

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **031209**(13) **B9**

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

(15) Информация об исправлении
Версия исправления: 1 (W1 B1)
исправления в формуле: п.1, 7, 11, 12

(51) Int. Cl. **A61K 39/395** (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)

(48) Дата публикации исправления
2021.11.19, Бюллетень №11'2021

(45) Дата публикации и выдачи патента
2018.12.28

(21) Номер заявки
201290653

(22) Дата подачи заявки
2011.01.12

**(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ СОСТАВ АНТИТЕЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО
ЗАБОЛЕВАНИЯ И СПОСОБЫ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ**

(31) 61/295,387; 61/422,059

(32) 2010.01.15; 2010.12.10

(33) US

(43) 2013.02.28

(86) PCT/US2011/020985

(87) WO 2011/088120 2011.07.21

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
КИРИН-ЭМДЖЕН, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Лю Динцзян, Хуан Холли Чжохун,
Мартин Дэвид Эндрю, Расселл
Кристофер Бойд, Салинджер
Дэвид Х., Баумгартнер Скотт Уолтер,
Эндрес Кристофер Дж. (US)**

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

(56) Anonymous: "Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 827 in Subjects With Psoriasis", clinicaltrials.gov 10 September 2009 (2009-09-10), pages 1-3, XP002634955, Retrieved from the Internet: URL:http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT_00975637 [retrieved on 2011-04-19] page 2, paragraph 2 page 1, paragraph WO-A2-2008054603

DAUGHERTY A. L. ET AL.: "Formulation and delivery issues for monoclonal antibody therapeutics", ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, ELSEVIER BV, AMSTERDAM, NL, vol. 58, no. 5-6, 7 August 2006 (2006-08-07), pages 686-706, XP024892149, ISSN: 0169-409X, DOI: DOI:10.1016/J.ADDR.2006.03.011 [retrieved on 2006-08-07]

WO-A2-2007092772

EP-A1-1977763

(57) Изобретение относится к фармацевтическому составу для лечения воспалительного заболевания, такого как псориаз, псориатический артрит, астму, анкилозирующий спондилит или рассеянный склероз. Указанный состав содержит водный раствор буфера на основе глутаминовой кислоты и антитело, специфично связывающееся с рецептором А IL-17 человека в концентрации приблизительно от 140 до 280 мг/мл, и глутаминовую кислоту в концентрации 30±0,2 Мм; рН 4,5-5,2±0,2; 3±0,2% пролина (мас./об.) и 0,01±0,002% (мас./об.) полисорбата 20; причем его вязкость составляет 5-7 сПз при 25°C. Также частью изобретения являются фармацевтический контейнер, содержащий состав, и набор, содержащий контейнер. Кроме того, описаны способы лечения псориаза, псориатического артрита, астмы, анкилозирующего спондилита и рассеянного склероза у взрослого человека, предусматривающие введение состава по изобретению.

B9**031209****031209****B9**

Перекрестная ссылка на родственные заявки

По данной заявке испрашивается приоритет согласно 35 U.S.C. 119(e) патентной заявки США номер 61/295387, поданной 10 января 2010 года, и патентной заявки США номер 61/422059, поданной 10 декабря 2010 года, которые включены в настоящий документ в качестве ссылок.

Уровень техники

Интерлейкин-17 (IL-17A) представляет собой воспалительный цитокин, первоначально идентифицированный в качестве транскрипта, селективно экспрессируемого активированными Т-клетками. IL-17A и IL-17F связывают и активируют IL-17RA. Было показано, что IL-17RA является важным при регуляции иммунного ответа. Активация IL-17RA приводит к продуцированию цитокинов, хемокинов, факторов роста и других белков, которые вносят вклад в симптомы и/или патологию многочисленных заболеваний. IL-17A представляет собой воспалительный цитокин, который индуцирует продуцирование цитокинов и других медиаторов, приводящее к заболеваниям и физиологическим эффектам, таким как воспаление, дегенерация хряща и резорбция кости. IL-17A может участвовать в ряде воспалительных состояний, включая артрит (ревматоидный артрит), псориаз, воспалительное заболевание кишечника, рассеянный склероз и астму. (Li et al., 2004, Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci. 24:294-296; Fujino et al., 2003, Gut. 52:65-70; Kauffman et al., 2004, J. Invest. Dermatol. 123:1037-1044; Mannon et al., 2004, N. Engl. J. Med. 351:2069-2079; Matusевич et al., 1999, Mult Scler 5, 101-104; Linden et al., Eur Respir J. 2000 May;15(5):973-7; Molet et al., 2001, J. Allergy Clin. Immunol. 108:430-438). В недавних исследованиях было предположено, что IL-17F участвует в индукции воспалительных ответов (Oda et al., 2006, American J. Resp. Crit. Care Medicine, Jan. 15, 2006; Numasaki et al., 2004, Immunol lett. 95:97-104).

Было показано, что рецептор А IL-17 (IL-17RA) связывает IL-17A и IL-17F и активируется ими. Было идентифицировано пять дополнительных IL-17-подобных лигандов (IL-17B-IL-17F) и четыре дополнительных IL-17RA-подобных рецептора (IL-17RB-IL-17RE) (Rolls and Linden, 2004, Immunity 21:467-476; Gaffen, 2009, Nat Rev Immunol 8:556-568). Было показано, что рецептор С IL-17 (IL-17RC) связывает IL-17A и IL-17F и активируется ими. IL-17RA и IL-17RC образуют функциональный гетеромерный рецепторный комплекс (Toy et al., 2006, J. Immunol. 177:36-39; McAllister et al., 2005, J. Immunol. 175:404-412). Кроме того, также было показано, что рецептор В IL-17 (IL-17RB) требует IL-17RA для опосредуемой IL-25 активности (Rickel, et al., 2008, J. Immunol. 181:4299-4310) и IL-17RD взаимодействует с IL-17RA, опосредуя передачу сигнала IL-17 (Rong, et al., 2009, Cell Research 19:208-215).

Описание фигур

Фиг. 1 - график, на котором представлена взаимосвязь между вязкостью и скоростью сдвига для различных составов АМ-14. Различные эксципенты оценивали в 10 мМ глутаматном буфере, рН 4,5, причем концентрацию АМ-14 держали постоянной на уровне приблизительно 180 мг/мл.

Фиг. 2 - график, иллюстрирующий взаимосвязь между вязкостью и скоростью сдвига для различных составов АМ-14. Различные эксципенты оценивали в 10 мМ глутаматном буфере, рН 5,5, причем АМ-14 держали постоянным при приблизительно 180 мг/мл.

Фиг. 3 - график, на котором представлена вязкость АМ-14 при различных концентрациях белка.

Фиг. 4 - график, демонстрирующий взаимосвязь между вязкостью состава АМ-14 при 200 мг/мл и варьированием значения рН.

Фиг. 5 - график, демонстрирующий среднюю процентную занятость рецептора IL-17 в качестве функции времени у здоровых добровольцев, которым вводили дозы АМ-14 21-700 мг.

Фиг. 6 - график, демонстрирующий среднюю процентную занятость рецептора IL-17 в качестве функции времени у пациентов с псориазом, которым вводили дозы АМ-14, составляющие 140, 210 и 700 мг.

Фиг. 7 - график, демонстрирующий среднюю процентную занятость рецептора IL-17 в качестве функции времени при ревматоидном артрите после введения доз АМ-14 50-210 мг.

Фиг. 8 - график, демонстрирующий монотонно возрастающую взаимосвязь между сдвигом рЕС50, измеренным в анализе стимуляции в цельной крови, и концентрацией циркулирующего АМ-14, измеренной в фармакокинетическом анализе. Концентрация АМ-14 находится на оси х и сдвиг рЕС50 находится на оси у.

Фиг. 9 - графическое представление предсказанных средних фармакокинетических профилей АМ-14 на основе моделирования исследования с однократной дозой.

Фиг. 10 - схема модели РК-PD, использованной в некоторых формах анализа. Шприц указывает на точки введения доз: болюс в компартменте депо (п/к); инфузия в центральном компартменте (в/в); или иницирование эффекта плацебо. Воспаление (при измерении по показателю PASI) представлено в компартменте воспаления с эндогенными скоростями синтеза (k_{syn}) и дегенерации (k_{deg}). Концентрации лекарственного средства в компартменте эффекта действуют, снижая k_{syn} и, тем самым, снижая воспаление. Эффект плацебо моделируется в качестве гипотетического компартмента с его собственной кинетикой. Эффект плацебо действует, увеличивая k_{deg} и, тем самым, уменьшая воспаление.

Фиг. 11 - изображение предсказанного в модели PASI (в качестве процента от исходного уровня) по сравнению со средним значением (SD) выявленных данных PASI (в качестве процента от исходного уровня на группу) с течением времени после однократного введения дозы АМ-14 или плацебо.

Фиг. 12 - графическое изображение предсказанного ответа согласно PASI с течением времени для сценариев с различными дозами (включая плацебо).

Фиг. 13 - графическое представление предсказанного срединного процентного улучшения PASI (кривая доза-эффект) через 12 недель для AM-14, с 90% доверительным интервалом, выделенным заштрихованной областью; для различных уровней доз, каждую из которых вводили п/к на 0, 1, 2, 4, 6, 8 и 10 неделе.

Фиг. 14 - график, на котором представлены изменения толщины эпидермиса с течением времени у индивидуумов, которым вводили AM-14 (закрашенные символы) по сравнению с плацебо (незакрашенные круги). Введение AM-14 приводило к значительному уменьшению толщины эпидермиса у индивидуумов с псориазом по сравнению с плацебо.

Фиг. 15 - график, на котором изображены изменения уровней кератина-16 (KRT16) с течением времени у индивидуумов, которым вводили AM-14 (закрашенные символы) по сравнению с плацебо (незакрашенные круги). Введение AM-14 приводило к значительному уменьшению количества мРНК KRT16 у индивидуумов с псориазом по сравнению с плацебо.

Фиг. 16 - график, на котором представлены изменения количества Ki67 с течением времени у индивидуумов, которым вводили AM-14 (закрашенные символы) по сравнению с плацебо (незакрашенные круги). AM-14 приводило к значительному снижению количества Ki67 у индивидуумов с псориазом по сравнению с плацебо.

Подробное описание

Понятно, что любые и все из различных признаков вариантов осуществления, представленных в настоящем описании, описаны в отдельных абзацах и далее объединены в конкретном варианте осуществления, или выбор конкретного варианта осуществления из списка вариантов осуществления не обуславливает добавленной или новой сущности. Заявители утвердительно заявляют, что все такие комбинации конкретно предусматриваются и конкретно охватываются этим описанием.

IL-17 Рецептор "А"

"Рецептор А IL-17" или "IL-17RA" (взаимозаменяемо используемые в настоящем описании, также как и рецептор IL-17 и IL-17R; все относятся к одному и тому же рецептору) представляет собой рецептор клеточной поверхности, известный в данной области (см. например Yao, et al., 1997, Cytokine Vol. 9, No. 11:794-800). Клонирование, охарактеризация IL-17RA описаны, например, в патенте США № 6072033, который включен в настоящий документ в качестве ссылки в полном объеме. IL-17RA связывает, как минимум, IL-17A и/или IL-17F, и активируется IL-17A и/или IL-17F или другими лигандами IL-17, а также гетеромерными формами одного или нескольких лигандов IL-17, такими как, но не ограничиваясь ими, гетеромеры IL-17A/IL-17F.

I. Биофармацевтические составы антитела против IL-17RA

Аспекты настоящего изобретения относятся к биофармацевтическим составам (также называемым в настоящем описании просто как "состав"), включающим антитело AM-14, по-разному определенное в настоящем описании. AM-14 подробно описано в WO 2008/054603, USSN 11/906094, USPN7786234, USPN 7833527 и USPN 7767206, которые включены в настоящее описание в качестве ссылок в полном объеме. AM-14 специфично связывается с IL-17RA человека и ингибирует биологическую активность IL-17A, IL-17F и гетеродимеров IL-17A/IL-17F, и/или активацию IL-17RA, а также гетеромерного комплекса IL-17RA и IL-17RC (рецептор "С" IL-17). AM-14 также имеет уникальное свойство ингибирования активации IL-17RB (рецептор "В" IL-17) через его лиганд IL-25, без связи с теорией, предположительно путем влияния на гетеромерный рецепторный комплекс, содержащий IL-17RA и IL-17RB. Комплекс IL-17RA-RB и применение AM-14 для ингибирования биологической активности IL-25 описаны в PCT/US2009/001085, включенной в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме.

AM-14 содержит последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:1 (или альтернативно последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:12, в которой COOH-концевой Lys удален из SEQ ID NO:1) и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2, или ее связывающий IL-17RA человека фрагмент. AM-14 содержит последовательность вариательной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:3, и последовательность вариательной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:4, или ее связывающий IL-17RA человека фрагмент, где указанное антитело AM-14 связывает IL-17RA человека. AM-14 содержит CDR1 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:5, CDR2 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:6 (или альтернативно CDR2 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:7), CDR3 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:8, CDR1 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:9, CDR2 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:10, и CDR3 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:11, или их связывающий IL-17RA человека фрагмент, где указанное антитело AM-14 связывает IL-17RA человека.

Как используют в рамках изобретения, термин "биофармацевтический" означает макромолекулу, такую как полипептид, нуклеиновая кислота, углевод или липид, или их структурный элемент, которые предназначены для применения в качестве фармацевтического средства, которое в данном случае представляет собой антитело AM-14. "Биофармацевтический состав" относится к фармацевтически приемлемому носителю, который совместим с биофармацевтической молекулой, и является безопасным и нетоксичным при введении человеку.

Форма единственного числа относится к одному или нескольким, например, следует понимать, что "молекула иммуноглобулина" соответствует одной или нескольким молекулам иммуноглобулинов. По существу, форма единственного числа, термины "один или несколько" и "по меньшей мере один" могут быть использованы в настоящем описании взаимозаменяемо.

Понятно, что при описании диапазона величин, описываемая характеристика может представлять собой отдельную величину, находящуюся в этом диапазоне. Например, "рН от приблизительно рН 4 до приблизительно рН 6" может представлять собой, но не ограничиваться ими, рН 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0 и т.д. и любую величину между такими величинами. Кроме того, "рН от приблизительно рН 4 до приблизительно рН 6" не следует истолковывать как обозначение того, что рН рассматриваемого состава варьирует на 2 единицы рН в диапазоне от рН 4 до рН 6 в процессе хранения, а скорее эта величина может быть выбрана из этого диапазона для рН раствора, и рН остается забуференным приблизительно при этом уровне рН.

Предусмотрен состав, содержащий буферный раствор и АМ-14. Буферный раствор может содержать буфер на основе глутаминовой кислоты или уксусной кислоты. Буферный раствор содержит буфер на основе глутаминовой кислоты. Также в описании предоставлен способ получения состава, способы лечения состояния с использованием включенного в состав АМ-14, и набор, содержащий компоненты состав.

Имеющее высокое значение достижение для состава АМ-14 (т.е. биофармацевтических составов АМ-14) состоит в том, что были достигнуты высокие концентрации АМ-14 в растворе. Таким образом, варианты осуществления включают высококонцентрированные составы АМ-14. Составы с высокой концентрацией АМ-14 являются желательными, поскольку это обеспечивает введение в более низком объеме и/или меньшее количество введений и, следовательно, меньшее неудобство для пациента.

Дополнительное имеющее высокое значение достижение состоит в том, что составы АМ-14 имеют сравнительно низкую вязкость при высоких концентрациях белка. Составы АМ-14, имеющие более низкую вязкость, являются в высокой степени желательными, поскольку это способствует производству (такие как, но ими не ограничиваясь, переработка, фильтрация и заполнение), применению стандартных шприцов и конфигураций игл (пригодных для данного пути введения), адаптируемости к известным в данной области устройствам для аутоинъекций и микроинфузий, простоте введения и снижению силам сдвига при введении АМ-14. Дополнительным преимуществом более низкой вязкости составов АМ-14 является меньший дискомфорт для пациента при введении.

Следующим имеющим высокое значение достижением относительно уровня техники является то, что составы АМ-14, описанные в настоящем описании, имеющие высокую концентрацию АМ-14 (т.е. >100 мг/мл) являются неожиданно стабильными, как описано в исследованиях стабильности в примере 1.

Кроме того, неожиданно было открыто, что составы на основе глутамата с 10 мМ глутаматом не индуцируют неприемлемого жжения/боли при подкожной инъекции, как описано в примере 5.

Варианты осуществления составов АМ-14 включают биофармацевтический состав АМ-14, имеющий диапазон концентрации АМ-14 в растворе 140-250 мг/мл, 140-240 мг/мл, 140-230 мг/мл, 140-220 мг/мл, 140-210 мг/мл, 140-200 мг/мл, 140-190 мг/мл, 140-180 мг/мл, 140-170 мг/мл, 140-160 мг/мл, 140-150 мг/мл, 150-250 мг/мл, 150-240 мг/мл, 150-230 мг/мл, 150-220 мг/мл, 150-210 мг/мл, 150-200 мг/мл, 150-190 мг/мл, 150-180 мг/мл, 150-170 мг/мл, 150-160 мг/мл, 160-250 мг/мл, 160-240 мг/мл, 160-230 мг/мл, 160-220 мг/мл, 160-210 мг/мл, 160-200 мг/мл, 160-190 мг/мл, 160-180 мг/мл, 160-170 мг/мл, 180-250 мг/мл, 180-240 мг/мл, 180-230 мг/мл, 180-220 мг/мл, 180-210 мг/мл, 180-200 мг/мл, 180-190 мг/мл, 190-250 мг/мл, 190-240 мг/мл, 190-230 мг/мл, 190-220 мг/мл, 190-210 мг/мл, 190-200 мг/мл, 200-250 мг/мл, 200-240 мг/мл, 200-230 мг/мл, 200-220 мг/мл, 200-210 мг/мл, 210-250 мг/мл, 210-240 мг/мл, 210-230 мг/мл, 210-220 мг/мл, 220-250 мг/мл, 220-240 мг/мл, 220-230 мг/мл, 230-250 мг/мл, 230-240 мг/мл или 240-250 мг/мл.

Варианты осуществления составов АМ-14 включают биофармацевтический состав АМ-14, имеющий концентрацию по меньшей мере 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249 или 250 мг/мл. Варианты осуществления составов АМ-14 включают биофармацевтический состав АМ-14, имеющий концентрацию 140 мг/мл \pm 0,01-5%.

Варианты осуществления составов АМ-14 включают буфер на основе уксусной кислоты или глутаминовой кислоты, где концентрация буфера на основе уксусной кислоты или глутаминовой кислоты составляет приблизительно 30 \pm 0,2 мМ.

Как используют в настоящем изобретении, термин "буфер на основе уксусной кислоты" означает буфер, содержащий уксусную кислоту. Буфер может быть получен из ацетатной соли, например, ацетата натрия. Можно использовать другие соли, например, калиевую, аммониевую, кальциевую или магниевую соли ацетата. "Буфер на основе уксусной кислоты" и "ацетатный буфер" используют взаимозаменяемо.

Как используют в настоящем изобретении, термин "буфер на основе глутаминовой кислоты" означает буфер, содержащий глутаминовую кислоту. Буфер может быть изготовлен из глутаматной соли, например, глутамата натрия. Можно использовать другие соли, например, калиевую, аммониевую, кальциевую или магниевую соли глутамата. "Буфер на основе глутаминовой кислоты" и "глутаматный буфер" используют взаимозаменяемо.

В других вариантах осуществления, буферы на основе глутаминовой кислоты и/или на основе уксусной кислоты можно использовать в комбинации с пролином в качестве эксципиента (включая L-пролин).

Варианты осуществления составов АМ-14 включают буфер на основе уксусной кислоты или на основе глутаминовой кислоты, имеющий рН от 4,5 до 5,2±0,2, или диапазон от 4,8 до 5,2±0,2, включая рН 4,6±0,2, 4,7±0,2, 4,8±0,2, 4,9±0,2, 5,0±0,2, 5,1±0,2, 5,2±0,2. Варианты осуществления составов АМ-14 включают буфер на основе глутаминовой кислоты, имеющий рН 4,8 ± 0,2.

Как используют в настоящем изобретении, термин "эксципиент" означает терапевтически неактивное вещество. Эксципиенты могут быть включены в биофармацевтический состав для широкого множества целей, в то числе, например, в качестве разбавителя, носителя, буфера, стабилизатора, обеспечивающего тоничность средства, наполнителя, поверхностно-активного вещества, криопротектора, лиопротектора, антиоксиданта, источника ионов металла, хелатирующего агента и/или консерванта. Оптимальные эксципиенты также выбирают так, чтобы они усиливали или обеспечивали стабилизацию в отношении способа введения водного биофармацевтического состава по изобретению. Например, парентеральные пути в виде внутривенного (в/в), подкожного (п/к) или внутримышечного (в/м) введения могут быть более безопасными и эффективными, когда все компоненты состава сохраняют физическую и химическую стабильность в ходе изготовления, хранения и введения. Эксципиенты, проиллюстрированные в настоящем описании для применения в биофармацевтическом составе, проявляют эти и другие характеристики. Эксципиенты хорошо известны в данной области и могут быть найдены, например, в Wang W., *Int. J. Pharm.* 185:129-88 (1999) и Wang W., *Int. J. Pharm.* 203:1-60 (2000).

Эксципиенты включают, например, полиолы, такие как сорбит или маннит; сахара, такие как сахароза, лактоза или декстроза; полимеры, такие как полиэтиленгликоль; соли, такие как NaCl, KCl или фосфат кальция, аминокислоты, такие как глицин, метионин или глутаминовая кислота, поверхностно-активные вещества, ионы металла, буферные соли, такие как пропионат, ацетат или сукцинат, консерванты и полипептиды, такие как сывороточный альбумин человека, а также солевой раствор и воду. Другие эксципиенты, подходящие либо в жидком, либо в лиофилизированном биофармацевтическом составе по изобретению, включают, например, фукозу, целлобиозу, мальтотриозу, мелибиозу, октуллозу, рибозу, ксилит, аргинин, гистидин, глицин, аланин, метионин, глутаминовую кислоту, лизин, имидазол, глицилглицин, манносилглицерат, Triton X-100, Pluogonic F-127, целлюлозу, циклодекстрин, декстран (10, 40 и/или 70 кДа), полидекстрозу, мальтодекстрин, ficoll, желатин, гидроксипропилмет, фосфат натрия, фосфат калия, ZnCl₂, цинк, оксид цинка, цитрат натрия, трицитрат натрия, трометамин, медь, фибронектин, гепарин, сывороточный альбумин человека, протамин, глицерин, глицерин, EDTA, метакрезол, бензиловый спирт и фенол. Спирты сахаров, также известные как полиолы, многоатомные спирты или полиспирты, представляют собой гидрогенизированные формы углеводов, имеющие карбонильную группу, восстановленную до первичной или вторичной гидроксильной группы. Полиолы можно использовать для стабилизации эксципиентов и/или в качестве обеспечивающих изотоничность средств как в жидких, так и в лиофилизированных составах. Полиолы могут защищать биофармацевтические средства как от физических, так и от химических путей деградации. Предпочтительно исключенные соразтворители увеличивают эффективное поверхностное натяжение растворителя на граничной поверхности белка, тем самым наиболее энергетически благоприятными структурными конформациями являются конформации с наименьшей площадью поверхности. Конкретные примеры спиртов сахаров включают сорбит, глицерин, маннит, ксилит, мальтит, лактит, эритрит и трейтол. Восстанавливающие сахара включают, например, сахара с группой кетона или альдегида и содержат реакционноспособную группу полуацетала, которая позволяет сахару действовать в качестве восстановителя. Конкретные примеры восстанавливающих сахаров включают фруктозу, глюкозу, глицеральдегид, лактозу, арабинозу, маннозу, ксилозу, рибозу, рамнозу, галактозу и мальтозу. Невосстанавливающие сахара содержат аномерный углерод, который представляет собой ацеталь и по существу не является реакционноспособным в отношении аминокислот или полипептидов для инициации реакции Майяра. Конкретные примеры невосстанавливающих сахаров включают сахарозу, трегалозу, сорбозу, сукралозу, мелизитозу и рафинозу. Кислоты сахаров включают, например, сахарные кислоты, глюконат и другие полигидроксисахара и их соли.

Варианты осуществления составов АМ-14 включают пролин в качестве эксципиента в концентрации приблизительно 3±0,2 (мас./об.).

Как используют в рамках изобретения, термин "поверхностно-активное вещество" означает вещество, которое функционирует, снижая поверхностное натяжение жидкости, в которой оно растворено. Поверхностно-активные вещества могут быть включены в биофармацевтический состав для различных целей, включая, например, предотвращение или контроль агрегации, образования частиц и/или адсорбции на поверхности в жидких составах или предотвращение или контроль этих явлений в процессе лиофили-

зиации и/или восстановления в случае лиофилизированных составов. Поверхностно-активные вещества включают, например, амфипатические органические соединения, которые проявляют частичную растворимость как в органических растворителях, так и в водных растворах. Основные характеристики поверхностно-активных веществ включают их способность снижать поверхностное натяжение воды, снижать межфазное натяжение между маслом и водой, а также образовывать мицеллы. Поверхностно-активные вещества по изобретению включают неионные и ионные поверхностно-активные вещества. Поверхностно-активные вещества хорошо известны в данной области и могут быть найдены, например, в Randolph T.W. and Jones L.S., *Surfactant-protein interactions*. *Pharm Biotechnol.* 13:159-75 (2002). Неионные поверхностно-активные вещества включают, например, алкилполи(этиленоксид), алкилполиглюкозиды, такие как октилглюкозид и децилмальтозид, жирные спирты, такие как цетиловый спирт и олеиловый спирт, кокамид MEA, кокамид DEA и кокамид TEA. Конкретные примеры неионных поверхностно-активных веществ включают полисорбаты, включая, например, полисорбат 20, полисорбат 28, полисорбат 40, полисорбат 60, полисорбат 65, полисорбат 80, полисорбат 81, полисорбат 85 и т.п.; полочсамеры, включая, например, полочсамер 188, также известный как полочсалкол или поли(этиленоксид)-поли(пропиленоксид), полочсамер 407 или полиэтилен-полипропиленгликоль и т.п., и полиэтиленгликоль (PEG). Полисорбат 20 является синонимом TWEEN 20®, сорбитан монолаурату и полиоксиэтилен сорбитан монолаурату. Ионные поверхностно-активные вещества включают, например, анионные, катионные и цвиттерийные поверхностно-активные вещества. Анионные поверхностно-активные вещества включают, например, поверхностно-активные вещества на основе сульфоната или карбоксилата, такие как мыла, соли жирных кислот, додецилсульфат натрия (SDS), лаурилсульфат аммония и другие алкилсульфатные соли. Катионные поверхностно-активные вещества включают, например, поверхностно-активные вещества на основе четвертичного аммония, такие как бромид цетилтриметиламмония (СТАВ), другие соли алкилтриметиламмония, хлорид цетилпиридиния, полиэтоксигированный талловый амин (POEA) и хлорид бензалкония. Цвиттерийные или амфотерные поверхностно-активные вещества включают, например, додецилбетаин, додецилдиметиламинооксид, кокамидопропилбетаин и кокоамфоглицинат.

Варианты осуществления составов AM-14 включают полисорбат 20 (полиоксиэтилен сорбитан монолаурат) в качестве поверхностно-активного вещества, которое может быть включено в диапазонах концентраций приблизительно 0,01 (мас./об.). Варианты осуществления составов AM-14 включают буферы на основе глутамата, содержащие полисорбат 20 (полиоксиэтилен сорбитан монолаурат) в качестве поверхностно-активного вещества. Состав AM-14 можно получать так, чтобы он был изотоническим относительно эталонного раствора или жидкости (т.е. сыворотки крови). Изотонический раствор имеет по существу сходное количество растворенных веществ в нем с окружающей средой, так что он является осмотически стабильным. Если прямо сравнивать с конкретным раствором или жидкостью, изотонический или изотоничность иллюстративно используют в настоящем описании, ссылаясь на сыворотку крови человека (например, 300 мОсмоль/кг). Таким образом, изотонический состав AM-14 содержит по существу сходную концентрацию растворенных веществ или обладает, по существу, сходным осмотическим давлением с кровью человека. Как правило, изотонический раствор содержит приблизительно ту же концентрацию растворенных веществ, что и нормальный солевой раствор для человека и многих других млекопитающих, который представляет собой приблизительно 0,9 мас.% (0,009 г/мл) соли в водном растворе (например, 0,009 г/мл NaCl). Варианты осуществления составов AM-14 включают составы, которые являются изотоническими или практически изотоническими и имеют осмолярность в диапазоне приблизительно от 250 до 400 осм/л или от 275 до 325 осм/л, включая осмолярность 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399 или 400 осм/л.

Варианты осуществления составов AM-14 включают варианты осуществления, описанные в настоящем описании, которые имеют низкую вязкость, несмотря на наличие высокой концентрации антитела в растворе. Варианты осуществления составов AM-14, таких как составы, приведенные в следующем абзаце, включают составы AM-14, имеющие вязкость 5-7 сПз при 25°C. Варианты осуществления составов AM-14, таких как составы, приведенные в следующем абзаце, включают составы AM-14, имеющие вязкость 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0 сПз при 25°C. Безусловно, понятно, что эти диапазоны и величины не ограничиваются указанными числами и включают другие дробные шаги приращения.

Стабильность биофармацевтического состава AM-14 по изобретению относится к сохранению структуры и/или функции биофармацевтического средства в составе. Биофармацевтическое средство в составе по изобретению проявляет свойства, такие как устойчивость к изменению или повреждению,

которые нарушают стабильность или функцию, и, таким образом, поддержание постоянных функциональных характеристик с течением времени. Таким образом, составы АМ-14 могут проявлять, например, надежность и безопасность в отношении активности на единицу объема или активности.

В одном из вариантов осуществления стабильность биофармацевтического средства АМ-14 в составе по изобретению включает, например, сохранение физической и/или химической стабильности. Биофармацевтическую стабильность АМ-14 можно оценивать, например, путем определения того, подвергся ли АМ-14 физической и/или химической деградации, в том числе химической модификации его структуры. Стабильность можно измерять любыми способами, известными в данной области, такими как измерение агрегатов белка и/или продуктов разрушения белка с помощью фотометрических и/или хроматографических способов. Сохранение стабильности АМ-14 в составе включает, например, сохранение физической и/или химической стабильности между приблизительно 80-100%, включая сохранение стабильности по меньшей мере приблизительно на 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 90%, 89%, 88%, 87%, 86%, 85%, 84%, 83%, 82%, 81% или 80% по сравнению со стабильностью АМ-14 в начальный момент времени. В примере 1 описаны такие исследования стабильности и иллюстративные способы измерения физической и/или химической стабильности.

Варианты осуществления включают составы АМ-14, имеющие сохранение физической и/или химической стабильности между приблизительно 80-100%, включая сохранение стабильности, составляющее по меньшей мере приблизительно 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 90%, 89%, 88%, 87%, 86%, 85%, 84%, 83%, 82%, 81% или 80% по сравнению со стабильностью АМ-14 в первоначальный момент времени.

Биофармацевтический состав по изобретению, главным образом, можно получать в соответствии с фармацевтическими стандартами и с использованием реагентов фармацевтической категории. Аналогично, биофармацевтический состав по изобретению, главным образом, можно получать с использованием стерильных реагентов в стерильных условиях производства или стерилизовать после получения. Стерильные инъекционные растворы можно получать с использованием хорошо известных способов в данной области, в том числе, например, путем включения АМ-14 в состав, описанный в настоящем описании, с последующей стерилизацией микрофильтрацией. В конкретном варианте осуществления стерильных порошков для получения стерильных инъекционных растворов, особенно подходящие способы получения включают, например, вакуумную сушку и сублимационную сушку (лиофилизацию) как описано ранее. Такие способы сушки дают порошок одного или нескольких биофармацевтических средств вместе с дополнительными желаемыми компонентами из ранее фильтрованного стерилизацией их раствора.

Варианты осуществления включают фармацевтические контейнеры, содержащие емкость и/или приспособление с емкостью и фармацевтический состав АМ-14, как описано в настоящем описании. Емкость и/или приспособление с емкостью представляет собой то, что содержит фармацевтический состав АМ-14 и может представлять собой любую подходящую емкость, известную в данной области, включая, но ими не ограничиваясь, флакон, бутылку, шприц или любой из множества форматов, хорошо известных в данной области для упаковывания фармацевтических составов, включая устройства для подкожной и чрескожной доставки. Шприц может быть заполнен фармацевтическим составом АМ-14, как описано в настоящем описании, перед доставкой конечным пользователям (т.е. "предварительно заполненный шприц").

Варианты осуществления изобретения включают предварительно заполненный шприц, содержащий фармацевтический состав АМ-14, как описано в настоящем описании, где предварительно заполненный шприц имеет форму "шприца для самоинъекции", такого как, но не ограничиваясь ими, SureClick®, EverGentle®, Avanti®, DosePro® и Leva®, или их версию. Варианты осуществления изобретения включают а предварительно заполненный шприц, содержащий АМ-14, в форме "шприца для самоинъекции", такого как, но не ограничиваясь ими, SureClick®, EverGentle®, Avanti®, DosePro® и Leva®, или их версия. Варианты осуществления изобретения включают предварительно заполненный шприц, содержащий фармацевтический состав АМ-14, как описано в настоящем описании, где предварительно заполненный шприц имеет форму любого подходящего насоса для микроинфузии, известного в данной области. Варианты осуществления изобретения включают предварительно заполненный шприц в форме насоса для микроинфузии, содержащий АМ-14. "Устройство для микроинфузии" представляет собой насос для микроинфузии для подкожной доставки лекарственного средства. Варианты осуществления изобретения включают чрескожную доставку фармацевтического состава АМ-14, как описано в настоящем описании. Варианты осуществления изобретения включают любую систему чрескожной доставки, содержащую АМ-14.

Наборы также являются вариантам осуществления изобретения и содержат один или несколько фармацевтических контейнеров с АМ-14, описанных в предшествующих абзацах, вместе с инструкциями по применению АМ-14. Понятно, что набор может содержать другие компоненты.

II. Составы, дозировка и режимы лечения

АМ-14 в фармацевтической композиции можно применять для лечения взрослых, ювенильных и/или педиатрических групп пациентов, имеющих заболевание, включая, но не ограничиваются ими,

связанное с IL-17 воспаление, связанное с IL-17 аутоиммунное заболевание, связанное с IL-17 воспаление хряща и/или деградацию кости, артрит, ревматоидный артрит, синдром SEA (синдром серонегативности, энтезопатии, артропатии), пауциартикулярный ревматоидный артрит, полиартикулярный ревматоидный артрит, ревматоидный артрит с системным началом, анкилозирующий спондилит, энтеропатический артрит, реактивный артрит, синдром Рейтера, дерматомиозит, псориагический артрит, склеродермию, системную красную волчанку, васкулит, миолит, полимиолит, дерматомиолит, остеоартрит, узелковый полиартериит, гранулематоз Вегенера, артериит, ревматическую полимиалгию, саркоидоз, склеродермию, склероз, первичный билиарный склероз, склерозирующий холангит, синдром Шегрена, псориаз, бляшковидный псориаз, каплевидный псориаз, инверсный псориаз, пустулезный псориаз, эритродермальный псориаз, дерматит, атопический дерматит, атеросклероз, волчанку, болезнь Стилла, системную красную волчанку (SLE), миастению, воспалительное заболевание кишечника (IBD), болезнь Крона, язвенный колит, глютеновую болезнь, рассеянный склероз (MS), астму, COPD, болезнь Гийена-Барре, сахарный диабет типа I, болезнь Грэйвса, болезнь Аддисона, феномен Рейно, аутоиммунный гепатит, GVHD, пернициозную анемию, витилиго, болезнь Kawasaki, связанный с ANCA васкулит, пемфигус, буллезный пемфигоид, аутоиммунную недостаточность яичников, тиреоидит Хашимото, увеит, тромботическую тромбоцитопеническую пурпuru, гемолитический уремический синдром, синдромы перемежающейся лихорадки, семейную средиземноморскую лихорадку, связанный с рецептором TNF-1 периодический синдром, гипер-IgD-синдром, синдром Маршалла, связанные с криопирином периодические синдромы, синдром PAPA (пиогенный артрит, гангренозная пиодермия и угревая сыпь), синдром Блау, интерстициальную пневмонию (такую как обычная интерстициальная пневмония, десквамативная интерстициальная пневмония, связанное с респираторным бронхиолитом интерстициальное заболевание легких, острая интерстициальная пневмония, неспецифическая интерстициальная пневмония, лимфоцитарная интерстициальная пневмония, криптогенный организующий пневмонит), фиброз легких, фиброзирующие синдромы (такие как склередема, склеромикседема, синдромы перекрывания, нефрогенный системный фиброз, амилоидоз, эозинофильный фасцит, хроническая реакция "трансплантат против хозяина", индуцируемая лекарственным средством склеродермия, и фиброз вследствие воздействия условий внешней среды), нейтрофильные дерматозы (такие как гангренозная пиодермия, синдром SAPHO (синовит, угревая сыпь, пустуллез, гиперостоз и остеит), пальмоплантарный пустуллез, субкорнеальный пустулезный дерматоз, синдром связанного с кишечником дерматоза артрита, болезнь Бехчета, нейтрофильные дерматозы, связанные с ревматоидным артритом, ревматоидный нейтрофильный дерматоз, нейтрофильный экзокринный гидраденит, и нейтрофильный дерматоз тыльной поверхности рук), сепсис/SIRS, синдром посткардиального повреждения, и синдром Дресслера, идиопатический артрит и т.п.

Как описано в примерах 2 и 6, AM-14 демонстрирует эффективность при лечении псориаза у пациентов-людей. В примерах 2 и 6 предоставлены клинические данные об эффективности AM-14 при лечении псориаза у пациентов-людей, имеющих псориаз, и, в частности, бляшковидный псориаз. Подкожное и внутривенное введение AM-14 в значительной степени снижало симптомы псориаза. В примере 2 описано снижение симптомов псориаза при измерении с помощью признанной в данной области оценочной системы PASI. В табл.х 2.9, 2.9, 2.10 и 2.11 представлены показатели PASI и %PASI (т.е., % снижение показателя PASI).

Более того, проводили моделирование PK-PD на современном уровне на основе данных испытания при псориазе фазы 1 (см. пример 2). Предсказательная модель коррелировала очень тесно с истинными данными об ответе PASI (см. фиг. 11), что подтверждает надежность эффективности предсказания для различных доз. Кроме того, на фиг. 12 представлен средний ответ PASI с течением времени сценариев с различными дозами (в течение 12 недель), включая эффект плацебо, на основе модели, разработанной из данных с однократной дозой. Было предположено, что смоделированный ответ на плацебо действует только после первой дозы. Ожидалось, что средний ответ для п/к дозы 140 мг (на неделе 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10) превысит 50% улучшение PASI на протяжении большей части периода исследования, включая первичный результат эффективности через 12 недель (84 сутки). Ожидалось, что средний ответ для п/к доз 210 и 280 мг (на неделе 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10) превысит 75% улучшение PASI на большей части периода исследования, включая первичный результат эффективности через 12 недель (84 сутки). Наконец, на фиг. 13 представлено срединное процентное улучшение PASI на 12 неделе (кривая доза-эффект) для AM-14 с 90% доверительным интервалом, выделенным заштрихованной областью; для различных уровней доз, каждую из которых вводили п/к на 0, 1, 2, 4, 6, 8 и 10 неделе.

В примере 6 описано испытание 2 фазы, где AM-14 продемонстрировал выраженную эффективность при лечении псориаза. Индивидуумам вводили 70, 140 или 210 мг AM-14 на 1 сутки и на неделях 1, 2, 4, 6, 8 и 10, или 280 мг на 1 сутки и на неделях 4 и 8. AM-14 продемонстрировал следующие ответы PASI на 12 неделе: дозирование 70 мг обеспечивало 33,3% ответа PASI 75; дозирование 70 мг обеспечивало 17,9% ответа PASI 90; дозирование 70 мг обеспечивало 10,3% ответа PASI 100; дозирование 140 мг обеспечивало 76,9% ответа PASI 75; дозирование 140 мг обеспечивало 71,8% ответа PASI 90; дозирование 140 мг обеспечивало 38,5% ответа PASI 100; дозирование 210 мг обеспечивало 82,5% ответа PASI 75; дозирование 210 мг обеспечивало 75,0% ответа PASI 90; дозирование 210 мг обеспечивало 62,5%

(фототерапия псораленом и ультрафиолетовым излучением-А), где указанным пациентам проводят введение путем подкожной инъекции с помощью устройства для микроинфузии дозы 280 мг в момент времени "0" (первое введение), через одну неделю после момента времени "0", и каждые четыре недели, когда вес пациентов составляет меньше или приблизительно равно 90 кг, и, когда вес пациентов превышает 90 кг, им вводят дозу 280 мг в момент времени "0" (первое введение), через одну неделю после момента времени "0", и каждые две недели.

АМ-14 в составе можно применять для лечения взрослых и/или ювенильных пациентов с хроническим бляшковидным псориазом от умеренного до тяжелого, которые не отвечают, имеют противопоказания или не переносят другие способы системной терапии, включая циклоспорин, метотрексат и PUVA (фототерапия псораленом и ультрафиолетовым излучением-А), где указанным пациентам проводят введение путем подкожной инъекции с помощью устройства для микроинфузии дозы 280 мг в момент времени "0" (первое введение), через одну неделю после момента времени "0", и каждые четыре недели, когда вес пациентов составляет меньше или приблизительно равно 100 кг, и, когда вес пациентов превышает 100 кг, им вводят дозу 280 мг в момент времени "0" (первое введение), через одну неделю после момента времени "0", и каждые две недели.

АМ-14 в составе можно применять для лечения взрослых и/или ювенильных пациентов с хроническим бляшковидным псориазом от умеренного до тяжелого, которые не отвечают, имеют противопоказания или не переносят другие способы системной терапии, включая циклоспорин, метотрексат и PUVA (фототерапия псораленом и ультрафиолетовым излучением-А), где указанным пациентам проводят введение путем подкожной инъекции с помощью устройства для микроинфузии дозы 280 мг в момент времени "0" (первое введение), через одну неделю после момента времени "0", и каждые четыре недели, когда вес пациентов составляет меньше или приблизительно равно 110 кг, и, когда вес пациентов превышает 110 кг, им вводят дозу 280 мг в момент времени "0" (первое введение), через одну неделю после момента времени "0", и каждые две недели.

Введение и режимы дозирования составов АМ-14 можно корректировать для обеспечения эффективного количества для оптимального терапевтического ответа. Например, можно вводить однократный болюс, можно вводить несколько разделенных доз в течение периода времени или дозы можно пропорционально снижать или увеличивать при наличии показаний в зависимости от необходимости в данной терапевтической ситуации. АМ-14 можно изготавливать для подкожного, внутривенного, парентерального, внутрикожного, внутримышечного и/или внутрибрюшинного введения в единичной дозированной форме для простоты введения и единообразия дозировки. АМ-14, включенный в состав, можно получать для подкожного, внутривенного, парентерального, внутрикожного, внутримышечного и/или внутрибрюшинного введения в единичной дозированной форме для простоты введения и единообразия дозировки. Единичное дозирование относится к физически дискретному количеству АМ-14, подходящему в качестве единичной дозировки для индивидумов, подлежащих лечению; причем каждая единица содержит заданное количество активного биофармацевтического средства, вычисленное для обеспечения желаемого терапевтического эффекта.

Составы АМ-14 можно вводить подкожно, внутривенно, парентерально, внутрикожно, внутримышечно и/или внутрибрюшинно с использованием стандартных способов. АМ-14 можно вводить подкожно, внутривенно, парентерально, внутрикожно, внутримышечно и/или внутрибрюшинно в дозировках, описанных выше, и в составах, описанных в настоящем описании, для лечения заболеваний, приведенных выше. Варианты осуществления включают длительное лечение хронических состояний, описанных выше. Более короткие периоды введения могут быть достаточными при лечении острых состояний, включая, например, от одной до двадцати четырех недель. Как правило, составы АМ-14 вводят до тех пор, пока пациент не проявит улучшение в значимой с медицинской точки зрения степени для выбранного индикатора или индикаторов по сравнению с исходным уровнем в соответствии с мнением медицинского специалиста. В частности, составы АМ-14 можно вводить один раз каждую неделю или от 6 до 8 суток, или каждые две недели или от 12 до 16 суток, или каждые три недели или от 19 до 23 суток, или каждый месяц или от 26 до 30 суток, или каждые пять недель или от 33 до 34 суток, или каждые шесть недель или от 40 до 44 суток, или каждые семь недель или от 47 до 51 суток, или каждые два месяца или от 54 до 58 суток, подкожно, внутривенно, парентерально, внутрикожно, внутримышечно и/или внутрибрюшинно в дозировках, описанных выше, и в составах, описанных в настоящем описании, в течение неопределенного периода времени для лечения заболеваний и состояний, описанных выше, и, в частности, псориаза.

Аспекты изобретения включают режимы дозирования, которые, кроме того, включают стадию нагрузки. "Стадия нагрузки" относится к стадии первоначального введения по меньшей мере одной дозы состава АМ-14 пациенту любым из путей, описанных выше, и перед введением той же или более низкой дозы с любыми интервалами и путями, описанными выше. Первоначальная доза или дозы быстро увеличивают концентрацию лекарственного средства в сыворотке до эффективной заданной концентрации в сыворотке. Нагрузочную дозу или серию нагрузочных доз вводят за 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 и/или 14 суток до нормального курса дозирования. Понятно, что "сутки" также включает любой временной интервал между 1 и 24 часами. Понятно, что в способах лечения заболеваний, описанных в настоящем

описании, вводят эффективное количество состава АМ-14. В зависимости от показания для лечения, терапевтически эффективное количество является достаточным для обеспечения уменьшения по меньшей мере одного симптома данного патологического состояния по меньшей мере приблизительно на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или более, относительно индивидуумов, не подвергнутых лечению.

Аспекты изобретения также включают способы регуляции экспрессии генов у пациентов с псориазом с использованием АМ-14. В примере 3 подробно описаны гены, которые регулируются АМ-14. Таким образом, аспекты изобретения включают способы регуляции генов, представленных в табл.х 3.1, 3.2 и/или 3.3, у пациентов с псориазом путем введения АМ-14. Аспекты изобретения включают применение АМ-14 для получения лекарственного средства для регуляции генов, приведенных в табл. 3.1, 3.2 и/или 3.3 у пациентов с псориазом. Также способы применения предусматривают другие аспекты, описанные в примере 3, такие как временная взаимосвязь между введением АМ-14 и регуляцией гена, а также степенью (например, кратность изменения) регуляции гена и введением АМ-14.

Аспекты изобретения также включают способы регуляции экспрессии генов у пациентов с псориазом с использованием АМ-14 и одновременно снижения показателя PASI у пациента, имеющего псориаз, по меньшей мере на 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100%. В примере 3 подробно описаны гены, которые регулируются АМ-14. Таким образом, аспекты изобретения включают способы регуляции генов, представленных в табл.х 3.1, 3.2 и/или 3.3, и одновременно снижения показателя PASI у пациента, имеющего псориаз, по меньшей мере на 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100%, путем введения АМ-14. Аспекты изобретения включают применение АМ-14 для получения лекарственного средства для регуляции генов, представленных в табл.х 3.1, 3.2 и/или 3.3, и одновременно снижения показателя PASI у пациента, имеющего псориаз по меньшей мере на 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100%. Также способами применения предусматриваются дополнительные аспекты, описанные в примере 3, такие как временная взаимосвязь между введением АМ-14 и регуляцией генов, а также степенью (например, кратность изменения) регуляции генов и введением АМ-14.

Аспекты изобретения также включают способы регуляции экспрессии генов в течение 15 суток или менее у пациентов с псориазом с использованием АМ-14 и одновременно снижения показателя PASI у пациента, имеющего псориаз, по меньшей мере на 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100%. В примере 3 подробно описаны гены, которые регулируются АМ-14. Таким образом, аспекты изобретения включают способы регуляции генов, представленных в табл.х 3.1, 3.2 и/или 3.3, в течение 15 суток или менее и одновременно снижения показателя PASI у пациента, имеющего псориаз, по меньшей мере на 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100%, путем введения АМ-14. Аспекты изобретения включают применение АМ-14 для получения лекарственного средства для регуляции генов, представленных в табл.х 3.1, 3.2 и/или 3.3, в течение 15 суток или менее и одновременно снижения показателя PASI у пациента, имеющего псориаз, по меньшей мере на 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100%. Также в способах применения предусматриваются дополнительные аспекты, описанные в примере 3, такие как временная взаимосвязь между введением АМ-14 и регуляцией генов, а также степенью (например, кратностью изменения) регуляции генов и введением АМ-14.

Аспекты изобретения также включают способы регуляции экспрессии генов у пациентов с псориазом с использованием антагонистических антител против IL-17. "Антагонистическое антитело против IL-17" представляет собой антитело, которое ингибирует активацию посредством IL-17A или IL-17A/F распознающего их рецептора (а), включая IL-17RA, IL-17RC и IL-17RA/RC. Антагонистические антитела против IL-17 включают антитела против IL-17RA или антитела против IL-17A и/или IL-17A/F. В примере 3 подробно описаны гены, которые регулируются иллюстративным антителом АМ-14. Таким образом, аспекты изобретения включают способы регуляции генов, приведенных в табл.х 3.1, 3.2 и/или 3.3 у пациентов с псориазом путем введения антагонистического антитела против IL-17. Аспекты изобретения включают применение антагонистического антитела против IL-17 для получения лекарственного средства для регуляции генов, приведенных в табл.х 3.1, 3.2 и/или 3.3, у пациентов с псориазом. Также в способах применения предусматриваются другие аспекты, описанные в примере 3, такие как временная взаимосвязь между введением антагонистического антитела против IL-17 и регуляцией генов, а также степенью (например, кратностью изменения) регуляции генов и введением антагонистического антитела против IL-17.

Аспекты изобретения также включают способы регуляции экспрессии генов и одновременно снижения показателя PASI у пациента, имеющего псориаз, по меньшей мере на 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100% у пациентов с псориазом с использованием антагонистических антител против IL-17. "Антагонистическое антитело против IL-17" представляет собой антитело, которое ингибирует активацию посредством IL-17A или IL-17A/F распознающего их рецептора(а), включая IL-17RA, IL-17RC и IL-17RA/RC. Антагонистические антитела против IL-17 включают антитела против IL-17RA или антитела против IL-17A и/или IL-17A/F. В примере 3 подробно описаны гены, которые регулируются иллюстративным антителом АМ-14. Таким образом, аспекты изобретения включают

способы регуляции генов, приведенных в табл.х 3.1, 3.2 и/или 3.3 и одновременно снижения показателя PASI у пациента, имеющего псориаз, по меньшей мере на 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100% путем введения антагонистического антитела против IL-17. Аспекты изобретения включают применение антагонистического антитела против IL-17 для получения лекарственного средства для регуляции генов, приведенных в табл.х 3.1, 3.2 и/или 3.3, и одновременно снижения показателя PASI у пациента, имеющего псориаз, по меньшей мере на 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100% у пациентов с псориазом. Также способы применения предусматривают дополнительные аспекты, описанные в примере 3, такие как временная взаимосвязь между введением антагонистического антитела против IL-17 и регуляцией генов, а также степенью (например, кратностью изменения) регуляции генов и введением антагонистического антитела против IL-17.

Аспекты изобретения также включают способы регуляции экспрессии генов в течение 15 суток или менее и одновременно снижения показателя PASI у пациента, имеющего псориаз, по меньшей мере на 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100% у пациентов с псориазом, с использованием антагонистических антител против IL-17. "Антагонистическое антитело против IL-17" представляет собой антитело, которое ингибирует активацию посредством IL-17A или IL-17A/F распознающего их рецептора(а), включая IL-17RA, IL-17RC и IL-17RA/RC. Антагонистические антитела против IL-17 включают антитела против IL-17RA или антитела против IL-17A и/или IL-17A/F. В примере 3 подробно описаны гены, которые регулируются иллюстративным антителом AM-14. Таким образом, аспекты изобретения включают способы регуляции генов, приведенных в табл.х 3.1, 3.2 и/или 3.3, в течение 15 суток или менее и одновременно снижения показателя PASI у пациента, имеющего псориаз, по меньшей мере на 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100% у пациентов с псориазом, путем введения антагонистического антитела против IL-17. Аспекты изобретения включают применение антагонистического антитела против IL-17 для получения лекарственного средства для регуляции генов, приведенных в табл.х 3.1, 3.2 и/или 3.3, в течение 15 суток или менее и одновременно снижения показателя PASI у пациента, имеющего псориаз, по меньшей мере на 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100%. Также способы применения предусматривают дополнительные аспекты, описанные в примере 3, такие как временная взаимосвязь между введением антагонистического антитела против IL-17 и регуляцией генов, а также степенью (например, кратностью изменения) регуляции генов и введением антагонистического антитела против IL-17.

Варианты осуществления изобретения включают варианты осуществления, описанные выше и на протяжении описания, включая:

1. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе от приблизительно 70 до приблизительно 300 мг антитела на дозу, где указанное антитело содержит CDR1 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:5, CDR2 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:7, CDR3 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:8, CDR1 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:9, CDR2 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:10, и CDR3 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:11, и где указанное антитело специфично связывает рецептор A IL-17 человека.

2. Способ согласно варианту осуществления 1, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

3. Способ согласно варианту осуществления 2, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

4. Способ согласно варианту осуществления 3, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

5. Способ согласно варианту осуществления 3, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

6. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе приблизительно 140 мг антитела на дозу, где указанное антитело содержит CDR1 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:5, CDR2 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:7, CDR3 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:8, CDR1 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:9, CDR2 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:10, и CDR3 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:11, и где указанное антитело специфично связывает рецептор A IL-17 человека.

7. Способ согласно варианту осуществления 6, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

8. Способ согласно варианту осуществления 7, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

9. Способ согласно варианту осуществления 8, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные

пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

10. Способ согласно варианту осуществления 8, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

11. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе приблизительно 210 мг антитела на дозу, где указанное антитело содержит CDR1 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:5, CDR2 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:7, CDR3 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:8, CDR1 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:9, CDR2 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:10, и CDR3 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:11, и где указанное антитело специфично связывает рецептор А IL-17 человека.

12. Способ согласно варианту осуществления 11, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

13. Способ согласно варианту осуществления 12, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

14. Способ согласно варианту осуществления 13, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

15. Способ согласно варианту осуществления 19, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

16. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе приблизительно 280 мг антитела на дозу, где указанное антитело содержит CDR1 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:5, CDR2 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:7, CDR3 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:8, CDR1 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:9, CDR2 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:10, и CDR3 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:11, и где указанное антитело специфично связывает рецептор А IL-17 человека.

17. Способ согласно варианту осуществления 16, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

18. Способ согласно варианту осуществления 17, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

19. Способ согласно варианту осуществления 18, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

20. Способ согласно варианту осуществления 18, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

21. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе от приблизительно 70 до приблизительно 300 мг антитела на дозу, где указанное антитело или его связывающий IL-17RA фрагмент содержит последовательность переменного домена тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:3, и последовательность переменного домена легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:4, и где указанное антитело специфично связывает рецептор А IL-17 человека.

22. Способ согласно варианту осуществления 21, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

23. Способ согласно варианту осуществления 22, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

24. Способ согласно варианту осуществления 23, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

25. Способ согласно варианту осуществления 23, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

26. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе приблизительно 140 мг антитела на дозу, где указанное антитело или его связывающий IL-17RA фрагмент содержит последовательность варибельного домена тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:3, и последовательность варибельного домена легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:4, и где указанное антитело специфично связывает рецептор A IL-17 человека.

27. Способ согласно варианту осуществления 26, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

28. Способ согласно варианту осуществления 26, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

29. Способ согласно варианту осуществления 28, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

30. Способ согласно варианту осуществления 28, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

31. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе приблизительно 210 мг антитела на дозу, где указанное антитело или его связывающий IL-17RA фрагмент содержит последовательность варибельного домена тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:3, и последовательность варибельного домена легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:4, и где указанное антитело специфично связывает рецептор A IL-17 человека.

32. Способ согласно варианту осуществления 31, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

33. Способ согласно варианту осуществления 32, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

34. Способ согласно варианту осуществления 33, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

35. Способ согласно варианту осуществления 33, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

36. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе приблизительно 280 мг антитела на дозу, где указанное антитело или его связывающий IL-17RA фрагмент содержит последовательность варибельного домена тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:3, и последовательность варибельного домена легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:4, и где указанное антитело специфично связывает рецептор A IL-17 человека.

37. Способ согласно варианту осуществления 36, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

38. Способ согласно варианту осуществления 37, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

39. Способ согласно варианту осуществления 38, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

40. Способ согласно варианту осуществления 38, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

41. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе от приблизительно 70 до приблизительно 300 мг антитела на дозу, где указанное антитело или его связывающий IL-17RA фрагмент содержит последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:1, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2.

42. Способ согласно варианту осуществления 41, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

43. Способ согласно варианту осуществления 42, где бляшковидный псориаз представляет собой

тело в единичной или разделенной дозе от приблизительно 70 до приблизительно 300 мг антитела на дозу, проводимое в момент времени "0" (первое введение), через одну неделю после момента времени "0", а затем проводимое каждые две недели после введения на первой неделе, где указанное антитело содержит CDR1 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:5, CDR2 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:7, CDR3 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:8, CDR1 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:9, CDR2 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:10, и CDR3 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:11, и где указанное антитело специфично связывает рецептор A IL-17 человека.

62. Способ согласно варианту осуществления 61, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

63. Способ согласно варианту осуществления 62, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

64. Способ согласно варианту осуществления 63, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

65. Способ согласно варианту осуществления 63, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

66. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе 140 мг на дозу, проводимое в момент времени "0" (первое введение), через одну неделю после момента времени "0", а затем проводимое каждые две недели после введения на первой неделе, где указанное антитело содержит CDR1 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:5, CDR2 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:7, CDR3 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:8, CDR1 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:9, CDR2 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:10, и CDR3 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:11, и где указанное антитело специфично связывает рецептор A IL-17 человека.

67. Способ согласно варианту осуществления 66, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

68. Способ согласно варианту осуществления 67, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

69. Способ согласно варианту осуществления 68, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

70. Способ согласно варианту осуществления 68, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

71. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе 210 мг на дозу, проводимое в момент времени "0" (первое введение), через одну неделю после момента времени "0", а затем проводимое каждые две недели после введения на первой неделе, где указанное антитело содержит CDR1 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:5, CDR2 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:7, CDR3 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:8, CDR1 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:9, CDR2 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:10, и CDR3 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:11, и где указанное антитело специфично связывает рецептор A IL-17 человека.

72. Способ согласно варианту осуществления 71, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

73. Способ согласно варианту осуществления 72, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

74. Способ согласно варианту осуществления 73, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

75. Способ согласно варианту осуществления 73, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

76. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, вклю-

чающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное анти-тело в единичной или разделенной дозе 280 мг на дозу, проводимое в момент времени "0" (первое введение), через одну неделю после момента времени "0", а затем проводимое каждые две недели после введения на первой неделе, где указанное антитело содержит CDR1 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:5, CDR2 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:7, CDR3 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:8, CDR1 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:9, CDR2 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:10, и CDR3 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:11, и где указанное антитело специфично связывает рецептор A IL-17 человека.

77. Способ согласно варианту осуществления 76, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

78. Способ согласно варианту осуществления 77, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

79. Способ согласно варианту осуществления 78, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

80. Способ согласно варианту осуществления 78, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

81. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе от приблизительно 70 до приблизительно 300 мг антитела на дозу, проводимое в момент времени "0" (первое введение), через одну неделю после момента времени "0", а затем проводимое каждые две недели после введения на первой неделе, где указанное антитело или его связывающий IL-17RA фрагмент содержит последовательность переменного домена тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:3, и последовательность переменного домена легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:4, и где указанное антитело специфично связывает рецептор A IL-17 человека.

82. Способ согласно варианту осуществления 81, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

83. Способ согласно варианту осуществления 82, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

84. Способ согласно варианту осуществления 83, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

85. Способ согласно варианту осуществления 83, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

86. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе 140 мг на дозу, проводимое в момент времени "0" (первое введение), через одну неделю после момента времени "0", а затем проводимое каждые две недели после введения на первой неделе, где указанное антитело или его связывающий IL-17RA фрагмент содержит последовательность переменного домена тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:3, и последовательность переменного домена легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:4, и где указанное антитело специфично связывает рецептор A IL-17 человека.

87. Способ согласно варианту осуществления 86, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

88. Способ согласно варианту осуществления 87, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

89. Способ согласно варианту осуществления 88, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

90. Способ согласно варианту осуществления 88, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

91. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное анти-

тело в единичной или разделенной дозе 210 мг на дозу, проводимое в момент времени "0" (первое введение), через одну неделю после момента времени "0", а затем проводимое каждые две недели после введения на первой неделе, где указанное антитело или его связывающий IL-17RA фрагмент содержит последовательность варибельного домена тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:3, и последовательность варибельного домена легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:4, и где указанное антитело специфично связывает рецептор A IL-17 человека.

92. Способ согласно варианту осуществления 91, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

93. Способ согласно варианту осуществления 92, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

94. Способ согласно варианту осуществления 93, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

95. Способ согласно варианту осуществления 93, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

96. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе 280 мг на дозу, проводимое в момент времени "0" (первое введение), через одну неделю после момента времени "0", а затем проводимое каждые две недели после введения на первой неделе, где указанное антитело или его связывающий IL-17RA фрагмент содержит последовательность варибельного домена тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:3, и последовательность варибельного домена легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:4, и где указанное антитело специфично связывает рецептор A IL-17 человека.

97. Способ согласно варианту осуществления 96, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

98. Способ согласно варианту осуществления 97, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

99. Способ согласно варианту осуществления 98, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

100. Способ согласно варианту осуществления 98, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

101. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе от приблизительно 70 до приблизительно 300 мг антитела на дозу, проводимое в момент времени "0" (первое введение), через одну неделю после момента времени "0", а затем проводимое каждые две недели после введения на первой неделе, где указанное антитело или его связывающий IL-17RA фрагмент содержит последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:1, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2.

102. Способ согласно варианту осуществления 101, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

103. Способ согласно варианту осуществления 102, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

104. Способ согласно варианту осуществления 103, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

105. Способ согласно варианту осуществления 103, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

106. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе 140 мг на дозу, проводимое в момент времени "0" (первое введение), через одну неделю после момента времени "0", а затем проводимое каждые две недели после введения на первой неделе, где указанное антитело или его связывающий IL-17RA фрагмент содержит по-

следовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:1, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2.

107. Способ согласно варианту осуществления 106, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

108. Способ согласно варианту осуществления 107, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

109. Способ согласно варианту осуществления 108, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

110. Способ согласно варианту осуществления 108, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

111. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антигено в единичной или разделенной дозе 210 мг на дозу, проводимое в момент времени "0" (первое введение), через одну неделю после момента времени "0", а затем проводимое каждые две недели после введения на первой неделе, где указанное антигено или его связывающий IL-17RA фрагмент содержит последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:1, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2.

112. Способ согласно варианту осуществления 111, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

113. Способ согласно варианту осуществления 112, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

114. Способ согласно варианту осуществления 113, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

115. Способ согласно варианту осуществления 113, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

116. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антигено в единичной или разделенной дозе 280 мг на дозу, проводимое в момент времени "0" (первое введение), через одну неделю после момента времени "0", а затем проводимое каждые две недели после введения на первой неделе, где указанное антигено или его связывающий IL-17RA фрагмент содержит последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:1, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2.

117. Способ согласно варианту осуществления 116, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

118. Способ согласно варианту осуществления 117, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

119. Способ согласно варианту осуществления 118, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

120. Способ согласно варианту осуществления 118, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

121. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антигено в единичной или разделенной дозе от приблизительно 70 до приблизительно 300 мг антигена на дозу, проводимое в момент времени "0" (первое введение), через одну неделю после момента времени "0", а затем проводимое раз в месяц после введения на первой неделе, где указанное антигено содержит CDR1 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:5, CDR2 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:7, CDR3 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:8, CDR1 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:9, CDR2 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:10, и CDR3 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:11, и где указанное антигено специфично связывает рецептор А IL-17 человека.

122. Способ согласно варианту осуществления 121, где псориаз представляет собой бляшковидный

псориаз.

123. Способ согласно варианту осуществления 122, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

124. Способ согласно варианту осуществления 123, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

125. Способ согласно варианту осуществления 123, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

126. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе 140 мг на дозу, проводимое в момент времени "0" (первое введение), через одну неделю после момента времени "0", а затем проводимое раз в месяц после введения на первой неделе, где указанное антитело содержит CDR1 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:5, CDR2 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:7, CDR3 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:8, CDR1 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:9, CDR2 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:10, и CDR3 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:11, и где указанное антитело специфично связывает рецептор A IL-17 человека.

127. Способ согласно варианту осуществления 126, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

128. Способ согласно варианту осуществления 127, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

129. Способ согласно варианту осуществления 128, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

130. Способ согласно варианту осуществления 128, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

131. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе 210 мг на дозу, проводимое в момент времени "0" (первое введение), через одну неделю после момента времени "0", а затем проводимое раз в месяц после введения на первой неделе, где указанное антитело содержит CDR1 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:5, CDR2 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:7, CDR3 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:8, CDR1 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:9, CDR2 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:10, и CDR3 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:11, и где указанное антитело специфично связывает рецептор A IL-17 человека.

132. Способ согласно варианту осуществления 131, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

133. Способ согласно варианту осуществления 132, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

134. Способ согласно варианту осуществления 133, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

135. Способ согласно варианту осуществления 133, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

136. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе 280 мг на дозу, проводимое в момент времени "0" (первое введение), через одну неделю после момента времени "0", а затем проводимое раз в месяц после введения на первой неделе, где указанное антитело содержит CDR1 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:5, CDR2 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:7, CDR3 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:8, CDR1 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:9, CDR2 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:10, и CDR3 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:11, и где указанное антитело специфично связывает рецептор A IL-17 человека.

137. Способ согласно варианту осуществления 136, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

138. Способ согласно варианту осуществления 137, где бляшковидный псориаз представляет собой

бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

139. Способ согласно варианту осуществления 138, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

140. Способ согласно варианту осуществления 138, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

141. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе от приблизительно 70 до приблизительно 300 мг антитела на дозу, проводимое в момент времени "0" (первое введение), через одну неделю после момента времени "0", а затем проводимое раз в месяц после введения на первой неделе, где указанное антитело или его связывающий IL-17RA фрагмент содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:3, и последовательность вариабельного домена легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:4, и где указанное антитело специфично связывает рецептор А IL-17 человека.

142. Способ согласно варианту осуществления 141, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

143. Способ согласно варианту осуществления 142, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

144. Способ согласно варианту осуществления 143, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

145. Способ согласно варианту осуществления 143, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

146. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе 140 мг на дозу, проводимое в момент времени "0" (первое введение), через одну неделю после момента времени "0", а затем проводимое раз в месяц после введения на первой неделе, где указанное антитело или его связывающий IL-17RA фрагмент содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:3, и последовательность вариабельного домена легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:4, и где указанное антитело специфично связывает рецептор А IL-17 человека.

147. Способ согласно варианту осуществления 146, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

148. Способ согласно варианту осуществления 147, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

149. Способ согласно варианту осуществления 148, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

150. Способ согласно варианту осуществления 148, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

151. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе 210 мг на дозу, проводимое в момент времени "0" (первое введение), через одну неделю после момента времени "0", а затем проводимое раз в месяц после введения на первой неделе, где указанное антитело или его связывающий IL-17RA фрагмент содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:3, и последовательность вариабельного домена легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:4, и где указанное антитело специфично связывает рецептор А IL-17 человека.

152. Способ согласно варианту осуществления 150, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

153. Способ согласно варианту осуществления 151, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

154. Способ согласно варианту осуществления 152, где бляшковидный псориаз от умеренного до

тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

155. Способ согласно варианту осуществления 152, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

156. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе 280 мг на дозу, проводимое в момент времени "0" (первое введение), через одну неделю после момента времени "0", а затем проводимое раз в месяц после введения на первой неделе, где указанное антитело или его связывающий IL-17RA фрагмент содержит последовательность переменного домена тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:3, и последовательность переменного домена легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:4, и где указанное антитело специфично связывает рецептор А IL-17 человека.

157. Способ согласно варианту осуществления 156, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

158. Способ согласно варианту осуществления 157, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

159. Способ согласно варианту осуществления 158, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

160. Способ согласно варианту осуществления 158, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

161. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе от приблизительно 70 до приблизительно 300 мг антитела на дозу, проводимое в момент времени "0" (первое введение), через одну неделю после момента времени "0", а затем проводимое раз в месяц после введения на первой неделе, где указанное антитело или его связывающий IL-17RA фрагмент содержит последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:1, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2.

162. Способ согласно варианту осуществления 161, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

163. Способ согласно варианту осуществления 162, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

164. Способ согласно варианту осуществления 163, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

165. Способ согласно варианту осуществления 163, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

166. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе 140 мг на дозу, проводимое в момент времени "0" (первое введение), через одну неделю после момента времени "0", а затем проводимое раз в месяц после введения на первой неделе, где указанное антитело или его связывающий IL-17RA фрагмент содержит последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:1, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2.

167. Способ согласно варианту осуществления 166, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

168. Способ согласно варианту осуществления 167, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

169. Способ согласно варианту осуществления 168, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

170. Способ согласно варианту осуществления 168, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где ука-

занные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

171. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе 210 мг на дозу, проводимое в момент времени "0" (первое введение), через одну неделю после момента времени "0", а затем проводимое раз в месяц после введения на первой неделе, где указанное антитело или его связывающий IL-17RA фрагмент содержит последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:1, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2.

172. Способ согласно варианту осуществления 171, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

173. Способ согласно варианту осуществления 172, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

174. Способ согласно варианту осуществления 173, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

175. Способ согласно варианту осуществления 173, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

176. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе 280 мг на дозу, проводимое в момент времени "0" (первое введение), через одну неделю после момента времени "0", а затем проводимое раз в месяц после введения на первой неделе, где указанное антитело или его связывающий IL-17RA фрагмент содержит последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:1, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2.

177. Способ согласно варианту осуществления 176, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

178. Способ согласно варианту осуществления 177, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

179. Способ согласно варианту осуществления 178, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

180. Способ согласно варианту осуществления 178, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

181. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе 140 мг каждые две недели, когда вес пациентов составляет меньше или приблизительно равно 90 кг, и в единичной или разделенной дозе 210 мг каждые две недели пациентам с весом более 90 кг, где указанное антитело содержит CDR1 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:5, CDR2 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:7, CDR3 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:8, CDR1 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:9, CDR2 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:10, и CDR3 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:11, и где указанное антитело специфично связывает рецептор A IL-17 человека.

182. Способ согласно варианту осуществления 181, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

183. Способ согласно варианту осуществления 182, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

184. Способ согласно варианту осуществления 183, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

185. Способ согласно варианту осуществления 183, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

186. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе 140 мг каждые две недели, когда вес пациентов составляет меньше или приблизительно равно 100 кг, и в единичной или разделенной дозе 210 мг каждые две недели пациентам с весом более 100 кг, где указанное антитело содержит CDR1 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:5, CDR2 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:7, CDR3 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:8, CDR1 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:9, CDR2 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:10, и CDR3 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:11, и где указанное антитело специфично связывает рецептор A IL-17 человека.

187. Способ согласно варианту осуществления 186, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

188. Способ согласно варианту осуществления 187, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

189. Способ согласно варианту осуществления 188, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

190. Способ согласно варианту осуществления 188, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

3191. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе 140 мг каждые две недели, когда вес пациентов составляет меньше или приблизительно равно 110 кг, и в единичной или разделенной дозе 210 мг каждые две недели пациентам с весом более 110 кг, где указанное антитело содержит CDR1 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:5, CDR2 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:7, CDR3 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:8, CDR1 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:9, CDR2 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:10, и CDR3 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:11, и где указанное антитело специфично связывает рецептор A IL-17 человека.

192. Способ согласно варианту осуществления 191, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

193. Способ согласно варианту осуществления 192, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

194. Способ согласно варианту осуществления 193, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

195. Способ согласно варианту осуществления 193, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

196. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе 140 мг каждые две недели, когда вес пациентов составляет меньше или приблизительно равно 90 кг, и в единичной или разделенной дозе 280 мг каждые две недели пациентам с весом более 90 кг, где указанное антитело содержит CDR1 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:5, CDR2 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:7, CDR3 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:8, CDR1 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:9, CDR2 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:10, и CDR3 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:11, и где указанное антитело специфично связывает рецептор A IL-17 человека.

197. Способ согласно варианту осуществления 196, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

198. Способ согласно варианту осуществления 197, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

199. Способ согласно варианту осуществления 198, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

200. Способ согласно варианту осуществления 198, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

ем-А.

201. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе 140 мг каждые две недели, когда вес пациентов составляет меньше или приблизительно равно 100 кг, и в единичной или разделенной дозе 280 мг каждые две недели пациентам с весом более 100 кг, где указанное антитело содержит CDR1 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:5, CDR2 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:7, CDR3 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:8, CDR1 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:9, CDR2 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:10, и CDR3 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:11, и где указанное антитело специфично связывает рецептор A IL-17 человека.

202. Способ согласно варианту осуществления 201, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

203. Способ согласно варианту осуществления 202, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

204. Способ согласно варианту осуществления 203, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

205. Способ согласно варианту осуществления 203, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

206. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе 140 мг каждые две недели, когда вес пациентов составляет меньше или приблизительно равно 110 кг, и в единичной или разделенной дозе 280 мг каждые две недели пациентам с весом более 110 кг, где указанное антитело содержит CDR1 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:5, CDR2 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:7, CDR3 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:8, CDR1 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:9, CDR2 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:10, и CDR3 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:11, и где указанное антитело специфично связывает рецептор A IL-17 человека.

207. Способ согласно варианту осуществления 206, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

208. Способ согласно варианту осуществления 207, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

209. Способ согласно варианту осуществления 208, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

210. Способ согласно варианту осуществления 208, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

211. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе 280 мг каждые четыре недели, когда вес пациентов составляет меньше или приблизительно равно 90 кг, и в единичной или разделенной дозе 210 мг каждые две недели пациентам с весом более 90 кг, где указанное антитело содержит CDR1 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:5, CDR2 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:7, CDR3 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:8, CDR1 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:9, CDR2 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:10, и CDR3 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:11, и где указанное антитело специфично связывает рецептор A IL-17 человека.

212. Способ согласно варианту осуществления 211, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

213. Способ согласно варианту осуществления 212, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

214. Способ согласно варианту осуществления 213, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

215. Способ согласно варианту осуществления 213, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы

терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

216. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе 280 мг каждые четыре недели, когда вес пациентов составляет меньше или приблизительно равно 100 кг, и в единичной или разделенной дозе 210 мг каждые две недели пациентам с весом более 100 кг, где указанное антитело содержит CDR1 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:5, CDR2 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:7, CDR3 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:8, CDR1 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:9, CDR2 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:10, и CDR3 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:11, и где указанное антитело специфично связывает рецептор A IL-17 человека.

217. Способ согласно варианту осуществления 216, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

218. Способ согласно варианту осуществления 217, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

219. Способ согласно варианту осуществления 218, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

220. Способ согласно варианту осуществления 218, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

221. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе 280 мг каждые четыре недели, когда вес пациентов составляет меньше или приблизительно равно 110 кг, и в единичной или разделенной дозе 210 мг каждые две недели пациентам с весом более 110 кг, где указанное антитело содержит CDR1 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:5, CDR2 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:7, CDR3 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:8, CDR1 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:9, CDR2 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:10, и CDR3 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:11, и где указанное антитело специфично связывает рецептор A IL-17 человека.

222. Способ согласно варианту осуществления 221, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

223. Способ согласно варианту осуществления 222, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

224. Способ согласно варианту осуществления 223, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

225. Способ согласно варианту осуществления 223, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

226. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе 280 мг каждые четыре недели, когда вес пациентов составляет меньше или приблизительно равно 90 кг, и в единичной или разделенной дозе 280 мг каждые две недели пациентам с весом более 90 кг, где указанное антитело содержит CDR1 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:5, CDR2 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:7, CDR3 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:8, CDR1 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:9, CDR2 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:10, и CDR3 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:11, и где указанное антитело специфично связывает рецептор A IL-17 человека.

227. Способ согласно варианту осуществления 226, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

228. Способ согласно варианту осуществления 227, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

229. Способ согласно варианту осуществления 228, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

230. Способ согласно варианту осуществления 228, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где ука-

занные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

231. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе 280 мг каждые четыре недели, когда вес пациентов составляет меньше или приблизительно равно 100 кг, и в единичной или разделенной дозе 280 мг каждые две недели пациентам с весом более 100 кг, где указанное антитело содержит CDR1 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:5, CDR2 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:7, CDR3 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:8, CDR1 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:9, CDR2 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:10, и CDR3 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:11, и где указанное антитело специфично связывает рецептор A IL-17 человека.

232. Способ согласно варианту осуществления 231, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

233. Способ согласно варианту осуществления 232, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

234. Способ согласно варианту осуществления 233, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

235. Способ согласно варианту осуществления 233, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

236. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе 280 мг каждые четыре недели, когда вес пациентов составляет меньше или приблизительно равно 110 кг, и в единичной или разделенной дозе 280 мг каждые две недели пациентам с весом более 110 кг, где указанное антитело содержит CDR1 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:5, CDR2 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:7, CDR3 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:8, CDR1 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:9, CDR2 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:10, и CDR3 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:11, и где указанное антитело специфично связывает рецептор A IL-17 человека.

237. Способ согласно варианту осуществления 236, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

238. Способ согласно варианту осуществления 237, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

239. Способ согласно варианту осуществления 238, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

240. Способ согласно варианту осуществления 238, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

241. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе 140 мг каждые две недели, когда вес пациентов составляет меньше или приблизительно равно 90 кг, и в единичной или разделенной дозе 210 мг каждые две недели пациентам с весом более 90 кг, где указанное антитело или его связывающий IL-17RA фрагмент содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:3, и последовательность вариабельного домена легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:4, и где указанное антитело специфично связывает рецептор A IL-17 человека.

242. Способ согласно варианту осуществления 241, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

243. Способ согласно варианту осуществления 242, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

244. Способ согласно варианту осуществления 243, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

245. Способ согласно варианту осуществления 243, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где ука-

занные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

246. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе 140 мг каждые две недели, когда вес пациентов составляет меньше или приблизительно равно 100 кг, и в единичной или разделенной дозе 210 мг каждые две недели пациентам с весом более 100 кг, где указанное антитело или его связывающий IL-17RA фрагмент содержит последовательность переменного домена тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:3, и последовательность переменного домена легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:4, и где указанное антитело специфично связывает рецептор А IL-17 человека.

247. Способ согласно варианту осуществления 246, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

248. Способ согласно варианту осуществления 247, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

249. Способ согласно варианту осуществления 248, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

250. Способ согласно варианту осуществления 248, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

251. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе 140 мг каждые две недели, когда вес пациентов составляет меньше или приблизительно равно 110 кг, и в единичной или разделенной дозе 210 мг каждые две недели пациентам с весом более 110 кг, где указанное антитело или его связывающий IL-17RA фрагмент содержит последовательность переменного домена тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:3, и последовательность переменного домена легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:4, и где указанное антитело специфично связывает рецептор А IL-17 человека.

252. Способ согласно варианту осуществления 251, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

253. Способ согласно варианту осуществления 252, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

254. Способ согласно варианту осуществления 253, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

255. Способ согласно варианту осуществления 253, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

256. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе 140 мг каждые две недели, когда вес пациентов составляет меньше или приблизительно равно 90 кг, и в единичной или разделенной дозе 280 мг каждые две недели пациентам с весом более 90 кг, где указанное антитело или его связывающий IL-17RA фрагмент содержит последовательность переменного домена тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:3, и последовательность переменного домена легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:4, и где указанное антитело специфично связывает рецептор А IL-17 человека.

257. Способ согласно варианту осуществления 256, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

258. Способ согласно варианту осуществления 257, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

259. Способ согласно варианту осуществления 258, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

260. Способ согласно варианту осуществления 258, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

ем-А.

261. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе 140 мг каждые две недели, когда вес пациентов составляет меньше или приблизительно равно 100 кг, и в единичной или разделенной дозе 280 мг каждые две недели пациентам с весом более 100 кг, где указанное антитело или его связывающий IL-17RA фрагмент содержит последовательность переменного домена тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:3, и последовательность переменного домена легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:4, и где указанное антитело специфично связывает рецептор А IL-17 человека.

262. Способ согласно варианту осуществления 261, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

263. Способ согласно варианту осуществления 262, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

264. Способ согласно варианту осуществления 263, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

265. Способ согласно варианту осуществления 263, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

266. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе 140 мг каждые две недели, когда вес пациентов составляет меньше или приблизительно равно 110 кг, и в единичной или разделенной дозе 280 мг каждые две недели пациентам с весом более 110 кг, где указанное антитело или его связывающий IL-17RA фрагмент содержит последовательность переменного домена тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:3, и последовательность переменного домена легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:4, и где указанное антитело специфично связывает рецептор А IL-17 человека.

267. Способ согласно варианту осуществления 266, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

268. Способ согласно варианту осуществления 267, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

269. Способ согласно варианту осуществления 268, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

270. Способ согласно варианту осуществления 268, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

271. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе 280 мг каждые четыре недели, когда вес пациентов составляет меньше или приблизительно равно 90 кг, и в единичной или разделенной дозе 210 мг каждые две недели пациентам с весом более 90 кг, где указанное антитело или его связывающий IL-17RA фрагмент содержит последовательность переменного домена тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:3, и последовательность переменного домена легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:4, и где указанное антитело специфично связывает рецептор А IL-17 человека.

272. Способ согласно варианту осуществления 271, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

273. Способ согласно варианту осуществления 272, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

274. Способ согласно варианту осуществления 273, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

275. Способ согласно варианту осуществления 273, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

276. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, вклю-

чающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное анти-тело в единичной или разделенной дозе 280 мг каждые четыре недели, когда вес пациентов составляет меньше или приблизительно равно 100 кг, и в единичной или разделенной дозе 210 мг каждые две недели пациентам с весом более 100 кг, где указанное антитело или его связывающий IL-17RA фрагмент содержит последовательность варибельного домена тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:3, и последовательность варибельного домена легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:4, и где указанное антитело специфично связывает рецептор A IL-17 человека.

277. Способ согласно варианту осуществления 276, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

278. Способ согласно варианту осуществления 277, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

279. Способ согласно варианту осуществления 278, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

280. Способ согласно варианту осуществления 278, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

281. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе 280 мг каждые четыре недели, когда вес пациентов составляет меньше или приблизительно равно 110 кг, и в единичной или разделенной дозе 210 мг каждые две недели пациентам с весом более 110 кг, где указанное антитело или его связывающий IL-17RA фрагмент содержит последовательность варибельного домена тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:3, и последовательность варибельного домена легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:4, и где указанное антитело специфично связывает рецептор A IL-17 человека.

282. Способ согласно варианту осуществления 281, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

283. Способ согласно варианту осуществления 282, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

284. Способ согласно варианту осуществления 283, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

285. Способ согласно варианту осуществления 283, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

286. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе 280 мг каждые четыре недели, когда вес пациентов составляет меньше или приблизительно равно 90 кг, и в единичной или разделенной дозе 280 мг каждые две недели пациентам с весом более 90 кг, где указанное антитело или его связывающий IL-17RA фрагмент содержит последовательность варибельного домена тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:3, и последовательность варибельного домена легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:4, и где указанное антитело специфично связывает рецептор A IL-17 человека.

287. Способ согласно варианту осуществления 286, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

288. Способ согласно варианту осуществления 287, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

289. Способ согласно варианту осуществления 288, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

290. Способ согласно варианту осуществления 288, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

291. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе 280 мг каждые четыре недели, когда вес пациентов составляет

меньше или приблизительно равно 100 кг, и в единичной или разделенной дозе 280 мг каждые две недели пациентам с весом более 100 кг, где указанное антитело или его связывающий IL-17RA фрагмент содержит последовательность варибельного домена тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:3, и последовательность варибельного домена легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:4, и где указанное антитело специфично связывает рецептор A IL-17 человека.

292. Способ согласно варианту осуществления 291, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

293. Способ согласно варианту осуществления 292, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

294. Способ согласно варианту осуществления 293, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

295. Способ согласно варианту осуществления 293, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

296. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе 280 мг каждые четыре недели, когда вес пациентов составляет меньше или приблизительно равно 110 кг, и в единичной или разделенной дозе 280 мг каждые две недели пациентам с весом более 110 кг, где указанное антитело или его связывающий IL-17RA фрагмент содержит последовательность варибельного домена тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:3, и последовательность варибельного домена легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:4, и где указанное антитело специфично связывает рецептор A IL-17 человека.

297. Способ согласно варианту осуществления 296, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

298. Способ согласно варианту осуществления 297, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

299. Способ согласно варианту осуществления 298, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

300. Способ согласно варианту осуществления 298, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

301. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе 140 мг каждые две недели, когда вес пациентов составляет меньше или приблизительно равно 90 кг, и в единичной или разделенной дозе 210 мг каждые две недели пациентам с весом более 90 кг, где указанное антитело или его связывающий IL-17RA фрагмент содержит последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:1, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2.

302. Способ согласно варианту осуществления 301, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

303. Способ согласно варианту осуществления 302, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

304. Способ согласно варианту осуществления 303, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

305. Способ согласно варианту осуществления 303, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

306. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе 140 мг каждые две недели, когда вес пациентов составляет меньше или приблизительно равно 100 кг, и в единичной или разделенной дозе 210 мг каждые две недели пациентам с весом более 100 кг, где указанное антитело или его связывающий IL-17RA фрагмент содержит последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:1, и последовательность легкой це-

пи, содержащую SEQ ID NO:2.

307. Способ согласно варианту осуществления 306, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

308. Способ согласно варианту осуществления 307, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

309. Способ согласно варианту осуществления 308, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

310. Способ согласно варианту осуществления 308, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

311. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе 140 мг каждые две недели, когда вес пациентов составляет меньше или приблизительно равно 110 кг, и в единичной или разделенной дозе 210 мг каждые две недели пациентам с весом более 110 кг, где указанное антитело или его связывающий IL-17RA фрагмент содержит последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:1, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2.

312. Способ согласно варианту осуществления 431, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

313. Способ согласно варианту осуществления 312, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

314. Способ согласно варианту осуществления 313, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

315. Способ согласно варианту осуществления 313, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

316. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе 140 мг каждые две недели, когда вес пациентов составляет меньше или приблизительно равно 90 кг, и в единичной или разделенной дозе 280 мг каждые две недели пациентам с весом более 90 кг, где указанное антитело или его связывающий IL-17RA фрагмент содержит последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:1, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2.

317. Способ согласно варианту осуществления 316, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

318. Способ согласно варианту осуществления 317, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

319. Способ согласно варианту осуществления 318, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

320. Способ согласно варианту осуществления 318, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

321. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе 140 мг каждые две недели, когда вес пациентов составляет меньше или приблизительно равно 100 кг, и в единичной или разделенной дозе 280 мг каждые две недели пациентам с весом более 100 кг, где указанное антитело или его связывающий IL-17RA фрагмент содержит последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:1, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2.

322. Способ согласно варианту осуществления 321, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

323. Способ согласно варианту осуществления 322, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

324. Способ согласно варианту осуществления 323, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

325. Способ согласно варианту осуществления 323, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

326. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе 140 мг каждые две недели, когда вес пациентов составляет меньше или приблизительно равно 110 кг, и в единичной или разделенной дозе 280 мг каждые две недели пациентам с весом более 110 кг, где указанное антитело или его связывающий IL-17RA фрагмент содержит последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:1, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2.

327. Способ согласно варианту осуществления 326, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

328. Способ согласно варианту осуществления 327, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

329. Способ согласно варианту осуществления 328, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

330. Способ согласно варианту осуществления 328, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

331. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе 280 мг каждые четыре недели, когда вес пациентов составляет меньше или приблизительно равно 90 кг, и в единичной или разделенной дозе 210 мг каждые две недели пациентам с весом более 90 кг, где указанное антитело или его связывающий IL-17RA фрагмент содержит последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:1, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2.

332. Способ согласно варианту осуществления 331, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

333. Способ согласно варианту осуществления 332, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

334. Способ согласно варианту осуществления 333, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

335. Способ согласно варианту осуществления 333, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

336. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе 280 мг каждые четыре недели, когда вес пациентов составляет меньше или приблизительно равно 100 кг, и в единичной или разделенной дозе 210 мг каждые две недели пациентам с весом более 100 кг, где указанное антитело или его связывающий IL-17RA фрагмент содержит последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:1, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2.

337. Способ согласно варианту осуществления 336, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

338. Способ согласно варианту осуществления 337, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

339. Способ согласно варианту осуществления 338, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

340. Способ согласно варианту осуществления 338, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где ука-

занные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

341. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе 280 мг каждые четыре недели, когда вес пациентов составляет меньше или приблизительно равно 110 кг, и в единичной или разделенной дозе 210 мг каждые две недели пациентам с весом более 110 кг, где указанное антитело или его связывающий IL-17RA фрагмент содержит последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:1, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2.

342. Способ согласно варианту осуществления 341, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

343. Способ согласно варианту осуществления 342, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

344. Способ согласно варианту осуществления 343, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

345. Способ согласно варианту осуществления 343, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

346. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе 280 мг каждые четыре недели, когда вес пациентов составляет меньше или приблизительно равно 90 кг, и в единичной или разделенной дозе 280 мг каждые две недели пациентам с весом более 90 кг, где указанное антитело или его связывающий IL-17RA фрагмент содержит последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:1, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2.

347. Способ согласно варианту осуществления 346, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

348. Способ согласно варианту осуществления 347, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

349. Способ согласно варианту осуществления 348, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

350. Способ согласно варианту осуществления 348, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

351. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело в единичной или разделенной дозе 280 мг каждые четыре недели, когда вес пациентов составляет меньше или приблизительно равно 100 кг, и в единичной или разделенной дозе 280 мг каждые две недели пациентам с весом более 100 кг, где указанное антитело или его связывающий IL-17RA фрагмент содержит последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:1, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2.

352. Способ согласно варианту осуществления 351, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

353. Способ согласно варианту осуществления 352, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

354. Способ согласно варианту осуществления 353, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

355. Способ согласно варианту осуществления 353, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

356. Способ лечения псориаза у взрослых и/или ювенильных пациентов, имеющих псориаз, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей выделенное анти-

тело в единичной или разделенной дозе 280 мг каждые четыре недели, когда вес пациентов составляет меньше или приблизительно равно 110 кг, и в единичной или разделенной дозе 280 мг каждые две недели пациентам с весом более 110 кг, где указанное антитело или его связывающий IL-17RA фрагмент содержит последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:1, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2.

357. Способ согласно варианту осуществления 356, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

358. Способ согласно варианту осуществления 357, где бляшковидный псориаз представляет собой бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого.

359. Способ согласно варианту осуществления 358, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии.

360. Способ согласно варианту осуществления 358, где бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого представляет собой хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

361. Фармацевтический состав, содержащий водный раствор буфера на основе глутаминовой кислоты и антитело, содержащее CDR1 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:5, CDR2 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:7, CDR3 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:8, CDR1 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:9, CDR2 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:10, и CDR3 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:11, где указанное антитело или его фрагмент специфично связывает рецептор А IL-17 человека, и где:

а) указанный буфер на основе глутаминовой кислоты содержит глутаминовую кислоту в концентрации $5-30 \text{ мМ} \pm 0,2 \text{ мМ}$;

б) указанный буфер на основе глутаминовой кислоты имеет pH $4,5-5,2 \pm 0,2$;

с) указанный состав дополнительно содержит 2-4% пролин (мас./об.) и 0,005-0,02% (мас./об.) полисорбат 20; и

д) указанное антитело содержится в концентрации от 100 до 150 мг/мл.

362. Фармацевтический состав по п.1, где антитело или его фрагмент содержит последовательность варибельного домена тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:3, и последовательность варибельного домена легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:4.

363. Фармацевтический состав по п.1, где антитело содержит последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:1, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2, или альтернативно последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:12, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2.

364. Фармацевтический состав согласно варианту осуществления 361, где концентрация буфера на основе глутаминовой кислоты или буфера на основе уксусной кислоты составляет $10 \text{ мМ} \pm 0,2 \text{ мМ}$.

365. Фармацевтический состав согласно варианту осуществления 361, где состав имеет pH $4,8 \pm 0,2$.

366. Фармацевтический состав согласно варианту осуществления 361, имеющий изотоническую или практически изотоническую осмолярность от 250 до 400 осм.

367. Фармацевтический состав согласно варианту осуществления 361, имеющий изотоническую или практически изотоническую осмолярность от 275 до 325 осм.

368. Фармацевтический состав согласно варианту осуществления 361, имеющий осмолярность приблизительно 300 осм/л.

369. Фармацевтический состав согласно варианту осуществления 361, содержащий 100-200 мг/мл АМ-14, включенного в состав с 5-15 мМ глутаминовой кислотой, 7-9% (мас./об.) сахарозой, 0,005-0,02% (мас./об.) полисорбатом 20, pH $4,5-5,5 \pm 0,2$.

370. Фармацевтический состав согласно варианту осуществления 361, содержащий приблизительно 140 мг/мл АМ-14, включенного в состав с $10 \pm 0,2 \text{ мМ}$ глутаминовой кислотой, $8 \pm 0,2\%$ (мас./об.) сахарозой, $0,01 \pm 0,002\%$ (мас./об.) полисорбатом 20, pH $4,8 \pm 0,2$.

371. Фармацевтический состав согласно варианту осуществления 361, содержащий 100-200 мг/мл АМ-14, включенного в состав с 5-15 мМ глутаминовой кислотой, 1-3% (мас./об.) глицином, 0,005-0,02% (мас./об.) полисорбатом 20, pH $4,5-5,5 \pm 0,2$.

372. Фармацевтический состав согласно варианту осуществления 361, содержащий приблизительно 140 мг/мл АМ-14, включенного в состав с $10 \pm 0,2 \text{ мМ}$ глутаминовой кислотой, $2 \pm 0,2\%$ (мас./об.) глицином, $0,01 \pm 0,002\%$ (мас./об.) полисорбатом 20, pH $4,8 \pm 0,2$.

373. Фармацевтический состав согласно варианту осуществления 361, содержащий 100-200 мг/мл АМ-14, включенного в состав с 5-15 мМ глутаминовой кислотой, 2-4% (мас./об.) пролином, 0,005-0,02% (мас./об.) полисорбатом 20, pH $4,5-5,5 \pm 0,2$.

374. Фармацевтический состав согласно варианту осуществления 361, содержащий приблизительно 140 мг/мл АМ-14, включенного в состав с $10 \pm 0,2 \text{ мМ}$ глутаминовой кислотой, $3 \pm 0,2\%$ (мас./об.) L-

пролином, $0,01 \pm 0,002\%$ (мас./об.) полисорбатом 20, pH $4,8 \pm 0,2$.

375. Фармацевтический состав согласно варианту осуществления 361, содержащий 100-200 мг/мл АМ-14, включенный в состав с 5-15 мМ уксусной кислотой, 1-3% (мас./об.) глицином, $0,005-0,02\%$ (мас./об.) полисорбатом 20, pH $4,5-5,5 \pm 0,2$.

376. Фармацевтический состав согласно варианту осуществления 361, содержащий приблизительно 140 мг/мл АМ-14, включенного в состав с $10 \pm 0,2$ мМ уксусной кислотой, $2 \pm 0,2\%$ (мас./об.) глицином, $0,01 \pm 0,002\%$ (мас./об.) полисорбатом 20, pH $4,8 \pm 0,2$.

377. Фармацевтический состав согласно варианту осуществления 361, содержащий 100-200 мг/мл АМ-14, включенного в состав с 5-15 мМ уксусной кислотой, 2-4% (мас./об.) пролином, $0,005-0,02\%$ (мас./об.) полисорбатом 20, pH $4,5-5,5 \pm 0,2$.

378. Фармацевтический состав согласно варианту осуществления 361, содержащий приблизительно 140 мг/мл АМ-14, включенного в состав с $10 \pm 0,2$ мМ уксусной кислотой, $3 \pm 0,2\%$ (мас./об.) L-пролином, $0,01 \pm 0,002\%$ (мас./об.) полисорбатом 20, pH $4,8 \pm 0,2$.

379. Фармацевтический состав согласно варианту осуществления 361, содержащий 100-200 мг/мл АМ-14, включенного в состав с 5-15 мМ уксусной кислотой, 7-9% (мас./об.) сахарозой, $0,005-0,02\%$ (мас./об.) полисорбатом 20, pH $4,5-5,5 \pm 0,2$.

380. Фармацевтический состав согласно варианту осуществления 361, содержащий приблизительно 140 мг/мл АМ-14, включенного в состав с $10 \pm 0,2$ мМ уксусной кислотой, $8 \pm 0,2\%$ (мас./об.) сахарозой, $0,01 \pm 0,002\%$ (мас./об.) полисорбатом 20, pH $4,8 \pm 0,2$.

381. Фармацевтический состав согласно варианту осуществления 361, содержащий 100-200 мг/мл АМ-14, включенного в состав с 5-15 мМ уксусной кислотой, 2-4% (мас./об.) глицерином, $0,005-0,02\%$ (мас./об.) полисорбатом 20, pH $4,5-5,5 \pm 0,2$.

382. Фармацевтический состав согласно варианту осуществления 361, содержащий приблизительно 140 мг/мл АМ-14, включенного в состав с $10 \pm 0,2$ мМ уксусной кислотой, $3 \pm 0,2\%$ (мас./об.) глицерином, $0,01 \pm 0,002\%$ (мас./об.) полисорбатом 20, pH $4,8 \pm 0,2$.

383. Фармацевтический состав согласно варианту осуществления 361, содержащий 100-200 мг/мл АМ-14, включенного в состав с 5-15 мМ уксусной кислотой, 3,5-5,5% (мас./об.) сорбитом, $0,005-0,02\%$ (мас./об.) полисорбатом 20, pH $4,5-5,5 \pm 0,2$.

384. Фармацевтический состав согласно любому из вариантов осуществления 361-383, где указанный состав имеет вязкость от 5 до 7 сПз при 25°C .

385. Способ получения фармацевтического состава, включающий комбинирование водного раствора буфера на основе глутаминовой кислоты или буфера на основе уксусной кислоты и выделенного антитела или его связывающего IL-17RA фрагмента, содержащего CDR1 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:5, CDR2 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:7, CDR3 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:8, CDR1 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:9, CDR2 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:10, и CDR3 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:11, где указанное антитело специфично связывает рецептор А IL-17 человека, и где:

а) указанный водный раствор буфера на основе глутаминовой кислоты или буфера на основе уксусной кислоты имеет pH от 4,5 до $5,2 \pm 0,2$;

б) указанный буфер на основе глутаминовой кислоты или буфер на основе уксусной кислоты содержит глутаминовую кислоту или уксусную кислоту в концентрации от 5 до $30 \text{ мМ} \pm 0,2 \text{ мМ}$;

в) указанный состав содержит эксципиент пролин в концентрации от 1 до $20 \pm 0,2\%$ (мас./об.); и

д) указанное антитело содержится в концентрации от 100 до 200 мг/мл.

386. Фармацевтический контейнер, содержащий емкость и водный раствор фармацевтического состава согласно любому из вариантов осуществления 361-384.

387. Фармацевтический контейнер согласно варианту осуществления 386, где емкость представляет собой флакон, бутылку или предварительно заполненный шприц.

388. Набор, содержащий один или несколько фармацевтических контейнеров согласно варианту осуществления 386 и инструкции по их применению.

389. Способ лечения связанного с IL-17 воспаления у пациента-человека, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту единичной или разделенной дозы от 70 до 1000 мг фармацевтического состава согласно любому из вариантов осуществления 361-384.

390. Способ согласно варианту осуществления 389, где единичную или разделенную дозу фармацевтического состава согласно любому из вариантов осуществления 361-384 вводят подкожно, внутривенно, парентерально, внутривожно, внутримышечно, и/или внутривентально.

391. Способ согласно варианту осуществления 389, где единичная или разделенная доза фармацевтического состава согласно любому из вариантов осуществления 361-384 составляет приблизительно от 140 до 800 мг, и ее вводят путем подкожной инъекции, внутривожного введения и/или внутривенно.

392. Фармацевтический состав, содержащий водный раствор буфера на основе глутаминовой кислоты и антитело, содержащее CDR1 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:5, CDR2 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:7, CDR3 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:8, CDR1 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:9, CDR2 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:10, и CDR3 легкой цепи, содержащую

SEQ ID NO:11, где указанное антитело или его фрагмент специфично связывает рецептор А IL-17 человека, и где:

а) указанный буфер на основе глутаминовой кислоты содержит глутаминовую кислоту в концентрации $5-30 \pm 0,2$ мМ;

б) указанный буфер на основе глутаминовой кислоты имеет рН $4,5-5,2 \pm 0,2$;

с) указанный состав дополнительно содержит 2-4% пролин (мас./об.) и 0,005-0,02% (мас./об.) полисорбат 20; и

д) указанное антитело содержится в концентрации от 100 до 150 мг/мл.

393. Фармацевтический состав согласно варианту осуществления 392, где антитело или его фрагмент содержит последовательность переменного домена тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:3, и последовательность переменного домена легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:4.

394. Фармацевтический состав согласно варианту осуществления 392, где антитело содержит последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:1, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2, или альтернативно последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:12, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2.

395. Фармацевтический состав согласно варианту осуществления 392, дополнительно имеющий осмолярность от 275 до 325 осм.

396. Фармацевтический состав согласно варианту осуществления 392, дополнительно имеющий вязкость от 5 до 7 сПз при 25°C.

397. Фармацевтический контейнер, содержащий емкость и фармацевтический состав согласно любому из вариантов осуществления 392-396, где емкость представляет собой флакон, бутылку, предварительно заполненный шприц или предварительно заполненный шприц для самоинъекции.

398. Набор, содержащий один или несколько фармацевтических контейнеров согласно варианту осуществления 398 и инструкции по их применению.

399. Способ лечения псориаза у пациента-человека, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту единичной или разделенной дозы от 70 до 1000 мг антитела, где указанное антитело выбрано из группы, состоящей из:

а) антитело, содержащее CDR1 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:5, CDR2 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:7, CDR3 тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:8, CDR1 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:9, CDR2 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:10, и CDR3 легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:11, где указанное антитело или его фрагмент специфично связывает рецептор А IL-17 человека;

б) антитело, содержащее последовательность переменного домена тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:3, и последовательность переменного домена легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:4, где указанное антитело или его фрагмент специфично связывает рецептор А IL-17 человека; и

с) антитело, содержащее последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:1 и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2, или альтернативно последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:12, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO:2.

400. Способ согласно варианту осуществления 399, где указанному пациенту вводят единичную или разделенную дозу от 70 до 280 мг указанного антитела, вводимую в момент времени "0" (первое введение), через одну неделю после момента времени "0" (первая неделя), а затем вводимую каждые от двух до четырех недель после первой недели введения.

401. Способ согласно варианту осуществления 400, где единичную или разделенную дозу 140 мг указанного антитела вводят в момент времени "0" (первое введение), через одну неделю после момента времени "0" (первая неделя), а затем вводят каждые две недели, когда вес пациентов составляет меньше или приблизительно равно 100 кг, и где единичную или разделенную дозу 280 мг указанного антитела вводят в момент времени "0" (первое введение), через одну неделю после момента времени "0" (первая неделя), и а затем вводят каждые две недели пациентам с весом более 100 кг.

402. Способ согласно любому из вариантов осуществления 399-401, где псориаз выбран из группы, состоящей из:

а) бляшковидный псориаз;

б) бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого;

с) хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого, и указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии; и

д) хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого и где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание, или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

Таблица А. Последовательности АМ-14

Полноразмерная тяжелая цепь АМ-14	SEQ	ID	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYGIS WVRQAPGQGLEWMGWISTYSGNTNYAQKLGQGRVTM TTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARRQLYFDY WGQGLTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQS SGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKV DKTVERKCCVECPPEPPAPPVAGPSVFLFPPKPKDT LMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDNLGKEYK CKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPMLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFC SVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK
	NO:1		

Примеры

Пример 1. Составы АМ-14.

Многочисленные составы получали с использованием лабораторной системы UF/DF (ультрафильтрация/диафильтрация) при комнатной температуре для идентификации эксципиентов и составов, которые единственно пригодны для АМ-14. Буферы для UF/DF получали при более низких значениях pH (3,5, 3,8 или 4,0) с глутаминовой кислотой или уксусной кислотой в качестве буферных веществ и различными эксципиентами, включая сахарозу, L-пролин, глицин, сорбит и другие.

Приготовление образцов из лиофилизированных флаконов для восстановления АМ-14 в более высокой концентрации (180 мг/мл) проводили следующим образом: UF/DF конечного объема очищенного сыпучего (FPB) АМ-14 проводили из состава 70 мг/мл А52Su (10 мМ уксусная кислота, 9% сахароза, pH 5,2) [] до приблизительно 90 мг/мл с 5-кратным увеличением объема при диафильтрации (мл) для а) 10 мМ глутамата, 0,5% сахарозы, pH 4,2, и б) 10 мМ глутамата, 0,5% сахарозы, pH 5,2, соответственно. После UF/DF полученные концентрации для указанных выше двух условий составляли 90,8 мг/мл при pH 5,33 для буфера а), и 89,6 мг/мл при pH 5,63 для буфера б), соответственно. Составы АМ-14 фильтровали через 0,45-микронные фильтры и 1,25 мл помещали в стеклянные флаконы объемом 3 см³. Составы лиофилизировали. Образцы, полученные из буфера а), обозначены как E4.5_ (т.е. 10 мМ глутамат, pH 4,5), и образцы из буфера б) обозначены как E5.5_ (т.е. 10 мМ глутамат, pH 5,5). При комнатной температуре флаконы E4.5 восстанавливали с помощью 0,685 мл одного из разбавителей, приведенных в табл. 1.0), и флаконы E5.5 восстанавливали с помощью 0,596 мл одного из разбавителей, приведенных в табл. 1.0), что представляет собой приблизительно половину от их первоначального объема заполнения, с получением восстановленных составов, имеющих конечную концентрацию глутамата 20 мМ. После растворения лиофилизованного материала образцы были готовы для измерения вязкости.

Вязкость жидких составов белка измеряли с помощью реометра с конусообразной/пластинчатой геометрией (модель RV III+, Brookfield Engineering Labs, Inc., Middleboro, MA).

Температуру образца поддерживали при 25°C в ходе измерения с помощью водяной бани. Скорость лопасти варьировали от 15 до 125 об./мин. с приращением 10 об./мин. Сбор данных проводили с помощью программного обеспечения Rheocalc™, версия 2.7. При каждом условии сдвига проводили 4 считывания данных с интервалом 10 с, и каждый результат представлял собой среднее значение для 4 считанных данных. После установления новых сдвиговых условий первое считывание проводили после времени ожидания 30 с. См. табл. 1.0 и 1.1. Результаты измерения вязкости для составов, приведенных в табл. 1.0, наносили на график в качестве функции сдвигового напряжения, и они представлены на фиг. 1 и 2.

Ссылаясь на табл. 1.1, состав 1, имеющий конечное значение pH 5,11, и состав 2, имеющий конечное значение pH 3,33, продемонстрировали значительно более высокую вязкость, в то время как составы, имеющие pH от 4,55 до 4,93, имели значительно более низкую вязкость, демонстрируя четкий оптимальный диапазон pH в высоко концентрированном составе АМ-14, который обеспечивал более низкую вязкость.

Таблица 1.0. Концентрации АМ-14 при приблизительно 180 мг/мл

Восстановление Буфер/pH	Экципент	Вязкость (сПз)	Конечное значение pH для АМ-14	Прозрачность
10 мМ глутамат, pH 4,5	4% сорбит	19,64	5,24	прозрачный
10 мМ глутамат, pH 4,5	200 мМ PEG200	32,31	5,29	прозрачный
10 мМ глутамат, pH 4,5	2,5 % глицерин (271,5 мМ)	18,29	5,24	прозрачный
10 мМ глутамат, pH 4,5	3% пролин (260 мМ)	19,99	5,28	прозрачный
10 мМ глутамат, pH 4,5	160 мМ глутаминовая кислота	12,50	4,98	прозрачный
10 мМ глутамат, pH 4,5	200 мМ креатинин	11,89	4,6	прозрачный
10 мМ глутамат, pH 4,5	200 мМ L- карнитин	12,85	4,8	прозрачный
10 мМ глутамат, pH 4,5	50 мМ креатинин + 70 мМ NaCl	17,15	5,2	прозрачный
10 мМ глутамат, pH 4,5	50 мМ креатинин + 110 мМ глутаминовая кислота	12,77	4,9	прозрачный
10 мМ глутамат, pH 4,5	80 мМ аргинин + 80 мМ глутаминовая кислота	14,85	5,05	прозрачный
10 мМ глутамат, pH 4,5	130 мМ пролин + 70 мМ NaCl	17,25	5,39	прозрачный
10 мМ глутамат, pH 4,5	160 мМ глицин	15,42	5,12	прозрачный
10 мМ глутамат, pH 4,5	160 мМ бетаин	20,75	5,13	прозрачный
10 мМ глутамат, pH 5,5	4% сорбит	44,20	5,6	прозрачный
10 мМ глутамат, pH 5,5	200 мМ PEG200	39,45	5,6	прозрачный
10 мМ глутамат, pH 5,5	2,5 % глицерин (271,5 мМ)	34,5	5,6	прозрачный
10 мМ глутамат, pH 5,5	3% пролин (260 мМ)	27,3	5,65	прозрачный
10 мМ глутамат, pH 5,5	160 мМ глутаминовая кислота	19,02	5,7	прозрачный
10 мМ глутамат, pH 5,5	160 мМ аргинин-HCl, pH 5,5	15,74	5,7	прозрачный
10 мМ глутамат, pH 5,5	200 мМ креатинин	15,22	5,6	прозрачный
10 мМ глутамат, pH 5,5	200 мМ L- карнитин	18,07	5,6	прозрачный
10 мМ глутамат, pH 5,5	50 мМ креатинин + 70 мМ NaCl	24,62	6,08	прозрачный

10 мМ глутамат, рН 5,5	50 мМ креатинин + 110 мМ глутаминовая кислота	17,97	5,7	прозрачный
10 мМ глутамат, рН 5,5	80 мМ аргинин + 80 мМ глутаминовая кислота	17,42	5,69	прозрачный
10 мМ глутамат, рН 5,5	130 мМ пролин + 70 мМ NaCl	15,88	5,76	мутный

Таблица 1.1. Эффект рН на вязкость для высококонцентрированных составов АМ-14

Состав	Компоненты состава	Экципиент	Буфер	рН буфера	Конечное значение рН	Концент- рация АМ- 14 (мг/мл)	Вязкость (сПз)
1. А48SuТ	уксусная кислота; сахароза, и полисорбат 20	Сахароза	Ацетат	3,8	5,11	148,95	12,61
2. Е44GT	Глутаминовая кислота, глицин, и полисорбат 20	Глицин	L-глутаминовая кислота	3,2	3,33	148	19,60
3. А48GT	уксусная кислота, глицин, и полисорбат 20	Глицин	Ацетат	3,8	4,64	150,3	7,64
4. Е40/48GT	глутаминовая кислота, глицин, полисорбат 20	Глицин	L-глутаминовая кислота	4	4,72	153,84	6,95
5. Е52GT	глутаминовая кислота, глицин, полисорбат 20	Глицин	L-глутаминовая кислота	4,2	4,85	147,99	6,51
6. Е48PT	глутаминовая кислота, пролин, и полисорбат 20	Пролин	L-глутаминовая кислота	3,8	4,55	147,3	5,99
7. Е52PT	глутаминовая кислота, пролин, и полисорбат 20	Пролин	L-глутаминовая кислота	4,2	4,93	147,88	6,69
8. Е48ST	глутаминовая кислота, сорбит, и полисорбат 20	Сорбит	L-глутаминовая кислота	3,8	4,79	148,7	7,55
9. Е44SuТ	глутаминовая кислота, сахароза, и полисорбат 20	Сахароза	L-глутаминовая кислота	3,2	4,66	148,55	7,61
10. Е48SuТ	глутаминовая кислота, сахароза, и полисорбат 20	Сахароза	L-глутаминовая кислота	3,8	4,85	147,36	8,42
11. А48PT	уксусная кислота, пролин, и полисорбат 20	Пролин	Ацетат		4,8	153,57	6,89

Отдельное исследование проводили для изучения взаимосвязи между вязкостью и различными концентрациями АМ-14 в составе А52S (10 мМ ацетат натрия, рН 5,2, 5% сорбит). В табл. 1.3 показано, что АМ-14 включали в состав в концентрациях в диапазоне от приблизительно 48 мг/мл до приблизительно 163 мг/мл. Эффект на вязкость представлен на фиг. 3.

Таблица 1.3. Вязкость АМ-14 в различных концентрациях (см. фиг. 3)

Концентрация АМ-14 А52S (мг/мл)	Плотность	мПа*с
47,725	1,027807	1,5842
72,086	1,034805	2,2012
91,429	1,042012	3,4675
127,04	1,052502	9,3879
130,37	1,054458	12,1759
163,22	1,061677	27,9541

Отдельно проводили исследование эффекта рН на высококонцентрированный состав АМ-14. Концентрации АМ-14 составляли приблизительно 200 мг/мл. Образцы получали сходным образом с использованием процесса лиофилизации. Исходный материал представлял собой 70 мг/мл АМ-14 в буфере из 10 мМ глутамата, рН 4,8, и 1% сахарозы. 1,5 мл исходного материала помещали во флаконы объемом 3 см³, а затем лиофилизировали. Каждый флакон содержал приблизительно 100 мг АМ-14. Получали серию растворов 30 мМ глутамата и 30 мМ гистидина при рН 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0 и 6,5. 0,5 мл этих буферов добавляли во флаконы после лиофилизации для получения материала для измерения вязкости, который соответствовал приблизительно 200 мг/мл, с различными величинами рН. Определяли эффект рН на вязкость АМ-14, и он показан на фиг. 4, на которой представлена подгруппа этих данных. Эти данные демонстрируют, что вязкость, измеренная при 25°C в случае более высокого значения рН, такого как рН выше 5,7 (вязкость составляет >40 сПз) является значительно более высокой, чем наблюдали в случае составов с более низким рН (вязкость превышает или равна 20 сПз).

Исследования стабильности для АМ-14 проводили с использованием либо стеклянного флакона объемом 3 см³, либо 1-мл предварительно заполненного стеклянного шприца. Образцы хранили при 4, 25, 29, 37, 40 и 45 градусах С. Для мониторинга стабильности составов АМ-14 использовали стандартные указывающие на стабильность анализы, включая SE-ВЭЖХ, СЕХ-ВЭЖХ, НІАС (частицы, невидимые невооруженным глазом) и визуальное исследование.

Таблица 1.4. Стабильность при 4°C (анализ SE-ВЭЖХ) в предварительно заполненном шприце

	Образец	0 момент времени	1 месяц	3 месяца	Снижение SEC %MP
1	A48SuT	99,65	99,66	99,63	0,02
2	E44GT	45,63	40,96	41,65	3,98
3	A48GT	99,7	99,67	99,67	0,03
4	E4048GT	99,76	99,72	99,68	0,08
5	E52GT	99,7	99,7	99,68	0,02
6	E48PT	99,75	99,73	99,7	0,05
7	E52PT	99,71	99,71	99,7	0,01
8	E48ST	99,67	99,69	99,46	0,21
9	E44SuT	99,73	99,69	99,72	0,01
10	E48SuT	99,57	99,61	99,62	-0,05

Таблица 1.5. Стабильность при 25°C в предварительно заполненном шприце

	Образец	0	1m	3m	Снижение SE %MP
1	A48SuT	99,65	99,44	99,23	0,42
2	E44GT	45,63	2,6	1,76	43,87
3	A48GT	99,7	99,5	99,09	0,61
4	E4048GT	99,76	99,53	99,13	0,63
5	E52GT	99,7	99,58	99,23	0,47
6	E48PT	99,75	99,64	99,42	0,33
7	E52PT	99,71	99,63	99,45	0,26
8	E48ST	99,67	99,56	99,33	0,34
9	E44SuT	99,73	99,56	99,33	0,4
10	E48SuT	99,57	99,44	99,15	0,42

Таблица 1.6. Стабильность при замораживании-размораживании при исследовании в уменьшенном масштабе (масштаб 1 л) с морозильной камерой с контролируемой скоростью

Состав	Экци-пент	Буфер	Исход-ное значе-ние pH	Конеч-ное значе-ние pH	Концент-рация белка	Вязкость (25C)	T=0	После 2 замораживаний-размораживаний
110 мг/мл AM-14, включенного в состав с 10 mM глутаматом, 8,5% сахарозой и 0,01% полисорбатом 20	Сахароза	L-глутаминовая кислота	3,8	4,8	110	3,56	99,77	99,79
150 мг/мл AM-14, включенного в состав с 10 mM глутаматом, 8,0% сахарозой и 0,01% полисорбатом 20	Сахароза	L-глутаминовая кислота	3,8	4,8	140	6,7	99,73	99,71
150 мг/мл AM-14, включенного в состав с 10 mM глутаматом, 3% пролином и 0,01% полисорбатом 20	Пролин	L-глутаминовая кислота	4	4,8	140	4,74	99,73	99,7

Исходя из этих данных, варианты осуществления составов AM-14 включают: 100-150 мг/мл AM-14, включенного в состав с 5-15 mM глутаминовой кислотой, 7-9% (мас./об.) сахарозой, 0,003-0,02% (мас./об.) полисорбатом 20, pH 4,5-5,5±0,2; как например, 140 мг/мл AM-14, включенного в состав с 10 mM глутаминовой кислотой, 8% (мас./об.) сахарозой, 0,01% (мас./об.) полисорбатом 20, pH 4,8±0,2; 100-150 мг/мл AM-14, включенного в состав с 5-15 mM глутаминовой кислотой, 1-3% (мас./об.) глицином, 0,003-0,02% (мас./об.) полисорбатом 20, pH 4,5-5,5±0,2, как например, 140 мг/мл AM-14, включенного в состав с 10 mM глутаминовой кислотой, 2% (мас./об.) глицином, 0,01% (мас./об.) полисорбатом 20, pH 4,8±0,2; 100-150 мг/мл AM-14, включенного в состав с 5-15 mM глутаминовой кислотой, 2-4% (мас./об.) пролином, 0,003-0,02% (мас./об.) полисорбатом 20, pH 4,5-5,5±0,2, как например, приблизительно 140 мг/мл AM-14, включенного в состав с 10 mM глутаминовой кислотой, 3% (мас./об.) L-пролином, 0,01% (мас./об.) полисорбатом 20, pH 4,8±0,2, и 140 мг/мл AM-14, включенного в состав с 10 mM глутаминовой кислотой, 3% (мас./об.) L-пролином, 0,01% (мас./об.) полисорбатом 20, pH 4,8 ± 0,2; 100-150 мг/мл AM-14, включенного в состав с 5-15 mM уксусной кислотой, 1-3% (мас./об.) глицином, 0,003-0,02% (мас./об.) полисорбатом 20, pH 4,5-5,5±0,2, как например, 140 мг/мл AM-14, включенного в состав с 10 mM уксусной кислотой, 2% (мас./об.) глицином, 0,01% (мас./об.) полисорбатом 20, pH 4,8±0,2; 100-150 мг/мл AM-14, включенного в состав с 5-15 mM уксусной кислотой, 2-4% (мас./об.) пролином, 0,003-0,02% (мас./об.) полисорбатом 20, pH 4,5-5,5±0,2, как например, 140 мг/мл AM-14, включенного в состав с 10 mM уксус-

ной кислотой, 3% (мас./об.) L-пролином, 0,01% (мас./об.) полисорбатом 20, pH 4,8±0,2; 100-150 мг/мл АМ-14, включенного в состав с 5-15 мМ уксусной кислотой, 7-9% (мас./об.) сахарозой, 0,003-0,02% (мас./об.) полисорбатом 20, pH 4,5-5,5±0,2, как например, 140 мг/мл АМ-14, включенного в состав с 10 мМ уксусной кислотой, 8% (мас./об.) сахарозой, 0,01% (мас./об.) полисорбатом 20, pH 4,8±0,2; 100-150 мг/мл АМ-14, включенного в состав с 5-15 мМ уксусной кислотой, 2-4% (мас./об.) глицерином, 0,003-0,02% (мас./об.) полисорбатом 20, pH 4,5-5,5±0,2, как например, 140 мг/мл АМ-14, включенного в состав с 10 мМ уксусной кислотой, 3% (мас./об.) глицерином, 0,01% (мас./об.) полисорбатом 20, pH 4,8±0,2; 100-150 мг/мл АМ-14, включенного в состав с 5-15 мМ уксусной кислотой, 3,5-5,5% (мас./об.) сорбитом, 0,003-0,02% (мас./об.) полисорбатом 20, pH 4,5-5,5±0,2, как например, 140 мг/мл АМ-14, включенного в состав с 10 мМ уксусной кислотой, 4,5% (мас./об.) сорбитолом, 0,01% (мас./об.) полисорбатом 20, pH 4,8±0,2; 100-150 мг/мл АМ-14, включенного в состав с 5-15 мМ глутаминовой кислотой, 7-9% (мас./об.) сахарозой, 0,003-0,02% (мас./об.) полисорбатом 20, pH 4,5-5,5±0,2, 4-10 сПз при 25°C, как например, 140 мг/мл АМ-14, включенного в состав с 10 мМ глутаминовой кислотой, 8% (мас./об.) сахарозой, 0,01% (мас./об.) полисорбатом 20, pH 4,8±0,2, 5-7 сПз при 25°C; 100-150 мг/мл АМ-14, включенного в состав с 5-15 мМ глутаминовой кислотой, 1-3% (мас./об.) глицином, 0,003-0,02% (мас./об.) полисорбатом 20, pH 4,5-5,5±0,2, 4-10 сПз при 25°C, как например, 140 мг/мл АМ-14, включенного в состав с 10 мМ глутаминовой кислотой, 2% (мас./об.) глицином, 0,01% (мас./об.) полисорбатом 20, pH 4,8±0,2, 5-7 сПз при 25°C; 100-150 мг/мл АМ-14, включенного в состав с 5-15 мМ глутаминовой кислотой, 2-4% (мас./об.) пролином, 0,003-0,02% (мас./об.) полисорбатом 20, pH 4,5-5,5±0,2, 4-10 сПз при 25°C, как например, 140 мг/мл АМ-14, включенного в состав с 10 мМ глутаминовой кислотой, 3% (мас./об.) L-пролином, 0,01% (мас./об.) полисорбатом 20, pH 4,8±0,2, 5-7 сПз при 25°C; 100-150 мг/мл АМ-14, включенного в состав с 5-15 мМ уксусной кислотой, 1-3% (мас./об.) глицином, 0,003-0,02% (мас./об.) полисорбатом 20, pH 4,5-5,5±0,2, 4-10 сПз при 25°C, как например, 140 мг/мл АМ-14, включенного в состав с 10 мМ уксусной кислотой, 2% (мас./об.) глицином, 0,01% (мас./об.) полисорбатом 20, pH 4,8±0,2, 5-7 сПз при 25°C; 100-150 мг/мл АМ-14, включенного в состав с 5-15 мМ уксусной кислотой, 2-4% (мас./об.) пролином, 0,003-0,02% (мас./об.) полисорбатом 20, pH 4,5-5,5±0,2, 4-10 сПз при 25°C, как например, 140 мг/мл АМ-14, включенного в состав с 10 мМ уксусной кислотой, 8% (мас./об.) сахарозой, 0,01% (мас./об.) полисорбатом 20, pH 4,8±0,2, 5-7 сПз при 25°C; 100-150 мг/мл АМ-14, включенного в состав с 5-15 мМ уксусной кислотой, 2-4% (мас./об.) глицерином, 0,003-0,02% (мас./об.) полисорбатом 20, pH 4,5-5,5 ± 0,2, 4-10 сПз при 25°C, как например, 140 мг/мл АМ-14, включенного в состав с 10 мМ уксусной кислотой, 3% (мас./об.) глицерином, 0,01% (мас./об.) полисорбатом 20, pH 4,8±0,2, 5-7 сПз при 25°C; 100-150 мг/мл АМ-14, включенного в состав с 5-15 мМ уксусной кислотой, 3,5-5,5% (мас./об.) сорбитом, 0,003-0,02% (мас./об.) полисорбатом 20, pH 4,5-5,5±0,2, 4-10 сПз при 25°C, как например, 140 мг/мл АМ-14, включенного в состав с 10 мМ уксусной кислотой, 4,5% (мас./об.) сорбитолом, 0,01% (мас./об.) полисорбатом 20, pH 4,8±0,2, 5-7 сПз при 25°C.

Пример 2. Дозировки и режимы лечения для лечения воспалительных заболеваний у человека моноклональными антителами против рецептора "А" IL-17.

Доклинические исследования фармакокинетики и метаболизма лекарственного средства.

Фармакокинетические исследования включали исследования токсикологии в течение одного месяца и трех месяцев. АМ-14 количественно определяли в сыворотке яванского макака с использованием проверенного твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). В кратком изложении, лунки микропланшетов покрывали моноклональным антителом мыши против АМ-14. Стандарты и образцы контроля качества получали добавлением АМ-14 в 100% объединенную сыворотку яванского макака. АМ-14 в стандартах, образцах контроля качества и исследуемых образцах улавливали с помощью иммобилизованного моноклонального антитела мыши против АМ-14, а затем добавляли второе моноклональное антитело мыши против АМ-14, конъюгированное с пероксидазой хрена (HRP), для связывания с уловленным АМ-14. Раствор субстрата тетраметилбензидина (ТМВ) реагировал с пероксидом, и в присутствии HRP генерировал колориметрический сигнал, который был пропорционален количеству АМ-14, связанного улавливающим антителом. Оптическую плотность измеряли при 450 нм минус 650 нм. Данные упрощали с использованием модели логистической (автоматическая оценка) регрессии с весовым коэффициентом $1/Y^2$. Номинальный динамический диапазон в анализе для 3 исследований составлял от 50 до 2500 нг/мл.

Фармакокинетическое исследование с однократной дозой.

Фармакокинетику изучали в фармакокинетическом исследовании АМ-14 с однократной дозой, вводимой самцам яванских макаков в соответствии с целью в/в (внутривенного) или п/к (подкожного) введения. 15 самцов яванского макака случайным образом распределяли на 5 групп (n=3 на группу) и им вводили в/в дозу 0,5 или 50 мг/кг АМ-14 или п/к дозу 0,5, 5 или 50 мг/кг АМ-14.

Было показано, что концентрация АМ-14 в сыворотке увеличивается при увеличении дозирования.

После однократного в/в болюса наблюдали 339-кратное увеличение AUC_{0-inf} для 100-кратного увеличения дозы. После п/к доз в диапазоне от 0,5 до 5 мг/кг, экспозиция АМ-14 (как AUC_{0-inf} , так и C_{max}) возрастала более чем пропорционально увеличению дозы. Однако после п/к доз в диапазоне от 5 до 50 мг/кг экспозиция возрастала приблизительно пропорционально увеличению дозы (табл. 2.1).

Поскольку фармакокинетический профиль АМ-14 был нелинейным, было необходимо далее анализировать данные с использованием компартментального подхода, и, таким образом, данные приводили в соответствие с 2-компаратментальной моделью с выведением по Михаэлесу-Ментен и дополнительным компонентом выведения первого порядка.

Проведенный компартментальный анализ (табл. 2.2) оценил компонент клиренса первого порядка при выведении как 1,78 мл/ч, максимальную скорость выведения (V_{max}) как 34,4 мкг/ч, и K_m как 0,984 мкг/мл. Когда дозы АМ-14 приводили к концентрациям в сыворотке ниже 0,1 мкг/мл (величина K_m , умноженная приблизительно на 0,1), насыщаемый путь выведения был полностью свободным, и кинетику можно было считать линейной. Аналогично, когда доза АМ-14 приводила к концентрациям в сыворотке более 10 мкг/мл (приблизительно 10-кратная величина K_m) на протяжении по меньшей мере от 3 до 4 периодов времени полужизни, насыщаемый компонент выведения был незначительным, и кинетику также можно было считать линейной. Однако, когда доза АМ-14 приводила к сывороточным концентрациям от 0,1 до 10 мкг/мл, нелинейный компонент становился значимым и кинетика выведения варьировала, в зависимости от дозы и частоты дозирования; это преобразовывалось в различные эффективные величины времени полужизни.

АМ-14 проявлял нелинейную фармакокинетику после однократного в/в или п/к введения дозы у яванских макаков, что согласовывалось с обусловленным мишенью вытеснением, и это было наиболее выраженным после п/к введения вплоть до 5 мг/кг. После единичной или многократных п/к доз в диапазоне от 5 до 350 мг/кг, экспозиция возрастала приблизительно пропорционально дозе. Наблюдали отсутствие выраженных отличий в экспозиции АМ-14 между полами и умеренное накопление после многократного дозирования раз в неделю у яванских макаков в течение 1 или 3 месяцев.

Таблица 2.1. Среднее значение (SD) для некомпартментальной оценки фармакокинетических параметров после подкожного введения единичной дозы АМ-14 яванским макакам

Доза (мг/кг)	t_{max} (ч)	C_0 или C_{max} (мкг/мл)	AUC_{0-t} (ч•мкг/мл)	AUC_{0-inf} (ч•мкг/мл)	CL или CL/F (мл/ч)	V_z или V_z/F (мл)	MRT _{0-inf} (ч)
(n=3 на группу)							
0,5 в/в	--	9,79 (0,964)	160 (44,2)	168 (46)	8,33 (2,64)	142 (14,0)	18 (3,5)
0,5 п/к	27	1,28 (0,808)	69,7 (43,4)	74,2 (41)	22,2 (11,2)	681 (522)	45 (9,5)
5 п/к	72	20,7 (4,82)	3110 (1160)	3120 (1160)	4,70 (1,61)	98,7 (6,99)	110 (8,1)
50 в/в	--	673 (66,5)	56600 (18100)	57000 (18600)	2,33 (0,592)	75,2 (23,6)	140 (47)
50 п/к	72	166 (33,4)	33700 (10400)	33700 (10400)	3,98 (1,18)	72,2 (9,15)	150 (28)

Параметры представлены в качестве среднего значения (стандартное отклонение [SD]) до 3 значащих цифр, за исключением t_{max} и MRT_{0-inf};

t_{max} = время C_{max} после подкожного (п/к) введения;

C_{max} = максимальная наблюдаемая концентрация в сыворотке;

C_0 = оцененная исходная концентрация после внутривенного (в/в) болюсного введения;

AUC_{0-t} = площадь под кривой концентрация-время от момента времени 0 до последней поддающейся количественному определению концентрации;

AUC_{0-inf} = AUC от момента времени 0 до бесконечности; CL или CL/F = клиренс, вычисленный как доза/ $AUC_{(0-inf)}$, V_z или V_z/F = кажущийся объем распределения, исходя из терминальной фазы;

MRT_{0-inf} = среднее время нахождения от момента времени 0 до бесконечности.

Таблица 2.2. Компарментальная оценка фармакокинетических параметров после подкожного введения однократной дозы АМ-14 яванским макакам

Параметр	Описание	Величина (SE%)
θ_1	$F_{п/к}$ биодоступность после п/к введения	0,977(7,2)
θ_2 (ч ⁻¹)	$K_{ап/к}$, константа скорости всасывания для п/к введения	0,0267 (9,3)
θ_3 (ч ⁻¹)	K_{12} , константа скорости распределения от центра к периферии	0,0399 (20,6)
θ_4 (ч ⁻¹)	K_{21} , константа скорости распределения от периферии к центру	0,0889 (18,5)
θ_5 (мл/ч)	CL, клиренс первого порядка	1,78 (15,8)
θ_6 (мкг/мл)	K_m , максимальная скорость выведения	0,984 (23,6)
θ_7 (мкг/ч)	V_m , константа Михаэлиса-Ментен	34,4 (10,1)
θ_8 (мл)	V , объем распределения	224 (15,1)
σ^2_1	дисперсия пропорциональной ошибки	0,25 ² (13,4)
σ^2_2	дисперсия аддитивной ошибки	99,1 ² (27,5)

п/к = подкожное введение; SE = стандартная ошибка.

Клинические эффекты АМ-14 у человека.

АМ-14 оценивали в двух клинических испытаниях фазы 1. Испытание по 1 представляло собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с возрастающей однократной дозой для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики АМ-14 у здоровых индивидуумов и индивидуумов с псориазом от умеренного до тяжелого. Вводили однократную дозу АМ-14, составляющую 7, 21, 70, 140, 210, 350 или 420 мг п/к или 21, 210 или 700 мг в/в, как показано в табл. 2.3. Это исследование представляло собой исследование из 2 частей у здоровых индивидуумов (часть А) и индивидуумов с псориазом от умеренного до тяжелого (часть В). Здоровых индивидуумов распределяли в 1 из 8 групп последовательного дозирования и случайным образом распределяли (3:1) в каждой группе на получение однократной п/к или в/в дозы АМ-14 или плацебо (табл. 2.3). Индивидуумов с псориазом от умеренного до тяжелого распределяли в 1 из 3 групп дозирования и случайным образом распределяли в каждой группе на получение однократной в/в или п/к дозы АМ-14 или плацебо.

АМ-14 включали в состав с 10 мМ ацетатом натрия, 9% (мас./об.) сахарозой и 0,004% полисорбатом 20, рН 5,2 в конечной концентрации 70 мг/мл.

Таблица 2.3. Последовательность повышения дозы для исследования No. 1 (здоровые индивидуумы и индивидуумы с псориазом от умеренного до тяжелого)

Часть	Группа	Доза/Путь	№. на АМ-14	№. на плацебо	Описание индивидуумов
А	1	7 мг п/к	6	2	Здоровый доброволец
А	2	21 мг п/к	6	2	Здоровый доброволец
А	3	21 мг в/в	3	1	Здоровый доброволец
А	4	70 мг п/к	6	2	Здоровый доброволец
А	5	210 мг п/к	6	2	Здоровый доброволец
А	6	210 мг в/в	4 ^a	1	Здоровый доброволец
А	7	420 мг п/к	6	2	Здоровый доброволец
А	8	700 мг в/в	6	2	Здоровый доброволец
В	9	700 мг в/в	8	2	Псориаз от умеренного до тяжелого
В	10	140 мг п/к	4	1	Псориаз от умеренного до тяжелого
В	11	350 мг п/к	8	2	Псориаз от умеренного до тяжелого

в/в = внутривенное введение; п/к = подкожное введение.

^a В протоколе указаны 3 индивидуума с АМ-14 для этой группы; однако было включено 4 индивидуума с АМ-14.

Исследование No. 2 представляет собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы 1b с возрастающей многократной дозой для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики, фармакодинамики и эффективности АМ-14 у индивидуумов с ревматоидным артритом. Приблизительно 110 индивидуумам вводили многократные п/к и в/в дозы АМ-14 или соответствующие дозы плацебо (табл. 2.4). Индивидуумов случайным образом распределяли 3:1 в группы 1-3 и 5 и 6.

Таблица 2.4. Группы и схемы дозирования для исследования No. 2 (ревматоидный артрит)

Группа №	Часть	Доза и путь	№ индивидуумов с активным веществом	№ индивидуумов с плацебо	Общее № индивидуумов
1	А	50 мг п/к q2wks	6	2	8
2	А	140 мг п/к q2wks	6	2	8
3	А	210 мг п/к q2wks	6	2	8
4	В	Доза, использованная в части А	35	35	70
5	А	420 мг в/в на 1 и 29 сутки	6	2	8
6	А	700 мг в/в на 1 и 29 сутки	6	2	8
Всего			65	45	110

Фармакодинамика АМ-14 у человека.

В клинические испытания было включено два анализа для измерения фармакодинамических ответов на АМ-14. Анализ занятости рецепторов позволял оценку охвата мишени, и для оценки функциональной блокады IL-17R использовали анализ стимуляции в цельной крови *ex vivo*.

Анализ занятости рецепторов (RO).

Однократная доза у здоровых индивидуумов и индивидуумов с псориазом.

Был разработан полуколичественный проточно-цитометрический анализ для измерения экспрессии рецептора IL-17 у индивидуумов, позволяющий оценить биохимический охват АМ-14 лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов, где каждый тип клеток легко идентифицируется стандартными проточно-цитометрическими методиками ограничения, известными в данной области. Образцы крови от индивидуумов собирали на сутки -1, 1 (перед введением дозы), 3, 5, 8 или 15, 29, 43, 64 и 85. Вычисление RO проводили с использованием охвата IL-17R посредством АМ-14 (с конкурентным меченым антителом) в комбинации с общей экспрессией IL-17R (с использованием неконкурентного антитела против IL-17R). Результаты средней процентной RO у здоровых добровольцев, которым вводили дозы АМ-14 от 21 до 700 мг, обобщенно представлены на фиг. 5 и фиг. 6, соответственно. Средние значения для занятости посредством АМ-14 рецептора IL-17 на гранулоцитах здоровых добровольцев представлены. Эти данные демонстрируют биохимический охват рецептора IL-17 на гранулоцитах цельной крови в различные моменты времени до введения дозы (0) или после введения дозы АМ-14, вводимого либо подкожным (--), либо внутривенным (---) путем. Занятость рецептора вычисляли из нормализованного к исходному уровню отношения АМ-14-РЕ (конкурентное mAb против IL17R) к М204-РЕ (неконкурентное mAb против IL-17R), умноженного на 100%. Техническая вариабельность в анализе при низких уровнях занятости может привести к величинам ниже нуля, которые произвольно помещали на ось x. Они включают данные для группы 21 мг в/в (сутки 1, 8, 29 и 43) и групп 210 мг в/в и п/к (сутки 64).

Результаты средней процентной RO у пациентов с псориазом, которым вводили дозы АМ-14 21-700 мг, обобщенно представлены на фиг. 6. Представлены средние значения для занятости АМ-14 рецептора IL-17 на гранулоцитах пациентов с псориазом. Эти данные демонстрируют биохимический охват рецептора IL-17 на гранулоцитах цельной крови в различные моменты времени перед введением дозы (0) или после введения дозы. Занятость рецепторов вычисляли из нормализованного к исходному уровню отношения АМ-14-РЕ (конкурентное mAb против IL17R) к М204-РЕ (неконкурентное mAb против IL-17R), умноженного на 100%. Техническая вариабельность в анализе при низких уровнях занятости может привести к величинам ниже нуля, которые произвольно помещали на ось x. Они включают 2 результата из п/к группы 140 мг и 2 результата из п/к группы 350 мг.

Максимальный охват наблюдали в первый момент взятия образца у всех индивидуумов при всех уровнях дозировки. Неполную RO наблюдали на 3 и 5 сутки при уровнях доз 7 и 21 мг п/к. Более чем 90% средней RO достигали для уровня дозы 21 мг в/в и во всех группах, в которых вводили 70 мг АМ-14 и более. Более длительная RO выявлялась при повышении уровней доз АМ-14. Более чем 90% RO IL-17R наблюдали 5-29 суток после введения у индивидуумов, которым вводили 420 или 700 мг АМ-14 в однократной дозе. Эти данные демонстрируют, что здоровые добровольцы и пациенты с псориазом имели сходные профили RO при введении эквивалентных доз АМ-14. Не было заметных изменений в проценте моноцитов, гранулоцитов, лимфоцитов или подгрупп лимфоцитов, включая Т-клетки, В-клетки и природные киллерные клетки.

Множественные дозы у индивидуумов с РА.

Образцы крови от индивидуумов собирали на сутки -1, 1 (до введения дозы), 3, 15, 43 и 85 и анализировали с использованием полуколичественного проточного цитометрического анализа. Результаты среднего процентного RO у пациентов с ревматоидным артритом (РА), которым вводили возрастающие дозы АМ-14, обобщенно представлены на фиг. 7. Следует отметить, что не было отличий между индивидуумами с РА и здоровыми добровольцами в уровнях экспрессии IL-17R или связывании АМ-14 с лейкоцитами, исходя из сравнительных исследований *in vitro* в этих популяциях. На фиг. 7 представлена средняя занятость рецептора IL-17 на гранулоцитах у пациентов с РА до введения дозы (0) или после введения дозы АМ-14. Занятость рецепторов вычисляли из нормализованного к исходному уровню отношения АМ-14-РЕ (конкурентное mAb против IL17R) к М204-РЕ (неконкурентное mAb против IL-17R). Техническая вариабельность в анализе при низких уровнях занятости может привести к величинам ниже нуля, которые произвольно помещали на ось x. Они включают сутки -1 в группах 50 и 140 мг и сутки 1 в группе 210 мг.

Максимальную RO гранулоцитов посредством АМ-14 наблюдали на 3 сутки после обработки для всех уровней дозы. Пациенты, включенные в группу 1 (50 мг), проявляли 95% RO на 3 сутки и неполную RO (32%-39%), когда лекарственное средство достигало минимальных уровней на 15, 43 и 85 сутки. Все пациенты в группе 2 (140 мг) проявляли более чем 95% RO на 3 сутки, и более чем 80% RO на 15 сутки. На 43 сутки RO составляла более чем 90% у всех пациентов, указывая на некоторую степень накопления АМ-14. Занятость рецепторов оставалась выше 90% у 5 из 6 пациентов на 85 сутки, и все пациенты проявляли более чем 80% RO. Данные до 15 суток для группы 3 (210 мг) показали, что пациенты проявляли более чем 95% RO на 3 сутки. Не было явных изменений в проценте моноцитов, гранулоцитов, лимфо-

цитов или подгрупп лимфоцитов, включая Т-клетки, В-клетки и естественные киллерные клетки в любой из групп пациентов с РА, которым вводили АМ-14.

Анализ стимуляции в цельной крови.

Оценка биологических эффектов АМ-14 с использованием анализа стимуляции в цельной крови *ex vivo*.

Чтобы продемонстрировать функциональный биологический эффект АМ-14 на передачу сигнала IL-17R, был разработан фармакодинамический анализ с использованием цельной крови человека и включен в исследование по 1. В этом анализе цельную кровь человека собирали до и после введения дозы АМ-14, а затем стимулировали TNF и проводили титрование дозы IL-17 в течение 4 ч. Затем клетки лизировали, а затем лизат анализировали в отношении отвечающих на IL-17 генов, включая IL-6, с использованием анализа амплификации сигнала разветвленной ДНК (вДНК). В присутствии АМ-14 индукция мРНК IL-6 полностью ингибировалась с наблюдаемым увеличением EC50 для зависимого от IL-17 увеличения экспрессии. Эти данные могут быть выражены количественно в качестве сдвига ответа EC50 на IL-17 относительно исходного уровня до введения дозы для каждого пациента.

Кривые EC50 для стимуляции посредством IL-17 мРНК IL-6 (при измерении с помощью анализа вДНК) после однократного введения дозы АМ-14 были значительно сдвинуты по сравнению с уровнем до введения дозы. Некоторый уровень функциональной блокады передачи сигнала был отмечен у всех здоровых индивидуумов, которым вводили АМ-14, из группы 4 (70 мг п/к) на 5 сутки, и у всех здоровых индивидуумов, которым вводили АМ-14, в группах с 5 (210 мг п/к) по 8 (700 мг в/в) на 15 сутки. В группе 9 (700 мг в/в), все 4 протестированных индивидуума с псориазом, которым вводили АМ-14, продемонстрировали функциональную блокаду на 29 сутки и 3 из 4 индивидуумов продемонстрировали блокаду на 43 сутки. Средний сдвиг \log_{10} EC50 для каждой группы в протестированные моменты времени представлен в таблице 2.5.

Таблица 2.5. АМ-14 приводит к функциональной блокаде передачи сигнала IL-17 в анализе *ex vivo*

Группа	Доза	30 мин ^a	Сутки 5 ^a	Сутки 8 ^a	Сутки 15 ^a	Сутки 29 ^a	Сутки 43 ^a	Сутки 64 ^a
1	7 мг п/к		-0,04	-0,27			-0,24	
2	21 мг п/к		0,22	0,22			0,35	
3	21 мг в/в	2,08		0,4			0,19	
4	70 мг п/к		1,32	0,91			-0,04	
5	210 мг п/к		2,35		1,22			-0,13
6	210 мг в/в	2,49			2,09			-0,24
7	420 мг п/к		2,1		2,12			0,15
8	700 мг в/в	1,72			1,74			-0,99
9	700 мг в/в					1,95	1,46	
10	140 мг п/к					0,45	0,27	
11	350 мг п/к					2,02	0,45	
	Плацебо ^b	0,03	-0,08	0,19	0	0,04	0,27	0,05

^a Сдвиг \log_{10} EC50 вычисляли для образца после введения дозы минус средний \log_{10} EC50 для 2 образцов до введения дозы на индивидуума. Средний сдвиг \log_{10} EC50 представлен для от 3 до 6 исследованных индивидуумов в каждой группе.

^b Средняя величина для образцов плацебо во всех группах, взятых в этот один и тот же момент времени после введения дозы.

Конкурентная модель антагонизма для данных стимуляции в цельной крови.

Предварительные фармакокинетические/фармакодинамические анализы с использованием конкурентной антагонистической модели позволили смоделировать эффекты АМ-14 на функцию IL-17R, исходя из анализа стимуляции в цельной крови (WBS) *ex vivo*. Константа диссоциации (K_i) была оценена как 51 нг/мл, и было оценено, что уровни IC₅₀ и IC₉₀ АМ-14 для ингибирования IL-17R находятся в диапазонах приблизительно 130-540 и приблизительно 2860-15600 нг/мл, соответственно, когда IL-17 концентрация предположительно находилась в диапазоне 0,5-50 нг/мл.

Фармакокинетика АМ-14 у человека.

Фармакокинетика в сыворотке для однократной дозы у здоровых индивидуумов и индивидуумов с псориазом.

Данные фармакокинетики для однократной в/в и п/к дозы АМ-14 были получены для здоровых индивидуумов в группах с 1 по 8 и у индивидуумов с псориазом в группах 9-11. Концентрации АМ-14 в сыворотке не выявлялись ни в одном образце из группы 1 (7 мг п/к) или в большинстве образцов из группы 2 (21 мг п/к). Профили концентрации АМ-14 в сыворотке против времени для всех других групп здоровых добровольцев проявляли нелинейную фармакокинетику и экспозицию (при оценке по макси-

мальной наблюдаемой концентрации [C_{\max}] и площади под кривой концентрация-время от момента времени 0 до последней количественно определяемой концентрации [AUC_{0-t}] возрастали в большей степени, чем пропорционально дозе (табл. 2.6). После п/к введения 70, 210 или 420 мг, среднее время до C_{\max} (t_{\max}) находилось в диапазоне 48-168 ч. Было оценено, что кажущаяся биодоступность после п/к введения составляет приблизительно 70%, исходя из одновременного фармакокинетического моделирования всех данных п/к и в/в групп. Фармакокинетические параметры для в/в дозирования 700 мг у индивидуумов с псориазом оказались сравнимыми с параметрами у здоровых добровольцев, исходя из прямого сравнения кривых концентрация-время для 700 мг в/в у здоровых добровольцев и индивидуумов с псориазом (группа 8 и группа 9). Было выполнено два отдельных анализа биомаркеров для определения биологической активности АМ-14 в цельной крови, включая занятость рецептора и функциональную блокаду рецептора IL-17, как описано выше. Оба анализа продемонстрировали прямую взаимосвязь между концентрациями АМ-14 в сыворотке и функциональными данными этих анализов, включая охват мишени (IL-17R) и сдвиг $\log EC_{50}$, измеренный в анализе стимуляции в цельной крови. Образцы с поддающимся измерению циркулирующим АМ-14 согласованно продемонстрировали занятость рецептора IL-17 и увеличение $\log EC_{50}$, с более высокими сдвигами при более высоких концентрациях.

Таблица 2.6. Среднее значение (SD) фармакокинетических параметров АМ-14 у здоровых добровольцев (группы 1-8) и индивидуумов с псориазом (группы 9-11)

Группа	Доза и путь (мг)	T_{\max} (ч)	C_{\max} (мкг/мл)	AUC_{0-t} (мкг•ч/мл)
1 (HV)	7 п/к	NC	NC	NC
2 (HV)	21 п/к	NC	NC	NC
3 (HV)	21 в/в	0,6 (0,6-4,0)	6,67 (2,11)	238 (78,9)
4 (HV)	70 п/к	48 (48-96)	2,54 (1,37)	313 (213)
5 (HV)	210 п/к	96 (72-96)	10,6 (8,93)	2790 (2740)
6 (HV)	210 в/в	0,7 (0,6-0,7)	63,9 (12,6)	8280 (1440)
7 (HV)	420 п/к	168 (96-168)	23,6 (5,37)	9360 (2550)
8 (HV)	700 в/в	0,7 (0,7-0,8)	159 (29,5)	36000 (8850)
9 (PsO)	700 в/в	2,0 (0,5-4,0)	198 (39,6)	39800 (8610)
10 (PsO)	140 п/к	48 (48-48)	5,47 (3,00)	631 (347)
11 ^a (PsO)	350 п/к	168 (48-168)	11,5 (5,72)	3030 (1980)

^a Для группы 11 данные доступны только частично.

C_{\max} и AUC_{0-t} представлены в качестве средних (SD) величин, в то время как t_{\max} представлен в качестве медианы (диапазон).

Все величины были округлены до 3 значащих цифр после проведения вычислений, за исключением t_{\max} .

AUC_{0-t} = площадь под кривой концентрация-время от момента времени 0 до последней поддающейся количественному определению концентрации;

C_{\max} = максимальная наблюдаемая концентрация;

t_{\max} = время при наблюдаемой максимальной концентрации;

NC = не вычислено вследствие того, что большинство образцов были ниже предела количественного определения;

HV = здоровый доброволец;

PsO = индивидуум с псориазом.

Фармакокинетика в сыворотке для многократных доз у индивидуумов с РА.

Предварительные фармакокинетические данные для многократных п/к доз АМ-14 получали от индивидуумов с РА в исследовании фазы 1b. Данные о концентрации АМ-14 в сыворотке были доступны до конца исследования для всех индивидуумов группы 1 (50 мг каждые 2 недели) и вплоть до 85 суток для большинства индивидуумов группы 2 (140 мг каждые 2 недели). АМ-14 проявлял нелинейную фармакокинетику у индивидуумов с РА и экспозиция (оцененная по C_{\max} и AUC_{0-t}) после первой и последней (6-ой) п/к дозы возрастала более чем пропорционально дозе при дозе 50-140 мг (табл. 2.7). Среднее t_{\max} находилось в диапазоне от 36 до 96 ч. Минимальное накопление наблюдали после 6 доз по 50 мг, вводимых п/к каждые 2 недели, в то время как накопление было минимальным после 140 мг, вводимых каждые 2 недели. Фармакокинетика АМ-14 после первой п/к дозы 140 мг в индивидуумов РА оказалось сравнимой с фармакокинетикой после однократного п/к дозирования 140 мг у индивидуумов с псориазом (группа 10; $C_{\max} = 5,47 \pm 3,00$ мкг/мл, $AUC_{0-t} = 631 \pm 347$ мкг•ч/мл).

Таблица 2.7. Среднее значение (SD) фармакокинетических параметров АМ-14 у индивидуумов с РА (группы 1 и 2)

Группа	Доза и путь (мг)	Фаза	T _{max} (ч)	C _{max} (мкг/мл)	AUC _{0-t} (мкг•ч/мл)
1	50 п/к q2w	1-ая доза	36,0 (4,0-48,0)	0,742 (0,522)	41,6 (38,6)
		6-ая доза	48,0 (24,0-48,0)	1,35 (1,07)	95,9 (73,7)
2	140 п/к q2w	1-доза	96,0 (48,0-96,0)	5,67 (2,98)	864 (668)
		6-ая доза	96,0 (48,0-96,0)	5,93 (5,15)	1200 (1240)

C_{max} и AUC_{0-t} представлены в качестве средних (SD) величин, в то время как t_{max} представлено в качестве медианы (диапазона).

Все величины округляли до 3 значащих цифр после проведения вычислений, за исключением t_{max}, которое представлено до одной десятичной цифры.

AUC_{0-t} = площадь под кривой концентрация-время от момента времени 0 до последней поддающейся количественному определению концентрации;

C_{max} = максимальная наблюдаемая концентрация;

q2w = каждые 2 недели;

t_{max} = время при наблюдаемой максимальной концентрации.

^a Для последней дозы группы 2 доступны только частичные данные.

Результаты исследования при псориазе.

Пятьдесят семь здоровых индивидуумов было включено в группы 1-8; 43 индивидуумам вводили АМ-14 и 14 индивидуумам вводили плацебо. Двадцать пять индивидуумов с псориазом от умеренного до тяжелого было включено в группы 9-11. В группе 9, 8 индивидуумам вводили АМ-14 и 2 индивидуумам вводили плацебо; в группе 10 4 индивидуумам вводили АМ-14 и 1 индивидууму вводили плацебо, и в группе 11 8 индивидуумам вводили АМ-14 и 2 индивидуумам вводили плацебо.

Показатели PASI для всех индивидуумов с псориазом (А-Ж) в группе 9 по 85 сутки (конец исследования) представлены в табл. 2.8. Показатели PASI для всех индивидуумов с псориазом (А-Е) в группе 10 по 85 сутки (конец исследования) представлены в таблице 2.10. Показатели PASI для всех индивидуумов с псориазом (А-Ж) в группе 11 по 85 сутки (конец исследования) представлены в табл. 2.11.

В группе 9 (700 мг в/в) максимальные эффекты PASI наблюдали на 43 сутки, когда у 7 из 8 (88%) индивидуумов, которым вводили АМ-14, наблюдали 75% снижение показателя PASI (PASI 75) (табл. 2.8). Все индивидуумы, которым вводили АМ-14 в группе 9, достигли PASI 50 (50% снижение) к 29 суткам, в то время как ни один из индивидуумов, которым вводили плацебо, не достигал ответа PASI 50 в какой-либо момент времени. Ответ PASI 90 (90% снижение от исходного показателя PASI) наблюдали у 3 из 8 (38%) индивидуумов к 43 суткам, которым вводили 700 мг АМ-14 в/в (таблицы 2.8 и 2.9). По сравнению с группой индивидуумов PsO с высокой дозой (700 мг в/в), ответы PASI для индивидуумов, которым вводили 140 мг и 350 мг АМ-14, вводимого подкожно, были более низкими. Как представлено в табл. 2.10, только 1 из 4 индивидуумов имел значительный ответ PASI (>50%) в группе п/к дозы 140 мг и этот ответ исчезал к 43 суткам. В группе 350 мг п/к, 6 из 8 и 5 из 8 индивидуумов достигли PASI 50 и PASI 75, соответственно, в ходе исследования (табл. 2.11).

Существовала положительная взаимосвязь между дозой АМ-14 и ответом PASI 50/75/90 среди индивидуумов, которым вводили АМ-14. Ни один из индивидуумов, которым вводили плацебо, не достиг ответа PASI 50 или более в какой-либо из моментов после введения дозы. Среднее процентное увеличение показателя PASI возрастало при увеличении дозы АМ-14 до 29 суток. Группы 700 мг в/в и 350 мг п/к имели более высокое среднее процентное увеличение показателей PASI, чем группа плацебо, во все моменты времени после введения дозы. Всего 7 из 8 (88%) и 5 из 8 (63%) индивидуумов в группах 700 мг в/в и 350 мг п/к, соответственно, достигли показателя PASI 75 или более высокого ответа. Группа 140 мг п/к имела наиболее высокое среднее процентное улучшение показателей PASI, чем группа плацебо вплоть до 29 суток, причем 2 из 4 индивидуумов (50%) достигли ответа PASI 50 в любой момент времени после введения дозы.

Среднее улучшение PGA от исходных показателей было более высоким в группе 700 мг в/в по сравнению с группой плацебо во все моменты времени; эти отличия были статистически значимыми ($\alpha = 0,05$) во все моменты времени, исходя из апостериорных анализов, за исключением среднего показателя улучшения PGA на 85 сутки ($p = 0,0510$). Исходя из апостериорных анализов, средние показатели улучшения PGA от исходного уровня были значимо ($\alpha = 0,05$) более высокими в группе 350 мг п/к по сравне-

нию с плацебо на 15 и 43 сутки; аналогичные результаты наблюдали для группы 140 мг п/к на 15 сутки ($\alpha = 0,05$).

Таблица 2.8. Ответы PASI для группы 9

Показатель PASI для группы 9	A	B	C-РВО	D	E	F	G	H-РВО	I	J
До введения дозы	17,4	15,2	26,2	11,6	11,0	16,0	12,6	11,8	12,5	12,1
15 сутки	6,6	6,1	17,8	5,2	6,4	7,8	5,0	8,4	2,7	2,9
29 сутки	4,9	2,8	17,0	4,1	5,2	4,8	2,4	9,5	2,1	0,4
43 сутки	4,1	0,9	19,5	1,3	2,4	4,5	1,0	8,8	2,8	0,0
64 сутки	7,0	4,5	21,2	2,2	1,8	9,5	2,4	11,4	2,8	0,0
85 сутки	7,6	5,1	18,0	3,7	4,7	14,3	8,2	12,9	10,8	0,0
% снижение PASI	A	B	C-РВО	D	E	F	G	H-РВО	I	J
15 сутки	62%	60%	32%	55%	42%	51%	60%	29%	78%	76%
29 сутки	72%	82%	35%	65%	53%	70%	81%	19%	83%	97%
43 сутки	76%	94%	26%	89%	78%	72%	92%	25%	78%	100%
64 сутки	60%	70%	19%	81%	84%	41%	81%	3%	78%	100%
85 сутки	56%	66%	31%	68%	57%	11%	35%	-9%	14%	100%

Таблица 2.9. Ответ PASI для группы 9 - процентное улучшение с течением времени по группе введения

		Плацебо	AM-14 в дозе 700 мг (в/в)
Ответ PASI	Момент времени	n/N (%)	n/N (%)
≥ 50%	15 сутки	0/2(0)	7/8(88)
	29 сутки	0/2(0)	8/8(100)
	43 сутки	0/2(0)	8/8(100)
	64 сутки	0/2(0)	7/8(88)
	85 сутки	0/2(0)	4/8(50)
≥ 75%	15 сутки	0/2(0)	2/8(25)
	29 сутки	0/2(0)	5/8(63)
	43 сутки	0/2(0)	7/8(88)
	64 сутки	0/2(0)	4/8(50)
	85 сутки	0/2(0)	1/8(13)
≥ 90%	15 сутки	0/2(0)	0/8(0)
	29 сутки	0/2(0)	1/8(13)
	43 сутки	0/2(0)	3/8(38)
	64 сутки	0/2(0)	1/8(13)
	85 сутки	0/2(0)	1/8(13)

N = Количество индивидуумов, которым проводили лечение и которых оценивали при каждом посещении;

n = количество отвечающих при каждом посещении.

Таблица 2.10. Ответы PASI для группы 10

Показатель PASI для группы 10	A	B	C	D	E-PBO
До введения дозы	12,6	15,4	10,5	11,0	16,8
15 сутки	12,0	11,6	5,2	8,1	17,2
29 сутки	11,6	5,4	6,6	9,9	16,2
43 сутки	12,1	9,8	8,1	9,8	14,8
64 сутки	15,6	13,6	8,9	10,1	15,9
85 сутки	12,5	15,6	8,9	9,6	16,5
% снижение PASI	A	B	C	D	E-PBO
15 сутки	5%	25%	50%	26%	-2%
29 сутки	8%	65%	37%	10%	4%
43 сутки	4%	36%	23%	11%	12%
64 сутки	-24%	12%	15%	8%	5%
85 сутки	1%	-1%	15%	13%	2%

Таблица 2.11. Ответы PASI для группы 11

Показатель PASI для группы 11	A	B	C	D-PBO	E	F	G	H	I	J-PBO
До введения дозы	13,3	17,8	14,2	12,5	6,4	13,4	19,0	13,3	12,0	16,3
15 сутки	6,9	13,6	12,6	12,5	0,0	3,4	9,2	4,0	4,0	11,7
29 сутки	7,8	11,8	12,8	11,0	2,4	0,4	7,2	2,8	2,1	11,7
43 сутки	10,4	7,8	14,4	10,7	1,0	7,5	4,8	4,8	2,0	12,7
64 сутки	11,3	7,4	13,1	12,5	2,4	5,9	4,5	5,6	6,0	11,3
85 сутки	11,0	12,2	14,0	12,5	2,4	6,2	7,6	5,2	5,8	12,6
% снижение PASI	A	B	C	D-PBO	E	F	G	H-PBO	I	J-PBO
15 сутки	48%	24%	11%	0%	100%	75%	52%	70%	67%	28%
29 сутки	41%	34%	10%	12%	63%	97%	62%	79%	83%	28%
43 сутки	22%	56%	-1%	14%	84%	44%	75%	64%	83%	22%
64 сутки	15%	58%	8%	0%	63%	56%	76%	58%	50%	31%
85 сутки	17%	31%	1%	-2%	63%	54%	60%	61%	52%	23%

Результаты исследования при ревматоидном артрите.

На сегодняшний день все индивидуумы в группах 1-3 (50 мг п/к, 140 мг п/к и 210 мг п/к) завершили исследование. Всем 24 индивидуумам, включенным в группы 1-3, проводили сопутствующее введение МТХ (n= 23) или лефлуномида (n=1). На сегодняшний день все индивидуумы в группе 5 (420 мг в/в) завершили дозирование, и включено 6 из 8 индивидуумов в группе 6 (700 мг в/в). АМ-14 хорошо переносился в протестированных дозах (50, 140 и 210 мг п/к).

Фармакокинетическое/фармакодинамическое моделирование.

Компартментальное фармакокинетическое моделирование проводили на данных концентрации АМ-14-время у здоровых добровольцев (группы 3-8). Для описания данных концентрации АМ-14-время использовали двух-компартментальную модель с параллельными путями линейного и нелинейного выведения и дополнительным компартментом для п/к всасывания. Путь нелинейного выведения моделирова-

ли посредством кинетики Михаэлиса-Ментен с получением в результате максимальной скорости выведения (V_{\max}) и константы Михаэлиса-Ментен (K_m), равных 1290 мкг/сутки/мл (4% SE) и 14,9 нг/мл (270% SE), соответственно. Оцененные фармакокинетические параметры у человека использовали для имитации фармакокинетических профилей концентрация-время и вычисления экспозиций (AUC и C_{\max}) среди ряда однократных и многократных в/в и п/к доз для потенциального клинического испытания. Предсказания для однократной дозы хорошо сопоставлялись с последующими доступными данными для групп с псориазом (группы 9-11). Предсказания для многократных доз также хорошо сопоставлялись с доступными данными для групп 1 и 2 испытания фазы 1b, хотя и с меньшим накоплением концентрации, чем ожидалось для 140 мг каждые 2 недели дозирования. Кроме того, также модель хорошо предсказывала фармакокинетику АМ-14 у индивидуумов RA в испытании фазы 1b, указывая на сравнимую фармакокинетику АМ-14 среди популяций здоровых и больных (как с RA, так и с псориазом).

Взаимосвязь фармакокинетики/фармакодинамики.

Существовала монотонно возрастающая взаимосвязь между сдвигом EC_{50} , измеренным в анализе стимуляции в цельной крови, и концентрацией циркулирующего АМ-14, измеренной с помощью фармакокинетического анализа, как представлено на фиг. 8. Концентрация АМ-14 расположена на оси x и сдвиг EC_{50} расположен на оси y. Сдвиг $\log EC_{50}$ измерен в среднем относительно 2 образцов исходного уровня. Нижний предел количественного определения (LLOQ) для анализа РК составлял 50 нг/мл, и, таким образом, образцы после введения дозы на уровне ниже LLOQ нанесены на оси x на уровне 25 нг/мл, и имеют величины $\log EC_{50}$ в основном ниже 2. Среднее значение сдвига $\log EC_{50}$ для образцов плацебо составляет $0,02 \pm 0,6$. Образцы с поддающимся измерению циркулирующим АМ-14 постоянно демонстрируют увеличение $\log EC_{50}$ с более высокими сдвигами при более высоких концентрациях. Аналогично образцам плацебо сдвиг $\log EC_{50}$ для образцов при низких концентрациях АМ-14, ниже LLOQ 50 нг/мл, ограничен. Общая взаимосвязь соответствует модели конкурентного ингибирования между АМ-14 и IL-17A.

Предлагаемые дозы АМ-14 и режимы дозирования представлены на фиг. 9, исходя из моделирования, описанного выше. Уровни IC_{50} и IC_{90} для АМ-14 основаны на данных анализа стимуляции в цельной крови *ex vivo*, и для них используется модель конкурентного антагонизма РК/PD на протяжении диапазона концентрации IL-17 от 0,5 до 50 нг/мл. $IC_{50/90}$: концентрация АМ-14 в сыворотке, которая ингибирует увеличение уровня мРНК IL-6 на 50/90% в анализе в цельной крови *ex vivo*. Предполагалось, что доза 70 мг (с нагрузкой на 1 неделе) достигнет экспозиции выше уровня IC_{50} . Ожидалось, что дозы 140 и 210 мг, вводимые каждые 2 недели (с дополнительной дозой на 1 неделе) достигнут непрерывной экспозиции в пределах и выше, соответственно, ожидаемого диапазона IC_{90} в течение периода исследования. Также ожидалось, что доза 280 мг, вводимая каждые 4 недели, достигнет экспозиции в пределах ожидаемого диапазона IC_{90} , но с минимальными колебаниями ниже диапазона IC_{50} .

Пределы экспозиции оценивали в качестве отношения экспозиции у яванских макаков после введения дозы на 78 сутки в дозе 90 мг/кг п/к к предсказанной экспозиции у человека в стационарной фазе. Среднее значение $AUC_{0-168ч}$ и C_{\max} после введения на 78 сутки в токсикокинетическом исследовании у обезьян составляло 159000 мкг-ч/мл и 1180 мкг/мл, соответственно. Предсказанное значение $AUC_{0-336ч}$ стационарного состояния после третьей дозы 70, 140 или 210 мг при введении каждые 2 недели (с нагрузкой на 1 неделе) составляло 552, 4320 и 8230 мкг-ч/мл и предсказанное значение $AUC_{0-672ч}$ после третьей и конечной дозы 280 мг при введении каждые 4 недели составляло 5280 мкг-ч/мл. Пределы для 2 недель, исходя из AUC для предсказанной экспозиции у человека относительно экспозиции в исследованиях токсичности для 70, 140 и 210 мг, составляют 576, 74 и 39, соответственно. В случае дозы 280 мг, предсказанный предел для 4 недель составлял 121.

Фармакокинетические (PK) данные (концентрации лекарственного средства в сыворотке, измеренные в предварительно определенные моменты времени) для АМ-14 получали для каждого индивидуума в исследовании 1. Фармакодинамические (PD) данные (показатель PASI на исходном уровне и в предварительно определенные моменты времени после введения дозы) также получали для индивидуумов в конечных трех группах (индивидуумы, у которых диагностирован бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого). Моделирование проводили на предварительных данных для охарактеризации РК-ответа у всех индивидуумов (на основе истинной вводимой дозы) и для охарактеризации ответа PD (исходя из индивидуального РК-ответа).

Было определено, что наилучшим образом данные соответствуют двухкомпарментальной модели РК с параллельными линейным и нелинейным (Михаэлиса-Ментен) путями выведения и дополнительным компарментом для подкожной дозы (см. фиг. 10). Были включены компоненты дисперсии, характеризующие вариабельность между пациентами, а также остаточную вариабельность. Для моделирования PD, добавляли компармент области периферического эффекта к модели, сопряженной с моделью непрямого ответа воспалительного синтеза и деградации. Также добавляли компарменты всасывания плацебо и воздействия с течением времени для моделирования ответа на плацебо с течением времени. Ключевые допущения в модели включали: воспаление измеряли в качестве показателя PASI; концентрации лекарственного средства в компарменте области эффекта ингибировали воспалительный синтез; эффект плацебо действовал, стимулируя снижение воспаления для всех индивидуумов; и эндогенный синтез (ско-

рость) при воспалении происходил до введения дозы. Также исследовали другие модели PD, однако было выявлено, что они являются менее оптимальными. Программное обеспечение для нелинейных смешанных эффектов NONMEM VI (Icon Development Solutions, Ellicott City, Maryland, США.) использовали для приведения в соответствии всех моделей с данными.

На фиг. 11 сравнивается наблюдаемый и предсказанный средний ответ PASI с течением времени (в качестве процентного изменения от исходного уровня) после введения однократной дозы AM-14 или плацебо. Эта модель хорошо характеризует истинные данные об ответе PASI. Средний максимальный ответ для наиболее высокой дозы (700 мг в/в) имел улучшение PASI более чем 80%.

На фиг. 12 представлен средний ответ PASI с течением времени для четырех сценариев с многократными дозами (в течение 12 недель), включая эффект плацебо, на основе модели, разработанной, исходя из данных для однократной дозы. Было предположено, что смоделированный ответ плацебо действует после только первой дозы, что является осторожной оценкой. Ожидалось, что средний ответ для дозы 140 мг п/к (на 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10 неделе) превысит улучшение PASI на 50% для большей части периода исследования, включая предварительный результат эффективности на 12 неделе (84 сутки). Ожидалось, что средний ответ для п/к доз 210 и 280 мг (на 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10 неделе) превысит 75% улучшение PASI для большей части периода исследования, включая первичный результат эффективности на 12 неделе (84 сутки). Предсказанный ответ для повторяющегося дозирования 210 и 280 мг сходен, но не превышает по длительности, с ответом, наблюдаемым для однократной в/в дозы 700 мг, как представлено на фиг. 11.

На фиг. 13 представлены предсказанные ответы на дозы на 12 неделе для диапазона доз (мг п/к), вводимых на 0, 1, 2, 4, 6, 8 и 10 неделе, исходя из ответа на дозу, предсказанного на фиг. 12 на 84 сутки (12 неделя). Кривые доза-ответ (с 90% CI) приведены для среднего ответа PASI на 12 неделе и процента индивидуумов, которые предположительно достигнут PASI 50, 75, 90 на 12 неделе.

Пример 3. Регуляция генов у пациентов с псориазом с помощью антагонистического антитела против IL-17.

Представленные ниже данные демонстрируют, что ингибирование активации IL-17R строго влияет на регуляцию генов у пациентов с псориазом. Таким образом, аспекты изобретения включают способы регуляции экспрессии генов у пациентов с псориазом с использованием антагонистических антител против IL-17. "Антагонистическое антитело против IL-17" представляет собой антитело, которое ингибирует активацию посредством IL-17A или IL-17A/F распознаваемого ими рецептора(ов), включая IL-17RA, IL-17RC и IL-17RA/RC. Антагонистические антитела против IL-17 включают антитела против IL-17RA или антитела против IL-17A и/или IL-17A/F.

У пациентов из группы 9 исследования 1 (см. пример 2), пункционные биоптаты кожи размером 6 мм до введения дозы получали из области без повреждения и из поврежденной области, которая была достаточно крупной, чтобы позволить две последующих близлежащих биопсии после введения доз. Две последующих биопсии проводили через две недели и шесть недель после введения AM-14 в предварительно обозначенных положениях поврежденной области, независимо от внешнего вида кожи в поврежденной области в момент биопсии. Биоптаты сразу разрезали продольно, причем половину сразу помещали в жидкий азот, а вторую половину замораживали в стандартной среде OCT для ИНС (иммуногистохимия). Было установлено, что помещение в жидкий азот происходило менее чем через две минуты после первоначальной пункции, и было установлено, что замораживание OCT происходило в пределах пяти минут после первоначальной пункции. Замороженные пунктаты поддерживали при -70°C или в сухом льду.

РНК получали с использованием стандартных наборов для выделения РНК Qiagen® или Ambion® из пунктатов, не позволяя им разморозиться. РНК проверяли в отношении качества и выхода, а затем обрабатывали с помощью наборов для мечения NuGen Ovation® для анализа на микрочипах Affymetrix® U133plus2. Данные переносили в качестве файлов.CEL в Rosetta Resolver для анализа.

Вычисляли соотношения (идентификационные номера Resolver 69671, 69672 и 69673) между тремя наборами образцов из очага повреждения (до введения дозы, 15 сутки и 43 сутки) относительно образцов исходного уровня не из очагов повреждения, с получением величин кратности изменения с использованием только образцов группы 9 от пациентов, которым вводили AM-14. Использованные чипы имели штриховые коды skn47471, skn47475, skn48862, skn48866, skn48870, skn48876, skn48879, skn48883 (не из очага повреждения), skn47470, skn47474, skn48861, skn48865, skn48869, skn48875, skn48878, skn48882 (из очага повреждения), skn47472, skn47476, skn48863, skn48867, skn48871, skn48877, skn48880, skn48884 (15 сутки, из очага повреждения), skn47473, skn47477, skn48864, skn48868, skn51554, skn48881, skn51556, и skn51557 (43 сутки, из очага повреждения). Набор последовательностей был идентифицирован в качестве содержащихся в увеличенном количестве в коже области повреждения относительно кожи не из очага повреждения. Некоторые из этих последовательностей были выбраны вследствие наличия высоких величин кратности изменения, а другие были выбраны вследствие частого упоминания в литературе в качестве связанных с иммунопатологией псориаза или вследствие того, что они являются известными мишенями для лекарственного средства для лечения псориаза, такие как IL-23 и TNF.

Дополнительный эксперимент по соотношению Resolver (#68458) для экспрессии генов не из области повреждения относительно экспрессии генов из очага повреждения проводили с использованием образцов от пациентов с псориазом, не участвовавших в исследовании 1 (приобретенных через Asterand®, plc, Detroit, MI). Эти образцы включали штриховые коды микрочипов skn41609, skn41610, skn41611, skn41613, skn41614, skn41616, skn41617, skn41618, skn41619, skn41620, skn41621, skn41622, skn41623, skn41624, skn41625, skn41626, skn41698, skn41699, skn41702, skn47051, skn47052, skn47053, skn47054, skn47055, skn47056, skn47057, skn47058, skn47059, skn47060, skn47061 и skn47062. Это отношение использовали для подтверждения того, что все выбранные наборы зондов отражали последовательности, которые регулировались при псориазе, и их нельзя было надлежащим образом наблюдать в исследовании. Величины отношения при этом сравнении не были настолько высокими при сравнении между образцами области повреждения и образцами не из области повреждения до введения дозы из исследования 1, что может быть результатом различных способов лечения, используемых индивидуумами, от которых получены посторонние образцы, которые могли не иметь тех же ограничений по лечению.

Таблица 3.1. Связанные с псориазом последовательности имеют в высокой степени повышенную экспрессию в коже из области повреждения относительно кожи не из области повреждения, и она практически полностью устраняется в коже из области повреждения после лечения AM-14. Названия генов (первичная последовательность) представляют собой текущие названия Entrez для последовательностей Affymetrix®, ID которых представляют собой коды последовательностей во втором столбце.

Таблица 3.1

Первичное название последовательности	Код последовательности	Кратность изменения			
		68458	69671	69672	69673
		Внешний PsO NL против PsO L	Группа 9 Pre NL против группы 9 Pre L	Группа 9 Pre NL против группы 9 D15	Группа 9 Pre NL против группы 9 D43
CXCL13	205242_at	9,3	20,9	6,6	6,5
GZMB	210164_at	3,7	7,8	2,6	1,6
IFNG	210354_at	6,3	8,5	2,5	3,0
IL12B	207901_at	10,0	4,3	0,8	1,0
IL17A	216876_s_at	5,0	9,3	1,8	0,8
IL17F	234408_at	3,2	3,4	0,9	1,0
IL19	220745_at	3,6	33,9	1,1	1,2
IL1B	39402_at	6,5	24,0	1,4	0,9
IL20	224071_at	4,4	12,9	1,5	1,4
IL22	222974_at	3,1	10,7	1,6	1,0
IL23A	220054_at	2,2	2,7	1,0	1,0
IL8	202859_x_at	3,9	58,9	1,1	0,7
KRT16	209800_at	4,4	6,5	1,0	1,5
KRT6A	209125_at	2,8	3,3	1,1	1,2
MMP12	204580_at	5,8	4,3	0,6	0,9
MX1	202086_at	3,6	3,5	1,9	1,5
NOS2	210037_s_at	3,2	4,6	0,9	1,3
S100A7A	232170_at	11,0	33,1	0,9	1,2
S100A8	202917_s_at	2,8	4,3	2,3	2,1
S100A9	203535_at	6,2	14,1	1,3	1,6
SERPINB13	216258_s_at	3,8	24,5	1,7	3,0
SERPINB3	210413_x_at	11,5	55,0	1,7	2,3
SERPINB4	211906_s_at	16,2	91,2	1,1	1,3
TNF	207113_s_at	1,5	1,5	1,0	0,9
Среднее значение		5,6	18,5	1,6	1,6

PsO = псориаз; NL = не из области повреждения; L = из области повреждения; Pre = до введения дозы

Примечательно, что в табл. 3.1 экспрессия многих из генов снижается практически до исходного уровня в неповрежденной области в течение двух недель лечения АМ-14, в некоторых случаях доходя до уровня ниже уровня до введения дозы, наблюдаемого в области кожи не из очага повреждения. Примечательно, что TNF снижается до уровня экспрессии не в очаге повреждения (кратность изменения = 1,0), как и IL23A. IL19 снижается только до уровня от 10 до 20% выше экспрессии не в очаге повреждения (кратность изменения = 1,1-1,2), в то время как IL12B в действительности снижается до уровня ниже уровня не в очаге повреждения (кратность изменения = 0,8-1,0). Эти изменения достигаются в пределах двух недель и приблизительно поддерживаются на этих низких уровнях в течение шести недель. Эти беспрецедентные изменения являются очень быстрыми среди широкого набора генов, которые вовлечены в патогенез псориаза. Для дальнейшего подразделения изменений в экспрессии генов на функциональные группы генов определяли профиль РНК из стимулированных цитокинами кератиноцитов на чипах Affymetrix® U133. Стимуляцию в трех экземплярах для IL-17A и для IFN-гамма усредняли в соотношениях (#49933 и #49939) против контролей в трех экземплярах. Используемые профили имели штриховые коды skn48829, skn48833, skn48837 (контроль), skn48830, skn48834, skn48838, (IL-17A), и skn48832, skn48836, skn48840 (IFN-гамма). Последовательности (т.е., неполные последовательности обозначенных генов) выбирали из каждого эксперимента по стимуляции, что может обеспечить предпочтительный мониторинг эффекта этого цитокина. Например, последовательности, выбранные для сигнатуры IFN-гамма, были в высокой степени статистически значимыми, причем все из них индуцировались по меньшей мере в 10 раз посредством IFN-гамма, и не индуцировались более чем в 1,2 раза (20% увеличение) посредством IL-17A. Поскольку IFN-гамма является таким сильным стимулом, было более трудно выбрать последовательности для IL-17A, на которые не влиял IFN-гамма, но аналогично этому, все последовательности сигнатуры IL-17A были статистически значимо более высоко индуцированными, чем другие последовательности со сходной экспрессией, и не индуцировались значимо в большей степени посредством IFN-гамма. Для обоих наборов требовалось, чтобы последовательности имели увеличенную экспрессию в поврежденной области кожи при псориазе по сравнению с неповрежденной областью. Затем эти два набора могли позволить отдельное измерение воспаления вдоль каждой оси для анализа эффектов лечения АМ-14.

Как представлено ниже в табл. 3.2, восемнадцать последовательностей было отобрано для сигнатуры IL-17, исходя из увеличения их содержания при стимуляции кератиноцитов IL-17A, без более высокой искаженной экспрессии при стимуляции IFN-гамма. Как в посторонних образцах от индивидуумов с псориазом, так и в образцах группы 9, последовательности являются повышенными в псориазической поврежденной области кожи. Как можно видеть в последних двух столбцах, эти последовательности имеют значительное снижение экспрессии, возвращающееся приблизительно до уровней не из очага повреждения после лечения АМ-14. От уровня в среднем свыше чем в 28 раз более высокой экспрессии в биоптатах из области повреждения до введения дозы, они возвращаются в среднем до менее чем двукратных в пределах двух недель после лечения АМ-14. Некоторые из них, включая дефензины S100A7 и DEF4B, имеют уровни экспрессии ниже исходных уровней не в очаге повреждения.

Таблица 3.2. Экспрессия индуцируемых IL-17A генов в кератиноцитах, обработанных IL-17A или IFN-гамма, или в образцах кожи от индивидуумов с псориазом. Восемнадцать последовательностей было выбрано в качестве имеющих повышенные уровни в результате стимуляции IL-17A в течение 24 часов в кератиноцитах человека, и их величины кратного изменения определяли в отношении индукции в кератиноцитах после стимуляции цитокинами в течение 24 часов, в образцах не из области повреждения против очагов из области повреждения, или из псориазических областей повреждения (с лечением АМ-14 или без него) по сравнению с образцами не из очага повреждения до введения дозы.

Таблица 3.2

ID эксперимента	49933	49939	68458	69671	69672	69673	
Название эксперимента	Отрицательный контроль против IL-17A	Отрицательный контроль против IFNg	PsO NL против PsO L	20060279 Не повреждения до введения дозы против повреждения до введения дозы	20060279 Не из очага повреждения до введения дозы против D15	20060279 Не из очага повреждения до введения дозы против D43	
Первичное название последовательности	Код последовательности	Кратность изменения					
C15orf48	223484_at	4,7	5,5	2,5	3,8	0,6	0,8
CCL20	205476_at	4,2	0,9	5,8	28,8	1,7	1,4
CXCL1	204470_at	3,4	1,7	4,4	38,9	4,6	4,1
CXCL6	206336_at	6,0	0,5	4,2	17,8	1,5	1,2
DEFB4	207356_at	45,7	5,4	8,9	33,1	0,6	0,8
IL1F9	220322_at	5,4	2,8	4,9	22,9	1,6	2,9
LCN2	212531_at	3,7	0,5	8,5	13,8	3,8	4,2
PDZK1IP1	219630_at	10,2	11,5	2,6	6,0	1,0	1,6
PDZK1IP1	1553589_a_at	9,8	10,7	2,6	7,1	1,1	1,4
RHCG	219554_at	2,8	1,2	4,6	11,2	0,6	0,7
S100A12	205863_at	4,1	2,1	14,1	95,5	1,7	0,3
S100A7	205916_at	6,8	2,1	1,9	2,9	1,3	1,4
SAA1	208607_s_at	4,3	3,7	1,6	3,7	3,5	4,9
SAA1	214456_x_at	2,9	2,8	2,0	3,6	4,0	3,7
SPRR2C	220664_at	5,9	0,9	10,5	32,4	0,5	0,5
TMPRSS11D	207602_at	7,8	6,3	4,1	89,1	2,3	0,8
VNN3	220528_at	83,2	11,0	8,9	100,0	2,9	1,7
ZC3H12A	218810_at	3,2	1,8	3,0	4,7	1,7	1,4
Среднее значение		11,9	4,0	5,3	28,6	1,9	1,9

Как представлено ниже в табл. 3.3, тридцать три последовательности было выбрано для сигнатуры IFN-гамма, исходя из повышения их уровня при стимуляции посредством IFN-гамма кератиноцитов, без более высокой экспрессии при стимуляции IL-17A. Как в посторонних образцах от индивидуумов с псориазом, так и в образцах исследования 1, в коже области повреждения содержание последовательностей является повышенным. Как можно видеть в последних двух столбцах, эти последовательности имеют значительное, но не полное снижение экспрессии, возвращаясь к уровням не из области повреждения после лечения AM-14. Некоторые из них, такие как CCL2 и IRF1, имеют уровни экспрессии, соответствующие уровням экспрессии не из области повреждения, или более низкие уровни в течение двух недель после лечения AM-14, в то время как уровни других, таких как CCL7 и TNFRSF9, продолжают снижаться с течением времени.

Таблица 3.3. Экспрессия индуцируемых IFN генов в кератиноцитах, стимулированных IL-17A или IFN-гамма, или в образцах кожи от индивидуумов с псориазом. Тридцать три последовательности были выбраны в качестве имеющих повышенные уровни при стимуляции IL-17A в течение 24 ч в кератиноцитах человека, и их величины кратного изменения определяли в отношении индукции в кератиноцитах после стимуляции цитокинами в течение 24 ч, в образцах не из области повреждения против очагов из области повреждения, или из псориазных областей повреждения (с лечением AM-14 или без него) по сравнению с образцами не из очага повреждения до введения дозы.

Таблица 3.3

ID эксперимента	49933,0	49939,0	68458,0	69671,0	69672,0	69673,0	
				20060279 He			
				из очага	20060279 He	20060279 He	
				повреждения	из очага	из очага	
Название эксперимента	Отрицательный контроль против IL-17A	Отрицательный контроль против IFNg	PsO NL против PsO L	до введения дозы против из очага повреждения до введения дозы	повреждения до введения дозы против D15	повреждения до введения дозы против D43	
Первичное название последовательности	Код последовательности			Кратность изменения			
1570541_s_at	1570541_s_at	1,0	100,0	5,5	6,5	2,1	1,9
239979_at	239979_at	0,8	17,0	4,2	3,3	2,4	2,2
ACE2	219962_at	1,0	31,6	4,9	8,5	1,5	1,6
AIM2	206513_at	0,8	100,0	5,5	4,3	1,9	1,7
APOL1	209546_s_at	0,9	63,1	2,7	2,6	1,3	1,1
APOL6	219716_at	0,9	17,8	3,3	2,7	1,1	0,8
APOL6	241869_at	0,7	41,7	4,1	1,9	1,1	1,0
CCL22	207861_at	0,9	22,4	3,5	3,5	0,9	1,2
CCL5	1405_i_at	0,2	22,4	1,5	1,4	2,2	2,1
CCL5	204655_at	0,3	20,0	1,4	1,3	2,3	1,8
CCL7	208075_s_at	0,5	89,1	3,8	5,4	1,6	1,0
CCL8	214038_at	0,8	100,0	1,7	1,8	1,3	1,0
CLEC7A	221698_s_at	0,9	21,4	2,8	3,6	1,9	1,7
EBI3	219424_at	0,4	21,4	3,6	3,1	1,3	1,1
GBP4	235175_at	1,0	100,0	1,8	1,2	1,3	1,1
GBP5	238581_at	0,8	100,0	6,6	4,6	3,1	2,1
GBP5	229625_at	0,8	91,2	3,0	3,3	2,6	2,2
IFIT3	204747_at	0,9	21,4	2,9	3,0	1,1	1,3
IL12RB1	1552584_at	0,6	61,7	2,0	2,3	1,7	1,6
IL2RG	204116_at	0,6	67,6	2,0	2,0	1,3	1,5
IL32	203828_s_at	0,5	19,5	2,1	1,4	1,5	1,8
IRF1	238725_at	0,8	83,2	1,9	1,3	1,0	0,9
ISG20	33304_at	1,0	53,7	3,2	3,2	1,3	1,3
ISG20	204698_at	1,2	45,7	2,9	2,8	1,3	1,1
LIPA	236156_at	0,7	27,5	2,9	2,3	1,4	1,0
RSAD2	213797_at	1,1	46,8	6,0	9,8	2,5	1,6
RSAD2	242625_at	1,1	52,5	4,5	3,9	1,3	1,1
RTP4	219684_at	0,6	100,0	4,3	6,0	3,2	1,9
SAMD9L	226603_at	0,8	19,1	1,7	1,5	1,4	1,3
SLC15A3	219593_at	1,0	100,0	1,3	1,0	1,0	1,0
TNFRSF9	211786_at	0,6	14,1	3,1	3,3	2,1	1,5
TRIM10	221627_at	0,7	21,4	4,2	13,8	3,6	3,6
XAF1	206133_at	0,9	16,6	2,3	1,8	1,6	1,2
Среднее значение		0,8	51,7	3,1	3,4	1,7	1,5

Наборы генов для ответа IL-17A и IFN-гамма далее сокращали удалением по две последовательности, которые имели чрезвычайно высокие коэффициенты корреляции с другой последовательностью из того же гена. Наборы зондов 208607_s_at (SAA1) и 219630_at (PDZK1P1) были исключены из сигнатуры IL-17A, представленной в табл. 3.2, и наборы зондов 1405_i_at (CCL5) и 213797_at (RSAD2) были исключены из сигнатуры IFN-гамма, представленной в табл. 3.3. Остальные последовательности использовали для вычисления расстояния Махаланобиса, исходя из центрального набора профилей в коже от здоровых индивидуумов для каждого набора последовательностей (табл. 3.4). При этом вычислении набор исходных нормальных образцов кожи используют для определения среднего значения для каждой последовательности и ковариационной матрицы набора последовательностей, которую используют в ком-

бинации с нормализованными интенсивностями для последовательностей для каждого образца в целях определения показателя расстояния Махаланобиса для этого образца по этому набору генов. Расстояния также вычисляли для посторонних образцов не из области повреждения и из области повреждения, и они находятся в сходном диапазоне с образцами до введения дозы из исследования 1. Не удивительно для этих двух наборов регулируемых воспалительными цитокинами генов, что образцы из поврежденной области кожи имеют значительно более высокие расстояния сигнатуры, чем образцы не из области повреждения. Это справедливо как для постороннего набора образцов, так и для образцов до введения дозы в этом исследовании. Неожиданно, большие расстояния сигнатуры до введения дозы значительно снижались после однократной дозы АМ-14, причем расстояние сигнатуры IFN-гамма снижалось по большей части в направлении величины для неповрежденной области, и расстояние сигнатуры IL-17A снижалось даже ниже величины для неповрежденной области.

Таблица 3.4
Среднее расстояние Махаланобиса

	Расстояние для IFN- гамма	Расстояние для IL17A
Не из области повреждения до введения дозы	674	10403
Из области повреждения до введения дозы	8465	627631
Из области повреждения на 15 сутки	2338	4133
Из области повреждения на 43 сутки	1705	1329
Не из области повреждения, посторонний	712	82285
Из области повреждения, посторонний	11122	649648

В целом эти данные демонстрируют значительное молекулярное изменение (т.е. подавление генов, которые вовлечены в патогенез псориаза) в коже из области повреждения при псориазе в результате лечения АМ-14, которое происходит быстро и поддерживается или возрастает на протяжении шести недель после дозирования. Это изменение наблюдают для широкого диапазона генов, которые вовлечены в воспаление, и считается, что они задействуются при псориазе. Также его наблюдают для ряда генов, которые активируются IFN-гамма в кератиноцитах, и оно является наиболее поразительным для набора генов, которые активируются IL-17A. Этот генотипический ответ коррелирует с процентным снижением показателей PASI, представленным в примере 2 для пациентов, которых лечили АМ-14. Быстрота морфологических и генотипических ответов у пациентов с псориазом, которых лечили АМ-14, является беспрецедентной и может быть уникальной для АМ-14 (и других антител против IL-17RA, описанных в настоящем описании), а также для антагонистов IL-17RA, как определено в настоящем описании, таких как антитела, которые связывают IL-17A и блокируют его связывание с IL-17RA и/или IL-17RC и/или гетеромерными рецепторами, содержащими IL-17RA и IL-17RC.

Пример 4. Гистологический анализ пациентов с псориазом, которых лечили моноклональным антителом против рецептора "А" IL-17.

Представленные ниже эксперименты демонстрируют, что ингибирование активации IL-17R строго влияет на гистопатологические ответы у пациентов с псориазом. Введение АМ-14 (700 мг в/в, однократная доза) у индивидуумов с псориазом приводило к значительным улучшениям множества гистопатологических параметров по сравнению с плацебо. Эти параметры включают толщину эпидермиса, уровни Ki-67 и кератина 16. Эти данные представлены на фиг. 14, 15 и 16. На фиг. 14 представлены изменения толщины эпидермиса с течением времени у индивидуумов, которым вводили АМ-14 (закрашенные символы). Введение АМ-14 приводило к значительным снижением толщины эпидермиса у индивидуумов с псориазом по сравнению с плацебо (незакрашенные круги). На фиг. 15 представлены изменения уровней кератина-16 (KRT16) с течением времени у индивидуумов, которым вводили АМ-14 (закрашенные символы) по сравнению с плацебо (незакрашенные круги). Введение АМ-14 приводило к значительному уменьшению количества мРНК KRT16 у индивидуумов с псориазом по сравнению с плацебо. На фиг. 16 представлены изменения количества Ki67 с течением времени у индивидуумов которым вводили АМ-14 (закрашенные символы) по сравнению с плацебо (незакрашенные круги). АМ-14 приводило к значительному снижению количества Ki67 у индивидуумов с псориазом по сравнению с плацебо.

Кроме того, введение АМ-14, как описано в предыдущем абзаце, снижало количество инфильтри-

рующих подгрупп лейкоцитов кожи (CD3+, CD11c+, CD8+, DC-LAMP+), как представлено в табл. 4.0. Снижение уровней подгрупп лейкоцитов указывает на то, что уровни как Т-клеток (CD3+ и CD8+), так и зрелых дендритных клеток (CD11c+ и DC-LAMP+) снижались при лечении AM-14. Обе из этих подгрупп клеток вовлечены в амплификацию и поддержание провоспалительных условий в псориатической коже. Гистопатологические данные коррелировали со значительными улучшениями PASI, поскольку 7 из 8 индивидуумов достигли по меньшей мере 75% улучшения показателя PASI на 6 неделе. Вместе эти данные указывают на многочисленные гистологические последствия активации IL-17 и последующего ингибирования в коже человека посредством AM-14.

Таблица 4.0

CD3+				
Индивидуум	NL	LS d0	LS d14	LS d42
AM-14 A	92	305	258	149
AM-14 B	171	139	144	83
PBO A	8	155	508	247
AM-14 C	27	368	253	105
AM-14 D	50	507	0	176
PBO B	37	295	338	374
AM-14 E	NA	600	284	201
AM-14 F	57	143	153	168
AM-14 G	54	248	244	88
AM-14 H	46	177	102	54
Среднее значение	71	311	180	128
sd	48	171	98	53

CD11c+				
Индивидуум	NL	LS d0	LS d14	LS d42
AM-14 A	189	478	336	168
AM-14 B	57	205	124	167
PBO A	30	141	264	298
AM-14 C	85	322	696	85
AM-14 D	72	463	235	228
PBO B	77	192	488	985
AM-14 E		358	156	156
AM-14 F	108	987	318	150
AM-14 G	42	128	93	78
AM-14 H	79	204	285	109
Среднее значение	90	393	280	143
sd	48	271	191	50

CD8+				
Индивидуум	NL	LS d0	LS d14	LS d42
AM-14 A				
AM-14 B	35	103	61	19
PBO A	11	64	92	43
AM-14 C	56	56	150	39
AM-14 D	26	118	165	89
PBO B	7	30	60	172
AM-14 E		231	67	46
AM-14 F	6	284	55	106
AM-14 G	47	28	64	48
AM-14 H	72	132	63	48
Среднее значение	40	136	89	56
sd	23	92	47	30

DC-LAMP

Индивидуум	NL	LS d0	LS d14	LS d42
AM-14 A				
AM-14 B	10	48	19	11
PBO A	0	92	60	59
AM-14 C	5	67	148	8
AM-14 D	0	32	15	45
PBO B	0	98	142	250
AM-14 E		267	5	2
AM-14 F	0	150	28	14
AM-14 G	0	42	6	4
AM-14 H	0	56	3	0
Среднее значение	3	95	32	12
sd	4	86	52	15

Пример 5. Исследование жжения после введения состава с глутаматом.

Было протестировано шесть буферов для изготовления состава всего у 72 здоровых участников-людей на протяжении трех суток. Ни один из буферов не содержал антитело. Участники оценивали и регистрировали боль/жжение после инъекции каждого буфера с использованием 100-мм визуальной аналоговой шкалы, где большие числа соответствуют большей боли (обозначаемая как VAS). После проведения всех инъекций участники располагали буферы по порядку с точки зрения ощущаемой боли/жжения от наименее болезненной до наиболее болезненной (буферы 1-6).

Оценивали следующие шесть буферов:

- A) 10 мМ ацетат натрия, pH 5,2, 9% сахара, 0,004% полисорбат 20;
- B) 10 мМ глутамат натрия, pH 4,8, 9% сахара, 0,01% полисорбат 20;
- C) 30 мМ глутамат натрия, pH 4,8, 8% сахара, 0,01% полисорбат 20;
- D) 10 мМ ацетат натрия, pH 4,8, 3% L-пролин, 0,01% полисорбат 20;
- E) 30 мМ глутамат натрия, pH 4,8, 3% L-пролин, 0,01% полисорбат 20 и
- F) 20 мМ цитрат натрия, pH 5,0, 5% сорбит.

Буфер А представлял собой буфер для состава AM-14, использованный в клинических испытаниях, описанных в примерах 2-4 и 6, и он был обозначен как "сравнительный" буфер. Буфер F представлял собой буфер на основе цитрата, и его считали "положительным контрольным" буфером для оценки относительной боли/жжения вследствие его репутации в данной области как вызывающего жжение при подкожных инъекциях.

Результаты исследования демонстрируют, что: (a) подкожная инъекция положительного контрольного буфера (F) приводила к ощутимой временной локализованной боли (жжению) в области инъекции (средний показатель VAS = 56,9 мм (SD= ± 30,64), срединный показатель VAS = 59,5 мм); (b) подкожная инъекция других буферов (A-E) приводила к значимо меньшему описанному жжению (средние показатели VAS в диапазоне от 12,1 мм до 28,4 мм, срединные показатели VAS от 4,5 мм до 15,0 мм, $p < 0,0001$); (c) исходя из средних показателей VAS, порядок (от наименьшего к наихудшему) описанного жжения для буферов составлял B<A<D<E<C<F; (d) исходя из срединных показателей VAS, порядок (от наименьшего к наихудшему) описанного жжения для буферов составлял B<A<D<C<E<F; (e) после проведения всех инъекций участники ранжировали буферы (1-6) по ощущаемому жжению от наименее болезненного к наиболее болезненному. Ранжирование участниками жжения по медиане представляло собой буферы A=B=D < буферы C=E < буфер F; (f) попарные сравнения показателей VAS продемонстрировали, что жжение, вызванное сравнительным буфером А и буферами В и D, было неотличимым ($p = 0,47$ и $0,07$, соответственно), однако жжение, индуцированное буфером В, было меньшим, чем жжение для буфера D ($p = 0,01$), и что буферы, содержавшие 30 мМ глутамат (буфер С и E), вызывали в некоторой степени большее жжение, чем буфер, содержавший 10 мМ глутамат (буфер В, $p \leq 0,0005$). Попарные сравнения представлены в таблице 5,0 ниже.

Эти данные демонстрируют неожиданный результат, что 10 мМ состав на основе глутамата не индуцирует неприемлемой степени жжения у человека при подкожной инъекции.

Таблица 5.0. Обобщение попарного сравнения носителей по показателям боли

Сравниваемые способы лечения	Разность	Доверительный интервал	Верхнее	Нижнее	значение p
А против F	-42,3	90	-48,0	-36,6	<0,0001
В против F	-44,8	95	-51,6	-38,0	<0,0001
С против F	-28,4	95	-35,3	-21,6	<0,0001
Д против F	-36,0	95	-42,8	-29,2	<0,0001
Е против F	-32,6	95	-39,5	-25,8	<0,0001
А против В	2,5	90	-3,2	8,2	0,4700
А против D	-6,3	90	-12,0	-0,6	0,0711
В против D	-8,8	95	-15,6	-2,0	0,0117
В против С	-16,4	95	-23,2	-9,5	<0,0001
В против Е	-12,2	95	-19,0	-5,3	0,0005

Пример 6. Испытание фазы 2 АМ-14 при псориазе.

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое испытание с многократной дозой фазы 2 для оценки безопасности, переносимости и эффективности АМ-14 у индивидуумов с бляшковидным псориазом от умеренного до тяжелого проводили для установления профиля эффективности доза-эффект АМ-14 по сравнению с плацебо при измерении по процентному улучшению относительно исходного уровня показателя охвата и тяжести псориаза (PASI) на 12 неделе и для идентификации надлежащего режима дозирования для последующих испытаний. Для дополнительной информации см. ClinicalTrials.gov Identifier no. NCT00975637.

Критерии включения.

Индивидуум имел стабильный бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого в течение по меньшей мере 6 месяцев.

Индивидууму проводили по меньшей мере одну предшествующую фототерапию или системную терапию псориаза или он является кандидатом для проведения фототерапии или системной терапии псориаза по мнению исследователя.

Индивидуум имеет вовлеченную BSA $\geq 10\%$ и PASI ≥ 12 при скрининге и на исходном уровне.

Критерии исключения.

У индивидуума диагностирован эритродермальный псориаз, пустулезный псориаз, индуцированный лекарственным средством или усиленный лекарственным средством псориаз.

Доказательства кожных состояний во время скринингового посещения (например, экзема, каплевидный псориаз), которые препятствовали бы оценке эффекта IP на псориаз.

Индивидуум имеет какую-либо активную инфекцию STCAE категории 2 или выше

Индивидуум имеет существенное сопутствующее медицинское состояние или лабораторные аномалии, как определено в протоколе исследования.

Индивидуум использовал следующие способы лечения в пределах 14 суток от первой дозы: терапию UVB или местную терапию псориаза, отличную от местных стероидов класса I или II.

Индивидуум использовал следующие способы лечения в пределах 28 суток от первой дозы: местные стероиды класса I или II, терапию UVA (с псораленом или без него) или системную терапию псориаза.

Индивидуум использовал следующую терапию в пределах 3 месяцев от первой дозы: адалимумаб, алефацепт, этанерцепт, инфликсимаб, цертолизумаб или живые вакцины.

Индивидуум использовал ингибитор IL12/IL23 в пределах 6 от первой дозы.

Индивидуум ранее использовал биологическую терапию против IL17, эфализумаб или ритуксимаб.

В исследовании оценивали эффективность АМ-14 по сравнению с плацебо при измерении по процентному улучшению показателя PASI на 12 неделе. После подписания форм информированного согласия, завершения всех скрининговых оценок и удовлетворения всем критериям включения, приблизительно 175 индивидуумов случайным образом распределяли на группы в соотношении 1:1:1:1 и им вводили АМ-14 и/или плацебо на 1 сутки и недели 1, 2, 4, 6, 8 и 10. Индивидуумов случайным образом распределяли на группы для введения АМ-14, вводимого в дозе 70, 140 или 210 мг на 1 сутки и на неделях 1, 2, 4, 6, 8 и 10 или 280 мг на 1 сутки и на неделях 4 и 8. Приблизительно для 50 индивидуумов, дополнительные образцы в дополнительные моменты времени для анализа РК собирали для субисследования.

ния. Приблизительно для 175 индивидуумов в главном исследовании проводили оценку РК с разреженным взятием образцов. Рандомизацию стратифицировали, чтобы убедиться в равновесии лечения в подисследовании РК и по индексу массы тела (выше и ниже 35). Взятие образцов кожи проводили приблизительно от 32 индивидуумов в подгруппе участвующих в исследовании областей на 1 сутки (по 1 каждого, из области повреждения и не из области повреждения), на 2 неделе (только из области повреждения) и на 12 неделе (только из области повреждения). Сыворотку, плазму и РНК крови получали от всех индивидуумов.

AM-14 предоставляли в качестве стерильной не содержащей консервантов жидкости, содержащей 70 мг/мл AM-14, включенного в состав с 10 mM ацетатом натрия, 9% сахарозой, 0,004% мас./об. полисорбатом 20 при pH 5,2. Состав был предоставлен в качестве замороженной жидкости в стеклянных флаконах, содержащих доставляемый объем 1 мл (только для однократного применения). Клиническое предоставление плацебо осуществляли в стеклянных флаконах в качестве замороженного стерильного не содержащего белка раствора. Флаконы представляли собой одноразовые флаконы, содержавшие приблизительно 1 мл раствора носителя на флакон. В контрольной группе вводили плацебо на 1 сутки и на 1, 2, 4, 6, 8 и 10 неделях (Q2WK + неделя 1). Другим индивидуумов проводили одну или несколько инъекций плацебо при необходимости для поддержания слепого характера исследования.

Оценку PASI проводило оценивающее лицо слепым образом. Оценивающее лицо, проводившее оценку слепым образом, представляло собой работника здравоохранения, сертифицированного как обученный с помощью стандартных обучающих материалов PASI, предоставляемых Amgen. Для поддержания слепого характера исследования, оценивающее лицо не имело какого-либо другого взаимодействия с индивидуумами, отличного от оценок вовлечения PASI, sPGA и BSA. Оценивающее лицо не обсуждало клинический статус индивидуумов и не имело доступа к медицинским записям индивидуумов или CRF, включая данные о предшествующей оценке. Оценку PASI проводило одно и то же оценивающее лицо на протяжении исследования.

Ответы PASI 75, 90 и 100 на 12 неделе представлены в табл. 6.0 ниже. Это исследование демонстрирует, что AM-14 является эффективным для лечения псориаза (в частности, бляшковидного псориаза от умеренного до тяжелого) в дозах в диапазоне от 70 до приблизительно 300 мг, и, в частности, в дозах 70, 140, 210 и 280 мг при режимах дозирования, описанных выше. Эти данные демонстрируют, что AM-14 продемонстрировал эффективность относительно плацебо при всех протестированных дозах (70, 140, 210 и 280).

Таблица 6.0. Ответы PASI 75, 90, 100 на 12 неделе

	Плацебо (N=38) n/N1 (%)	AM-14 70 мг q2W (N=39) n/N1 (%)	AM-14 140 мг q2W (N=39) n/N1 (%)	AM-14 210 мг q2W (N=40) n/N1 (%)	AM-14 280 мг q4W (N=42) n/N1 (%)
Ответ PASI 75, значение <i>P</i>	0/38 (0,0%)	13/39 (33,3%) < 0,0001	30/39 (76,9%) < 0,0001	33/40 (82,5%) < 0,0001	28/42 (66,7%) < 0,0001
Ответ PASI 90, значение <i>P</i>	0/38 (0,0%)	7/39 (17,9%) 0,0057	28/39 (71,8%) < 0,0001	30/40 (75,0%) < 0,0001	24/42 (57,1%) < 0,0001
Ответ PASI 100, значение <i>P</i>	0/38 (0,0%)	4/39 (10,3%) 0,0452	15/39 (38,5%) < 0,0001	25/40 (62,5%) < 0,0001	12/42 (28,6%) 0,0003

N = количество рандомизированных участников;

n = количество отвечающих;

N1 = количество участников, которые были рандомизированы и имели достоверную величину при измерении на 12 неделе, после оценки $\% = n/N1 * 100$.

Величина *P* представлена для сравнения между каждой группой дозы AM-14 и плацебо и является номинальной без коррекции по множественности.

Величина *P* была основана на критерии Кохрана-Мантеля-Хенселя, при стратификации по группе BMI (индекс массы тела) (≤ 35 , >35) и коррекции по группе исходного уровня PASI (\leq медиана (17,45), $>$ медиана (17,49)).

NRI (оценка не отвечающих) использовали для оценки отсутствующих данных.

Список последовательностей

<110> LIU, Dingjiang
 HUANG, Holly Zhuohong
 MARTIN, David Andrew
 RUSSELL, Christopher Boyd
 SALINGER, David H.
 BAUMGARTNER, Scott Walter
 ENDRES, Christopher J.

<120> СОСТАВ АНТИТЕЛА И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ РЕЖИМЫ

<130> A-1544-WO-PCТ

<140> --еще не присвоен--
 <141> 2011-01-12

<150> 61/422,059
 <151> 2010-12-10

<150> 61/295,387
 <151> 2010-01-15

<160> 12

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
 <211> 442
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 1

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
 20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Arg Gln Leu Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 115 120 125

031209

Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
 130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
 145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
 165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe
 180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr
 195 200 205

Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro
 210 215 220

Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 225 230 235 240

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 245 250 255

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
 260 265 270

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 275 280 285

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
 290 295 300

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 305 310 315 320

Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
 325 330 335

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 340 345 350

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 355 360 365

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 370 375 380

031209

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
385 390 395 400

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
405 410 415

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
420 425 430

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 2
<211> 214
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 2

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

031209

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 3
 <211> 116
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 3

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
 20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Arg Gln Leu Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser
 115

<210> 4
 <211> 107
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 4

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly

031209

<210> 8
 <211> 7
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 8

Arg Gln Leu Tyr Phe Asp Tyr
 1 5

<210> 9
 <211> 11
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 9

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
 1 5 10

<210> 10
 <211> 7
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 10

Asp Ala Ser Thr Arg Ala Thr
 1 5

<210> 11
 <211> 9
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 11

Gln Gln Tyr Asp Asn Trp Pro Leu Thr
 1 5

<210> 12
 <211> 441
 <212> Белок
 <213> Homo sapiens

<400> 12

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
 20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu

031209

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Gln Leu Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
225 230 235 240

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
245 250 255

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
260 265 270

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
275 280 285

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
290 295 300

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

псориаз, псориазический артрит, астма, анкилозирующий спондилит или рассеянный склероз.

10. Способ лечения псориаза у пациента-человека, при необходимости предусматривающий введение пациенту фармацевтического состава по любому из пп.1-7.

11. Способ по п.10, где указанному пациенту вводят дозу 210 мг указанного антитела и указанную дозу вводят раз в неделю, каждые две недели или каждые четыре недели.

12. Способ по п.10, где дозу 140 мг указанного антитела вводят пациенту с весом более 100 кг.

13. Способ по любому из пп.10-12, где псориаз выбран из группы, содержащей:

а) бляшковидный псориаз;

б) бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого;

с) хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого; указанные пациенты являются кандидатами для системной терапии или фототерапии;

д) хронический бляшковидный псориаз от умеренного до тяжелого, где указанные пациенты не отвечают, имеют противопоказание или не переносят другие системные способы терапии, включая циклоsporин, метотрексат и фототерапию псораленом и ультрафиолетовым излучением-А.

14. Способ по любому из пп.10-13, где фармацевтический состав вводят подкожно, внутривенно, внутримышечно или внутривенно.

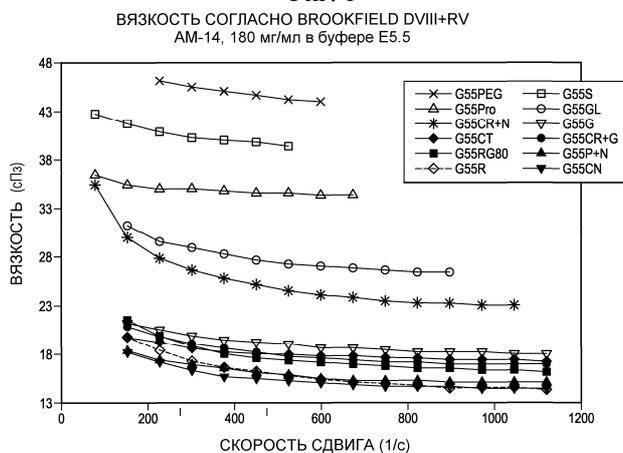
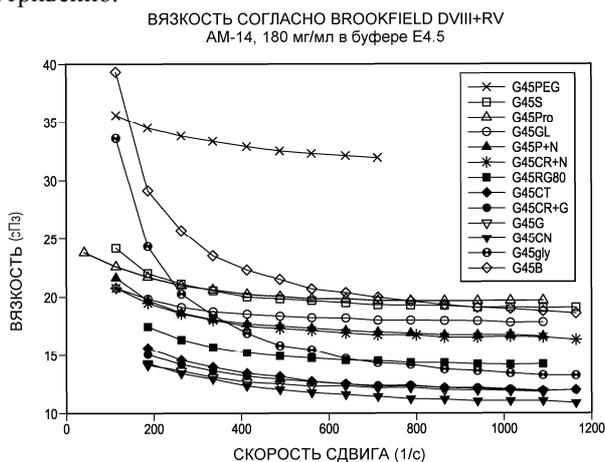
15. Способ лечения псориазического артрита у взрослых, при необходимости включающий введение пациенту единичной или разделенной дозы фармацевтического состава по любому из пп.1-7.

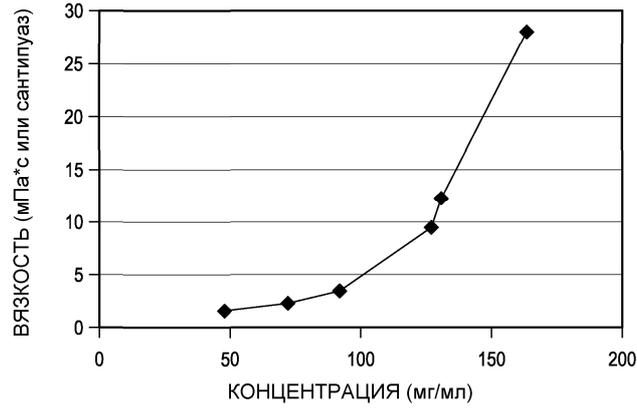
16. Способ лечения астмы у взрослых, включающий введение пациенту единичной или разделенной дозы фармацевтического состава по любому из пп.1-7.

17. Способ лечения анкилозирующего спондилита у взрослых, включающий введение пациенту единичной или разделенной дозы фармацевтического состава по любому из пп.1-7.

18. Способ лечения рассеянного склероза у взрослых, включающий введение пациенту единичной или разделенной дозы фармацевтического состава по любому из пп.1-7.

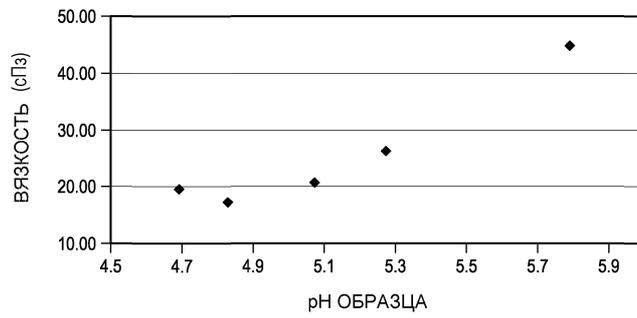
19. Способ по любому из пп.15-18, где фармацевтический состав вводят подкожно, внутривенно, внутримышечно и/или внутривенно.



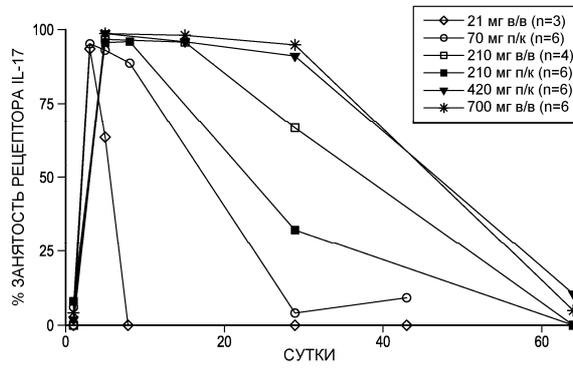


Фиг. 3

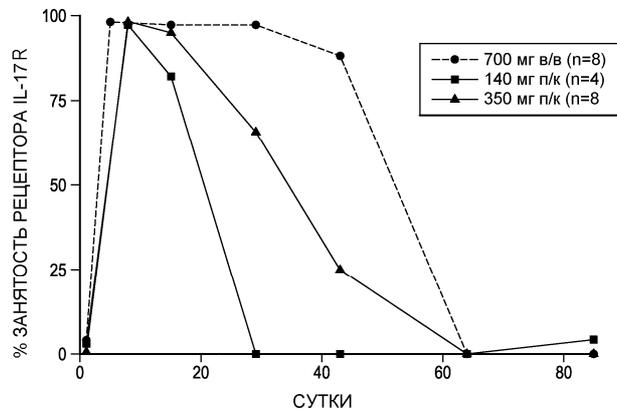
AM-14 (200 мг/мл)



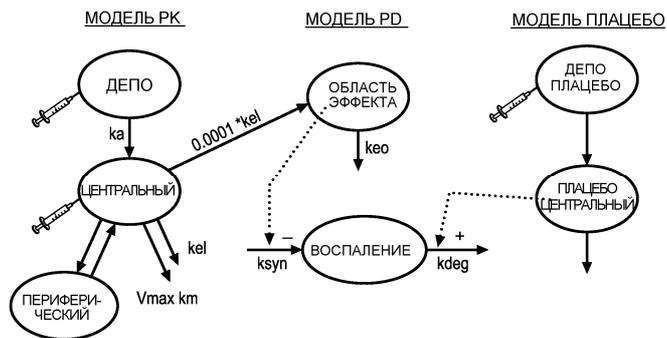
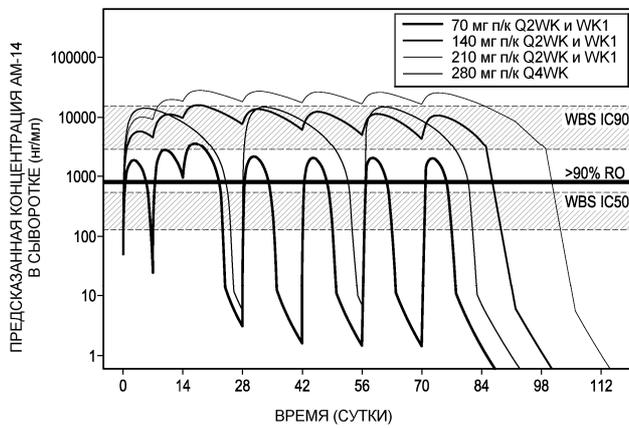
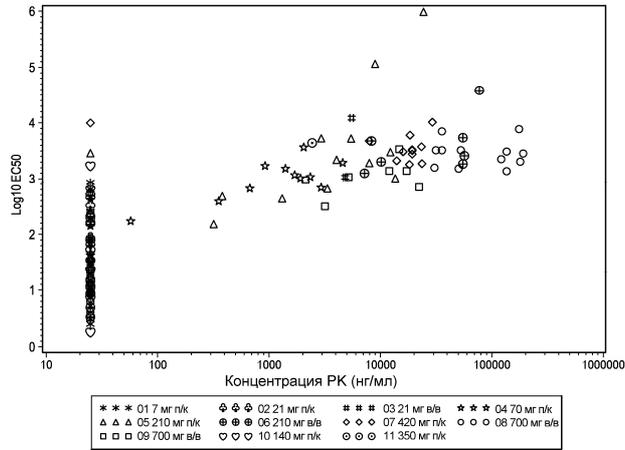
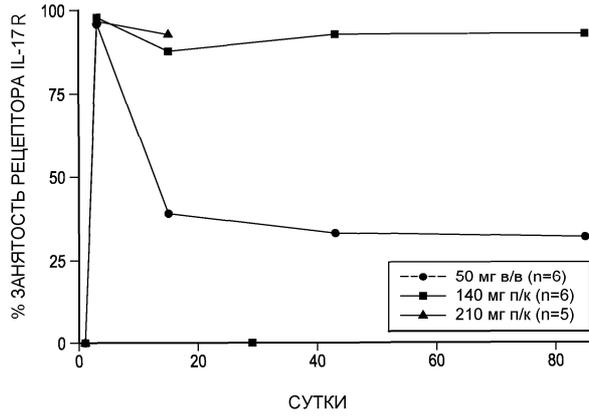
Фиг. 4

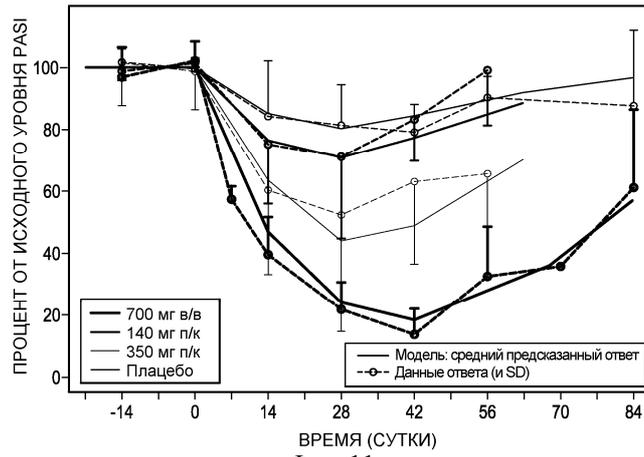


Фиг. 5

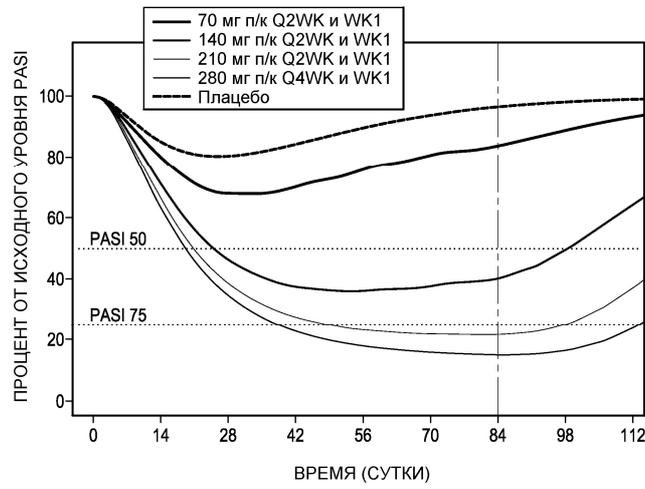


Фиг. 6

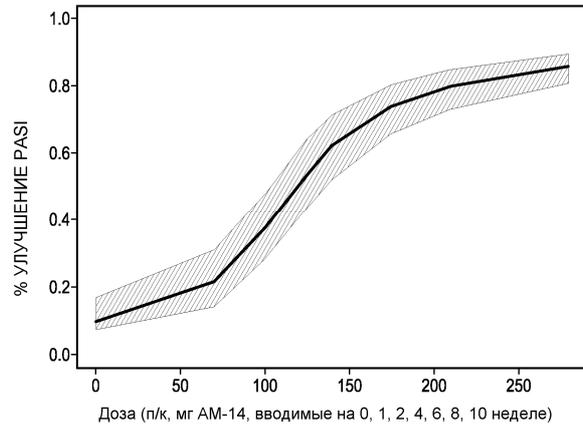




Фиг. 11



Фиг. 12



Фиг. 13

