аминокислотную последовательность. В другом варианте осуществления антитело к IL-12/IL-23p40 или IL-23 содержит антитело к IL-12/IL-23p40, имеющее тяжелую цепь, аминокислотная последовательность которой по меньшей мере на 85%, предпочтительно по меньшей мере на 90%, более предпочтительно по меньшей мере на 95%, и наиболее предпочтительно на 100% идентична последовательности SEQ ID NO: 10, и переменную область легкой цепи, аминокислотная последовательность которой по меньшей мере на 85%, предпочтительно по меньшей мере на 90%, более предпочтительно по меньшей мере на 95% и наиболее предпочтительно на 100% идентична последовательности SEQ ID NO: 11.

Предпочтительно антитело к IL-12/23p40 представляет собой устекинумаб (Stelara®), содержащий тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11. Другие примеры антител к IL12/23p40, используемых в изобретении, включают, без ограничений, бриакинумаб (ABT-874, Abbott) и другие антитела, описанные в патентах США № 6,914,128, 7,247,711, 7700739, полное содержание которых включено в настоящий документ путем ссылки).

Изобретение также относится к антителам, антигенсвязывающим фрагментам, цепям иммуноглобулина и областям CDR, содержащим аминокислоты в последовательности, по существу совпадающей с аминокислотной последовательностью антитела, описанной в настоящем документе. Такие антитела или антигенсвязывающие фрагменты и антитела, содержащие такие цепи или области CDR, могут предпочтительно связываться с человеческим IL-12/IL-23p40 или IL-23 с высокой аффинностью (например, с  $K_D$  около  $10^{-9}$  М или менее). Аминокислотные последовательности, по существу совпадающие с последовательностями, описанными в настоящем документе, включают последовательности, содержащие консервативные аминокислотные замены, а также делеции и/или вставки аминокислот. Консервативной аминокислотной заменой называется замена первой аминокислоты на вторую аминокислоту, физические и/или химические свойства которой (например, заряд, структура, полярность, гидрофобность/гидрофильность) сходны со свойствами первой аминокислоты. Консервативные замены включают без ограничений замену одной аминокислоты на другую в пределах следующих групп: лизин (K), аргинин (R) и гистидин (H); аспартат (D) и глутамат (E); аспарагин (N), глутамин (Q), серин (S), треонин (T), тирозин (Y), K, R, H, D и E; аланин (A), валин (V), лейцин (L), изолейцин (I), пролин (P), фенилаланин (F), триптофан

(W), метионин (M), цистеин (C) и глицин (G); F, W и Y; C, S и T.

Антитела, которые связываются с человеческим IL-12/IL-23p40 или IL-23 и которые содержат определенную вариабельную область тяжелой или легкой цепи, можно получать приемлемыми методами, такими как фаговый дисплей (Katsube, Y., et al., *Int J Mol. Med.*, 1(5): 863-868 (1998)), или методами, в которых используют трансгенных животных, известными специалистам в данной области и/или описанными в настоящем документе. Например, трансгенную мышь, содержащую функционально перестроенный трансген тяжелой цепи человеческого иммуноглобулина и трансген, содержащий ДНК из локуса легкой цепи человеческого иммуноглобулина, который можно подвергать функциональной перестройке, можно иммунизировать человеческим IL-12/IL-23p40 или IL-23 или его фрагментом для индуцирования продукции антител. При желании можно выделять клетки, продуцирующие антитела, и можно получать гибридомы или другие иммортализованные клетки, продуцирующие антитела, как описано в настоящем документе и/или известно специалистам в данной области. В альтернативном варианте осуществления антитело, определенный участок или вариант можно экспрессировать в приемлемой клетке-хозяине с помощью кодирующей нуклеиновой кислоты или ее участка.

Антитело к IL-12/IL-23p40 или к IL-23, применяемое в способе настоящего изобретения, может включать одну или более аминокислотных замен, делеций или добавлений вследствие естественных мутаций либо действий человека, описанных в настоящем документе.

Число аминокислотных замен, которое может произвести квалифицированный специалист, зависит от многих факторов, включая описанные выше. Говоря по существу, количество аминокислотных замен, вставок или делеций для любого данного антитела к IL-12/IL-23p40 или к IL-23, фрагмента или варианта будет составлять не более 40, 30, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, например 1-30, или любой диапазон, или значение в нем, как указано в настоящем документе.

Специалисты в данной области могут идентифицировать аминокислоты в специфическом антителе к IL-12/IL-23p40 или IL-23, которые необходимы для его функции, известными способами, такими как сайт-направленный мутагенез или сканирующий аланином мутагенез (например, Ausubel, см. выше главы 8, 15; Cunningham and Wells, *Science* 244:1081-1085 (1989)). Последняя процедура предполагает добавление точечных мутаций аланина в каждом остатке в молекуле. Полученные мутантные молекулы впоследствии испытывают на биологическую активность, такую как, без ограничений, по меньшей мере одну активность по нейтрализации IL-12/IL-23p40 или IL-23. Критичные для связывания с антителом сайты можно также идентифицировать путем анализа структуры, например путем кристаллизации, ядерного магнитного резонанса или фотоаффинного мечения (Smith, et al., *J. Mol. Biol.* 224:899-904 (1992) и de Vos, et al., *Science* 255:306-312 (1992)).

Антитела к IL-12/IL-23p40 или IL-23 могут включать, без ограничений, по меньшей мере один участок, последовательность или комбинацию, выбранные из от 5 до всех

последовательных аминокислот из по меньшей мере одной из последовательностей SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10 или 11.

Антитела к IL-12/IL-23p40 или IL-23 или установленные участки или варианты могут включать, без ограничений, по меньшей мере один участок, последовательность или комбинацию, выбранные из по меньшей мере 3-5 последовательных аминокислот с указанными выше SEQ ID NO; 5-17 последовательных аминокислот с указанными выше SEQ ID NO, 5-10 последовательных аминокислот с указанными выше SEQ ID NO, 5-11 последовательных аминокислот с указанными выше SEQ ID NO, 5-7 последовательных аминокислот с указанными выше SEQ ID NO; 5-9 последовательно расположенных аминокислот с указанными выше SEQ ID NO.

Антитело к IL-12/IL-23p40 или IL-23 может дополнительно необязательно содержать полипептид из по меньшей мере одной из 70-100% из числа 5, 17, 10, 11, 7, 9, 119, 108, 449 или 214 последовательных аминокислот с указанными выше SEQ ID NO. В одном варианте осуществления аминокислотная последовательность цепи иммуноглобулина или ее участок (например, вариабельная область, CDR) имеет идентичность около 70-100% (например, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100 или любой диапазон, или значение в нем) с аминокислотной последовательностью соответствующей цепи по меньшей мере одной из последовательностей SEQ ID NO, указанных выше. Например, аминокислотную последовательность вариабельной области легкой цепи можно сравнивать с последовательностью с указанными выше SEQ ID NO, или аминокислотную последовательность CDR3 тяжелой цепи можно сравнивать с указанными выше SEQ ID NO. 70-100% идентичности аминокислот (например, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100 или любой диапазон, или значение в нем) предпочтительно определяют с помощью приемлемого компьютерного алгоритма, известного специалистам в данной области.

«Идентичностью», как известно специалистам в данной области, называется соотношение между двумя или более полипептидными последовательностями, или двумя или более полинуклеотидными последовательностями, определяемое путем сравнения этих последовательностей. В данной области «идентичность» также означает степень родства последовательностей между полипептидными или полинуклеотидными последовательностями, как определено по сопоставлению цепочек таких последовательностей. «Идентичность» и «подобие» можно легко подсчитать известными способами, включая, без ограничений, описанные в Computational Molecular Biology, Lesk, A. M., ed., Oxford University Press, New York, 1988; Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Smith, D. W., ed., Academic Press, New York, 1993; Computer Analysis of Sequence Data, Part I, Griffin, A. M., and Griffin, H. G., eds., Humana Press, New Jersey, 1994; Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinje, G., Academic Press, 1987; и Sequence Analysis Primer, Gribskov, M. and Devereux, J., eds., M Stockton Press, New York, 1991; и Carillo, H., and Lipman, D., Siam J. Applied Math., 48:1073 (1988). Кроме того, выраженную в процентах идентичность можно получать на основании сопоставлений последовательностей

аминокислот и нуклеотидов, генерированных с заданными по умолчанию настройками компонента AlignX в пакете программ Vector NTI Suite 8.0 (Informax, г. Фредерик, штат Мэриленд, США).

Предпочтительные способы определения идентичности предназначены для создания наилучшего соответствия между тестируемыми последовательностями. Способы определения идентичности и подобия систематизированы в общедоступных компьютерных программах. Предпочтительные компьютерные программные способы определения идентичности и подобия между двумя последовательностями включают, без ограничений, пакет программ GCG (Devereux, J., et al., *Nucleic Acids Research* 12(1): 387 (1984)), BLASTP, BLASTN и FASTA (Atschul, S. F. et al., *J. Molec. Biol.* 215:403-410 (1990)). Программа BLAST X общедоступна от NCBI и других источников (BLAST Manual, Altschul, S., et al., NCBI/NIH Bethesda, Md. 20894; Altschul, S., et al., *J. Mol. Biol.* 215:403-410 (1990)). Для определения идентичности можно также использовать хорошо известный алгоритм Смита - Ватермана.

Примеры последовательностей переменных областей тяжелой и легкой цепей и их участков представлены в вышеуказанных SEQ ID NO. Антитела настоящего изобретения или их конкретные варианты могут содержать любое количество смежных аминокислотных остатков из антитела настоящего изобретения, причем это число выбрано из группы целых чисел в интервале 10-100% от числа последовательных остатков в антителе к IL-12/IL-23p40 или к IL-23. Длина данной подпоследовательности последовательных аминокислот необязательно составляет по меньшей мере около 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250 или более аминокислот, или любой диапазон, или значение в нем. Кроме того, количество таких подпоследовательностей может представлять собой любое целое число, выбранное из группы, состоящей из 1-20, например по меньшей мере 2, 3, 4 или 5.

Согласно определению специалистов в данной области настоящее изобретение включает по меньшей мере одно биологически активное антитело настоящего изобретения. Биологически активные антитела обладают удельной активностью, составляющей по меньшей мере 20%, 30% или 40%, и предпочтительно по меньшей мере 50%, 60% или 70%, и наиболее предпочтительно по меньшей мере 80%, 90% или 95-100% или более (включая без ограничений вплоть до 10-кратного увеличения удельной активности) от активности нативного (несинтетического), эндогенного или родственного ему и известного антитела. Способы качественного и количественного анализа ферментативной активности и субстратной специфичности хорошо известны специалистам в данной области.

В другом аспекте изобретение относится к человеческим антителам и антигенсвязывающим фрагментам, как описано в настоящем документе, которые модифицируют путем ковалентного присоединения органической функциональной группы. Такая модификация позволяет создать антитело или антигенсвязывающий фрагмент с улучшенными фармакокинетическими свойствами (например, увеличенным периодом полужизни *in vivo* в сыворотке). В качестве органической функциональной

группы можно использовать линейную или разветвленную гидрофильную полимерную группу, группу жирной кислоты или группу сложного эфира жирной кислоты. В конкретных вариантах осуществления гидрофильная полимерная группа может иметь молекулярную массу от около 800 до около 120000 дальтон и представлять собой полиалкангликоль (например, полиэтиленгликоль (PEG), полипропиленгликоль (PPG)), углеводный полимер, аминокислотный полимер или поливинилпирролидон, а группа жирной кислоты или группа сложного эфира жирной кислоты может содержать от около восьми до около сорока атомов углерода.

Модифицированные антитела и антигенсвязывающие фрагменты могут содержать одну или более органических звеньев, которые имеют прямую или непрямую ковалентную связь с антителом. Каждая органическая функциональная группа, связанная с антителом или с антигенсвязывающим фрагментом изобретения, может независимо представлять собой гидрофильную полимерную группу, группу жирной кислоты или группу сложного эфира жирной кислоты. В контексте настоящего документа термин «жирная кислота» охватывает одноосновные и двухосновные карбоновые кислоты. В контексте настоящего документа термин «гидрофильная полимерная группа» обозначает органический полимер, обладающий лучшей растворимостью в воде, чем в октане. Например, полилизин лучше растворяется в воде, чем в октане. Таким образом, антитело, модифицированное путем ковалентного присоединения полилизина, включено в изобретение. Гидрофильные полимеры, приемлемые для модификации антител изобретения, могут быть линейными или разветвленными, и включают, например, полиалкангликоли (например, PEG, монометоксиполиэтиленгликоль (mPEG), PPG и т. п.), углеводы (например, декстран, целлюлозу, олигосахариды, полисахариды и т. п.), полимеры гидрофильных аминокислот (например, полилизин, полиаргинин, полиаспарат и т. п.), оксиды полиалканов (например, полиэтиленоксид, полипропиленоксид и т. п.) и поливинилпирролидон. Гидрофильный полимер, модифицирующий антитело изобретения, предпочтительно имеет молекулярную массу от около 800 до около 150 000 дальтон, как отдельный фрагмент молекулы. Например, может быть использован ПЭГ5000 и ПЭГ20 000, где нижний индекс означает среднюю молекулярную массу полимера в дальтонах. Гидрофильная полимерная группа может иметь от одного до около шести заместителей - групп алкила, жирной кислоты или сложного эфира жирной кислоты. Гидрофильные полимеры с замещающей группой жирной кислоты или сложного эфира жирной кислоты можно получать с применением приемлемых способов. Например, полимер, содержащий аминогруппу, может быть связан с карбоксилатом жирной кислоты или сложного эфира жирной кислоты, а активированный карбоксилат (например, активированный N, N-карбонилдиимидазолом) на жирной кислоте или сложном эфире жирной кислоты может быть связан с гидроксильной группой полимера.

Жирные кислоты и сложные эфиры жирных кислот, приемлемые для модификации антител изобретения, могут быть насыщенными или могут содержать одну или более ненасыщенных связей. Жирные кислоты, приемлемые для модификации антител



изобретения, включают, например, *n*-додеcanoат (C12, лаурат), *n*-тетрадеcanoат (C14, миристан), *n*-октадеcanoат (C18, стеарат), *n*-эйкозаноат (C20, арахидат), *n*-докозаноат (C22, бегенат), *n*-триаконтаноат (C30), *n*-тетракоктаноат (C40), *cis*- $\Delta^9$ -октадеcanoат (C18, олеат), полностью *cis*- $\Delta^{5,8,11,14}$ -эйкозатетраеноат (C20, арахидонат), октандикарбоновую кислоту, тетрадекандикарбоновую кислоту, октадекандикарбоновую кислоту, докозандикарбоновую кислоту и т. п. Приемлемые сложные эфиры жирных кислот включают сложные моноэфиры дикарбоновых кислот, содержащие линейную или разветвленную группу низшего алкила. Группа низшего алкила может содержать от одного до около двенадцати, предпочтительно от одного до около шести атомов углерода.

Модифицированные человеческие антитела и антигенсвязывающие фрагменты можно получать с помощью приемлемого способа, например путем реакции с одним или более модифицирующими агентами. В контексте настоящего документа термин «модифицирующий агент» относится к приемлемой органической группе (например, гидрофильному полимеру, жирной кислоте, сложному эфиру жирной кислоты), которая содержит активирующую группу. «Активирующая группа» означает химический фрагмент или функциональную группу, которые при подходящих условиях могут вступать в реакцию со второй химической группой и таким образом образовывать ковалентную связь между модифицирующим агентом и второй химической группой. Например, к реагирующим с амином активирующим группам относятся электрофильные группы, такие как тозилат, мезилат, галоген (хлор, бром, фтор, йод), сложные эфиры *N*-гидроксисукцинимидила (NHS) и т. п. Активирующие группы, способные реагировать с тиолами, включают, например, малеимид, йодацетил, акрилолил, дисульфиды пиридила, тиол 5-тиол-2-нитробензойной кислоты (TNB-тиол) и т. п. Функциональная группа альдегида может быть связана с амин- или гидразид-содержащими молекулами, а группа азида может реагировать с трехвалентной фосфорной группой с образованием фосфорамидатных или фосфоримидных связей. Приемлемые методы введения активирующих групп в молекулы известны специалистам в данной области (см., например, Hermanson, G. T., *Bioconjugate Techniques*, Academic Press: San Diego, CA (1996)). Активирующая группа может быть связана с органической группой (например, гидрофильным полимером, жирной кислотой, сложным эфиром жирной кислоты) прямо или через линкерную функциональную группу, например двухвалентную группу C1-C12, в которой один или более атомов углерода могут быть замещены гетероатомом, таким как кислород, азот или сера. Приемлемые линкерные фрагменты включают, например, тетраэтиленгликоль,  $-(CH_2)_3-$ ,  $-NH-(CH_2)_6-NH-$ ,  $-(CH_2)_2-NH-$  и  $-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-NH-$ . Модифицирующие агенты, которые содержат линкерную функциональную группу, можно получать, например, путем реакции моно-*Woc*-алкилдиамина (например, моно-*Woc*-этилендиамина, моно-*Woc*-диаминогексана) с жирной кислотой в присутствии 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)-карбодиимида (EDC) с образованием амидной связи между свободным амином и карбоксилатом жирной кислоты. Защитную группу *Woc* можно удалять из продукта путем обработки трифторуксусной кислотой (TFA) с открытием первичного амина, который может быть

связан с другим карбоксилатом, как описано выше, или он может вступать в реакцию с малеиновым ангидридом с замыканием полученного продукта в цикл и получением активированного малеимидного производного жирной кислоты (см., например, Thompson, et al., WO 92/16221, содержание которых полностью включено в настоящий документ путем ссылки).

Модифицированные антитела можно получать путем реакции человеческого антитела или антигенсвязывающего фрагмента с модифицирующим агентом. Например, органические функциональные группы могут быть связаны с антителом неспецифично к сайту с помощью реагирующего с амином модифицирующего агента, например сложного эфира NHS и PEG. Модифицированные человеческие антитела или антигенсвязывающие фрагменты можно также получать путем восстановления дисульфидных связей (например, внутрицепочечных дисульфидных связей) антитела или антигенсвязывающего фрагмента. Восстановленное антитело или антигенсвязывающий фрагмент может впоследствии взаимодействовать с реагирующим с тиолом модифицирующим агентом с получением модифицированного антитела изобретения. Модифицированные человеческие антитела и антигенсвязывающие фрагменты, содержащие органическую функциональную группу, которая связана с определенными участками антитела настоящего изобретения, можно получать с помощью приемлемых методов, таких как обратный протеолиз (Fisch et al., *Bioconjugate Chem.*, 3:147-153 (1992); Werlen et al., *Bioconjugate Chem.*, 5:411-417 (1994); Kumaran et al., *Protein Sci.* 6(10):2233-2241 (1997); Itoh et al., *Bioorg. Chem.*, 24(1): 59-68 (1996); Capellas et al., *Biotechnol. Bioeng.*, 56(4):456-463 (1997)), а также методов, описанных в Hermanson, G. T., *Bioconjugate Techniques*, Academic Press: San Diego, CA (1996).

В способе настоящего изобретения также применяют композицию антител к IL-12/IL-23p40 или к IL-23, содержащую по меньшей мере одно, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть или более антител к IL-12/IL-23p40 или к IL-23, как описано в настоящем документе и/или известно специалистам в данной области, представленных в виде не встречающейся в природе композиции, смеси или формы. Такие композиции представляют собой композиции неприродного происхождения, содержащие по меньшей мере один или два полноразмерных, имеющих С- и/или N-концевую делецию варианта, домена, фрагмента или определенных варианта аминокислотной последовательности антитела к IL-12/IL-23p40 или IL-23, выбранной из группы, состоящей из 70-100% последовательных аминокислот с указанными выше SEQ ID NO, или определенных их фрагментов, доменов или вариантов. Предпочтительные композиции антител к IL-12/IL-23p40 или IL-23 включают по меньшей мере один или два полноразмерных фрагмента, домена или варианта, таких как по меньшей мере один содержащий CDR или LBP участок последовательности антитела к IL-12/IL-23p40 или IL-23, описанного в настоящем документе, например, 70-100% последовательностей с указанными выше SEQ ID NO, или их определенных фрагментов, доменов или вариантов. Предпочтительные композиции дополнительно содержат, например, 40-99% по меньшей мере одной из 70-100% последовательностей с

указанными выше SEQ ID NO и т. д. или их определенных фрагментов, доменов или вариантов. Процентные доли такой композиции определяют по массе, объему, концентрации, молярности или моляльности в жидких или сухих растворах, смесях, суспензиях, эмульсиях, частицах, порошке или коллоидах, как известно специалистам в данной области или описано в настоящем документе.

Композиции антител, содержащие дополнительные терапевтически активные вещества

Композиции антител, применяемые в способе изобретения, могут необязательно дополнительно содержать эффективное количество по меньшей мере одного соединения или белка, выбранного из по меньшей мере одного лекарственного средства против инфекции, лекарственного средства для сердечно-сосудистой системы (ССС), лекарственного средства для центральной нервной системы (ЦНС), лекарственного средства для автономной нервной системы (АНС), лекарственного средства для дыхательного тракта, лекарственного средства для желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), гормонального лекарственного средства, лекарственного средства для баланса жидкости или электролитов, гематологического лекарственного средства, противоопухолевого лекарственного средства, иммуномодулирующего лекарственного средства, лекарственного средства для глаз, ушей или носа, лекарственного средства для местного применения, питательного лекарственного средства и т. п. Такие лекарственные средства хорошо известны специалистам в данной области, включая составы, показания, дозы и введение для каждого представленного в настоящем описании лекарственного средства (см., например, Nursing 2001 Handbook of Drugs, 21st edition, Springhouse Corp., Springhouse, PA, 2001; Health Professional's Drug Guide 2001, ed., Shannon, Wilson, Stang, Prentice-Hall, Inc, Upper Saddle River, NJ; Pharmacotherapy Handbook, Wells et al., ed., Appleton & Lange, Stamford, CT, каждая из публикаций полностью включена в данный документ путем ссылки).

Примером лекарственных средств, которые можно комбинировать с антителами для способа настоящего изобретения, является противомикробное лекарственное средство, которое может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из амебицидов, или по меньшей мере одного из противопротозойных, противогельминтных, противогрибковых, противомаларийных, противотуберкулезных средств, или по меньшей мере одного из противолепрозных средств, аминогликозидов, пенициллинов, цефалоспоринов, тетрациклинов, сульфонамидов, фторхинолонов, противовирусных, макролидных противомикробных средств и прочих противомикробных средств. Гормональное лекарственное средство может быть по меньшей мере одним, выбранным из кортикостероидов, андрогенов, или по меньшей мере одним из анаболических стероидов, эстрогенов, или по меньшей мере одним прогестином, гонадотропином, антидиабетическим лекарственным средством, или по меньшей мере одним из глюкагона, тиреоидного гормона, антагониста тиреоидного гормона, гормона гипофиза и подобного паратгормону лекарственного средства. По меньшей мере один цефалоспорин может

представлять собой по меньшей мере один, выбранный из цефаклора, цефадроксила, цефазолина натрия, цефдинира, гидрохлорида цефепима, цефиксима, цефметазола натрия, цефоницида натрия, цефоперазона натрия, цефотаксима натрия, цефотетана динатрия, цефокситина натрия, цефподоксима проксетила, цефпрозила, цефтазидима, цефтибутена, цефтизоксима натрия, цефтриаксона натрия, цефуроксима аксетила, цефуроксима натрия, гидрохлорида цефалексина, моногидрата цефалексина, цефрадина и лоракарбефа.

По меньшей мере один кортикостероид может представлять собой по меньшей мере выбранный из бетаметазона, ацетата бетаметазона или фосфата бетаметазона натрия, фосфата бетаметазона натрия, кортизона ацетата, дексаметазона, ацетата дексаметазона, фосфата дексаметазона натрия, ацетата флуорокортизона, гидрокортизона, ацетата гидрокортизона, ципионата гидрокортизона, фосфата гидрокортизона натрия, сукцината гидрокортизона натрия, метилпреднизолон, ацетата метилпреднизолон, сукцината метилпреднизолон натрия, преднизолон, ацетата преднизолон, преднизолон фосфата натрия, тебутата преднизолон, преднизон, триамцинолон, ацетонида триамцинолон и диацетата триамцинолон. По меньшей мере один андроген или анаболический стероид может представлять собой по меньшей мере один, выбранный из даназола, флюоксиместерона, метилтестостерона, деканоата нандролона, фенпропионата нандролона, тестостерона, ципионата тестостерона, энантата тестостерона, пропионата тестостерона и тестостерона в трансдермальной системе.

Данный по меньшей мере один иммунодепрессант может быть по меньшей мере одним, выбранным из азатиоприна, базиликсимаба, циклоспорина, даклизумаба, иммуноглобулина лимфоцитов, муромонаба CD3, микофенолята мофетила, гидрохлорида микофенолята мофетила, сиролимуса, 6-меркаптопурина, метотрексата, мизорибина и такролимуса.

По меньшей мере одно противомикробное лекарственное средство местного действия может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из ацикловира, амфотерицина В, крема с азелаиновой кислотой, бацитрацина, бутконазола нитрата, фосфата клиндамицина, клотримазола, нитрата эконазола, эритромицина, сульфата гентамицина, кетоконазола, ацетата мафенида, метронидазола (местного действия), нитрата миконазола, мупироцина, гидрохлорида нафтифина, сульфата неомицина, нитрофуразона, нистатина, сульфадиазина серебра, гидрохлорида тербинафина, терконазола, гидрохлорида тетрациклина, тиокконазола и толнафтата. По меньшей мере одно лекарственное средство против чесотки или педикулицид может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из кротамитона, линдана, перметрина и пиретринов. По меньшей мере один кортикостероид для местного применения может представлять собой по меньшей мере один, выбранный из дипропионата бетаметазона, валерата бетаметазона, пропионата клобетазола, дезонида, дезоксиметазона, дексаметазона, фосфата дексаметазона натрия, диацетата дифлоразона, ацетонида флуоцинолона, флуоцинонида, флурандренолида, флутиказона пропионата, галционида, гидрокортизона, ацетата гидрокортизона, бутирата гидрокортизона, валерата

гидрокортизона, фууроата мометазона и ацетонида триамцинолона (см., например, стр. 1098-1136 в Nursing 2001 Drug Handbook).

В частности, композиции антител, применяемые в способе по изобретению, могут необязательно дополнительно содержать эффективное количество по меньшей мере одного лекарственного средства, которое можно использовать для лечения псориаза. Лекарственное средство представляет собой одно из средств для лечения псориаза, выбранных из группы, состоящей из лекарственных средств для местного применения, небиологических лекарственных средств и биологических лекарственных средств. Местные виды лечения псориаза включают в себя, без ограничений, кортикостероиды местного применения, аналоги витамина D, антралин, ретиноиды местного применения, ингибиторы кальциневрина, салициловую кислоту, каменноугольный деготь и увлажнители. Небиологические системные лекарственные средства включают, без ограничений, ретиноиды, метотрексат, циклоспорин, актин, апремистат и тофацитиниб. Биологические лекарственные средства включают, без ограничений, этанерцепт (Enbrel), инфликсимаб (Remicade), адалимумаб (Humira), голимумаб (Simponi), устекинумаб (Cosentyx) и иксекизумаб (Taltz).

Композиции антител к IL-12/IL-23p40 или к IL-23 могут дополнительно содержать по меньшей мере одно из любых приемлемых и эффективных количеств композиции или фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно антитело к IL-12/IL-23p40 или к IL-23, которое приводят в контакт (или вводят в них) с клеткой, тканью, органом, животным или субъектом, нуждающимся в таком модулировании, лечении или терапии, дополнительно необязательно содержащей по меньшей мере одно средство, выбранное из по меньшей мере одного антагониста ФНО (например, без ограничений, химического или белкового антагониста ФНО, моноклонального или поликлонального антитела к ФНО или фрагмента, растворимого рецептора ФНО (например, p55, p70 или p85) или фрагмента, их слитых полипептидов или низкомолекулярного антагониста ФНО, например связывающего ФНО белка I или II (TBP-1 или TBP-II), нерелимонмаба, инфликсимаба, этернацепта, CDP-571, CDP-870, афелимомаба, ленерцепта и т. п.), противоревматического лекарственного средства (например, метотрексата, ауранофина, ауротиоглюкозы, азатиоприна, этанерцепта, тиомалата золота-натрия, сульфата гидроксихлорохина, лефлуномида, сульфасалзина), иммунизации, иммуноглобулина, иммунодепрессанта (например, азатиоприна, базиликсимаба, циклоспорина, даклизумаба), цитокина или антагониста цитокина. Не имеющие ограничительного характера примеры таких цитокинов включают без ограничений любой из от ИЛ-1 до ИЛ-23 и др. (например, ИЛ-1, ИЛ-2 и т. д.). Приемлемые дозировки хорошо известны специалистам в данной области. См., например, Wells et al., eds., Pharmacotherapy Handbook, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, CT (2000); PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, CA (2000), каждая из публикаций полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

Соединения, композиции или комбинации антител к IL-12/IL-23p40 или к IL-23,

применяемые в способе настоящего изобретения, могут дополнительно содержать по меньшей мере одно из любых приемлемых вспомогательных веществ, таких как, без ограничений, разбавитель, связующее вещество, стабилизатор, буферы, соли, липофильные растворители, консервант, вспомогательное вещество или т. п. Предпочтительными являются фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. Не имеющие ограничительного характера примеры таких стерильных растворов и методы их получения хорошо известны специалистам в данной области, например, без ограничений, описаны в Gennaro, Ed., Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co. (Easton, PA) 1990. Фармацевтически приемлемые носители можно выбирать обычным способом, исходя из приемлемости для пути введения, растворимости и/или стабильности композиции, содержащей антитело к IL-12/IL-23p40, фрагмент или вариант, как хорошо известно специалистам в данной области или описано в настоящем документе.

Фармацевтические эксципиенты и добавки, используемые в представленной композиции, включают, без ограничений, белки, пептиды, аминокислоты, липиды и углеводы (например, сахара, включая моносахариды, ди-, три-, тетра- и олигосахариды; производные сахаров, такие как альдиты, альдоновые кислоты, этерифицированные сахара и т. п.; и полисахариды или полимеры сахаров), которые могут присутствовать отдельно или в комбинации, составляя отдельно или в комбинации 1-99,99% по массе или по объему. Примеры белковых эксципиентов включают сывороточный альбумин, такой как человеческий сывороточный альбумин (HSA), рекомбинантный человеческий альбумин (гНА), желатин, казеин и т. п. Типичные компоненты аминокислот/антител, которые могут также выполнять буферную функцию, включают аланин, глицин, аргинин, бетаин, гистидин, глутаминовую кислоту, аспарагиновую кислоту, цистеин, лизин, лейцин, изолейцин, валин, метионин, фенилаланин, аспартам и т. п. Одной предпочтительной аминокислотой является глицин.

Углеводные эксципиенты, приемлемые для применения в изобретении, включают, например, моносахариды, такие как фруктоза, мальтоза, галактоза, глюкоза, D-манноза, сорбоза и т. п.; дисахариды, такие как лактоза, сахароза, трегалоза, целлобиоза и т. п.; полисахариды, такие как рафиноза, мелицитоза, мальтодекстрины, декстраны, крахмалы и т. п.; и альдиты, такие как маннит, ксилит, мальтит, лактит, ксилит, сорбит (глюцит), миоинозит и т. п. Предпочтительными углеводными эксципиентами для применения в настоящем изобретении являются маннит, трегалоза и рафиноза.

Композиции антител к IL-12/IL-23p40 или IL-23 могут также включать буфер или агент, регулирующий pH; как правило, буфер представляет собой соль, полученную из органической кислоты или основания. Репрезентативные буферы включают соли органических кислот, такие как соли лимонной кислоты, аскорбиновой кислоты, глюконовой кислоты, угольной кислоты, винной кислоты, янтарной кислоты, уксусной кислоты или фталевой кислоты; буферы Трис, гидрохлорида трометамин или фосфата. Предпочтительными буферами для использования в настоящих композициях являются соли органических кислот, такие как цитрат.

Дополнительно композиции антител к IL-12/IL-23p40 или IL-23 могут содержать полимерные эксципиенты/добавки, такие как поливинилпирролидоны, фиколлы (полимерный сахар), декстраты (например, циклодекстрины, такие как 2-гидроксипропил-β-циклодекстрин), полиэтиленгликоли, ароматизаторы, противомикробные агенты, подсластители, антиоксиданты, антистатические агенты, поверхностно-активные вещества (например, полисорбаты, такие как ТВИН-20 и ТВИН-80), липиды (например, фосфолипиды, жирные кислоты), стероиды (например, холестерин) и хелатирующие агенты (например, ЭДТА).

Эти и дополнительные известные фармацевтические эксципиенты и/или добавки, приемлемые для применения в композициях антител к IL-12/IL-23p40 или к IL-23, участков или вариантов в соответствии с настоящим изобретением, известны специалистам в данной области, например, перечислены в Remington: The Science & Practice of Pharmacy, 19th ed., Williams & Williams, (1995), и в Physician's Desk Reference, 52nd ed., Medical Economics, Montvale, NJ (1998), содержание которых полностью включено в настоящий документ путем ссылки. Предпочтительными материалами-носителями или эксципиентами являются углеводы (например, сахараиды и альдиты) и буферы (например, цитрат) или полимерные агенты. Примером молекулы-носителя является мукополисахарид, гиалуроновая кислота, которую можно использовать для внутрисуставного введения.

#### Составы

Как указано выше, в изобретении обеспечены стабильные составы, которые предпочтительно содержат фосфатно-солевой раствор или выбранную соль, а также консервированные растворы и составы, содержащие консервант, а также консервированные составы для многократного применения, пригодные для фармацевтического или ветеринарного применения, содержащие по меньшей мере одно антитело к IL-12/IL-23p40 или к IL-23 в фармацевтически приемлемом составе. Консервированные составы содержат по меньшей мере один известный консервант или необязательно выбранный из группы, состоящей из по меньшей мере одного фенола, м-крезола, п-крезола, о-крезола, хлоркрезола, бензилового спирта, фенилртути нитрита, феноксиэтанола, формальдегида, хлорбутанола, хлорида магния (например, гексагидрата), алкилпарабена (метил-, этил-, пропил-, бутил- и т. п.), хлорида бензалкония, хлорида бензэтония, дегидроацетата натрия и тимеросала, или их смесей в водном разбавителе. Как известно специалистам в данной области, можно использовать любую приемлемую концентрацию или смесь, такую как 0,001-5%, или любой диапазон, или значение в нем, например, без ограничений, 0,001, 0,003, 0,005, 0,009, 0,01, 0,02, 0,03, 0,05, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,3, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, или любой диапазон, или значение в нем. Не имеющие ограничительного характера примеры включают отсутствие консервантов, 0,1-2% м-крезола (например, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,9, 1,0%), 0,1-3% бензилового спирта (например, 0,5, 0,9, 1,1, 1,5, 1,9, 2,0, 2,5%), 0,001-0,5% тимеросала (например, 0,005, 0,01%), 0,001-2,0% фенола (например, 0,05, 0,25, 0,28, 0,5, 0,9, 1,0%), 0,0005-1,0%

алкилпарабена (-ов) (например, 0,00075, 0,0009, 0,001, 0,002, 0,005, 0,0075, 0,009, 0,01, 0,02, 0,05, 0,075, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,5, 0,75, 0,9, 1,0%) и т. п.

Как отмечалось выше, в методе изобретения применяют промышленное изделие, содержащее упаковочный материал и по меньшей мере один флакон, содержащий раствор по меньшей мере одного антитела к ПЛ-12/ПЛ-23р40 или к ПЛ-23 с предписанными буферами и/или консервантами, необязательно в водном разбавителе, причем указанный упаковочный материал содержит этикетку с указанием, что такой раствор можно хранить в течение периода 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 18, 20, 24, 30, 36, 40, 48, 54, 60, 66, 72 часов или дольше. В изобретении дополнительно применяют промышленное изделие, содержащее упаковочный материал, первый флакон, содержащий лиофилизированное антитело к ПЛ-12/ПЛ-23р40 или к ПЛ-23, и второй флакон, содержащий водный разбавитель, состоящий из предписанного буфера или консерванта, причем указанный упаковочный материал содержит этикетку с инструкцией для субъекта о том, как разводить антитело к ПЛ-12/ПЛ-23р40 или к ПЛ-23 в водном разбавителе с образованием раствора, который можно хранить в течение периода двадцати четырех часов или дольше.

Антитело к ПЛ-12/ПЛ-23р40 или к ПЛ-23, применяемое в соответствии с настоящим изобретением, можно продуцировать рекомбинантными способами, в том числе из клетки млекопитающего или трансгенных препаратов, либо его можно очищать из других биологических источников, как описано в настоящем документе или как известно специалистам в данной области.

Диапазон количества антитела к ПЛ-12/ПЛ-23р40 или к ПЛ-23 включает количества, которые после разведения (при использовании влажной/сухой системы) достигают концентраций от около 1,0 мкг/мл до около 1000 мг/мл, хотя пригодны меньшие и большие концентрации, и они зависят от предполагаемой несущей среды для введения, например составы раствора различаются для способов с трансдермальным пластырем, введением через легкие, через слизистые оболочки, или осмотическим способом, или с помощью микродозатора.

Дополнительно водный разбавитель предпочтительно необязательно содержит фармацевтически приемлемый консервант. Предпочтительные консерванты включают те, что выбраны из группы, состоящей из фенола, м-крезола, п-крезола, о-крезола, хлоркрезола, бензилового спирта, алкилпарабена (метил-, этил-, пропил-, бутил- и т. п.), хлорида бензалкония, хлорида бензэтония, дегидроацетата натрия и тимеросала, или их смесей. Концентрации консерванта, применяемой в составе, должно быть достаточно для обеспечения противомикробного действия. Такие концентрации зависят от выбранного консерванта, и квалифицированный специалист в данной области без труда определяет ее.

Предпочтительно в разбавитель можно необязательно добавлять другие эксципиенты, например изотонические агенты, буферы, антиоксиданты и средства, усиливающие консервацию. Изотонические агенты, такие как глицерин, широко используют в известных концентрациях. Для улучшения контроля рН предпочтительно добавляют физиологически приемлемый буфер. Составы могут охватывать широкий



диапазон pH, такой как от около pH 4 до около pH 10, с предпочтительным диапазоном от около pH 5 до около pH 9 и наиболее предпочтительно от около pH 6,0 до около pH 8,0. Составы настоящего изобретения предпочтительно имеют pH от около 5,5 до около 6,5. Иллюстративные буферы включают фосфатные буферы, такие как фосфат натрия, в частности фосфатно-солевой буфер (PBS).

Для уменьшения агрегации в составы или композиции можно необязательно добавлять другие добавки, такие как фармацевтически приемлемые солюбилизаторы, например твин-20 (полиоксиэтилен (20) сорбитанмонолаурат), твин-40 (полиоксиэтилен (20) сорбитанмонопальмитат), твин-80 (полиоксиэтилен (20) сорбитанмоноолеат), Pluronic F68 (блок-сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена) и ПЭГ (полиэтиленгликоль), или неионные поверхностно-активные вещества, такие как полисорбат 20 или 80, либо полуксамер 184 или 188, полиолы Pluronic®, другие блок-сополимеры, и хелатирующие вещества, такие как ЭДТА и ЭГТА. Эти добавки, в частности, используют, если для введения состава применяют насос или пластиковый контейнер. Наличие фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества снижает склонность белка к агрегации.

Составы можно получать в процессе, который включает смешивание по меньшей мере одного антитела к IL-12/IL-23p40 или к IL-23 и консерванта, выбранного из группы, состоящей из фенола, м-крезола, п-крезола, о-крезола, хлоркрезола, бензилового спирта, алкилпарабена (метил-, этил-, пропил-, бутил- и т. п.), хлорида бензалкония, хлорида бензэтония, дегидроацетата натрия и тимеросала, или их смесей в водном разбавителе. Смешивание по меньшей мере одного специфического антитела к IL-12/IL-23p40 или IL-23 и консерванта в водном разбавителе осуществляют с помощью стандартных процедур растворения и смешивания. Например, для получения приемлемого состава, отмеренное количество по меньшей мере одного антитела к IL-12/IL-23p40 или к IL-23 в буферном растворе соединяют с требуемым консервантом в буферном растворе в количествах, достаточных для получения требуемых концентраций белка и консерванта. Варианты этого способа понятны специалисту в данной области. Например, для оптимизации с учетом концентрации и применяемого способа введения можно изменять такие факторы, как порядок добавления компонентов, внесение дополнительных добавок, температура и pH, при которых получают состав.

Составы можно предоставлять субъектам в виде прозрачных растворов или двух флаконов, включающих флакон с лиофилизированным специфическим антителом к IL-12/IL-23p40 или IL-23, которое разводят содержащимися во втором флаконе водой, консервантом и/или эксципиентами, предпочтительно фосфатным буфером и/или физиологическим раствором и выбранной солью, в водном разбавителе. Либо один флакон с раствором, либо два флакона с составом, предполагающим смешивание, можно использовать многократно, и их достаточно для одного или множества циклов лечения субъекта, что, таким образом, может быть более удобно по сравнению с существующим в настоящее время режимом лечения.

Настоящие промышленные изделия используют как для немедленного введения, так и в течение периода двадцати четырех часов или дольше. Соответственно, заявляемые в настоящем документе промышленные изделия обеспечивают значительные преимущества для субъекта. Составы изобретения могут необязательно безопасно храниться при температуре от около 2 °С до около 40 °С и сохранять при этом биологическую активность белка в течение продолжительных периодов времени, в связи с чем на упаковке может быть этикетка, на которой указано, что раствор можно хранить и/или использовать в течение периода 6, 12, 18, 24, 36, 48, 72 или 96 часов или более. При использовании разбавителя с консервантом на такой этикетке может быть указан срок годности до 1-12 месяцев, полугод, полутора и/или двух лет.

Растворы специфического антитела к IL-12/IL-23p40 или IL-23 можно получать процессом, который включает смешивание по меньшей мере одного антитела в водном разбавителе. Смешивание осуществляют с помощью обычных процедур растворения и смешивания. Например, чтобы получить приемлемый разбавитель, отмеренное количество по меньшей мере одного антитела в воде или буфере соединяют в количествах, достаточных для получения требуемых концентраций белка и необязательно консерванта или буфера. Варианты этого способа понятны специалисту в данной области. Например, для оптимизации с учетом концентрации и применяемого способа введения можно изменять такие факторы, как порядок добавления компонентов, внесение дополнительных добавок, температура и рН, при которых получают состав.

Заявленные продукты можно предоставлять субъектам в виде прозрачных растворов или двух флаконов, включающих флакон с по меньшей мере одним лиофилизированным специфическим антителом к IL-12/IL-23p40 или IL-23, которое разводят содержащимся во втором флаконе водным разбавителем. Либо один флакон с раствором, либо два флакона с составом, предполагающим смешивание, можно использовать многократно, и их достаточно для одного или множества циклов лечения субъекта, что, таким образом, более удобно по сравнению с существующим в настоящее время режимом лечения.

Продукты можно предоставлять субъектам не напрямую, а посредством поставки в аптеки, клиники или другие такие учреждения и организации, в виде прозрачных растворов или двух флаконов, содержащих флакон с по меньшей мере одним лиофилизированным специфическим антителом к IL-12/IL-23p40 или IL-23, которое разводят содержащимся во втором флаконе водным разбавителем. В этом случае объем прозрачного раствора может составлять до одного литра или даже больше и тем самым обеспечивать большой сосуд, из которого в аптеке или клинике можно дозировать малыми порциями раствор по меньшей мере одного антитела, однократно или многократно, для переливания во флаконы меньшего размера и выдачи покупателям и/или субъектам.

Общепризнанные устройства, содержащие системы с одним флаконом, включают устройства для инъекций типа шприца-ручки, такие как BD Pens, BD Autojector®, Humaject®, NovoPen®, B-D®Pen, AutoPen® и OptiPen®, GenotropinPen®, Genotronorm Pen®, Humatro Pen®, Reco-Pen®, Roferon Pen®, Biojector®, Iject®, J-tip Needle-Free

Injector®, Intraject®, Medi-Ject®, Smartject,® например, изготовленные или разработанные компаниями Becton Dickenson (г. Франклин Лейкс, штат Нью-Джерси, США, [www.bectondickenson.com](http://www.bectondickenson.com)), Disetronic (г. Бургдорф, Швейцария, [www.disetronic.com](http://www.disetronic.com); Bioject, г. Портленд, штат Орегон, США ([www.bioject.com](http://www.bioject.com)); National Medical Products, Weston Medical (г. Питерборо, Великобритания, [www.weston-medical.com](http://www.weston-medical.com)), Medi-Ject Corp. (г. Миннеаполис, штат Миннесота, США, [www.mediject.com](http://www.mediject.com)), и подобные приемлемые устройства. Признанные устройства, содержащие системы из двух флаконов, включают такие системы шприца-ручки для разведения лиофилизированного лекарственного средства в картридже для доставки разведенного раствора, например HumatroPen®. Примеры других приемлемых устройств включают предварительно заполненные шприцы, автоинжекторы, безыгольные инжекторы и безыгольные наборы для внутривенного вливания.

Продукты могут включать упаковочный материал. В дополнение к информации по требованию контролирующих органов, на упаковочном материале также указывают условия, при которых можно использовать продукт. Упаковочный материал настоящего изобретения содержит инструкции для субъекта, если применимо, по разведению по меньшей мере одного антитела к IL-12/IL-23p40 или к IL-23 в водном разбавителе с получением раствора, и по использованию раствора в течение периода 2-24 часов или дольше в случае двух флаконов, влажного/сухого, с продуктом. Для одного флакона с продуктом в виде раствора, предварительно заполненного шприца или автоинжектора на упаковке указывают, что такой раствор можно использовать в течение периода 2-24 часов или дольше. Продукты предназначены для использования человеком в фармацевтических целях.

Составы, применяемые в способе настоящего изобретения, можно получать процессом, который включает смешивание антитела к IL-12/IL-23p40 и выбранного буфера, предпочтительно фосфатного буфера, содержащего физиологический раствор или выбранную соль. Смешивание антитела к IL-12/IL-23p40 и буфера в водном разбавителе осуществляют с использованием стандартных процедур растворения и смешивания. Например, чтобы получить приемлемый состав, отмеренное количество по меньшей мере одного антитела в воде или буфере соединяют с требуемым буферным агентом в воде в количествах, достаточных для получения требуемых концентраций белка и буфера. Варианты этого способа понятны специалисту в данной области. Например, для оптимизации с учетом концентрации и применяемого способа введения можно изменять такие факторы, как порядок добавления компонентов, внесение дополнительных добавок, температура и pH, при которых получают состав.

В способе изобретения используются фармацевтические композиции, содержащие различные составы, используемые и приемлемые для введения субъекту-человеку или субъекту-животному. Такие фармацевтические композиции получают с использованием воды в «стандартном состоянии» в качестве разбавителя, и путем обычных способов, хорошо известных обычным специалистам в данной области. Например, сначала можно

предоставить буферные компоненты, такие как гистидин и моногидрохлорида гидрат гистидина, с последующим добавлением подходящего, не конечного объема водного разбавителя, сахарозы и полисорбата-80 в «стандартном состоянии». Впоследствии можно добавлять выделенное антитело. Наконец, объем фармацевтической композиции доводят до требуемого конечного объема в условиях «стандартного состояния» добавлением в качестве разбавителя воды. Специалисты в данной области определяют ряд других способов, приемлемых для получения фармацевтических композиций.

Фармацевтические композиции могут представлять собой водные растворы или суспензии, содержащие указанную массу каждого компонента на единицу объема воды, или имеющие в «стандартном состоянии» указанный рН. При использовании в настоящем документе термин «стандартное состояние» означает температуру  $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$  и давление 1 атмосфера. Термин «стандартное состояние» не используется в данной области для обозначения одного признанного набора температур или давления, но вместо этого является эталонным состоянием, которое определяет температуру и давление, установленные для описания раствора или суспензии с определенной композицией в эталонных условиях «стандартного состояния». Это связано с тем, что объем раствора частично зависит от температуры и давления. Специалисты в данной области поймут, что фармацевтические композиции, эквивалентные описанным в настоящем документе, можно продуцировать при других значениях температуры и давления. Эквивалентны ли такие фармацевтические композиции описанным в настоящем документе, следует определять в условиях «стандартного состояния», определенных выше (например, температура  $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$  и давление 1 атмосфера).

Важно отметить, что такие фармацевтические композиции могут содержать массы компонентов «около» определенного значения (например, «около 0,53 мг L-гистидина») на единицу объема фармацевтической композиции, или иметь значения рН около определенного значения. Масса компонента, присутствующего в фармацевтической композиции, или значение рН находится «около» данного численного значения, если выделенное антитело, присутствующее в фармацевтической композиции, способно связываться с пептидной цепью при нахождении выделенного антитела в фармацевтической композиции или после удаления выделенного антитела из фармацевтической композиции (например, при разведении). Иначе говоря, значение, такое как значение массы компонента или значение рН, составляет «около» заданного численного значения при сохранении и обнаружении активности связывания выделенного антитела после помещения выделенного антитела в фармацевтическую композицию.

Для определения, связываются ли специфические mAb к IL-12/IL-23p40 или IL-23 с аналогичными или отличающимися эпитопами и/или конкурируют ли они друг с другом, проводят анализ конкурентного связывания. Антитела наносят по отдельности на планшеты для ИФА на твердой фазе в виде покрытия. Добавляют конкурирующие mAb с последующим добавлением биотинилированных hrIL-12 или IL-23. Для положительного контроля в качестве конкурирующего mAb можно использовать то же mAb, что и для

покрытия («самоконкуренция»). Связывание с IL-12/IL-23p40 или IL-23 определяют с помощью стрептавидина. Эти результаты показывают, распознают ли mAb аналогичные или частично перекрывающиеся эпитопы на IL-12/IL-23p40 или IL-23.

В одном варианте осуществления фармацевтических композиций концентрация выделенного антитела составляет от около 77 до около 104 мг на мл фармацевтической композиции. Например, фармацевтическая композиция, подходящая для изобретения, может содержать около 77 мг/мл, 80 мг/мл, 85 мг/мл, 90 мг/мл, 95 мг/мл, 100 мг/мл, 104 мг/мл или любую промежуточную концентрацию антитела к IL-12/IL-23p40, содержащего переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, причем переменная область тяжелой цепи содержит: аминокислотную последовательность определяющей комплементарности области тяжелой цепи 1 (CDRH1) SEQ ID NO: 1, аминокислотную последовательность CDRH2 SEQ ID NO: 2 и аминокислотную последовательность CDRH3 SEQ ID NO: 3, а переменная область легкой цепи содержит: аминокислотную последовательность определяющей комплементарности области легкой цепи 1 (CDRL1) SEQ ID NO: 4, аминокислотную последовательность CDRL2 SEQ ID NO: 5 и аминокислотную последовательность CDRL3 SEQ ID NO: 6.

В другом варианте осуществления фармацевтические композиции имеют pH от около 5,5 до около 6,5, например pH около 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5 или любое значение между ними.

Стабильные или консервированные составы можно предоставлять субъектам в виде прозрачных растворов или двух флаконов, содержащих флакон с по меньшей мере одним лиофилизированным антителом к IL-12/IL-23p40, которое разводят содержащимися во втором флаконе консервантом или буфером и эксципиентами в водном разбавителе. Либо один флакон с раствором, либо два флакона, предполагающие смешивание, можно использовать многократно, и их достаточно для одного или множества циклов лечения пациента, что более удобно по сравнению с существующим в настоящее время режимом лечения.

С помощью других составов или способов стабилизации антител к IL-12/IL-23p40 можно получать содержащее антитело средство, отличное от прозрачного раствора лиофилизированного порошка. К непрозрачным растворам относятся составы, содержащие взвешенные частицы, причем указанные частицы представляют собой композиции, содержащие антитело к IL-12/IL-23p40 в структуре с варьирующим размером, и известны под различными названиями, такими как микросферы, микрочастицы, наночастицы, наносферы или липосомы. Такие относительно однородные, по существу сферические, составы в виде частиц, содержащие активное вещество, можно формировать путем связывания водной фазы, содержащей активное вещество и полимер, с неводной фазой, с последующим испарением неводной фазы и слиянием частиц из водной фазы, как описано в патенте США № 4,589,330. Пористые микрочастицы можно получать с помощью первой фазы, содержащей активное вещество и полимер, диспергированные в непрерывном растворителе, и посредством удаления указанного растворителя из суспензии способом

сублимационной сушки либо разбавления, экстракции и осаждения, как описано в патенте США № 4,818,542. Предпочтительными полимерами для таких препаратов являются естественные или синтетические сополимеры, либо полимеры, выбранные из группы, состоящей из желатинового агара, крахмала, арабиногалактана, альбумина, коллагена, полигликолевой кислоты, полимолочной кислоты, гликолид-L(-)-лактида, поли(эпсилон-капролактона), поли(эпсилон-капролактон-СО-молочной кислоты), поли(эпсилон-капролактон-СО-гликолевой кислоты), поли(бета-гидроксимасляной кислоты), полиэтиленоксида, полиэтилена, поли(алкил-2-цианакрилата), поли(гидроксиэтилметакрилата), полиамидов, поли(аминокислот), поли(2-гидроксиэтил-DL-аспартамида), поли(эфира мочевины), поли(L-фенилаланин/этиленгликоль/1,6-диизоцианатгексана) и поли(метилметакрилата). Наиболее предпочтительными полимерами являются полиэферы, такие как полигликолевая кислота, полимолочная кислота, гликолид-L(-)-лактид, поли(эпсилон-капролактон), поли(эпсилон-капролактон-СО-молочная кислота) и поли(эпсилон-капролактон-СО-гликолевая кислота). Растворители, используемые для растворения полимера и/или активного вещества, включают: воду, гексафторизопропанол, метиленхлорид, тетрагидрофуран, гексан, бензол или полуторагидрат гексафторацетона. Процесс диспергирования содержащей активное вещество фазы со второй фазой может включать принудительный пропуск указанной первой фазы через отверстие в сопле для образования капель.

Составы в виде сухого порошка можно получать иными способами помимо лиофилизации, например, путем распылительной сушки, экстракции растворителя испарением или осаждения кристаллической композиции, за которыми следуют одна или несколько стадий удаления водного или неводного растворителя. Получение препарата антитела путем распылительной сушки описано в патенте США № 6,019,968. Композиции антитела в виде сухого порошка можно получать путем распылительной сушки растворов или суспензий антитела и необязательно эксципиентов в растворителе в условиях, обеспечивающих получение вдыхаемого сухого порошка. Растворители могут включать полярные соединения, такие как вода и этанол, которые можно легко высушивать. Стабильность антитела можно усиливать путем выполнения процедур распылительной сушки в отсутствии кислорода, например под слоем азота или с применением азота в качестве сушильного газа. Другой относительно сухой состав является дисперсией множества перфорированных микроструктур, диспергированных в суспензионной среде, обычно содержащей пропеллент гидрофторалкан, как описано в WO 9916419. Стабилизированные дисперсии можно вводить в легкие субъекта с помощью ингалятора мерных доз. Оборудование, используемое для промышленного производства лекарственного средства путем распылительной сушки, выпускается Buchi Ltd. или Niro Corp.

Антитело к IL-12/IL-23p40 в стабильных или консервированных составах или растворах, описанных в настоящем документе, в соответствии с настоящим изобретением можно вводить субъекту с помощью разных способов доставки, включая подкожную или

внутримышечную инъекцию; трансдермальное введение, введение в легкие, через слизистую оболочку, посредством имплантата, осмотического дозатора, кассеты, микродозатора или других способов, признанных специалистами в данной области, как хорошо известно в данной области.

#### Терапевтическое применение

В настоящем изобретении также предложен способ модуляции или лечения псориаза в клетке, ткани, органе, у животного или у субъекта, известный специалистам в данной области или описанный в настоящем документе, с применением по меньшей мере одного антитела к IL-23 настоящего изобретения, например путем введения или приведения в контакт клетки, ткани, органа, животного или субъекта с терапевтически эффективным количеством специфического антитела к IL-12/IL-23p40 или IL-23.

Любой способ настоящего изобретения может включать введение эффективного количества композиции или фармацевтической композиции, содержащей антитело к IL-12/IL-23p40, в клетку, ткань, орган, животному или субъекту, нуждающемуся в такой модуляции, лечении или терапии. Такой способ может необязательно дополнительно включать совместное введение или применение комбинированной терапии для лечения таких заболеваний или расстройств, причем введение указанного по меньшей мере одного IL-12/IL-23p40, его определенного участка или варианта, дополнительно включает введение (перед, одновременно и/или после) по меньшей мере одного средства, выбранного из по меньшей мере одного антагониста ФНО (например, без ограничений, химического или белкового антагониста ФНО, моноклонального или поликлонального антитела к ФНО или его фрагмента, растворимого рецептора ФНО (например, p55, p70 или p85) или его фрагмента, их слитых полипептидов, или низкомолекулярного антагониста ФНО, например связывающего ФНО белка I или II (ТВР-1 или ТВР-II), нерелимонмаба, инфликсимаба, этернацепта (Enbrel™), адалимумаба (Humira™), CDP-571, CDP-870, афелимомаба, ленерцепта и т. п.), противоревматического лекарственного средства (например, метотрексата, ауранофина, ауротиоглюкозы, азатиоприна, тиомалата золота-натрия, сульфата гидроксихлорохина, лефлуномида, сульфасалзина), миорелаксанта, наркотического лекарственного средства, нестероидного противовоспалительного препарата (НПВС) (например, 5-аминосалицилат), анальгетика, анестезирующего лекарственного средства, седативного лекарственного средства, лекарственного средства местной анестезии, нервно-мышечного блокатора, противомикробного лекарственного средства (например, аминогликозида, противогрибкового лекарственного средства, противопаразитарного лекарственного средства, противовирусного лекарственного средства, карбапенема, цефалоспорина, фторхинолона, макролида, пенициллина, сульфонамида, тетрациклина, другого противомикробного лекарственного средства), противопсориазического лекарственного средства, кортикостероида, анаболического стероида, лекарственного средства для лечения сахарного диабета, минерального вещества, пищевого компонента, тиреоидного лекарственного средства, витамина, гормона регуляции кальция, лекарственного средства против диареи, лекарственного средства

против кашля, противорвотного лекарственного средства, лекарственного средства против язвы, слабительного лекарственного средства, антикоагулянта, эритропозтина (например, эпоэтина альфа), филграстима (например, G-CSF, Neupogen), сарграмостима (GM-CSF, Leukine), иммунизации, иммуноглобулина, иммунодепрессанта (например, базиликсимаба, циклоспорина, даклизумаба), гормона роста, заместительной гормональной терапии, модулятора рецепторов эстрогена, мидриатика, лекарственного средства циклоплегии, алкилирующего агента, антимаболита, ингибитора митоза, радиофармацевтического лекарственного средства, антидепрессанта, лекарственного средства против мании, антипсихотического лекарственного средства, анксиолитического лекарственного средства, снотворного лекарственного средства, симпатомиметика, возбуждающего лекарственного средства, донепезила, такрина, лекарственного средства для лечения астмы, бета-агониста, стероида для ингаляции, ингибитора лейкотриена, метилксантина, кромолина, адреналина или его аналога, дорназы альфа (Pulmozyme), цитокина или антагониста цитокина. Приемлемые дозировки хорошо известны специалистам в данной области. См., например, Wells et al., eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, CT (2000); *PDR Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, CA (2000); *Nursing 2001 Handbook of Drugs*, 21st edition, Springhouse Corp., Springhouse, PA, 2001; *Health Professional's Drug Guide 2001*, ed., Shannon, Wilson, Stang, Prentice-Hall, Inc, Upper Saddle River, NJ, каждая из которых полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

#### Терапевтические способы лечения

Лечение псориаза осуществляется путем введения нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества или дозы композиции антитела к IL-12/23p40. Вводимые дозы могут варьироваться в зависимости от известных факторов, таких как фармакодинамические показатели конкретного агента, способ и путь его введения; возраст, состояние здоровья и масса реципиента; природа и степень выраженности симптомов, тип сопутствующего лечения, частота введения и требуемый эффект. В некоторых случаях для достижения требуемого терапевтического количества может потребоваться выполнение повторного введения, т. е. повторных отдельных введений конкретной контролируемой или измеренной дозы, причем отдельные введения повторяют до достижения требуемой суточной дозы или эффекта.

Субъект, получающий лечение, представляет собой пациента детского возраста от 6 месяцев до менее 12 лет. Предпочтительно возраст пациента детского возраста составляет от 6 лет до менее 12 лет, например приблизительно 6 лет, 7 лет, 8 лет, 9 лет, 10 лет, 11 лет, любой возраст в диапазоне от 11 лет до 12 лет. Более предпочтительно пациент детского возраста не отвечает или плохо отвечает на другое лечение псориаза, например местное лечение псориаза.

В одном примере схемы обеспечения безопасного и эффективного лечения хронического бляшковидного псориаза у нуждающегося в этом пациента детского возраста дозу антитела к IL-12/IL-23p40 вводят пациенту подкожно.



В одном варианте осуществления, если масса тела пациента детского возраста на момент введения составляет менее чем 60 кг, то антитела к ПЛ-12 и/или к ПЛ-23 вводят пациенту подкожно в дозе от около 0,5 мг/кг до 1,0 мг/кг, предпочтительно 0,75 мг/кг массы тела пациента детского возраста за одно введение. Например, общий объем вводимой композиции корректируется соответствующим образом, чтобы обеспечить пациенту целевую дозу антитела к ПЛ-12 и/или к ПЛ-23, равную около 0,50 мг/кг, 0,55 мг/кг, 0,60 мг/кг, 0,70 мг/кг, 0,75 мг/кг, 0,80 мг/кг, 0,90 мг/кг, 0,95 мг/кг, 1,0 мг/кг или в любой промежуточной дозе за одно введение.

В другом варианте осуществления, если масса тела пациента детского возраста составляет от 60 кг до 100 кг на момент введения, антитела к ПЛ-12 и/или к ПЛ-23 вводят пациенту подкожно в дозе от около 35 мг до 55 мг, предпочтительно около 45 мг за одно введение. Например, общий объем вводимой композиции корректируется соответствующим образом для обеспечения пациенту целевой дозы антитела к ПЛ-12 и/или к ПЛ-23, равной около 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг или в любой промежуточной дозе за одно введение.

В другом варианте осуществления, если у пациента детского возраста масса тела составляет более чем 100 кг во время введения, антитела к ПЛ-12 и/или к ПЛ-23 вводят подкожно пациенту в дозе от около 80 мг до 100 мг, предпочтительно 90 мг за одно введение. Например, общий объем вводимой композиции корректируется соответствующим образом для обеспечения пациенту целевой дозы антитела к ПЛ-12 и/или к ПЛ-23, равной около 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг или в любой промежуточной дозе за одно введение.

Общую дозу антитела к ПЛ-12/ПЛ-23p40 можно вводить один раз в сутки, один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в четыре недели или в месяц, один раз в двенадцать недель, один раз в шесть месяцев и т.д., или в любой их комбинации, в течение одного дня, одной недели, одного месяца, шести месяцев, 1 года, 2 лет или дольше. Множество введений антитела к ПЛ-12/ПЛ-23p40, каждое в общей дозе, описанной в данном документе, можно вводить нуждающемуся в этом субъекту.

Лекарственные формы (композиция), приемлемые для внутреннего введения, обычно содержат от около 0,001 мг до около 500 мг активного ингредиента на единицу или контейнер.

Для парентерального введения антитела лекарственная форма может представлять собой раствор, суспензию, эмульсию, частицу, порошок или лиофилизированный порошок вместе с фармацевтически приемлемым носителем для парентерального введения или отдельно от носителя. Примерами таких носителей являются вода, физиологический раствор, раствор Рингера, раствор глюкозы и человеческий сывороточный альбумин 1-10%. Кроме того, можно применять липосомы и безводные среды, например нелетучие масла. Носитель или лиофилизированный порошок может содержать добавки, способствующие изотоничности (например, хлорид натрия, маннит) и химической стабильности (например, буферы и консерванты). Состав стерилизуют известными или приемлемыми способами.

Приемлемые фармацевтические носители описаны в последнем издании Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol, которое является стандартным источником ссылок в данной области.

#### Альтернативные способы введения

В соответствии с настоящим изобретением для введения фармацевтически эффективных количеств антитела к IL-12/IL-23p40 можно применять множество известных и разработанных способов введения. Антитела к IL-12/IL-23p40 или к IL-23 настоящего изобретения можно доставлять в носителе в виде раствора, эмульсии, коллоида или суспензии, либо в виде сухого порошка с применением любого из множества устройств и способов, приемлемых для введения путем ингаляции или другими способами, описанными в настоящем документе или известными специалистам в данной области.

#### Парентеральные составы и введение

Составы для парентерального введения могут в качестве обычных эксципиентов содержать стерильную воду, физиологический раствор, полиалкиленгликоли, такие как полиэтиленгликоль, масла растительного происхождения, гидрогенизированные нафталины и т. п. Водные или масляные суспензии для инъекций можно получать с использованием подходящего эмульгатора или увлажнителя и суспендирующего агента известными способами. Для инъекций можно использовать нетоксичный, пригодный для неперорального введения, разбавляющий агент, например водный раствор, стерильный раствор для инъекций или суспензию в растворителе. В качестве пригодной несущей среды или растворителя допустимо использовать воду, раствор Рингера, изотонический раствор и т. п.; в качестве обычного растворителя или суспендирующего растворителя можно использовать стерильное нелетучее масло. Для этого можно использовать нелетучее масло и жирную кислоту любого вида, включая природные или синтетические либо полусинтетические жирные масла или жирные кислоты; природные или синтетические либо полусинтетические моно-, ди- или триглицериды. Парентеральное введение известно в данной области и включает, без ограничений, общепринятые средства инъекции, пневматическое безыгольное инъекционное устройство, описанное в патенте США № 5,851,198, и лазерный перфоратор, описанный в патенте США № 5,839,446, полностью включенные в настоящий документ путем ссылки.

#### Альтернативные способы доставки

Изобретение дополнительно относится к введению антитела к IL-12/IL-23p40 или к IL-23 путем парентерального, подкожного, внутримышечного, внутривенного, внутрисуставного, внутрибронхиального, внутрибрюшного, интракапсулярного, внутрихрящевого, внутриполостного, интрацелиального, внутримозжечкового, внутрижелудочкового, в толстую кишку, интрацервикального, внутрижелудочного, внутripеченочного, интрамиокардиального, внутрикостного, внутритазового, интраперикардиального, внутрибрюшинного, интраплеврального, в предстательную железу, внутрилегочного, интpаректального, интpаренального, интpаретинального, интpаспинального, интpасиновиального, внутpигрудного, внутpиматочного,

внутрипузырного, в пораженные ткани, болюсного, вагинального, ректального, буккального, подъязычного, интраназального или чрескожного введения. Композицию антитела к IL-12/IL-23p40 или к IL-23 можно получать для применения парентеральным (подкожным, внутримышечным или внутривенным) или любым другим способом введения, в частности, в форме жидких растворов или суспензий; для применения вагинальным или ректальным способом введения, в частности, в мягких формах, таких как, без ограничений, кремы и суппозитории; для трансбуккального или подъязычного введения, например, без ограничений, в форме таблеток или капсул; или для интраназального введения, например, без ограничений, в форме порошков, капель в нос или аэрозолей, либо в виде определенных агентов; или для введения трансдермально, например, без ограничений, в виде систем доставки в геле, мази, лосьоне, суспензии или пластыре с химическими ускорителями, такими как диметилсульфоксид, либо для модификации структуры кожи, либо для повышения концентрации лекарственного средства в трансдермальном пластыре (Junginger, et al. In «Drug Permeation Enhancement»; Hsieh, D. S., Eds., pp. 59-90 (Marcel Dekker, Inc. New York 1994, публикация полностью включена в настоящий документ путем ссылки), или с окисляющими агентами, которые облегчают нанесение составов, содержащих белки и пептиды, на кожу (WO 98/53847), или с применением электрического поля для создания временных траекторий доставки, например, путем электропорации, или для ускорения движения заряженных лекарственных средств через кожу, например, путем ионофореза, или применения ультразвука, например сонофореза (патенты США № 4,309,989 и 4,767,402) (приведенные выше публикации и патенты полностью включены в настоящий документ путем ссылки).

#### ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

В изобретении также обеспечены следующие не имеющие ограничительного характера варианты осуществления.

Вариант осуществления 1 представляет собой способ лечения псориаза, предпочтительно умеренного или тяжелого хронического бляшковидного псориаза, у нуждающегося в этом пациента детского возраста, включающий введение субъекту безопасного и эффективного количества антитела к IL-12/IL-23p40.

Вариант осуществления 1a представляет собой способ по варианту осуществления 1, в котором антитело содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, причем переменная область тяжелой цепи содержит: аминокислотную последовательность определяющей комплементарности области тяжелой цепи 1 (CDRH1) SEQ ID NO: 1, аминокислотную последовательность CDRH2 SEQ ID NO: 2 и аминокислотную последовательность CDRH3 SEQ ID NO: 3; а переменная область легкой цепи содержит: аминокислотную последовательность определяющей комплементарности области легкой цепи 1 (CDRL1) SEQ ID NO:4; аминокислотную последовательность CDRL2 SEQ ID NO:5; и аминокислотную последовательность CDRL3 SEQ ID NO:6.

Вариант осуществления 2 представляет собой способ по любому из вариантов

осуществления 1 и 1a, в котором антитело содержит переменную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% идентичную SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% идентичную SEQ ID NO: 8.

Вариант осуществления 2a представляет собой способ по варианту осуществления 2, в котором антитело содержит переменную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность по меньшей мере на 95% идентичную SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность по меньшей мере на 95% идентичную SEQ ID NO: 8.

Вариант осуществления 2b представляет собой способ по варианту осуществления 2, в котором антитело содержит переменную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7, и переменную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

Вариант осуществления 3 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 1 и 1a, в котором антитело содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% идентичную SEQ ID NO: 10, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% идентичную SEQ ID NO: 11.

Вариант осуществления 3a представляет собой способ по варианту осуществления 3, в котором антитело содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность по меньшей мере на 95% идентичную SEQ ID NO: 10, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность по меньшей мере на 95% идентичную SEQ ID NO: 11.

Вариант осуществления 3b представляет собой способ по варианту осуществления 3, в котором антитело содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:10, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11.

Вариант осуществления 4 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 1-3b, в котором возраст пациента детского возраста составляет от около 6 месяцев до менее чем 6 лет.

Вариант осуществления 4a представляет собой способ по варианту осуществления 4, в котором возраст пациента детского возраста составляет около 6 месяцев, 1 года, 2 лет, 3 лет, 4 лет, 5 лет, любой возраст между этими значениями, или от 5 лет до 6 лет.

Вариант осуществления 4b представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 1-3b, в котором возраст пациента детского возраста составляет от около 6 месяцев до менее чем 12 лет.

Вариант осуществления 4c представляет собой способ по варианту осуществления 4b, в котором возраст пациента детского возраста составляет около 6 лет, 7 лет, 8 лет, 9 лет, 10 лет, 11 лет, любой возраст между ними или от 11 лет до 12 лет.

Вариант осуществления 4d представляет собой способ по любому из вариантов

осуществления 4-4с, в котором перед лечением пациент детского возраста имеет умеренный или тяжелый хронический бляшковидный псориаз, определяемый по меньшей мере одним из балла общей оценки врачом (PGA), равного по меньшей мере 3, балла индекса площади поверхности и степени тяжести псориаза (PASI), равного по меньшей мере 12 и процента пораженной площади поверхности тела (BSA), равного по меньшей мере 10%.

Вариант осуществления 4е представляет собой способ по варианту осуществления 4d, в котором перед лечением пациент детского возраста имеет умеренный или тяжелый хронический бляшковидный псориаз, определяемый по меньшей мере двумя из балла общей оценки врачом (PGA), равного по меньшей мере 3, балла индекса площади поверхности и степени тяжести псориаза (PASI), равного по меньшей мере 12 и процента пораженной площади поверхности тела (BSA), равного по меньшей мере 10%.

Вариант осуществления 4f представляет собой способ по варианту осуществления 4d, в котором перед лечением пациент детского возраста имеет умеренный или тяжелый хронический бляшковидный псориаз, определяемый по баллу общей оценки врачом (PGA), равному по меньшей мере 3, баллу площади и степени тяжести псориаза (PASI) по меньшей мере 12 и проценту пораженной площади поверхности тела (BSA) по меньшей мере 10%.

Вариант осуществления 4g представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 4-4f, в котором пациент детского возраста имеет умеренный или тяжелый хронический бляшковидный псориаз в течение по меньшей мере шести месяцев.

Вариант осуществления 4h представляет собой способ по варианту осуществления 4g, в котором пациент детского возраста имеет умеренный или тяжелый хронический бляшковидный псориаз в течение по меньшей мере шести месяцев, 1, 2, 3, 4, 5 или более лет.

Вариант осуществления 5 представляет собой способ по любому одному из вариантов осуществления 1-4h, в котором антитело вводят подкожно пациенту детского возраста.

Вариант осуществления 5а представляет собой способ по варианту осуществления 5, в котором масса тела пациента детского возраста во время введения составляет менее чем 60 кг, а антитела к IL-12 и/или к IL-23 вводят пациенту подкожно в безопасном и эффективном количестве от около 0,5 мг/кг до 1,0 мг/кг, предпочтительно 0,75 мг/кг массы тела пациента детского возраста за одно введение.

Вариант осуществления 5а1 представляет собой способ согласно варианту осуществления 5а, в котором антитело к IL-12 и/или к IL-23 вводят подкожно пациенту в безопасном и эффективном количестве около 0,50 мг/кг, 0,55 мг/кг, 0,60 мг/кг, 0,70 мг/кг, 0,75 мг/кг, 0,80 мг/кг, 0,90 мг/кг, 0,95 мг/кг или 1,0 мг/кг массы тела пациента детского возраста или в любой промежуточной дозе за одно введение.

Вариант осуществления 5b представляет собой способ по варианту осуществления 5, в котором масса тела пациента детского возраста составляет от 60 кг до 100 кг во время введения, а антитела к IL-12 и/или к IL-23 вводят подкожно пациенту в безопасном и

эффективном количестве от около 35 мг до 55 мг, предпочтительно около 45 мг за одно введение.

Вариант осуществления 5b1 представляет собой способ согласно варианту осуществления 5b, в котором антитело к ПЛ-12 и/или к ПЛ-23 вводят подкожно пациенту в безопасном и эффективном количестве около 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг или в любой промежуточной дозе за одно введение.

Вариант осуществления 5с представляет собой способ по варианту осуществления 5, в котором масса тела пациента детского возраста во время введения составляет более чем 100 кг, а антитело к ПЛ-12 и/или к ПЛ-23 вводят пациенту подкожно в безопасном и эффективном количестве от около 80 мг до 100 мг, предпочтительно 90 мг, за одно введение.

Вариант осуществления 5с1 представляет собой способ по варианту осуществления 5с, в котором антитело к ПЛ-12 и/или к ПЛ-23 вводят подкожно пациенту в безопасном и эффективном количестве около 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг или в любой промежуточной дозе за одно введение.

Вариант осуществления 6 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 1-5с1, включающий введение пациенту детского возраста безопасного и эффективного количества антитела к ПЛ-12 и/или к ПЛ-23 более одного раза.

Вариант осуществления 6а представляет собой способ по варианту осуществления 6, включающий подкожное введение безопасного и эффективного количества антитела к ПЛ-12 и/или к ПЛ-23 пациентам детского возраста через 4 недели или позже после первоначального введения на 0-ю неделю.

Вариант осуществления 7 представляет собой способ по варианту осуществления 6, включающий подкожное введение безопасного и эффективного количества антитела к ПЛ-12 и/или к ПЛ-23 пациенту детского возраста каждые 12 недель (q12w).

Вариант осуществления 7а представляет собой способ по варианту осуществления 7, включающий подкожное введение безопасного и эффективного количества антитела к ПЛ-12 и/или к ПЛ-23 пациенту детского возраста на 0-й, 4-й неделе и каждые 12 недель (q12w) после 4-й недели.

Вариант осуществления 7b представляет собой способ по варианту осуществления 7, включающий подкожное введение безопасного и эффективного количества антитела к ПЛ-12 и/или к ПЛ-23 пациенту детского возраста на 0-й, 4-й неделе, 16-й неделе, 28-й и 40-й неделе.

Вариант осуществления 7с представляет собой способ по варианту осуществления 7b, дополнительно включающий подкожное введение безопасного и эффективного количества антитела к ПЛ-12 и/или к ПЛ-23 пациенту детского возраста после 40-й недели.

Вариант осуществления 8 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 1-7с, в котором пациент детского возраста ранее не получал лекарственного средства или терапии псориаза.

Вариант осуществления 8а представляет собой способ по любому из вариантов

осуществления 1-7с, в котором пациент детского возраста ранее получал по меньшей мере одно терапевтическое средство, выбранное из группы, состоящей из агента для местного применения, фототерапии, неббиологического системного агента и биологического агента.

Вариант осуществления 8b представляет собой способ по варианту осуществления 8a, в котором пациент детского возраста получал лечение агентом для местного применения.

Вариант осуществления 8с представляет собой способ по варианту осуществления 8a, в котором пациент детского возраста получал лечение фототерапией.

Вариант осуществления 8d представляет собой способ по варианту осуществления 8a, в котором пациент детского возраста получал лечение неббиологическим системным агентом.

Вариант осуществления 8e представляет собой способ по варианту осуществления 8a, в котором пациент детского возраста получал лечение биологическим агентом.

Вариант осуществления 8f представляет собой способ по варианту осуществления 8e, в котором пациент детского возраста получал лечение анти-ФНО $\alpha$  агентом.

Вариант осуществления 8g представляет собой способ по варианту осуществления 8a, в котором пациент детского возраста не отвечает или плохо отвечает на по меньшей мере одну терапию.

Вариант осуществления 8h представляет собой способ по варианту осуществления 8g, в котором пациент детского возраста не отвечает или плохо отвечает на агент для местного применения.

Вариант осуществления 8i представляет собой способ по варианту осуществления 8g, в котором пациент детского возраста не отвечает или плохо отвечает на фототерапию.

Вариант осуществления 8j представляет собой способ по варианту осуществления 8g, в котором пациент детского возраста не отвечает или плохо отвечает на неббиологический системный агент.

Вариант осуществления 8k представляет собой способ по варианту осуществления 8g, в котором пациент детского возраста не отвечает или плохо отвечает на биологический агент, который не является антителом к IL-12 и/или к IL-23.

Вариант осуществления 8l представляет собой способ по варианту осуществления 8k, в котором пациент детского возраста не отвечает или плохо отвечает на анти-ФНО $\alpha$  агент.

Вариант осуществления 9 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 1-8l, в котором фармацевтическая композиция для подкожного введения содержит выделенное антитело по варианту осуществления 1a; от около 0,27 до около 0,80 мг L-гистидина на миллилитр фармацевтической композиции; от около 0,69 до около 2,1 мг L-гистидина моногидрохлорида моногидрата на миллилитр фармацевтической композиции; от около 0,02 до около 0,06 мг полисорбата-80 на миллилитр фармацевтической композиции; и от около 65 до около 87 мг сахарозы на миллилитр фармацевтической композиции; причем разбавитель представляет собой воду в

стандартном состоянии.

Вариант осуществления 9a представляет собой способ по варианту осуществления 9, в котором фармацевтическая композиция для подкожного введения содержит около 77 мг/мл, 80 мг/мл, 85 мг/мл, 90 мг/мл, 95 мг/мл, 100 мг/мл, 104 мг/мл или любую концентрацию между ними антитела к IL-12/IL-23p40 по варианту осуществления 1a.

Вариант осуществления 9b представляет собой способ по варианту осуществления 9 или 9a, в котором фармацевтическая композиция для подкожного введения имеет рН от около 5,5 до около 6,5, например рН около 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5 или любое значение между ними.

Вариант осуществления 10 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления с 1 по 9b, причем пациент детского возраста отвечает на лечение антителом к IL-12 и/или к IL-23 и характеризуется как имеющий балл общей оценки врачом (PGA), равный 0 или 1 на 52-ю неделю, предпочтительно на 28-ю неделю, более предпочтительно на 12-ю неделю.

Вариант осуществления 11 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 1-10, в котором пациент детского возраста отвечает на лечение антителом к IL-12 и/или к IL-23 и характеризуется как имеющий 75%-е уменьшение балла индекса площади поверхности и степени тяжести псориаза (PASI) 75 на 52-ю неделю, предпочтительно на 28-ю неделю, более предпочтительно на 12-ю неделю.

Вариант осуществления 12 представляет собой способ по варианту осуществления 11, в котором пациент детского возраста характеризуется как имеющий 90%-е уменьшение балла индекса площади поверхности и степени тяжести псориаза (PASI) 90 на 52-ю неделю, предпочтительно на 28-ю неделю, более предпочтительно на 12-ю неделю.

Вариант осуществления 13 представляет собой способ по варианту осуществления 12, в котором пациент детского возраста характеризуется как имеющий 100%-е уменьшение балла индекса площади поверхности и степени тяжести псориаза (PASI) 100 на 52-ю неделю, предпочтительно на 28-ю неделю, более предпочтительно на 12-ю неделю.

Вариант осуществления 14 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 1-10, в котором пациент детского возраста отвечает на лечение антителом к IL-12 и/или к IL-23 и идентифицирован как имеющий изменения индекса дерматологического индекса качества жизни у детей (CDLQI) относительно исходного уровня на 52-ю неделю, предпочтительно на 40-ю неделю, более предпочтительно на 28-ю неделю, более предпочтительно на 16-ю неделю, наиболее предпочтительно на 12-ю неделю лечения.

Вариант осуществления 15 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 1-14, в котором у пациента детского возраста имеется равновесная минимальная концентрация антител к IL-12 и/или антител к IL-23 в сыворотке крови, причем равновесная минимальная концентрация в сыворотке крови достигается на 52-ю неделю, предпочтительно на 40-ю неделю, более предпочтительно на 28-ю неделю лечения.

Вариант осуществления 15a представляет собой способ по варианту осуществления



15, в котором равновесную минимальную концентрацию в сыворотке крови поддерживают в течение 52 недель лечения.

Вариант осуществления 16 представляет собой способ лечения умеренного или тяжелого хронического бляшковидного псориаза у пациента детского возраста, включающий подкожное введение пациенту детского возраста безопасного и эффективного количества антитела к IL-12/IL-23p40, причем антитело содержит (i) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность определяющей комплементарности области тяжелой цепи 1 (CDRH1) SEQ ID NO: 1, аминокислотную последовательность CDRH2 SEQ ID NO: 2 и аминокислотную последовательность CDRH3 SEQ ID NO: 3, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность определяющей комплементарности области легкой цепи 1 (CDRL1) SEQ ID NO: 4, аминокислотную последовательность CDRL2 SEQ ID NO: 5, и аминокислотную последовательность CDRL3 SEQ ID NO: 6, (ii) переменную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8, или (iii) тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11, причем безопасное и эффективное количество антитела к IL-12/IL-23p40 составляет:

1) от около 0,5 мг/кг до 1,0 мг/кг, предпочтительно 0,75 мг/кг массы тела пациента детского возраста за одно введение, если пациент детского возраста имеет массу тела менее чем 60 кг во время введения;

2) от около 35 мг до 55 мг, предпочтительно около 45 мг, за одно введение, если пациент детского возраста имеет массу тела от 60 кг до 100 кг во время введения; или

3) от около 80 мг до 100 мг, предпочтительно 90 мг, за одно введение, если масса тела пациента детского возраста составляет более 100 кг во время введения.

Вариант осуществления 16a представляет собой способ по варианту осуществления 16, в котором масса тела пациента детского возраста во время введения составляет менее чем 60 кг, а антитело к IL-12 и/или к IL-23 вводят пациенту подкожно в безопасном и эффективном количестве около 0,50 мг/кг, 0,55 мг/кг, 0,60 мг/кг, 0,70 мг/кг, 0,75 мг/кг, 0,80 мг/кг, 0,90 мг/кг, 0,95 мг/кг или 1,0 мг/кг массы тела пациента детского возраста или любую промежуточную дозу за одно введение.

Вариант осуществления 16b представляет собой способ по варианту осуществления 16, в котором масса тела пациента детского возраста составляет от 60 кг до 100 кг во время введения, а антитело к IL-12 и/или к IL-23 вводят подкожно пациенту в безопасном и эффективном количестве от около 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг или любую промежуточную дозу за одно введение.

Вариант осуществления 16c представляет собой способ по варианту осуществления 16, в котором масса тела пациента детского возраста составляет более чем 100 кг во время введения, а антитело к IL-12 и/или к IL-23 вводят подкожно пациенту в безопасном и эффективном количестве от около 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг или любую

промежуточную дозу за одно введение.

Вариант осуществления 17 представляет собой способ по вариантам осуществления 16-16с, в котором антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% идентичную SEQ ID NO: 7, и вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% идентичную SEQ ID NO: 8.

Вариант осуществления 17а представляет собой способ по варианту осуществления 17, в котором антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность по меньшей мере на 95% идентичную SEQ ID NO: 7, и вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность по меньшей мере на 95% идентичную SEQ ID NO: 8.

Вариант осуществления 17b представляет собой способ по варианту осуществления 17, в котором антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7, и вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

Вариант осуществления 18 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 16-16с, в котором антитело содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% идентичную SEQ ID NO: 10, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% идентичную SEQ ID NO: 11.

Вариант осуществления 18а представляет собой способ по варианту осуществления 18, в котором антитело содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность по меньшей мере на 95% идентичную SEQ ID NO: 10, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность по меньшей мере на 95% идентичную SEQ ID NO: 11.

Вариант осуществления 18b представляет собой способ по варианту осуществления 18, в котором антитело содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:10, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11.

Вариант осуществления 19 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 16-18b, в котором возраст пациента детского возраста составляет от около 6 месяцев до менее чем 6 лет.

Вариант осуществления 19а представляет собой способ по варианту осуществления 19, в котором возраст пациента детского возраста составляет около 6 месяцев, 1 года, 2 лет, 3 лет, 4 лет, 5 лет, любой возраст между этими значениями, или от 5 лет до 6 лет.

Вариант осуществления 19b представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 16-18b, в котором возраст пациента детского возраста составляет от около 6 месяцев до менее чем 12 лет.

Вариант осуществления 19с представляет собой способ по варианту осуществления 19b, в котором возраст пациента детского возраста составляет около 6 лет, 7 лет, 8 лет, 9

лет, 10 лет, 11 лет, любой возраст между ними или от 11 лет до 12 лет.

Вариант осуществления 19d представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 19-19c, в котором перед лечением пациент детского возраста имеет умеренный или тяжелый хронический бляшковидный псориаз, определяемый по меньшей мере одним из балла общей оценки врачом (PGA), равного по меньшей мере 3, балла индекса площади поверхности и степени тяжести псориаза (PASI), равного по меньшей мере 12 и процента пораженной площади поверхности тела (BSA), равного по меньшей мере 10%.

Вариант осуществления 19e представляет собой способ по варианту осуществления 19d, в котором перед лечением пациент детского возраста имеет умеренный или тяжелый хронический бляшковидный псориаз, определяемый по меньшей мере двумя из балла общей оценки врачом (PGA), равного по меньшей мере 3, балла индекса площади поверхности и степени тяжести псориаза (PASI), равного по меньшей мере 12, и процента пораженной площади поверхности тела (BSA), равного по меньшей мере 10%.

Вариант осуществления 19f представляет собой способ по варианту осуществления 19d, в котором перед лечением пациент детского возраста имеет умеренный или тяжелый хронический бляшковидный псориаз, определяемый по баллу общей оценки физического состояния (PGA), равному по меньшей мере 3, баллу площади и степени тяжести псориаза (PASI) по меньшей мере 12 и проценту пораженной площади поверхности тела (BSA) по меньшей мере 10%.

Вариант осуществления 19g представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 19-19f, в котором пациент детского возраста имеет умеренный или тяжелый хронический бляшковидный псориаз в течение по меньшей мере шести месяцев.

Вариант осуществления 19h представляет собой способ по варианту осуществления 19g, в котором пациент детского возраста имеет умеренный или тяжелый хронический бляшковидный псориаз в течение по меньшей мере шести месяцев, 1, 2, 3, 4, 5 или более лет.

Вариант осуществления 20 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 16-19h, в котором пациент детского возраста ранее не получал лекарственного средства или терапии псориаза.

Вариант осуществления 20a представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 16-19h, в котором пациент детского возраста ранее получал по меньшей мере одно терапевтическое средство, выбранное из группы, состоящей из агента для местного применения, фототерапии, небиологического системного агента и биологического агента.

Вариант осуществления 20b представляет собой способ по варианту осуществления 20a, в котором пациент детского возраста получал лечение агентом для местного применения.

Вариант осуществления 20c представляет собой способ по варианту осуществления 20a, в котором пациент детского возраста получал лечение фототерапией.

Вариант осуществления 20d представляет собой способ по варианту осуществления 20a, в котором пациент детского возраста получал лечение небиологическим системным агентом.

Вариант осуществления 20e представляет собой способ по варианту осуществления 20a, в котором пациент детского возраста получал лечение агентом для местного применения.

Вариант осуществления 20f представляет собой способ по варианту осуществления 20e, в котором пациент детского возраста получал лечение анти-ФНО $\alpha$  агентом.

Вариант осуществления 20g представляет собой способ по варианту осуществления 20a, в котором пациент детского возраста не отвечает или плохо отвечает на по меньшей мере одну терапию.

Вариант осуществления 20h представляет собой способ по варианту осуществления 20g, в котором пациент детского возраста не отвечает или плохо отвечает на агент для местного применения.

Вариант осуществления 20i представляет собой способ по варианту осуществления 20g, в котором пациент детского возраста не отвечает или плохо отвечает на фототерапию.

Вариант осуществления 20j представляет собой способ по варианту осуществления 20g, в котором пациент детского возраста не отвечает или плохо отвечает на небиологический системный агент.

Вариант осуществления 20k представляет собой способ по варианту осуществления 20g, в котором пациент детского возраста не отвечает или плохо отвечает на биологический агент, который не является антителом к IL-12 и/или к IL-23.

Вариант осуществления 20l представляет собой способ по варианту осуществления 20k, в котором пациент детского возраста не отвечает или плохо отвечает на анти-ФНО $\alpha$  агент.

Вариант осуществления 21 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 16-20l, включающий подкожное введение пациенту детского возраста безопасного и эффективного количества фармацевтической композиции более одного раза.

Вариант осуществления 21a представляет собой способ по варианту осуществления 21, включающий подкожное введение безопасного и эффективного количества фармацевтической композиции пациентам детского возраста через 4 недели или позже после первоначального введения на 0-ю неделю.

Вариант осуществления 22 представляет собой способ по варианту осуществления 21, включающий подкожное введение безопасного и эффективного количества фармацевтической композиции пациенту детского возраста каждые 12 недель (q12w).

Вариант осуществления 22a представляет собой способ по варианту осуществления 22, включающий подкожное введение безопасного и эффективного количества фармацевтической композиции пациенту детского возраста на 0-й, 4-й неделе и каждые 12 недель (q12w) после 4-й недели.

Вариант осуществления 22b представляет собой способ по варианту осуществления

22, включающий подкожное введение безопасного и эффективного количества фармацевтической композиции пациенту детского возраста на 0-й, 4-й неделе, 16-й неделе, 28-й и 40-й неделе.

Вариант осуществления 22с представляет собой способ по варианту осуществления 22b, дополнительно включающий подкожное введение безопасного и эффективного количества фармацевтической композиции пациенту детского возраста после 40-й недели.

Вариант осуществления 23 представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую безопасное и эффективное количество антитела к IL-12 и/или к IL-23 для применения в лечении умеренного или тяжелого хронического бляшковидного псориаза у пациента детского возраста способом по любому из вариантов осуществления 1-22с.

Вариант осуществления 24 представляет собой набор, содержащий фармацевтическую композицию по варианту осуществления 23.

Приведенное выше описание изобретения по существу дополнительно разъясняется далее с помощью примеров, которые представлены в качестве иллюстрации и не являются ограничивающими. Дополнительные подробности изобретения иллюстрируются следующими ниже не имеющими ограничительного характера примерами. Описание всех цитат в спецификации прямо включено в настоящий документ путем ссылки.

#### ПРИМЕРЫ

##### **Пример 1: Исследование устекинумаба при лечении бляшковидного псориаза у пациентов детского возраста**

Было проведено следующее открытое и многоцентровое клиническое исследование на участниках детского возраста от 6 лет до менее 12 лет с умеренным или тяжелым хроническим бляшковидным псориазом: открытое многоцентровое исследование 3-й фазы для оценки эффективности и безопасности индуцирующей и поддерживающей терапии устекинумабом у субъектов с умеренным или тяжелым хроническим бляшковидным псориазом.

##### Общее обоснование

Было проведено исследование по оценке эффективности и безопасности подкожного (п/к) введения устекинумаба субъектам с умеренным или тяжелым хроническим бляшковидным псориазом. Участники получали дозу устекинумаба, рассчитанную по весу тела, подкожно (п/к) на 0-ю и 4-ю неделю, с последующим введением каждые 12 недель (q12w) до 40-й недели.

##### Критерии включения

Популяция участников состояла из мальчиков и девочек с диагнозом бляшковидного псориаза с псориатическим артритом (PsA) или без него, поставленным не менее чем за 6 месяцев до первого введения исследуемого лекарственного средства, с умеренным или тяжелым хроническим бляшковидным псориазом, определяемым по балльной оценке индекса площади поверхности и степени тяжести псориаза (PASI), большей или равной ( $\geq$ ) 12, баллу общей оценки врачом (PGA)  $\geq$  3 и пораженной площади поверхности тела  $\geq$  10 процентов (%). Участники были кандидатами на фототерапию или системную терапию или

рассматривались исследователем как плохо поддающиеся местной терапии.

Краткие сведения об участниках

Всего было отобрано 52 субъекта, из которых 44 субъекта были включены в исследование и получили лечение, по меньшей мере, одной инъекцией устекинумаба. Исследование проводили в 20 центрах в 7 странах: Бельгия, Канада, Германия, Венгрия, Нидерланды, Польша и США.

Большинство субъектов были представителями европеоидной расы (90,9%) и женского пола (61,4%). Медианный возраст составлял 9,5 лет, а медианная исходная масса тела составляла 33,3 кг. Медианная продолжительность псориаза составила 2,9 года. Медианный процент пораженной площади поверхности тела (BSA) составлял 18,0, а медианный балл PASI составлял 16,1. Кроме того, 65,9% субъектов имели балл PGA=3 (умеренное) и 34,1% субъектов с  $PGA \geq 4$ , что указывает на выраженное или тяжелое заболевание.

В целом, 34,1% ранее получали фототерапию, 18,2% ранее получали системную терапию и 4,5% ранее получали биологическую терапию. Кроме того, 56,8% ранее не получали небиологической системной и фототерапии, а 77,3% субъектов ранее не получали небиологической системной и биологической терапии.

Основные исходные демографические данные, характеристики псориаза и предшествующие лекарственные средства/виды терапии псориаза приведены в таблице 1.

Таблица 1. Сводные данные по важным исходным демографическим показателям, характеристикам псориаза и ранее используемым лекарственным средствам и видам терапии псориаза по категориям лекарственных средств

	Стандартная доза устекинумаба
Субъекты, включенные в исследование и получавшие лечение	44
Масса (кг) [средняя (СО)]	38,4 (14,68)
Характеристики псориаза	
BSA [среднее (СО)]	23,3 (13,71)
Балл PASI (0-72) [средний (СО)]	17,9 (7,73)
Балл PGA	
Умеренное (3)	29 (65,9%)
Выраженное (4)	14 (31,8%)
Тяжелое (5)	1 (2,3%)
Предыдущие лекарственные средства и виды терапии псориаза	
Местные агенты	43 (97,7%)
Фототерапия (PUVA или UVB)	15 (34,1%)

Небиологические системные препараты	8 (18,2%)
Биопрепараты	2 (4,5%)
Ранее не получавшие небиологические системные и биологические препараты	34 (77,3%)
Ранее не получавшие небиологическую системную и фототерапию	25 (56,8%)

Всего три субъекта (6,8%) прекратили применение исследуемого агента до 40-й недели. Среди этих 3 субъектов 2 субъекта прекратили применение исследуемого агента из-за несоответствия критерию включения PASI и 1 субъект прекратил применение исследуемого агента из-за отсутствия эффективности.

#### Дизайн исследования

Исследование состояло из фазы скрининга (до 10 недель перед введением исследуемого лекарственного средства), периода лечения (от 0-й недели до 52-й недели) и контроля безопасности (56-я неделя). Участники получали дозу устекинумаба на основе массы тела, которую вводили подкожно на 0-й и 4-й неделях с последующим введением дозы каждые 12 недель (q12w), последняя доза была введена на 40-й неделе. Пригодные для исследования участники, присоединившиеся к долгосрочной фазе продолжения (LTE), продолжали получать дозу устекинумаба q12w, рассчитанную по массе тела, от продолжения на 56-й неделе до 264-й недели. Схема плана исследования представлена на ФИГ. 1.

#### Доза и способ введения

Величину стандартной дозы устекинумаба рассчитывали по массе тела при каждом посещении.

Таблица 2

Масса	Стандартная доза устекинумаба
< 60 кг	0,75 мг/кг
≥ 60 до ≤ 100 кг	45 мг
> 100 кг	90 г

#### Цели

Основной анализ эффективности был основан на всех включенных в исследование и получавших лечение субъектах, которые получили по меньшей мере 1 инъекцию устекинумаба во время исследования. Их также называют популяцией полного анализа. Популяцию полного анализа использовали для определения всех первичных и основных вторичных конечных точек эффективности.

Основной целью исследования является оценка эффективности и безопасности

устекинумаба у субъектов детского возраста от  $\geq 6$  до  $< 12$  лет при умеренном или тяжелом хроническом бляшковидном псориазе. Основной конечной точкой эффективности является общая оценка врачом (PGA), соответствующая очищению (0) или слабым проявлениям (1) на 12-й неделе.

PGA используется для определения псориазических поражений у участника в целом в заданный момент времени. Поражения в целом оцениваются по шкале уплотнения от 0=отсутствие признаков образования бляшек до 5=тяжелое увеличение образования бляшек, по шкале эритемы от 0=отсутствие признаков эритемы, может присутствовать гиперпигментация, до 5=окрашивание от темного до глубокого красного цвета, и по шкале шелушения от 0=отсутствие признаков шелушения до 5=тяжелое шелушение; преобладают очень толстые прочные чешуйки. Сумма 3 баллов делится на 3 и округляется до ближайшего целого числа для получения итогового балла PGA (общий балл=0-5).

Вторичные цели исследования включали (1) оценку сывороточной концентрации устекинумаба в зависимости от времени; (2) оценку частоты ответа PASI 75 на 12-й неделе (т. е. доли участников, которые достигли ( $\geq 75$ ) процентов (%) улучшения в балле индекса площади поверхности и степени тяжести псориаза (PASI) по сравнению с исходным уровнем); (3) оценку частоты ответа PASI 90 на 12-й неделе; и (4) оценку изменения индекса дерматологического индекса качества жизни у детей (CDLQI) относительно исходного уровня на 12-й неделе.

#### **Результаты оценки первичной конечной точки**

На основании популяции полного анализа доля субъектов, достигших балла PGA, соответствующего очищению (0) или минимальным проявлениям (1) на 12-й неделе, составила 77,3% (34/44) с точным 95%-м ДИ: (62,2%, 88,5%; таблица 3).

Таблица 3. Число субъектов с баллом PGA, соответствующим очищению (0) или минимальным проявлениям (1), на 12-й неделе

	Стандартная доза устекинумаба
Популяция анализа: популяция полного анализа	44
Очищение (0) или минимальные проявления (1) согласно PGA	34 (77,3%)
95%-й доверительный интервал	(62,2% 88,5%)

Примечание. Доверительный интервал 95% представлял собой точный доверительный интервал, основанный на биномиальном распределении.

#### **Результаты оценки основных вторичных конечных точек**

##### Концентрация устекинумаба в сыворотке.

Концентрации устекинумаба в сыворотке суммировали за период до 52-й недели (ФИГ. 2 и таблица 4).

**Таблица 4. Сводные данные по концентрациям устекинумаба в сыворотке (микрограмм/мл) на 52-ю неделю**



## Стандартная доза устекинумаба

Популяция анализа: Выборка для анализа фармакокинетики	44
Скрининг	
N	43
Среднее (CO)	0,000 (0,0000)
CV (%)	.
Медианное значение	0,000
Диапазон	(0,00; 0,00)
Диапазон IQ	(0,000; 0,000)
Неделя 4 <sup>a</sup>	
N	41
Среднее (CO)	2,542 (0,8713)
CV (%)	34,28
Медианное значение	2,596
Диапазон	(0,75; 4,70)
Диапазон IQ	(1,925; 3,156)
Неделя 12	
N	40
Среднее (CO)	1,361 (0,6891)
CV (%)	50,64
Медианное значение	1,351
Диапазон	(0,00; 3,40)
Диапазон IQ	(0,905; 1,683)
Неделя 16 <sup>a</sup>	
N	40
Среднее (CO)	0,467 (0,3048)
CV (%)	65,29
Медианное значение	0,464
Диапазон	(0,00; 1,38)
Диапазон IQ	(0,269; 0,617)
Неделя 28 <sup>a</sup>	
N	39

Среднее (СО)	0,357 (0,2632)
CV (%)	73,64
Медианное значение	0,338
Диапазон	(0,00; 1,04)
Диапазон IQ	(0,184; 0,489)
Неделя 40 <sup>a</sup>	
N	39
Среднее (СО)	0,457 (0,3442)
CV (%)	75,38
Медианное значение	0,403
Диапазон	(0,00; 1,64)
Диапазон IQ	(0,204; 0,731)
Неделя 52	
N	37
Среднее (СО)	0,381 (0,2809)
CV (%)	73,76
Медианное значение	0,380
Диапазон	(0,00; 1,23)
Диапазон IQ	(0,207; 0,502)

Обозначения: СО=стандартное отклонение, IQ=интерквартиль, CV (%) = коэффициент вариации

<sup>a</sup>В дни введения исследуемого агента образцы для определения концентрации устекинумаба в сыворотке крови брали до инъекций.

Доля испытуемых, достигших ответа PASI 75 на 12-й неделе, составила 84,1% (37/44) с точным 95%-м ДИ: (69,9%, 93,4%) (таблица 5).

**Таблица 5. Число пациентов с ответом PASI 75 на 12-й неделе**

		Стандартная доза устекинумаба
Популяция анализа:		
популяция полного анализа		44
Пациенты с ответом PASI 75		37 (84,1%)
95%-й доверительный интервал		69,9%; 93,4%)

Примечание. Доверительный интервал 95% представлял собой точный доверительный интервал, основанный на биномиальном распределении.

Доля испытуемых, достигших ответа PASI 90 на 12-й неделе, составила 63,6% (28/44) с точным 95%-м ДИ: (47,8%, 77,6%) (таблица 6).

**Таблица 6. Число пациентов с ответом PASI 90 на 12-й неделе**

		Стандартная доза устекинумаба
Популяция анализа:		44
популяция полного анализа		
Пациенты с ответом на лечение PASI 90		28 (63,6%)
95%-й доверительный интервал		(47,8%; 77,6%)

Примечание: Доверительный интервал 95% представлял собой точный доверительный интервал, основанный на биномиальном распределении.

На 12-й неделе среднее изменение (СО) CDLQI по сравнению с исходным уровнем составило -6,3 (6,43) при 95%-м ДИ: (-8,29, -4,28) (Таблица 7).

**Таблица 7. Сводные данные изменений по сравнению с исходным уровнем в показателе CDLQI на 12-й неделе**

		Стандартная доза устекинумаба
Популяция анализа:	популяция	44
полного анализа		
Субъекты, поддающиеся оценке CDLQI		
N		42
Среднее (СО)		-6,3 (6,43)
95% доверительный интервал		(-8,29; -4,28)
Медианное значение		-6,0
Диапазон		(-27; 7)
Диапазон IQ		(-10,0; -2,0)

Примечание 1. Субъекты, пригодные для оценки CDLQI, представляют собой подмножества в популяции полного анализа с пригодными для оценки мерами результата как на исходном уровне, так и на 12-й неделе. После применения правил неэффективности лечения другие правила подстановки не применяли.

Примечание 2. 95% доверительный интервал был основан на нормальной аппроксимации.

### **Результаты оценки других конечных точек эффективности**

#### **Зависимость ответов по PGA и PASI от времени**

Доли субъектов, достигших очищения (0) или минимальной выраженности проявлений (1) по баллу PGA, ответа PASI 75, ответа PASI 90 и ответа PASI 100 в течение времени с 4-й по 52-ю неделю, приведены на ФИГ. 3A-D.

#### **Другие фармакокинетические параметры**

Концентрации устекинумаба в сыворотке измеряли с использованием валидированного способа электрохемилюминесцентного иммуноанализа (ECLIA). Средние или медианные равновесные минимальные концентрации устекинумаба в сыворотке крови были по существу сопоставимы у субъектов с исходной массой < 60 кг, получавших дозу 0,75 мг/кг, и у субъектов с исходной массой от  $\geq 60$  кг до  $\leq 100$  кг, получавших фиксированную дозу 45 мг, хотя только ограниченное число субъектов (N=4) имело исходную массу от  $\geq 60$  кг до  $\leq 100$  кг (таблица 8).

**Таблица 8. Сводные данные по концентрациям устекинумаба в сыворотке (микрограмм/мл) на 52-ю неделю по массе на исходном уровне**

		Стандартная доза устекинумаба		
		< 60 кг	$\geq 60$ кг до $\leq 100$ кг	> 100 кг
Популяция	анализа:			
Выборка для фармакокинетики	анализа	40	4	-
Скрининг				
N		39	4	0
Среднее (CO)		0,000 (0,0000)	0,000 (0,0000)	-
CV (%)		-	-	-
Медианное значение		0,000	0,000	-
Диапазон		(0,00; 0,00)	(0,00; 0,00)	-
Диапазон IQ		(0,000; 0,000)	(0,000; 0,000)	-
Неделя 4 <sup>a</sup>				
N		37	4	0
Среднее (CO)		2,591 (0,8541)	2,090 (1,0331)	-

CV (%)	32,97	49,44	-
Медианное значение	2,596	2,140	-
Диапазон	(0,75; 4,70)	(1,09; 2,99)	-
Диапазон IQ	(2,062; 3,176)	(1,198; 2,981)	-
Неделя 12			
N	36	3	0
Среднее (CO)	1,393 (0,6891)	1,011 (0,8593)	-
CV (%)	49,46	85,04	-
Медианное значение	1,379	0,785	-
Диапазон	(0,00; 3,40)	(0,29; 1,96)	-
Диапазон IQ	(0,970; 1,683)	(0,287; 1,960)	-
Неделя 16 <sup>a</sup>			
N	36	3	0
Среднее (CO)	0,482 (0,3040)	0,319 (0,3902)	-
CV (%)	63,12	122,46	-
Медианное значение	0,482	0,202	-
Диапазон	(0,00; 1,38)	(0,00; 0,75)	-
Диапазон IQ	(0,272; 0,617)	(0,000; 0,754)	-
Неделя 28 <sup>a</sup>			
N	35	3	0
Среднее (CO)	0,364 (0,2751)	0,331 (0,1342)	-
CV (%)	75,66	40,50	-
Медианное значение	0,362	0,286	-
Диапазон	(0,00; 1,04)	(0,23; 0,48)	-
Диапазон IQ	(0,177; 0,490)	(0,226; 0,482)	-
Неделя 40 <sup>a</sup>			
N	35	3	0
Среднее (CO)	0,465 (0,3572)	0,438 (0,2202)	-
CV (%)	76,74	50,26	-
Медианное значение	0,417	0,387	-
Диапазон	(0,00; 1,64)	(0,25; 0,68)	-
Диапазон IQ	(0,192; 0,736)	(0,248; 0,680)	-
Неделя 52			
N	33	3	0
Среднее (CO)	0,388 (0,2956)	0,360 (0,0781)	-

CV (%)	76,18	21,66	-
Медианное значение	0,382	0,350	-
Диапазон	(0,00; 1,23)	(0,29; 0,44)	-
Диапазон IQ	(0,202; 0,518)	(0,288; 0,443)	-

Обозначения: CO=стандартное отклонение, IQ=интерквартиль, CV (%) = коэффициент вариации

<sup>a</sup>В дни введения исследуемого агента образцы для определения концентрации устекинумаба в сыворотке крови брали до инъекций.

### **Иммуногенность**

Антитела к устекинумабу измеряли у получавших лечение субъектов, у которых имелись соответствующие образцы для измерения антител (выборка для анализа иммуногенности). До 56-й недели частота появления антител к устекинумабу составляла 9,5% (4/42), что было обнаружено с помощью анализа чувствительности и толерантности к лекарственному средству (таблица 9).

**Таблица 9. Сводная информация по состоянию антител к устекинумабу на 56-ю неделю**

	Стандартная доза устекинумаба
Популяция анализа: Выборка для анализа иммуногенности	42
Субъекты с соответствующими образцами <sup>a</sup>	42
Субъекты с исходно положительными образцами <sup>b, c</sup>	2 (4,8%)
Субъекты с положительным результатом на антитела к устекинумабу после исходного уровня <sup>c, d</sup>	4 (9,5%)
Пиковые титры	
1 : 200	1
1 : 400	1
1 : 1600	1
1 : 12800	1
Субъекты с отрицательным результатом на антитела к устекинумабу после	38 (90,5%)

исходного уровня<sup>с, е</sup>

<sup>а</sup>Субъекты с подходящими образцами имели 1 или более подходящих для оценки образцов, полученных после первого введения устекинумаба.

<sup>б</sup>Субъекты имели образцы, в которых были обнаружены антитела к устекинумабу на исходном уровне, независимо от статуса антител после первого введения устекинумаба

<sup>с</sup>Знаменатель - число субъектов с подходящими образцами для анализа на антитела к устекинумабу.

<sup>д</sup>Субъекты с положительным результатом определения антител к устекинумабу включают всех субъектов, у которых был положительный результат (усиленный или вызванный лечением) в любое время после первого введения устекинумаба до 56-й недели. В случае если субъект имел положительный образец на исходном уровне (до введения дозы), субъект считался положительным только в том случае, если пиковый титр в образцах после лечения был по меньшей мере в 2 раза выше (т. е.  $\geq$  в 2 раза), чем титр на исходном уровне.

<sup>е</sup>Включает всех субъектов, чей последний образец был отрицательным, и исключает субъектов, у которых на 56-й неделе был положительный результат определения антител к устекинумабу.

Два из четырех субъектов с положительным результатом определения антител к устекинумабу имели антитела, способные нейтрализовать биологическую активность устекинумаба *in vitro* (таблица 10).

**Таблица 10. Сводная информация по состоянию нейтрализующих антител к устекинумабу на 56-ю неделю**

	Стандартная доза устекинумаба
Популяция анализа: Выборка для анализа иммуногенности	42
Субъекты с положительным результатом на антитела к устекинумабу <sup>с, д</sup>	4
Субъекты, у которых возможно определение нейтрализующих антител <sup>б, с</sup>	4 (100,0%)
Субъекты с положительным результатом определения нейтрализующих антител <sup>д</sup>	2 (50,0%)
Субъекты с отрицательным	2 (50,0%)

результатом определения  
нейтрализующих антител<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Субъекты с положительным результатом определения антител к устекинумабу включают всех субъектов, у которых был положительный результат (усиленные или вызванный лечением) в любое время после первого введения устекинумаба до 56-й недели. В случае если субъект имел положительный образец на исходном уровне (до введения дозы), субъект считался положительным только в том случае, если пиковый титр в образцах после лечения был по меньшей мере в 2 раза выше (т. е.  $\geq$  в 2 раза), чем титр на исходном уровне.

<sup>b</sup>Субъект, поддающийся оценке, представляет собой субъекта с положительным результатом определения антител к устекинумабу, у которого также имелись образцы для определения нейтрализующих антител без выявляемых помех для анализа на нейтрализующие антитела.

<sup>c</sup>Знаменатель представляет собой субъектов с положительным результатом определения антител к устекинумабу.

<sup>d</sup>Знаменатель представляет собой субъектов, у которых возможна оценка на наличие нейтрализующих антител.

### **Результаты оценивания безопасности**

Безопасность оценивали среди всех зачисленных и прошедших лечение субъектов, которые получили по меньшей мере 1 дозу устекинумаба. Выборка для анализа безопасности был такой же, как и популяция полного анализа. Основные связанные с безопасностью явления приведены в таблице 11.

Таблица 11. Основные связанные с безопасностью явления

	Устекинумаб
Популяция анализа: группа для анализа безопасности	44
Средняя продолжительность последующего наблюдения (недели)	53,15
Средний уровень воздействия (количество введений)	4,77
Субъекты, прекратившие применение исследуемого агента из-за 1 или более неблагоприятных явлений	0
Субъекты с 1 или более:	
Неблагоприятные явления	34 (77,3%)
Серьезные неблагоприятные явления	3 (6,8%)
Общие инфекции	29 (65,9%)
Инфекции, требующие лечения	12 (27,3%)
Серьезные инфекции	1 (2,3%)



Злокачественное новообразование	0
МАСЕ <sup>a</sup>	0
Анафилактическая реакция или реакция, подобная сывороточной болезни	0
Реакции в месте инъекции	6 (13,6%)
Общее количество инъекций	210
Инъекции с реакциями в месте инъекции	16 (7,6%)

<sup>a</sup> МАСЕ: несмертельный инфаркт миокарда (МИ), о котором сообщил исследователь, несмертельный инсульт или СС смерть.

Всего 3 субъекта сообщили о серьезных неблагоприятных явлениях (СНЯ). Одного субъекта госпитализировали на 4 суток для диагностики и лечения мононуклеоза, он полностью выздоровел и продолжил лечение устекинумабом; другого субъекта госпитализировали для лечения травмы века, а третьего субъекта госпитализировали планово из амбулаторного отделения для дополнительной оценки синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ).

Выраженных отклонений в результатах биохимического анализа крови не выявлено. У четырех субъектов описаны выраженные отклонения гематологических показателей, включая одного субъекта с низким количеством лимфоцитов и одного субъекта с низким количеством нейтрофилов; у обоих явления были временными и разрешились без прерывания лечения устекинумабом (таблица 12).

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения псориаза у нуждающегося в этом пациента детского возраста, включающий введение пациенту детского возраста фармацевтической композиции, содержащей безопасное и эффективное количество антитела к IL-12/IL-23p40, причем антитело содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, при этом переменная область тяжелой цепи содержит: аминокислотную последовательность определяющей комплементарности области тяжелой цепи 1 (CDRH1) SEQ ID NO: 1, аминокислотную последовательность CDRH2 SEQ ID NO: 2 и аминокислотную последовательность CDRH3 SEQ ID NO: 3, а переменная область легкой цепи содержит: аминокислотную последовательность определяющей комплементарности области легкой цепи 1 (CDRL1) SEQ ID NO: 4, аминокислотную последовательность CDRL2 SEQ ID NO: 5 и аминокислотную последовательность CDRL3 SEQ ID NO: 6, и при этом пациент детского возраста находится в возрасте по меньшей мере 6 лет и менее 12 лет, и является отвечающим на лечение антителом к IL-12/IL-23p40, и характеризуется после лечения как имеющий балл общей оценки врачом (PGA), равный 0 или 1, и/или характеризуется наличием по меньшей мере 75%-м, 90%-м или 100%-м уменьшением индекса площади поверхности и степени тяжести псориаза (PASI).

2. Способ по п. 1, в котором антитело вводят подкожно пациенту детского возраста.

3. Способ по п. 2, в котором масса тела пациента детского возраста во время введения составляет менее чем 60 кг, а антитело к IL-12/IL-23p40 вводят подкожно пациенту в безопасном и эффективном количестве от около 0,5 мг/кг до 1,0 мг/кг, предпочтительно 0,75 мг/кг массы тела пациента детского возраста за одно введение.

4. Способ по п. 2, в котором масса тела пациента детского возраста составляет от 60 кг до 100 кг во время введения, а антитело к IL-12/IL-23p40 вводят подкожно в безопасном и эффективном количестве от около 35 мг до 55 мг за одно введение.

5. Способ по п. 4, в котором антитело к IL-12/IL-23p40 вводят в количестве 45 мг за одно введение.

6. Способ по п. 2, в котором масса тела пациента детского возраста во время введения составляет более 100 кг, а антитело к IL-12/IL-23p40 вводят подкожно в безопасном и эффективном количестве от около 80 мг до 100 мг за одно введение.

7. Способ по п. 6, в котором антитело к IL-12/IL-23p40 вводят в дозе 90 мг за одно введение.

8. Способ по п. 1, в котором антитело содержит переменную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7, и переменную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

9. Способ по п. 1, в котором антитело содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:10, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11.

10. Способ по п. 1, в котором безопасное и эффективное количество антитела к IL-12/IL-23p40 вводят пациенту детского возраста многократно.

11. Способ по п. 1, в котором безопасное и эффективное количество антитела к IL-12/IL-23p40 вводят пациенту детского возраста на 0-й и 4-й неделе лечения.

12. Способ по п. 11, в котором безопасное и эффективное количество антитела к IL-12/IL-23p40 дополнительно вводят пациенту детского возраста каждые 12 недель после 4-й недели.

13. Способ по п. 1, в котором пациент детского возраста ранее не получал лекарственного средства или терапии псориаза.

14. Способ по п. 1, в котором пациент детского возраста ранее получал по меньшей мере одно лекарственное средство или терапию псориаза, выбранные из группы, состоящей из агента для местного применения, фототерапии, небиологического системного агента и биологического агента.

15. Способ по п. 14, в котором пациент детского возраста не реагирует или плохо реагирует на по меньшей мере одно лекарственное средство или терапию псориаза.

16. Способ по п. 15, в котором пациент детского возраста не реагирует или плохо реагирует на агент для местного применения.

17. Способ по п. 1, в котором пациент детского возраста является отвечающим на лечение антителом к IL-12/IL-23p40 и характеризуется как имеющий балл общей оценки врачом (PGA), равный 0 или 1 на 52-ю неделю, 28-ю неделю или 12-ю неделю лечения.

18. Способ по п. 1, в котором пациент детского возраста является отвечающим на лечение антителом к IL-12/IL-23p40 и характеризуется как имеющий по меньшей мере 75%-е, 90%-е или 100%-е уменьшение балла индекса площади поверхности и степени тяжести псориаза (PASI) на 52-ю неделю, 28-ю неделю или 12-ю неделю лечения.

19. Способ по п. 1, в котором пациент детского возраста является отвечающим на лечение антителом к IL-12/IL-23p40 и характеризуется как имеющий изменение индекса дерматологического индекса качества жизни у детей (CDLQI) относительно исходного уровня на 12-ю неделю лечения.

20. Способ по п. 1, в котором пациент детского возраста имеет равновесную минимальную концентрацию антитела к IL-12/IL-23p40 в сыворотке крови, причем равновесная минимальная концентрация в сыворотке крови достигается на 52-й, 40-й или 28-й неделе лечения.

21. Способ по п. 20, в котором равновесную минимальную концентрацию в сыворотке крови поддерживают до 52-й недели лечения.

22. Способ по п. 1, в котором антитело к IL-12/IL-23p40 представляет собой устекинумаб.

23. Способ по п. 1, в котором псориаз, подвергаемый лечению, представляет собой умеренный или тяжелый хронический бляшковидный псориаз.

24. Способ по п. 23, в котором псориаз, подвергаемый лечению, представляет собой тяжелый хронический бляшковидный псориаз, что определяют по баллу общей оценки врачом (PGA), равному по меньшей мере 3, баллу индекса площади поверхности и степени тяжести псориаза (PASI), равному по меньшей мере 12, и/или проценту пораженной

площади поверхности тела (BSA), равному по меньшей мере 10%.

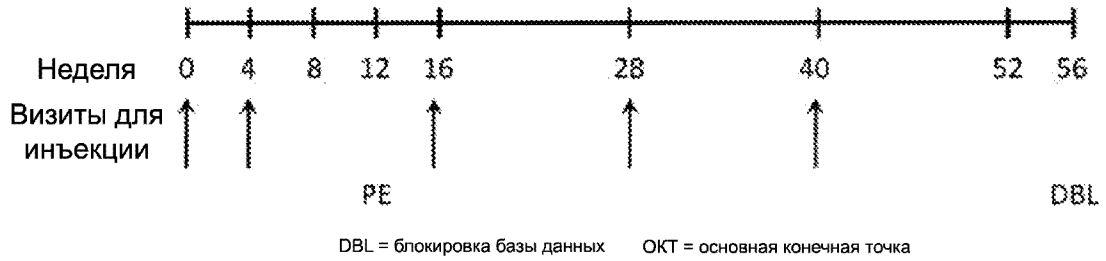
25. Способ лечения тяжелого хронического бляшковидного псориаза у пациента детского возраста, в котором тяжелый хронический бляшковидный псориаз определяют по баллу общей оценки врачом (PGA), равному по меньшей мере 3, баллу индекса площади поверхности и степени тяжести псориаза (PASI), равному по меньшей мере 12, и/или проценту пораженной площади поверхности тела (BSA), равному по меньшей мере 10%, причем способ включает подкожное введение пациенту детского возраста безопасного и эффективного количества антитела к IL-12/IL-23p40, при этом антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую: (i) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность определяющей комплементарность области тяжелой цепи 1 (CDRH1) SEQ ID NO: 1, аминокислотную последовательность CDRH2 SEQ ID NO: 2 и аминокислотную последовательность CDRH3 SEQ ID NO: 3, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность определяющей комплементарность области легкой цепи 1 (CDRL1) SEQ ID NO: 4, аминокислотную последовательность CDRL2 SEQ ID NO: 5, и аминокислотную последовательность CDRL3 SEQ ID NO: 6, (ii) переменную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8, или (iii) тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11, причем безопасное и эффективное количество антитела к IL-12/IL-23p40 составляет:

1) от около 0,5 мг/кг до 1,0 мг/кг, предпочтительно 0,75 мг/кг массы тела пациента детского возраста за одно введение, если пациент детского возраста имеет массу тела менее чем 60 кг во время введения;

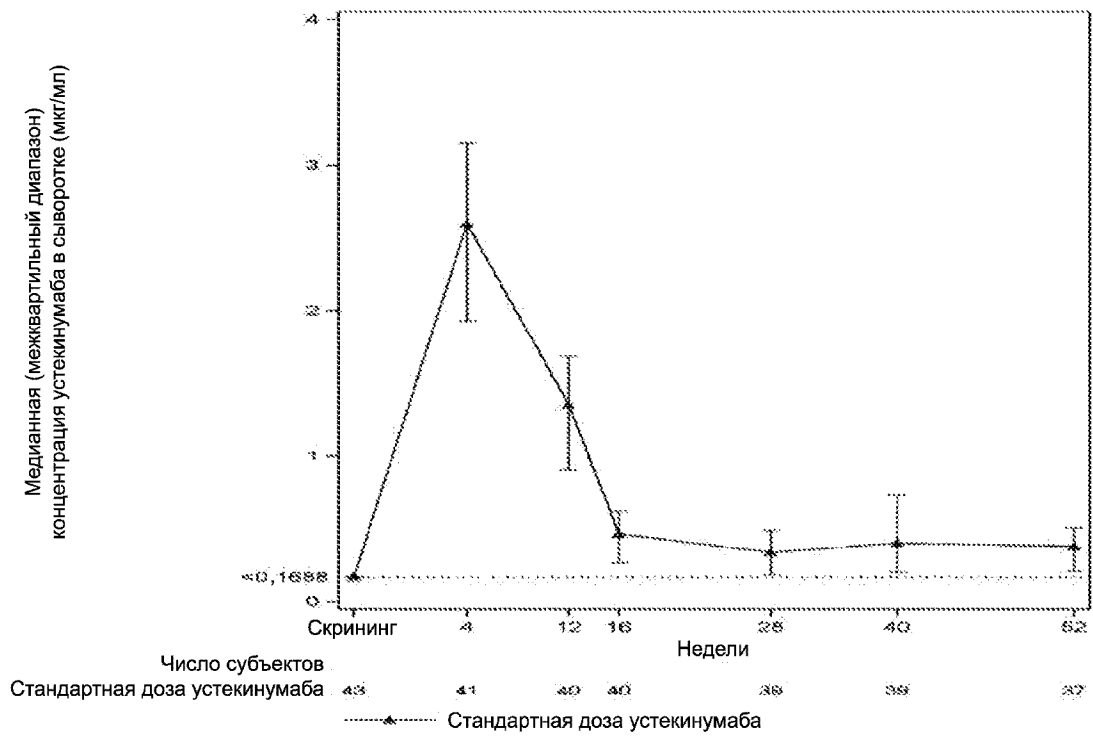
2) от около 35 мг до 55 мг, предпочтительно около 45 мг за одно введение, если пациент детского возраста имеет массу тела от 60 кг до 100 кг во время введения; или

3) от около 80 мг до 100 мг, предпочтительно 90 мг за одно введение, если масса тела пациента детского возраста составляет более 100 кг во время введения.

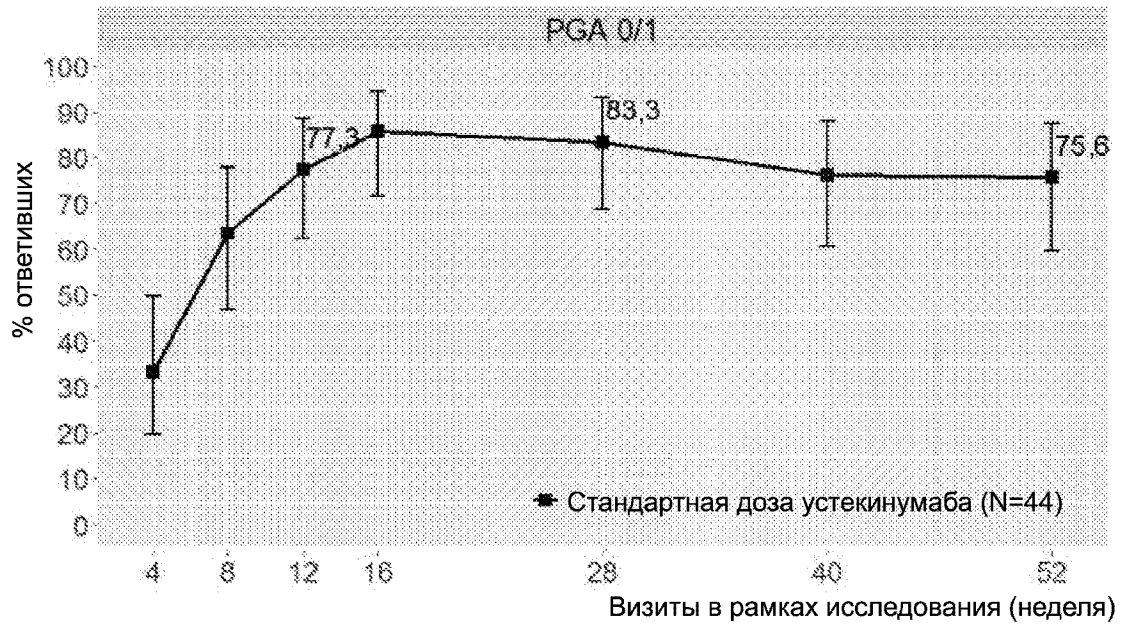
По доверенности



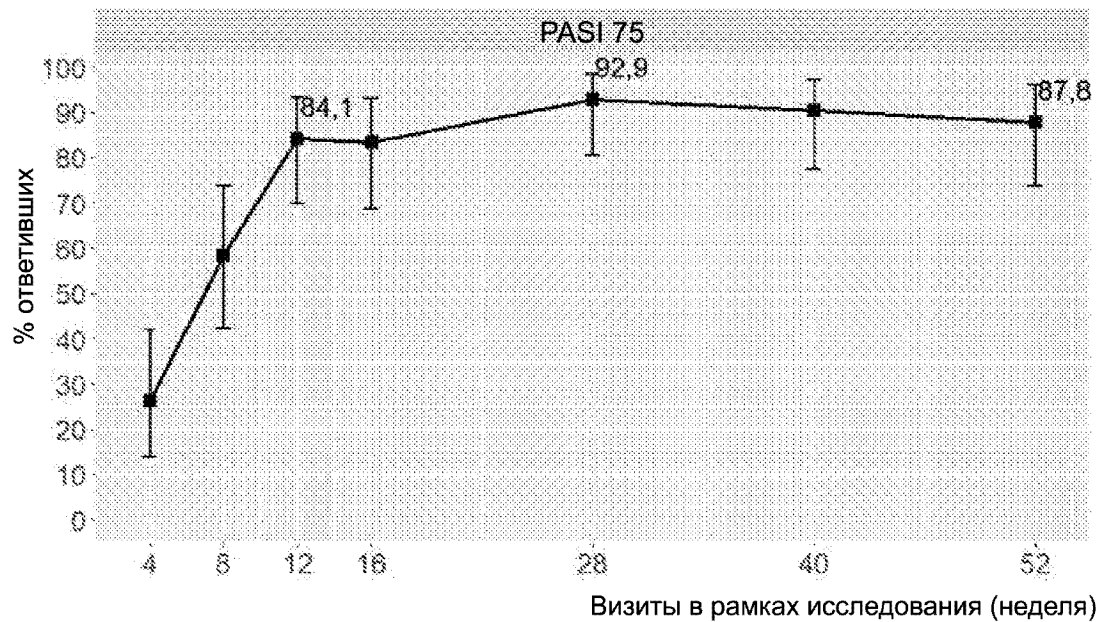
ФИГ. 1



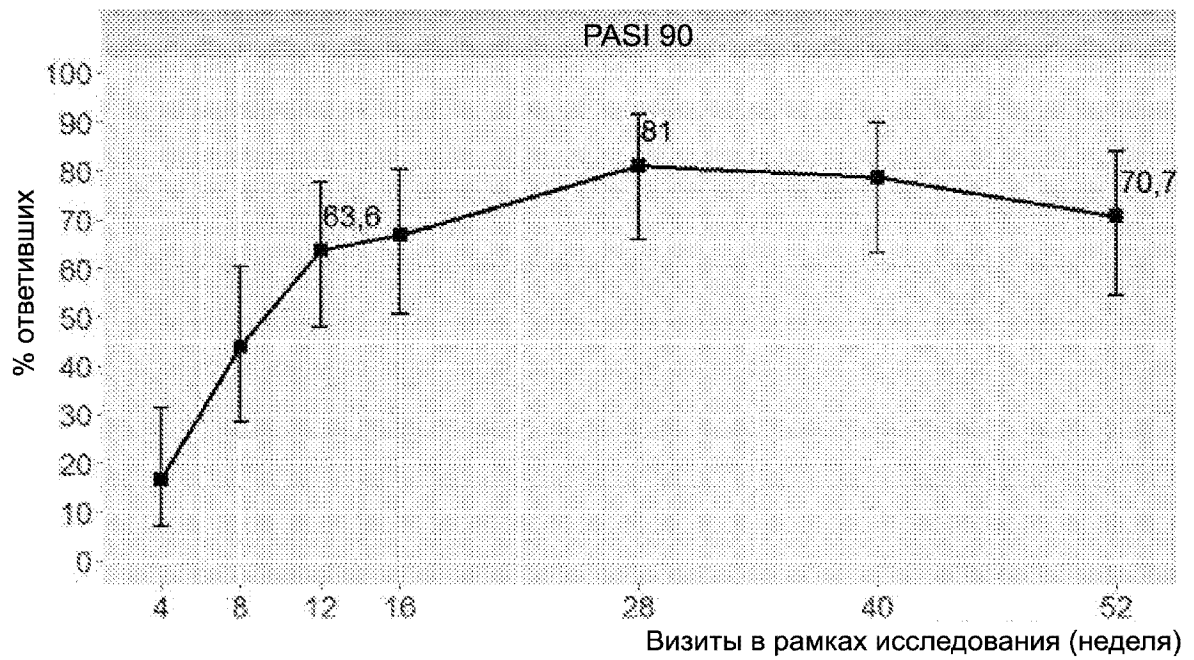
ФИГ. 2



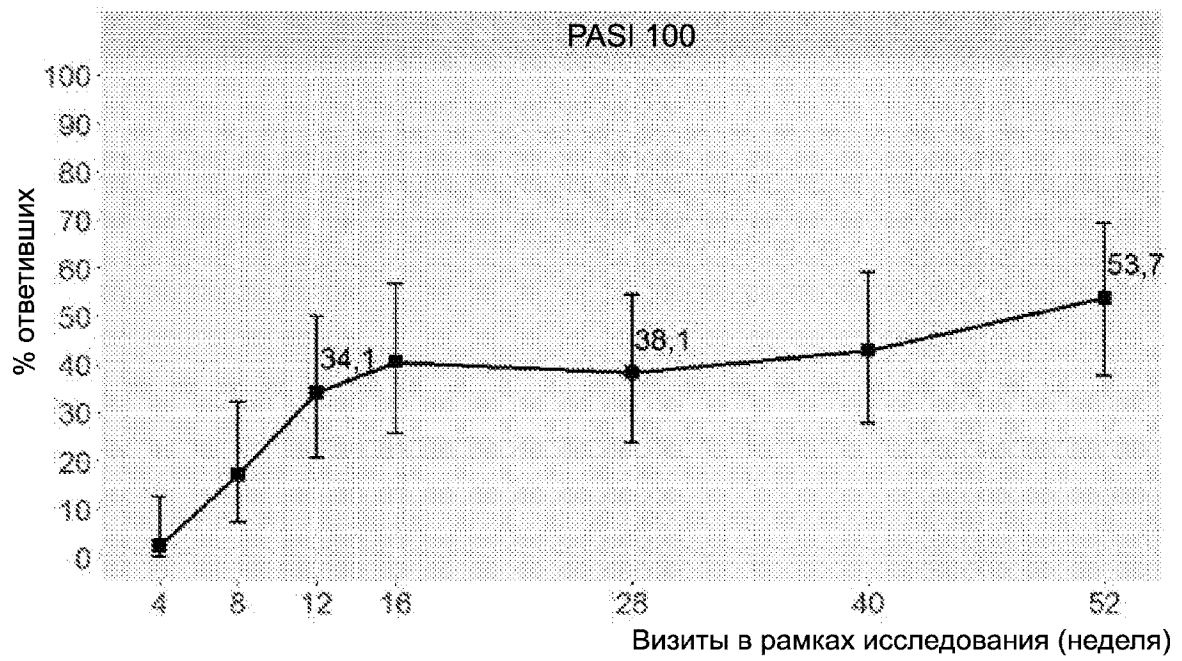
ФИГ. 3А



ФИГ. 3В



ФИГ. 3С



ФИГ. 3D