

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2011140335/10, 05.03.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
05.03.2009 US 61/209,272

(43) Дата публикации заявки: 10.04.2013 Бюл. № 10

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 05.10.2011(86) Заявка РСТ:  
US 2010/026424 (05.03.2010)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2010/102251 (10.09.2010)Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3, ООО  
"Юридическая фирма Городисский и Партнеры"(71) Заявитель(и):  
ЭББОТТ ЛЭБОРЭТРИЗ (US)(72) Автор(ы):  
СИЕХ Чун-Мин (US),  
ХЬЮГУНИН Маргарет (US),  
МУРТАЗА Анвар (US),  
МакРАЙ Брэдфорд Л. (US),  
КУЦКОВА Юлия (US),  
МЕММОТТ Джон Э. (US),  
ПЕРЕС Дженнифер М. (US),  
ЧЖУН Сужу (US),  
ТАРКСА Эдит (US),  
КЛАББЕРС Анка (US),  
УОЛЛЭЙС Крейг (US),  
БРАЙАНТ Шон Х. (US),  
ЛЕДДИ Мэри Р. (US)

A

## (54) СВЯЗЫВАЮЩИЕ IL-17 БЕЛКИ

## (57) Формула изобретения

1. Связывающий белок, содержащий антиген-связывающий домен, способный связывать IL-17 человека, где антиген-связывающий домен содержит по меньшей мере одну CDR, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из:

CDR-H1. X<sub>1</sub>-X<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-X<sub>4</sub>-X<sub>5</sub> (SEQ ID NO:919), где:X<sub>1</sub> представляет собой D или S;X<sub>2</sub> представляет собой Y;X<sub>3</sub> представляет собой E или G;X<sub>4</sub> представляет собой I, M, V или F;X<sub>5</sub> представляет собой H;CDR-H2. X<sub>1</sub>-X<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-X<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-X<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-X<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-X<sub>12</sub>-X<sub>13</sub>-X<sub>14</sub>-X<sub>15</sub>-X<sub>16</sub>-X<sub>17</sub> (SEQ ID NO: 920), где:X<sub>1</sub> представляет собой V;X<sub>2</sub> представляет собой T, I или N;X<sub>3</sub> представляет собой D, H или W;X<sub>4</sub> представляет собой P или отсутствует;X<sub>5</sub> представляет собой E, G или S;

R U 2 0 1 1 4 0 3 3 5 A

5  
3  
0  
3  
0  
4  
1  
1  
2  
0  
U  
R

X<sub>6</sub> представляет собой S, N или D;  
X<sub>7</sub> представляет собой G;  
X<sub>8</sub> представляет собой G или T;  
X<sub>9</sub> представляет собой T;  
X<sub>10</sub> представляет собой L, A, T или F;  
X<sub>11</sub> представляет собой H или Y;  
X<sub>12</sub> представляет собой N;  
X<sub>13</sub> представляет собой P, Q или S;  
X<sub>14</sub> представляет собой K, A или N;  
X<sub>15</sub> представляет собой F или L;  
X<sub>16</sub> представляет собой D, K или R; и  
X<sub>17</sub> представляет собой G, D или S;

CDR-H3. X<sub>1</sub>-X<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-X<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-X<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-X<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-X<sub>12</sub> (SEQ ID NO:921), где:

X<sub>1</sub> представляет собой Y, F или D;  
X<sub>2</sub> представляет собой Y, L, S или G;  
X<sub>3</sub> представляет собой K, T, R или Y;  
X<sub>4</sub> представляет собой Y или W;  
X<sub>5</sub> представляет собой E, D или I;  
X<sub>6</sub> представляет собой S, G или Y;  
X<sub>7</sub> представляет собой F, Y или T;  
X<sub>8</sub> представляет собой Y, F или M;  
X<sub>9</sub> представляет собой G, T или отсутствует;

X<sub>10</sub> представляет собой M или отсутствует;  
X<sub>11</sub> представляет собой D; и  
X<sub>12</sub> представляет собой Y;

CDR-L1. X<sub>1</sub>-X<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-X<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-X<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-X<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-X<sub>12</sub>-X<sub>13</sub>-X<sub>14</sub>-X<sub>15</sub>-X<sub>16</sub>, (SEQ ID NO:922),

где:

X<sub>1</sub> представляет собой S, K или R;  
X<sub>2</sub> представляет собой A или S;  
X<sub>3</sub> представляет собой S;  
X<sub>4</sub> представляет собой S или Q;  
X<sub>5</sub> представляет собой S или отсутствует;  
X<sub>6</sub> представляет собой L или отсутствует;  
X<sub>7</sub> представляет собой V или отсутствует;  
X<sub>8</sub> представляет собой H или отсутствует;  
X<sub>9</sub> представляет собой S или отсутствует;  
X<sub>10</sub> представляет собой S, N или отсутствует;  
X<sub>11</sub> представляет собой S, V или G;  
X<sub>12</sub> представляет собой I, N или S;  
X<sub>13</sub> представляет собой S, N, T или I;  
X<sub>14</sub> представляет собой Y или D;

**R U 2011140335 A**

X<sub>15</sub> представляет собой M, V, L или I; и  
X<sub>16</sub> представляет собой C, A, H, Y или G;  
CDR-L2. X<sub>1</sub>-X<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-X<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>, (SEQ ID NO:923), где:  
X<sub>1</sub> представляет собой D, Y, K, A или H;  
X<sub>2</sub> представляет собой T, A или V;  
X<sub>3</sub> представляет собой S или F;  
X<sub>4</sub> представляет собой K, N или E;  
X<sub>5</sub> представляет собой L или R;  
X<sub>6</sub> представляет собой A, Y или F; и  
X<sub>7</sub> представляет собой S или T; и  
CDR-L3. X<sub>1</sub>-X<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-X<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-X<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>, (SEQ ID NO:924), где:  
X<sub>1</sub> представляет собой Q, S или H;  
X<sub>2</sub> представляет собой Q;  
X<sub>3</sub> представляет собой R, D, S или G;  
X<sub>4</sub> представляет собой S, Y или T;  
X<sub>5</sub> представляет собой S, G или H;  
X<sub>6</sub> представляет собой Y, S, V или A;  
X<sub>7</sub> представляет собой P или отсутствует;  
X<sub>8</sub> представляет собой W, Y или L; и  
X<sub>9</sub> представляет собой T.

2. Связывающий белок по п.1, где указанная по меньшей мере одна CDR содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из:  
остатков 31-35 SEQ ID NO:26; остатков 50-66 SEQ ID NO:26; остатков 99-110 SEQ ID NO:26;  
остатков 24-33 SEQ ID NO:27; остатков 49-55 SEQ ID NO:27; остатков 88-96 SEQ ID NO:27;  
остатков 31-35 SEQ ID NO:28; остатков 50-66 SEQ ID NO:28; остатков 99-108 SEQ ID NO:28;  
остатков 24-34 SEQ ID NO:29; остатков 50-56 SEQ ID NO:29; остатков 89-97 SEQ ID NO:29;  
остатков 31-35 SEQ ID NO:30; остатков 50-66 SEQ ID NO:30; остатков 99-108 SEQ ID NO:30;  
остатков 24-34 SEQ ID NO:31; остатков 50-56 SEQ ID NO:31; остатков 89-97 SEQ ID NO:31;  
остатков 31-35 SEQ ID NO:32; остатков 50-65 SEQ ID NO:32; остатков 98-109 SEQ ID NO:32;  
остатков 24-39 SEQ ID NO:33; остатков 55-61 SEQ ID NO:33; остатков 94-101 SEQ ID NO:33;  
остатков 31-35 SEQ ID NO:34; остатков 50-66 SEQ ID NO:34; остатков 99-110 SEQ ID NO:34;  
остатков 24-33 SEQ ID NO:35; остатков 49-55 SEQ ID NO:35; остатков 88-96 SEQ ID NO:35;  
остатков 31-35 SEQ ID NO:36; остатков 50-66 SEQ ID NO:36; остатков 99-108 SEQ ID NO:36;  
остатков 24-34 SEQ ID NO:37; остатков 50-56 SEQ ID NO:37; остатков 89-97 SEQ ID NO:37;

остатков 31-35 SEQ ID NO:38; остатков 50-65 SEQ ID NO:38; остатков 98-107 SEQ ID NO:38;

остатков 24-39 SEQ ID NO:39; остатков 55-61 SEQ ID NO:39 и остатков 94-102 SEQ ID NO:39.

3. Связывающий белок по п.2, где указанный связывающий белок содержит по меньшей мере 3 CDR.

4. Связывающий белок по п.3, где указанные по меньшей мере 3 CDR содержат набор CDR вариабельных доменов, выбранный из группы, состоящей из:

набор CDR VH 7D7	VH 7D7 CDR-H1	Остатки 31-35 SEQ ID NO:26
	VH 7D7 CDR-H2	Остатки 50-66 SEQ ID NO:26
	VH 7D7 CDR-H3	Остатки 99-110 SEQ ID NO:26
набор CDR VL 7D7	VL 7D7 CDR-L1	Остатки 24-33 SEQ ID NO:27
	VL 7D7 CDR-L2	Остатки 49-55 SEQ ID NO:27
	VL 7D7 CDR-L3	Остатки 88-96 SEQ ID NO:27
набор CDR VH 6C6	VH 6C6 CDR-H1	Остатки 31-35 SEQ ID NO:28
	VH 6C6 CDR-H2	Остатки 50-66 SEQ ID NO:28
	VH 6C6 CDR-H3	Остатки 99-108 SEQ ID NO:28
набор CDR VL 6C6	VL 6C6 CDR-L1	Остатки 24-34 SEQ ID NO:29
	VL 6C6 CDR-L2	Остатки 50-56 SEQ ID NO:29
	VL 6C6 CDR-L3	Остатки 89-97 SEQ ID NO:29
набор CDR VH 1D8	VH 1D8 CDR-H1	Остатки 31-35 SEQ ID NO:30
	VH 1D8 CDR-H2	Остатки 50-66 SEQ ID NO:30
	VH 1D8 CDR-H3	Остатки 99-108 SEQ ID NO:30
набор CDR VL 1D8	VL 1D8 CDR-L1	Остатки 24-34 SEQ ID NO:31
	VL 1D8 CDR-L2	Остатки 50-56 SEQ ID NO:31
	VL 1D8 CDR-L3	Остатки 89-97 SEQ ID NO:31
набор CDR VH 8B12	VH 8B12 CDR-H1	Остатки 31-35 SEQ ID NO:32
	VH 8B12 CDR-H2	Остатки 50-65 SEQ ID NO:32
	VH 8B12 CDR-H3	Остатки 98-109 SEQ ID NO:32
набор CDR VL 8B12	VL 8B12 CDR-L1	Остатки 24-39 SEQ ID NO:33
	VL 8B12 CDR-L2	Остатки 55-61 SEQ ID NO:33
	VL 8B12 CDR-L3	Остатки 94-101 SEQ ID NO:33
набор CDR VH 10F7	VH 10F7 CDR-H1	Остатки 31-35 SEQ ID NO:34
	VH 10F7 CDR-H2	Остатки 50-66 SEQ ID NO:34
	VH 10F7 CDR-H3	Остатки 99-110 SEQ ID NO:34
набор CDR VL 10F7	VL 10F7 CDR-L1	Остатки 24-33 SEQ ID NO:35
	VL 10F7 CDR-L2	Остатки 49-55 SEQ ID NO:35
	VL 10F7 CDR-L3	Остатки 88-96 SEQ ID NO:35
набор CDR VH 5C5	VH 5C5 CDR-H1	Остатки 31-35 SEQ ID NO:36
	VH 5C5 CDR-H2	Остатки 50-66 SEQ ID NO:36
	VH 5C5 CDR-H3	Остатки 99-108 SEQ ID NO:36
набор CDR VL 5C5	VL 5C5 CDR-L1	Остатки 24-34 SEQ ID NO:37
	VL 5C5 CDR-L2	Остатки 50-56 SEQ ID NO:37
	VL 5C5 CDR-L3	Остатки 89-97 SEQ ID NO:37

набор CDR VH 10G9		
	VH 10G9 CDR-H1	Остатки 31-35 SEQ ID NO:38
	VH 10G9 CDR-H2	Остатки 50-65 SEQ ID NO:38
	VH 10G9 CDR-H3	Остатки 98-107 SEQ ID NO:38
набор CDR VL 10G9		
	VL 10G9 CDR-L1	Остатки 24-39 SEQ ID NO:39
	VL 10G9 CDR-L2	Остатки 55-61 SEQ ID NO:39
	VL 10G9 CDR-L3	Остатки 94-102 SEQ ID NO:39

5. Связывающий белок по п.4, содержащий по меньшей мере два набора CDR вариабельных доменов.

6. Связывающий белок по п.5, где указанные по меньшей мере два набора CDR вариабельных доменов выбраны из группы, состоящей из:

набора CDR VH 7D7 и набора CDR VL 7D7;  
 набора CDR VH 6C6 и набора CDR VL 6C6;  
 набора CDR VH 1D8 и набора CDR VL 1D8;  
 набора CDR VH 8B12 и набора CDR VL 8B12;  
 набора CDR VH 10F7 и набора CDR VL 10F7; и  
 набора CDR VH 5C5 и набора CDR VL 5C5; и  
 набора CDR VH 10G9 и набора CDR VL 10G9.

7. Связывающий белок по п.6, дополнительно содержащий акцепторную каркасную область человека.

8. Связывающий белок по п.7, где указанная акцепторная каркасная область человека содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из:

SEQ ID NO.:7	SEQ ID NO.:17
SEQ ID NO.:8	SEQ ID NO.:18
SEQ ID NO.:9	SEQ ID NO.:19
SEQ ID NO.:10	SEQ ID NO.:20
SEQ ID NO.:11	SEQ ID NO.:21
SEQ ID NO.:12	SEQ ID NO.:22
SEQ ID NO.:13	SEQ ID NO.:23
SEQ ID NO.:14	SEQ ID NO.:24 и
SEQ ID NO.:15	SEQ ID NO.:25.
SEQ ID NO.:16	

9. Связывающий белок по п.7 или 8, где указанная акцепторная каркасная область человека содержит по меньшей мере одну аминокислотную замену в каркасной области, где аминокислотная последовательность каркасной области по меньшей мере на 65% идентична последовательности указанной акцепторной каркасной области человека и содержит по меньшей мере 70 аминокислотных остатков, идентичных указанной акцепторной каркасной области человека.

10. Связывающий белок по п.8, где указанная акцепторная каркасная область содержит по меньшей мере одну аминокислотную замену в ключевом остатке каркасной области, причем указанный остаток выбран из группы, состоящей из:

остатка, соседнего с CDR;  
 остатка участка гликозилирования;  
 редкого остатка; остатка, способного взаимодействовать с IL-17 человека;  
 остатка, способного взаимодействовать с CDR;  
 канонического остатка;  
 контактного остатка между вариабельной областью тяжелой цепи и вариабельной областью легкой цепи;  
 остатка в зоне Vernier и  
 остатка в области, которая перекрываетяется между определяемой по Chothia CDR1 вариабельной области тяжелой цепи и определяемой по Kabat первой каркасной

областью тяжелой цепи.

11. Связывающий белок по п.10, где ключевой остаток выбран из группы, состоящей из: 2H, 4H, 24H, 26H, 27H, 29H, 34H, 35H, 37H, 39H, 44H, 45H, 47H, 48H, 49H, 50H, 51H, 58H, 59H, 60H, 63H, 67H, 69H, 71H, 73H, 76H, 78H, 91H, 93H, 94H, 2L, 4L, 25L, 29L, 27bL, 33L, 34L, 36L, 38L, 43L, 44L, 46L, 47L, 48L, 49L, 55L, 58L, 62L, 64L, 71L, 87L, 89L, 90L, 91L, 94L, 95L.

12. Связывающий белок по п.11, где связывающий белок представляет собой консенсусный вариабельный домен человека.

13. Связывающий белок по п.1, где указанный связывающий белок содержит по меньшей мере один вариабельный домен, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из:

SEQ ID NO:60	SEQ ID NO.:71
SEQ ID NO:61	SEQ ID NO.:72
SEQ ID NO:62	SEQ ID NO.:73
SEQ ID NO:63	SEQ ID NO.:74
SEQ ID NO:64	SEQ ID NO.:75
SEQ ID NO:65	SEQ ID NO.:76
SEQ ID NO:66	SEQ ID NO.:931
SEQ ID NO:67	SEQ ID NO.:932 и
SEQ ID NO:68	SEQ ID NO.:933.
SEQ ID NO:69	
SEQ ID NO:70	

14. Связывающий белок по п.13, где указанный связывающий белок содержит два вариабельных домена, где указанные два вариабельных домена имеют аминокислотные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

SEQ ID NO:60 & SEQ ID NO:62,  
 SEQ ID NO:60 & SEQ ID NO:63,  
 SEQ ID NO:60 & SEQ ID NO:64,  
 SEQ ID NO:60 & SEQ ID NO:65,  
 SEQ ID NO:60 & SEQ ID NO:66  
 SEQ ID NO:60 & SEQ ID NO:67,  
 SEQ ID NO:60 & SEQ ID NO:68,  
 SEQ ID NO:61 & SEQ ID NO:62,  
 SEQ ID NO:61 & SEQ ID NO:63,  
 SEQ ID NO:61 & SEQ ID NO:64,  
 SEQ ID NO:61 & SEQ ID NO:65,  
 SEQ ID NO:61 & SEQ ID NO:66,  
 SEQ ID NO:61 & SEQ ID NO:67, и  
 SEQ ID NO:61 & SEQ ID NO:68.

15. Связывающий белок по п.11, где указанный связывающий белок содержит по меньшей мере один вариабельный домен, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из:

SEQ ID NO:60	SEQ ID NO.:71
SEQ ID NO:61	SEQ ID NO.:72
SEQ ID NO:62	SEQ ID NO.:73
SEQ ID NO:63	SEQ ID NO.:74
SEQ ID NO:64	SEQ ID NO.:75
SEQ ID NO:65	SEQ ID NO.:76
SEQ ID NO:66	SEQ ID NO.:931
SEQ ID NO:67	SEQ ID NO.:932 и
SEQ ID NO:68	SEQ ID NO.:933

SEQ ID NO:69  
SEQ ID NO:70

16. Связывающий белок по п.1, где связывающий белок связывает IL-17.

17. Связывающий белок по п.14, где связывающий белок связывает IL-17.

18. Связывающий белок по п.17, где связывающий белок способен модулировать биологическую функцию IL-17.

19. Связывающий белок по п.17, где связывающий белок способен нейтрализовывать IL-17.

20. Связывающий белок по п.17, где указанный связывающий белок имеет константу скорости ассоциации ( $K_{on}$ ) для указанной мишени, выбранную из группы, состоящей из: по меньшей мере приблизительно  $10^2 \text{ M}^{-1}\text{c}^{-1}$ ; по меньшей мере приблизительно  $10^3 \text{ M}^{-1}\text{c}^{-1}$ ; по меньшей мере приблизительно  $10^4 \text{ M}^{-1}\text{c}^{-1}$ ; по меньшей мере приблизительно  $10^5 \text{ M}^{-1}\text{c}^{-1}$ ; и по меньшей мере приблизительно  $10^6 \text{ M}^{-1}\text{c}^{-1}$ , при измерении поверхностным плазмонным резонансом.

21. Связывающий белок по п.17, где указанный связывающий белок имеет константу скорости диссоциации ( $K_{off}$ ) для указанной мишени, выбранную из группы, состоящей из: не более чем приблизительно  $10^{-3} \text{ c}^{-1}$ ; не более чем приблизительно  $10^{-4} \text{ c}^{-1}$ ; не более чем приблизительно  $10^{-5} \text{ c}^{-1}$ ; и не более чем приблизительно  $10^{-6} \text{ c}^{-1}$ , при измерении поверхностным плазмонным резонансом.

22. Связывающий белок по п.17, где указанный связывающий белок имеет константу диссоциации ( $K_D$ ) для указанной мишени, выбранную из группы, состоящей из: не более чем приблизительно  $10^{-7} \text{ M}$ ; не более чем приблизительно  $10^{-8} \text{ M}$ ; не более чем приблизительно  $10^{-9} \text{ M}$ ; не более чем приблизительно  $10^{-10} \text{ M}$ ; не более чем приблизительно  $10^{-11} \text{ M}$ ; не более чем приблизительно  $10^{-12} \text{ M}$ ; и не более чем  $10^{-13} \text{ M}$ .

23. Конструкция связывающего IL-17 белка, содержащая связывающий белок, описанный в п.1, причем указанная конструкция связывающего IL-17 белка, кроме того, содержит линкерный полипептид или константный домен иммуноглобулина.

24. Конструкция связывающего IL-17 белка по п.23, где указанный связывающий белок выбран из группы, состоящей из:

молекулы иммуноглобулина, моноклонального антитела, химерного антитела, антитела с пересаженной CDR,	связанного дисульфидной связью Fv, scFv, однодоменного антитела, диатела,
гуманизированного антитела, Fab, Fab', F(ab')2, Fv,	полиспецифического антитела, антитела с двойной специфичностью, биспецифического антитела и DVD-Ig <sup>TM</sup> .

25. Конструкция связывающего IL-17 белка по п.23, где указанный связывающий белок содержит константный домен тяжелой цепи иммуноглобулина, выбранный из группы, состоящей из:

константного домена IgM человека, константного домена IgG1 человека, константного домена IgG2 человека, константного домена IgG3 человека,	константного домена IgG4 человека, константного домена IgE человека, и константного домена IgA человека.
---	---

26. Конструкция связывающего IL-17 белка по п.23, содержащая константный домен

A  
5  
3  
3  
0  
3  
1  
1  
4  
2  
0  
1  
1  
R  
U

R  
U  
2  
0  
1  
1  
4  
0  
3  
3  
5

A

иммуноглобулина, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из:

SEQ ID NO:3  
SEQ ID NO:4  
SEQ ID NO:5  
и  
SEQ ID NO:6.

27. Конъюгат связывающего IL-17 белка, содержащий конструкцию связывающего IL-17 белка по п.24, причем указанный конъюгат связывающего IL-17 белка дополнительно содержит средство, выбранное из группы, состоящей из: молекулы иммуноадгезии, визуализирующего средства, лекарственного средства и цитотоксического средства.

28. Конъюгат связывающего IL-17 белка по п.27, где указанное средство представляет собой визуализирующее средство, выбранное из группы, состоящей из радиоактивной метки, фермента, флуоресцентной метки, люминесцентной метки, биолюминесцентной метки, магнитной метки и биотина.

29. Конъюгат связывающего IL-17 белка по п.27, где указанное визуализирующее средство представляет собой радиоактивную метку, выбранную из группы, состоящей из:  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{99}\text{Tc}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{166}\text{Ho}$  и  $^{153}\text{Sm}$ .

30. Конъюгат связывающего IL-17 белка по п.27, где указанное средство представляет собой терапевтическое или цитотоксическое средство, выбранное из группы, состоящей из: антиметаболита, алкилирующего средства, антибиотика, фактора роста, цитокина, антиангиогенного средства, антимитотического средства, антрациклина, токсина и апоптотического средства.

31. Конструкция связывающего IL-17 белка по п.24, где указанный связывающий белок обладает набором характеристик гликозилирования человека.

32. Связывающий белок по п.1, где указанный связывающий белок представляет собой кристаллизованный связывающий белок.

33. Конструкция связывающего IL-17 белка по п.23, где указанная конструкция связывающего IL-17 белка представляет собой кристаллизованную конструкцию связывающего IL-17 белка.

34. Конструкция связывающего IL-17 белка по п.33, где указанная кристаллизованная конструкция связывающего IL-17 белка представляет собой не содержащую носителя фармацевтическую кристаллизованную конструкцию связывающего IL-17 белка с контролируемым высвобождением.

35. Конструкция связывающего IL-17 белка по п.34, где указанная конструкция связывающего IL-17 белка имеет более длительное время полужизни *in vivo*, чем растворимый аналог указанной конструкции связывающего IL-17 белка.

36. Конструкция связывающего IL-17 белка по п.34, где указанная конструкция связывающего IL-17 белка сохраняет биологическую активность.

37. Выделенная нукleinовая кислота, кодирующая аминокислотную последовательность связывающего белка по п.1.

38. Выделенная нукleinовая кислота, кодирующая аминокислотную последовательность конструкции связывающего IL-17 белка по п.23.

39. Вектор, содержащий выделенную нукleinовую кислоту по п.37 или 38.

40. Вектор по п.39, где указанный вектор выбран из группы, состоящей из pcDNA, pTT, pTT3, pEFBOS, pBV, pJV и pBJ.

41. Клетка-хозяин, содержащая вектор по п.39.

42. Клетка-хозяин по п.41, где указанная клетка-хозяин представляет собой прокариотическую клетку.

A  
5  
3  
3  
0  
3  
1  
1  
4  
1  
1  
2  
0  
R  
U

R  
U  
2  
0  
1  
1  
1  
4  
0  
3  
3  
5  
A

A  
R  
U  
R  
201140335  
A

R  
U  
201140335  
A

43. Клетка-хозяин по п.42, где указанная клетка-хозяин представляет собой *E. coli*.

44. Клетка-хозяин по п.41, где указанная клетка-хозяин представляет собой эукариотическую клетку.

45. Клетка-хозяин по п.44, где указанная эукариотическая клетка выбрана из группы, состоящей из клетки простейшего, клетки животного, клетки растения и клетки гриба.

46. Клетка-хозяин по п.44, где указанная эукариотическая клетка представляет собой клетку животного, выбранную из группы, состоящей из клетки млекопитающего, клетки птицы и клетки насекомого.

47. Клетка-хозяин по п.44, где указанная клетка-хозяин представляет собой клетку СНО.

48. Клетка-хозяин по п.44, где указанная клетка-хозяин представляет собой COS.

49. Клетка-хозяин по п.44, где указанная клетка-хозяин представляет собой клетку дрожжей.

50. Клетка-хозяин по п.49, где указанная клетка дрожжей представляет собой *Saccharomyces cerevisiae*.

51. Клетка-хозяин по п.44, где указанная клетка-хозяин представляет собой клетку насекомых Sf9.

52. Способ получения белка, способного связывать IL-17, включающий культивирование клетки-хозяина по п.41 в культуральной среде в условиях, достаточных для получения связывающего белка, способного связывать IL-17.

53. Белок, полученный способом по п.52.

54. Композиция для высвобождения связывающего белка, причем указанная композиция содержит:

- (а) состав, где указанный состав содержит кристаллизованный связывающий белок по п.33 и ингредиент; и
- (б) по меньшей мере один полимерный носитель.

55. Композиция по п.54, где указанный полимерный носитель представляет собой полимер, выбранный из одного или нескольких из группы, состоящей из: поли(акриловой кислоты), поли(цианоакрилатов), поли(аминокислот), поли(ангидридов), поли(депсипептида), поли(сложных эфиров), поли(молочной кислоты), поли(молочной и гликоловой кислоты) или PLGA, поли(β-гидроксибутират), поли(капролактона), поли(диоксанона); поли(этиленгликоля), поли((гидроксипропил)метакриламида), поли[(органо)фосфазена], поли(сложных ортоэфиров), поли(винилового спирта), поли(винилпирролидона), сополимеров малеинового ангидрида-алкилвинилового простого эфира, полиолов pluronic, альбумина, альгината, целлюлозы и производных целлюлозы, коллагена, фибропластина, желатина, гиалуроновой кислоты, олигосахаридов, гликаминоуглеводов, сульфатированных полисахаридов, их смесей и сополимеров.

56. Композиция по п.54, где указанный ингредиент выбран из группы, состоящей из альбумина, сахарозы, трегалозы, лактита, желатина, гидроксипропил-β-циклодекстрин, метоксиполиэтиленгликоля и полиэтиленгликоля.

57. Способ лечения млекопитающего, включающий стадию введения млекопитающему эффективного количества композиции по п.54.

58. Фармацевтическая композиция, содержащая связывающий белок по п.1 и фармацевтически приемлемый носитель.

59. Фармацевтическая композиция по п.58, где указанный фармацевтически приемлемый носитель выполняет функцию адьюванта, подходящего для увеличения всасывания или диспергирования указанного связывающего белка.

60. Фармацевтическая композиция по п.59, где указанным адьювантом является гиалуронидаза.

61. Фармацевтическая композиция по п.58, дополнительно содержащая по меньшей

мере одно дополнительное лекарственное средство для лечения нарушения, при котором активность IL-17 является повреждающей.

62. Фармацевтическая композиция по п.61, где указанное дополнительное средство выбрано из группы, состоящей из: лекарственного средства, визуализирующего средства, цитотоксического средства, ингибиторов ангиогенеза; ингибиторов киназ; блокаторов костимуляторных молекул; блокаторов молекул адгезии; антитела против цитокина или его функционального фрагмента; метотрексата; циклоспорина; рапамицина; FK506; поддающейся детекции метки или репортера; антагониста TNF; антиревматического средства; мышечного релаксанта, наркотического средства, нестeroидного противовоспалительного лекарственного средства (NSAID), анальгетика, анестетика, седативного средства, местного анальгетика, нервно-мышечного блокатора, противомикробного средства, антипсориатического средства, кортикостероида, анаболического стероида, эритропоэтина, средства для иммунизации и, иммуноглобулина, иммуносупрессивного средства, гормона роста, гормон-заместительного лекарственного средства, радиофармацевтического средства, антидепрессанта, антипсихотического средства, стимулятора, лекарственного средства против астмы, бета-агониста, ингалируемого стероида, перорального стероида, эпинефрина или его аналога, цитокина и антагониста цитокина.

63. Способ снижения активности IL-17 человека, включающий приведение в контакт IL-17 человека со связывающим белком по п.1 так, чтобы активность IL-17 человека снижалась.

64. Способ снижения активности IL-17 человека у человека, страдающего нарушением, при котором активность IL-17 является вредной, включающий введение человеку связывающего белка по п.1 так, чтобы активность IL-17 человека у человека снижалась.

65. Способ лечения индивидуума, страдающего заболеванием или нарушением, при котором активность IL-17 является вредной, введением индивидууму связывающего белка по п.1 так, чтобы обеспечивалось лечение.

66. Способ по п.65, где указанное нарушение выбрано из группы, состоящей из респираторных нарушений; астмы; аллергической и неаллергической астмы; астмы вследствие инфекции; астмы вследствие инфекции респираторно-синцитиальным вирусом (RSV); хронического обструктивного заболевания легких (COPD); других состояний, вовлекающих воспаление дыхательных путей; эозинофилии; фиброза и избыточной продукции слизи; кистозного фиброза; легочного фиброза; атопических нарушений; атопического дерматита; крапивницы; экземы; аллергического ринита и аллергического энтерогастрита; воспалительных и/или аутоиммунных состояний кожи; воспалительных и/или аутоиммунных состояний органов желудочно-кишечного тракта; воспалительных заболеваний кишечника (IBD); язвенного колита; болезни Крона; воспалительных и/или аутоиммунных состояний печени; цирроза печени; фиброза печени; фиброза печени, вызванного вирусом гепатита В и/или С; склеродермии; опухолей или злокачественных опухолей; печеночно-клеточной карциномы; глиобластомы; лимфомы; лимфомы Ходжкина; вирусных инфекций; инфекции HTLV-1 (например, из HTLV-1); подавления проявления защитного иммунного ответа типа 1 и подавления проявления защитного иммунного ответа типа 1 в процессе вакцинации.

67. Способ по п.64, где указанное нарушение выбрано из группы, состоящей из: ревматоидного артрита, остеоартрита, ювенильного хронического артрита, септического артрита, артрита Лайма, псориатического артрита, реактивного артрита, спондилоартропатии, системной красной волчанки, болезни Крона, язвенного колита, воспалительного заболевания кишечника, инсулинзависимого сахарного диабета, тиреоидита, астмы, аллергических заболеваний, псориаза, дерматита, склеродермии, реакции "трансплантат против хозяина", отторжения трансплантата органа, острого

**R U 2011140335 A**

или хронического иммунного заболевания, связанного с трансплантацией органа, саркоидоза, атеросклероза, диссеминированного внутрисосудистого свертывания, болезни Кавасаки, болезни Грэйвса, нефротического синдрома, синдрома хронической усталости, гранулематоза Вегенера, пурпуры Шенлейна-Геноха, микроскопического васкулита почек, хронического активного гепатита,uveита, септического шока, синдрома токсического шока, септического синдрома, кахексии, инфекционных заболеваний, паразитарных заболеваний, синдрома приобретенного иммунодефицита, острого поперечного миелита, хореи Гентингтона, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, инсульта, первичного билиарного цирроза, гемолитической анемии, злокачественных опухолей, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, болезни Аддисона, спорадического полигландулярного дефицита типа I и полигландулярного дефицита типа II, синдрома Шмидта, взрослого (острого) респираторного дистресс-синдрома, алопеции, очаговой алопеции, серонегативной артропатии, артропатии, болезни Рейтера, псoriатической артропатии, связанной с язвенным колитом артропатии, энтеропатического синовита, связанной с хламидиями, иерсиниями и сальмонеллами артропатии, спондилоартропатии, атероматозного заболевания/артериосклероза, атопической аллергии, аутоиммунного буллезного заболевания, пемфигуса обыкновенного, листовидного пемфигуса, пемфигоида, болезни линейных IgA, аутоиммунной гемолитической анемии, Кумбс-положительной гемолитической анемии, приобретенной пернициозной анемии, ювенильной пернициозной анемии, миалгического энцефалита/"Royal Free Disease", хронического кожно-слизистого кандидоза, гигантоклеточного артериита, первичного склерозирующего гепатита, криптогенного аутоиммунного гепатита, синдрома приобретенного иммунодефицита, связанных с приобретенным иммунодефицитом заболеванияй, гепатита B, гепатита C, вариабельного неклассифицируемого иммунодефицита (вариабельной неклассифицируемой гипогаммаглобулинемии), кардиомиопатии с дилатацией, женского бесплодия, недостаточности яичников, преждевременного угасания функции яичников, фиброзного заболевания легких, криптогенного фиброзного альвеолита, поствоспалительного интерстициального заболевания легких, интерстициального пневмонита, связанного с болезнью соединительной ткани интерстициального заболевания легких, связанного со смешанной болезнью соединительной ткани заболевания легких, связанного с системной склеродермией заболевания легких, связанного с ревматоидным артритом интерстициального заболевания легких, связанного с системной красной волчанкой заболевания легких, связанного с дерматомиозитом/полимиозитом заболевания легких, связанного с болезнью Шегрена заболевания легких, связанного с анкилозирующим спондилитом заболевания легких, васкулитного диффузного заболевания легких, связанного с гемосидерозом заболевания легких, индуцированного лекарственным средством интерстициального заболевания легких, фиброза, связанного с радиацией фиброза, облитерирующего бронхиолита, хронической эозинофильной пневмонии, заболевания легких с инфильтрацией лимфоцитов, постинфекционного интерстициального заболевания легких, подагрического артрита, аутоиммунного гепатита, аутоиммунного гепатита 1 типа (классического аутоиммунного или люпоидного гепатита), аутоиммунного гепатита 2 типа (гепатита, связанного с антителом против LKM), опосредуемой аутоиммунным заболеванием гипогликемии, устойчивости к инсулину типа B с акантокератодермиеи, гипопаратиреоза, острого иммунного заболевания, связанного с трансплантацией органа, хронического иммунного заболевания, связанного с трансплантацией органа, остеоартроза, первичного склерозирующего холангита, псoriаза 1 типа, псoriаза 2 типа, идиопатической лейкопении, аутоиммунной нейтропении, NOS-болезни почек, гломерулонефрита, микроскопического васкулита почек, болезни Лайма, дискоидной красной волчанки,

**А  
Р  
2011  
2011  
0335  
4111  
0335  
А**

идиопатического или NOS-мужского бесплодия, аутоиммунитета к сперматозоидам, рассеянного склероза (все подтипы), симпатической офтальмии, легочной гипертензии, вторичной для болезни соединительной ткани, синдрома Гудпасчера, легочного проявления узелкового полиартериита, острой ревматической атаки, ревматоидного спондилита, болезни Стилла, системной склеродермии, синдрома Шенгрена, болезни/артериита Такаясу, аутоиммунной тромбоцитопении, идиопатической тромбоцитопении, аутоиммунного заболевания щитовидной железы, гипертиреоидизма, зобного аутоиммунного гипотиреоза (болезнь Хашимото), атрофического аутоиммунного гипотиреоза, первичной микседемы, факогенногоuveита, первичного васкулита, витилиго, острого заболевания печени, хронического заболевания печени, алкогольного цирроза, индуцированного алкоголем повреждения печени, холестаза, идиосинкритического заболевания печени, индуцированного лекарственным средством гепатита, неалкогольного стеатогепатита, аллергии и астмы, стрептококковой инфекции группы В (GBS), психических расстройств (например, депрессия и шизофрения), опосредуемых типом Th2 и типом Th1 заболеваний, острой и хронической боли (различные формы боли), и злокачественных опухолей, таких как рак легкого, молочной железы, желудка, мочевого пузыря, толстого кишечника, поджелудочной железы, яичника, предстательной железы и прямой кишки и гемопоэтические злокачественные опухоли (лейкоз и лимфома), абеталипопротеинемии, акроцианоза, острых и хронических паразитарных и инфекционных процессов, острого лейкоза, острого лимфобластного лейкоза (ALL), острого миелоидного лейкоза (AML), острой или хронической бактериальной инфекции, острого панкреатита, острой почечной недостаточности, аденокарцином, эктопической систолы предсердий, СПИД-дементного комплекса, индуцированного алкоголем гепатита, аллергического конъюнктивита, аллергического контактного дерматита, аллергического ринита, отторжения аллотрансплантата, дефицита альфа-1-антитрипсина, бокового амиотрофического склероза, анемии, стенокардии, дегенерации клеток передних рогов спинного мозга, терапию против CD3, антифосфолипидного синдрома, реакций гиперчувствительности против рецепторов, аортальных и периферических аневризм, расслоения аорты, артериальной гипертензии, артериосклероза, артериовенозного свища, атаксии, фибрилляции предсердий (постоянной или пароксизмальной), трепетания предсердий, атриовентрикулярной блокады, В-клеточной лимфомы, отторжения трансплантата кости, отторжения трансплантата костного мозга (ВМТ), блокады пучка Гиса, лимфомы Беркитта, ожогов, аритмий сердца, синдрома оглушения сердца, опухолей сердца, кардиомиопатии, воспалительных ответов на искусственное кровообращение, отторжения трансплантата хряща, дегенерации коры головного мозга, нарушений мозжечка, хаотической или многоочаговой тахикардии предсердий, связанных с химиотерапией нарушений, хронического миелоцитарного лейкоза (CML), хронического алкоголизма, хронических воспалительных патологий, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), хронического обструктивного заболевания легких (COPD), хронической интоксикации салицилатами, карциномы ободочной и прямой кишки, застойной сердечной недостаточности, конъюнктивита, контактного дерматита, легочного сердца, болезни коронарных артерий, болезни Крейтцфельда-Якоба, культурально-негативного сепсиса, кистозного фиброза, связанных с цитокиновой терапией нарушений, деменции боксеров, демиелинизирующих заболеваний, геморрагической лихорадки денге, дерматита, дерматологических состояний, диабета, сахарного диабета, диабетического атеросклеротического заболевания, диффузного заболевания с тельцами Леви, застойной кардиомиопатии с дилатацией, нарушений базальных ганглиев, синдрома Дауна в среднем возрасте, двигательных нарушений, индуцированных лекарственным средством, которое блокирует дофаминовые рецепторы ЦНС, чувствительности к лекарственным

**Р  
2011  
140335  
А**

RU 2011140335 А

средствам, экземы, энцефаломиелита, эндокардита, эндокринопатии, эпиглottита, инфекции вирусом Эпштейна-Барр, эритромелалгии, экстрапирамидальных и мозжечковых нарушений, семейного гематофагоцитарного лимфогистиоцитоза, отторжения имплантата эмбрионального тимуса, наследственной атаксии Фридрайха, функциональных нарушений периферических артерий, грибкового сепсиса, газовой гангрены, язвы желудка, гломерулонефрита, отторжения трансплантата любого органа или ткани, грамотрицательного сепсиса, грамположительного сепсиса, гранулем вследствие внутриклеточных организмов, волосатоклеточного лейкоза, болезни Галлервортена-Шпатца, тиреоидита Хашимото, сенной лихорадки, отторжения трансплантата сердца, гемахроматоза, гемодиализа, гемолитического уремического синдрома/тромболитической тромбоцитопенической пурпурой, кровопотери, гепатита (А), аритмий пучка Гиса, ВИЧ-инфекции/ВИЧ-невропатии, болезни Ходжкина, гиперкинетических двигательных нарушений, реакций гиперчувствительности, связанного с гиперчувствительностью пневмонита, гипертензии, гипокинетических двигательных нарушений, обследования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, идиопатической болезни Аддисона, идиопатического фиброза легких, опосредуемой антителами цитотоксичности, астении, младенческой спинальной мышечной атрофии, воспаления аорты, вируса гриппа А, облучения ионизирующей радиацией, иридоциклита/uveита/оптического неврита, повреждения при ишемии-реперфузии, ишемического инсульта, ювенильного ревматоидного артрита, ювенильной спинальной мышечной атрофии, саркомы Капоши, отторжения трансплантата почки, легионеллеза, лейшманиоза, лепры, повреждений кортикоспинальной системы, жирового отека, отторжения трансплантата печени, лимфатического отека, малярии, злокачественной лимфомы, злокачественного гистиоцитоза, злокачественной меланомы, менингита, менингококкемии, метаболических/идиопатических заболеваний, мигрени, митохондриального полисистемного нарушения, смешанной болезни соединительной ткани, моноклональной гаммапатии, множественной миеломы, полисистемной дегенерации (Менцеля, Дежерина-Тома, Шая-Дрейджера и Мачадо-Джозефа), миастении, внутриклеточных *mycobacterium avium*, *mycobacterium tuberculosis*, миелодиспластического синдрома, инфаркта миокарда, ишемических нарушений миокарда, карциномы носоглотки, хронического заболевания легких новорожденных, нефрита, нефроза, нейродегенеративных заболеваний, нейрогенных мышечных атрофий I, нейтропенической лихорадки, неходжкинских лимфом, окклюзии брюшного отдела аорты и ее ветвей, окклюзионных нарушений артерий, терапии ОКТ3®, орхита/эпидидимита, орхита/возвратных процедур после вазэктомии, органомегалии, остеопороза, отторжения трансплантата поджелудочной железы, карциномы поджелудочной железы, паранеопластического синдрома/гиперкальциемии при злокачественной опухоли, отторжения трансплантата парашитовидной железы, воспалительного заболевания органов таза, круглогодичного ринита, заболевания перикарда, периферического артериосклеротического заболевания, периферических сосудистых нарушений, перитонита, пернициозной анемии, пневмонии *Pneumocystis carinii*, пневмонии, синдрома POEMS (полиневропатия, органомегалия, эндокринопатия, моноклональная гаммапатия и синдром кожных изменений), постперфузионного синдрома, синдрома после искусственного кровообращения, посткардиотомного синдрома после инфаркта миокарда, преэклампсии, прогрессирующего супрануклеарного паралича, первичной гипертензии легких, лучевой терапии, феномена и болезни Рейно, болезни Рейно, болезни Рефсума, регулярной тахикардии с узким QRS, вазоренальной гипертензии, реперфузионного повреждения, рестриктивной кардиомиопатии, сарком, склеродермии, сенильной хореи, сенильной деменции с тельцами Леви, серонегативных артропатий, шока, серповидноклеточной анемии,

**A  
R  
U  
201120335**

отторжения аллотрансплантата кожи, синдрома кожных изменений, отторжения трансплантата тонкого кишечника, солидных опухолей, специфических аритмий, спинальной атаксии, спиномозжечковых дегенераций, стрептококкового миозита, структурных повреждений мозжечка, подострого склерозирующего панэнцефалита, обмороков, сифилиса сердечно-сосудистой системы, системной анафилаксии, синдрома системного воспалительного ответа, ювенильного ревматоидного артрита с системным началом, Т-клеточного или FAB ALL, телеангиектазии, облитерирующего тромбоангита, тромбоцитопении, токсичности, трансплантации, травмы/кровопотери, реакций гиперчувствительности типа III, гиперчувствительности типа IV, нестабильной стенокардии, уремии, уросепсиса, крапивницы, заболеваний клапанов сердца, варикоза вен, васкулита, заболеваний вен, венозного тромбоза, фибрillation желудочков, вирусных и грибковых инфекций, энцефалита с высоким риском смертельного исхода/асептического менингита, гемофагоцитарного синдрома с высоким риском смертельного исхода, синдрома Вернике-Корсакова, болезни Вилсона, отторжения ксенотрансплантата любого органа или ткани, острого коронарного синдрома, острого идиопатического полиневрита, острой воспалительной демиелинизирующей полирадикулоневропатии, острой ишемии, болезни Стилла взрослых, очаговой алопеции, анафилаксии, синдрома антифосфолипидных антител, апластической анемии, артериосклероза, атопической экземы, атопического дерматита, аутоиммунного дерматита, аутоиммунного нарушения, связанного со стрептококковой инфекцией, аутоиммунной энтеропатии, аутоиммунной потери слуха, аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома (ALPS), аутоиммунного миокардита, аутоиммунного преждевременного угасания функции яичников, блефарита, бронхэкстазов, буллезного пемфигоида, сердечно-сосудистого заболевания, катастрофического антифосфолипидного синдрома, глютеиновой болезни, шейного спондилеза, хронической ишемии, рубцового пемфигоида, клинически изолированного синдрома (*cis*) с риском рассеянного склероза, конъюнктивита, психиатрического нарушения с началом в детском возрасте, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), дакриоцистита, дерматомиозита, диабетической ретинопатии, сахарного диабета, грыжи межпозвоночного диска, пролапса межпозвоночного диска, индуцированной лекарственным средством иммунной гемолитической анемии, эндокардита, эндометриоза, эндофталмита, эпиклерита, полиформной эритемы, тяжелой полиформной эритемы, гестационного пемфигоида, синдрома Гийена-Барре (GBS), сенной лихорадки, синдрома Хьюза, идиопатической болезни Паркинсона, идиопатической интерстициальной пневмонии, опосредуемой IgE аллергии, иммунной гемолитической анемии, миозита с тельцами включения, инфекционного воспалительного заболевания глаз, воспалительного демиелинизирующего заболевания, воспалительного заболевания сердца, воспалительного заболевания почек, IPF/UIP, ирита, кератита, сухого кератоконъюнктивита, болезни Куссмауля или болезни Куссмауля-Мейера, паралича Ландри, гистиоцитоза клеток Лангерганса, *livedo reticularis*, дегенерации желтого пятна, микроскопического полиангита, болезни Бехтерева, нарушений двигательных нейронов, пемфигоида слизистых оболочек, полиорганной недостаточности, миастении, миелодиспластического синдрома, миокардита, нарушений корешков нервов, невропатии, не-А не-В гепатита, оптического неврита, остеолизиса, рака яичника, олигоартикулярного JRA, окклюзионного заболевания периферических артерий (PAOD), заболевания периферических сосудов (PVD), заболевания периферических артерий (PAD), флебита, узлового полиартериита (или нодозного полиартериита), полихондрита, ревматической полимиалгии, полиоза, полиартикулярного JRA, синдрома полиэндокринной недостаточности, полимиозита, ревматической полимиалгии (PMR), синдрома после искусственного кровообращения,

**R  
U  
2011140335**

первичного паркинсонизма, рака предстательной железы и прямой кишки и гемопоэтических злокачественных опухолей (лейкоз и лимфому), простатита, истинной эритроцитарной аплазии, первичной недостаточности надпочечников, рецидивирующего оптического нейромиелита, рестеноза, ревматической болезни сердца, SAPHO (синовит, акне, пустулез, гиперостоз и остеит), склеродермии, вторичного амилоидоза, шокового легкого, склерита, ишиаса, вторичной недостаточности надпочечников, связанного с кремнийорганическими соединениями заболевания соединительных тканей, дерматоза Снеддона-Уилкинсона, анкилозирующего спондилита, синдрома Стивенса-Джонсона (SJS), синдрома системного воспалительного ответа, височного артерита, токсоплазменного ретинита, токсического эпидермального некролиза, поперечного миелита, TRAPS (связанный с рецептором фактора некроза опухоли периодический синдром), аллергической реакции 1 типа, диабета типа II, крапивницы, обычной интерстициальной пневмонии (UIP), васкулита, весеннего конъюнктивита, вирусного ретинита, синдрома Фогта-Коянаги-Харада (синдром VKH), влажной дегенерации желтого пятна, заживления ран, связанной с иерсиниями и сальмонеллами артрапатии.

68. Способ лечения пациента, страдающего нарушением, при котором IL-17 является вредным, включающий стадию введения связывающего белка по п.1 до, одновременно или после введения второго средства, где второе средство выбрано из группы, состоящей из ингалируемых стероидов; бета-агонистов; бета-агонистов короткого действия или длительного действия; антагонистов лейкотриенов или рецепторов лейкотриенов; AD-VAIR; ингибиторов IgE; антител против IgE; XOLAIR; ингибиторов фосфодиэстеразы; ингибиторов PDE4; ксантинов; антихолинергических лекарственных средств; стабилизаторов тучных клеток; кромолина; ингибиторов IL-4; ингибиторов IL-5; ингибиторов эзотаксина/CCR3; антагонистов гистамина или его рецепторов, включая антагонисты H1, H2, H3 и H4; антагонистов простагландина D или его рецепторов DP1 и CRTH2; антагонистов TNF; растворимого фрагмента рецептора TNF; ENBREL; ферментных антагонистов TNF; ингибиторов TNF-конвертирующего фермента (ТАСЕ); антагонистов мускариновых рецепторов; антагонистов TGF-бета; интерферона-гамма; перфенидона; химиотерапевтических средств, метотрексата; лефлуномида; сиролимуса (рапамицина) или его аналога, CCI-779; ингибиторов COX2 или cPLA2; NSAID; иммуномодуляторов; ингибиторов p38; ингибиторов TPL-2, MK-2 и NFkB; буденозида; эпидерmalного фактора роста; кортикостероидов; циклоспорина; сульфасалазина; аминосалицилатов; 6-меркаптопурина; азатиоприна; метронидазола; ингибиторов липоксигеназы; месаламина; олсалазина; балсалазида; антиоксидантов; ингибиторов тромбоксана; антагонистов рецептора IL-1; антител против IL-1 $\beta$ ; антител против IL-6; факторов роста; ингибиторов эластазы; пиридинил-имидаэзольных соединений; антител к TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-19, IL-20, IL-21, IL-22, IL-23, IL-24, IL-25, IL-26, IL-27, IL-28, IL-29, IL-30, IL-31, IL-32, IL-33, EMAP-II, GM-CSF, FGF или PDGF или их агонистов; антител к CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD90 или их лигандам; FK506; рапамицина; миофенолата мофетила; ибупрофена; преднизолона; ингибиторов фосфодиэстеразы; агонистов аденоцина; антитромботических средств; ингибиторов комплемента; адрегергических средств; ингибиторов киназ IRAK, NIK, IKK, p38 или MAP; ингибиторов IL-1 $\beta$ -конвертирующего фермента; ингибиторов TNF- $\alpha$ -конвертирующего фермента; ингибиторов Т-клеточной передачи сигнала; ингибиторов металлопротеиназ; 6-меркаптопуринов; ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента; растворимых рецепторов цитокинов; растворимого рецептора TNF p55; растворимого рецептора TNF p75; sIL-1RI; sIL-1RII; sIL-6R; противовоспалительных цитокинов; IL-4; IL-10; IL-11 и TGF- $\beta$ .

69. Способ по п.65, где указанное введение индивидууму проводят по меньшей мере

одним способом, выбранным из парентерального, подкожного, внутримышечного, внутривенного, внутрисуставного, внутрибронхиального, внутрибрюшинного, внутриаппендиксального, внутрихрящевого, внутриполостного, внутрибрюшнополостного, внутримозжечкового, интрацеребровентрикулярного, внутрикишечного, внутришеечного, внутрижелудочного, внутрипеченочного, внутримиокардиального, внутривостного, внутритазового, внутриперикардиального, интраперитониального, внутриплеврального, внутрипростатического, внутрилегочного, внутриректального, внутрипочечного, интраперитонального, внутрипозвоночного, интрасиновиального, внутригрудного, внутриматочного, внутрипузырного, болюсного, вагинального, ректального, буккального, сублингвального, интраназального и трансдермального способов.

70. Связывающий белок, содержащий антиген-связывающий домен, способный связывать IL-17 человека, причем указанный антиген-связывающий домен содержит по меньшей мере одну CDR, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из:

CDR-H1.  $X_1-X_2-X_3-X_4-X_5$  (SEQ ID NO:925), где:

$X_1$  представляет собой N, A, D или S;

$X_2$  представляет собой Y, F или L;

$X_3$  представляет собой G, D или A;

$X_4$  представляет собой M или I и

$X_5$  представляет собой H, D или S;

CDR-H2.  $X_1-X_2-X_3-X_4-X_5-X_6-X_7-X_8-X_9-X_{10}-X_{11}-X_{12}-X_{13}-X_{14}-X_{15}-X_{16}-X_{17}$  (SEQ ID NO: 926), где:

$X_1$  представляет собой V, W или G;

$X_2$  представляет собой I, T, M или F;

$X_3$  представляет собой S, N, T или D;

$X_4$  представляет собой Y или P;

$X_5$  представляет собой D, N или I;

$X_6$  представляет собой G, S, L или E;

$X_7$  представляет собой S или G;

$X_8$  представляет собой N, T или E;

$X_9$  представляет собой K, T или A;

$X_{10}$  представляет собой Y, G, N или V;

$X_{11}$  представляет собой Y или V;

$X_{12}$  представляет собой A;

$X_{13}$  представляет собой D, P или Q;

$X_{14}$  представляет собой S, K или N;

$X_{15}$  представляет собой V или F;

$X_{16}$  представляет собой K, R или Q; и

$X_{17}$  представляет собой G;

CDR-H3.  $X_1-X_2-X_3-X_4-X_5-X_6-X_7-X_8-X_9-X_{10}-X_{11}-X_{12}-X_{13}-X_{14}-X_{15}-X_{16}-X_{17}$  (SEQ ID NO: 927), где:

$X_1$  представляет собой V, S, E или I;

$X_2$  представляет собой G, S, P или R;

**R U 2 0 1 1 4 0 3 3 5 A**

X<sub>3</sub> представляет собой A, E, N или P;  
X<sub>4</sub> представляет собой S, D или W;  
X<sub>5</sub> представляет собой G, E, F или L;  
X<sub>6</sub> представляет собой D, G или W;  
X<sub>7</sub> представляет собой Y, I, N или G;  
X<sub>8</sub> представляет собой Y, T, G или A;  
X<sub>9</sub> представляет собой Y или I;  
X<sub>10</sub> представляет собой S, G или Y;  
X<sub>11</sub> представляет собой Y, F или T;  
X<sub>12</sub> представляет собой G, T или отсутствует;  
X<sub>13</sub> представляет собой L, H или отсутствует;  
X<sub>14</sub> представляет собой H или отсутствует;  
X<sub>15</sub> представляет собой F или отсутствует;  
X<sub>16</sub> представляет собой D; и  
X<sub>17</sub> представляет собой V, N или Y;  
CDR-L1. X<sub>1</sub>-X<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-X<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-X<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-X<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-X<sub>12</sub>-X<sub>13</sub> (SEQ ID NO:928), где:  
X<sub>1</sub> представляет собой S, R или K;  
X<sub>2</sub> представляет собой G или A;  
X<sub>3</sub> представляет собой S или D;  
X<sub>4</sub> представляет собой N, K или Q;  
X<sub>5</sub> представляет собой S или отсутствует;  
X<sub>6</sub> представляет собой N или отсутствует;  
X<sub>7</sub> представляет собой I, L, N или D;  
X<sub>8</sub> представляет собой G или I;  
X<sub>9</sub> представляет собой S, N, G или D;  
X<sub>10</sub> представляет собой H, R, S или D;  
X<sub>11</sub> представляет собой S, Y, A или D;  
X<sub>12</sub> представляет собой V, A, L или M; и  
X<sub>13</sub> представляет собой N, C или H;  
CDR-L2. X<sub>1</sub>-X<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-X<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub> (SEQ ID NO:929), где:  
X<sub>1</sub> представляет собой G, Q, Y или E;  
X<sub>2</sub> представляет собой I, D или A;  
X<sub>3</sub> представляет собой G, N, S или T;  
X<sub>4</sub> представляет собой Q, K или T;  
X<sub>5</sub> представляет собой R, S или L;  
X<sub>6</sub> представляет собой P, I или V и  
X<sub>7</sub> представляет собой S или P; и  
CDR-L3. X<sub>1</sub>-X<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-X<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-X<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-X<sub>10</sub>-X<sub>11</sub> (SEQ ID NO:930), где:  
X<sub>1</sub> представляет собой A, Q, H или L;  
X<sub>2</sub> представляет собой T или Q;  
X<sub>3</sub> представляет собой W, S или H;

**R U 2 0 1 1 4 0 3 3 5 A**

$X_4$  представляет собой D или T;  
 $X_5$  представляет собой D или S;  
 $X_6$  представляет собой S, T, L или F;  
 $X_7$  представляет собой L, T или P;  
 $X_8$  представляет собой G, H или Y;  
 $X_9$  представляет собой G, S или T;  
 $X_{10}$  представляет собой Y или отсутствует и  
 $X_{11}$  представляет собой V или отсутствует;  
CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 любой вариабельной области тяжелой цепи (VH),  
представленной в таблице 21, таблице 23, таблице 24 или таблице 27; и  
CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 любой вариабельной области легкой цепи (VL),  
представленной в таблице 21, таблице 23, таблице 25 или таблице 27.

71. Связывающий белок по п.70, где указанная по меньшей мере одна CDR содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из:

остатков 31-35 SEQ ID NO:40; остатков 50-66 SEQ ID NO:40; остатков 99-103 SEQ ID NO:40;

остатков 23-35 SEQ ID NO:41; остатков 51-57 SEQ ID NO:41; остатков 90-110 SEQ ID NO:41;

остатков 31-35 SEQ ID NO:42; остатков 50-66 SEQ ID NO:42; остатков 99-103 SEQ ID NO:42;

остатков 23-35 SEQ ID NO:43; остатков 51-57 SEQ ID NO:43; остатков 90-110 SEQ ID NO:43;

остатков 31-35 SEQ ID NO:44; остатков 50-66 SEQ ID NO:44; остатков 99-101 SEQ ID NO:44;

остатков 23-35 SEQ ID NO:45; остатков 51-57 SEQ ID NO:45; остатков 90-110 SEQ ID NO:45;

остатков 31-35 SEQ ID NO:46; остатков 50-66 SEQ ID NO:46; остатков 99-115 SEQ ID NO:46;

остатков 24-34 SEQ ID NO:47; остатков 50-56 SEQ ID NO:47; остатков 89-97 SEQ ID NO:47;

остатков 31-35 SEQ ID NO:48; остатков 50-66 SEQ ID NO:48; остатков 99-101 SEQ ID NO:48;

остатков 24-34 SEQ ID NO:49; остатков 50-56 SEQ ID NO:49; и остатков 89-97 SEQ ID NO:49;

аминокислотной последовательности для CDR-H1, аминокислотной последовательности для CDR-H2 и аминокислотной последовательности для CDR-H3 VH, представленной в таблице 21, таблице 23, таблице 24 или таблице 27; и

аминокислотной последовательности для CDR-L1, аминокислотной последовательности для CDR-L2 и аминокислотной последовательности для CDR-L3 VL, представленной в таблице 21, таблице 23, таблице 25 или таблице 27.

72. Связывающий белок по п.71, где указанный связывающий белок содержит по меньшей мере 3 CDR.

73. Связывающий белок по п.71, где указанный антиген-связывающий домен содержит  $V_H$ .

74. Связывающий белок по п.73, где указанный  $V_H$  содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из: SEQ ID NO:40, SEQ ID NO:42, SEQ ID NO:44, SEQ ID NO:46, SEQ ID NO:48 и аминокислотной последовательности  $V_H$ , представленной в таблице 21, таблице 23, таблице 24 и таблице 27.

75. Связывающий белок по п.71, где указанный антиген-связывающий домен содержит  $V_L$ .

76. Связывающий белок по п.75, где указанная  $V_L$  содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из: SEQ ID NO:41, SEQ ID NO:43, SEQ ID NO:45, SEQ ID NO:47, SEQ ID NO:49, и аминокислотной последовательности  $V_L$ , представленной в таблице 21, таблице 23, таблице 25 и таблице 27.

77. Связывающий белок по п.71, где указанный антиген-связывающий домен содержит  $V_H$  и  $V_L$ .

78. Связывающий белок по п.76, кроме того, содержащий  $V_H$ , где указанная  $V_H$  содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из: SEQ ID NO:40, SEQ ID NO:42, SEQ ID NO:44, SEQ ID NO:46, SEQ ID NO:48 и аминокислотной последовательности  $V_H$ , представленной в таблице 21, таблице 23, таблице 24 и таблице 27.

79. Связывающий белок по п.77, где указанная  $V_L$  содержит аминокислотную последовательность  $V_L$ , представленную в таблице 21, таблице 23, таблице 25 или таблице 27, и указанная  $V_H$  содержит аминокислотную последовательность  $V_H$ , представленной в таблице 21, таблице 23, таблице 24 или таблице 27.

80. Связывающий белок по п.71, кроме того, содержащий константный домен тяжелой цепи иммуноглобулина, выбранный из группы, состоящей из: константного домена IgM человека; константного домена IgG1 человека; константного домена IgG2 человека; константного домена IgG3 человека; константного домена IgG4 человека; константного домена IgE человека и константного домена IgA человека.

81. Связывающий белок по п.80, где указанный домен константной области тяжелой цепи иммуноглобулина представляет собой константный домен IgG1 человека.

82. Связывающий белок по п.81, где указанный константный домен IgG1 человека содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:3 и SEQ ID NO:4.

83. Связывающий белок по п.71, кроме того, содержащий константный домен легкой цепи иммуноглобулина, выбранный из группы, состоящей из: константного домена каппа Ig человека и константного домена лямбда Ig человека.

84. Связывающий белок по п.83, где указанный домен константной области легкой цепи иммуноглобулина представляет собой константный домен каппа Ig человека, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5.

85. Связывающий белок по п.83, где указанный домен константной области легкой цепи иммуноглобулина представляет собой константный домен лямбда Ig человека, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6.

86. Связывающий белок по п.71, где указанный связывающий белок выбран из группы, состоящей из: молекулы иммуноглобулина; scFv; моноклонального антитела; антитела человека; химерного антитела; гуманизированного антитела; однодоменного антитела; Fab-фрагмента; Fab'-фрагмента; F(ab')2; Fv и связанного дисульфидной связью Fv.

87. Связывающий белок по п.86, где указанный связывающий белок представляет собой антитело человека.

88. Связывающий белок, способный связывать IL-17 человека, причем указанный связывающий белок содержит: константную область тяжелой цепи Ig, имеющую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:3 и SEQ ID NO:4;

константную область легкой цепи Ig, имеющую аминокислотную последовательность,

выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6;  
вариабельную область тяжелой цепи Ig, имеющую аминокислотную последовательность  $V_H$ , представленной в таблице 21, таблице 23, таблице 24 или таблице 27; и

вариабельную область легкой цепи Ig, имеющую аминокислотную последовательность  $V_L$ , представленной в таблице 21, таблице 23, таблице 25 или таблице 27.

89. Связывающий белок, способный связывать IL-17 человека, причем указанный связывающий белок содержит: константную область тяжелой цепи Ig, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3;

константную область легкой цепи Ig, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5;

вариабельную область тяжелой цепи Ig, имеющую аминокислотную последовательность  $V_H$ , представленной в таблице 21, таблице 23, таблице 24 или таблице 27; и

вариабельную область легкой цепи Ig, имеющую аминокислотную последовательность  $V_L$ , представленной в таблице 21, таблице 23, таблице 25 или таблице 27.

90. Нейтрализующий связывающий белок, где указанный нейтрализующий связывающий белок содержит связывающий белок по любому из пп.70-89 и где указанный нейтрализующий связывающий белок способен нейтрализовывать IL-17.

91. Нейтрализующий связывающий белок по п.90, где указанный IL-17 выбран из группы, состоящей из про-IL-17 человека; зрелого IL-17 человека и укороченного IL-17 человека.

92. Нейтрализующий связывающий белок по п.90, где указанный нейтрализующий связывающий белок снижает способность IL-17 связываться с его рецептором.

93. Нейтрализующий связывающий белок по п.92, где указанный нейтрализующий связывающий белок снижает способность про-IL-17 человека, зрелого IL-17 человека или укороченного IL-17 человека связываться с его рецептором.

94. Нейтрализующий связывающий белок по п.90, где указанный нейтрализующий связывающий белок способен снижать один или несколько видов биологической активности IL-17, выбранных из группы, состоящей из: модулирования Th1; модулирования Th2; модулирования Nk; модулирования нейтрофилов; модулирования ростка моноцитов-макрофагов; модулирования нейтрофилов; модулирования эозинофилов; модулирования В-клеток; модулирования цитокинов; модулирования хемокинов; модулирования молекул адгезии и модулирования привлечения клеток.

95. Нейтрализующий связывающий белок по п.90, где указанный нейтрализующий связывающий белок имеет константу диссоциации ( $K_D$ ), выбранную из группы, состоящей из: не более чем приблизительно  $10^{-7}$  М; не более чем приблизительно  $10^{-8}$  М; не более чем приблизительно  $10^{-9}$  М; не более чем приблизительно  $10^{-10}$  М; не более чем приблизительно  $10^{-11}$  М; не более чем приблизительно  $10^{-12}$  М и не более чем приблизительно  $10^{-13}$  М.

96. Нейтрализующий связывающий белок по п.90, где указанный нейтрализующий связывающий белок имеет константу ассоциации, выбранную из группы, состоящей из: по меньшей мере приблизительно  $10^2$  М<sup>-1</sup>с<sup>-1</sup>; по меньшей мере приблизительно  $10^3$  М<sup>-1</sup>с<sup>-1</sup>; по меньшей мере приблизительно  $10^4$  М<sup>-1</sup>с<sup>-1</sup>; по меньшей мере приблизительно  $10^5$  М<sup>-1</sup>с<sup>-1</sup>; и по меньшей мере приблизительно  $10^6$  М<sup>-1</sup>с<sup>-1</sup>.

97. Нейтрализующий связывающий белок по п.90, где указанный нейтрализующий связывающий белок имеет константу диссоциации, выбранную из группы, состоящей

РУ2011140335А

из: не более чем приблизительно  $10^{-3}$  с<sup>-1</sup>; не более чем приблизительно  $10^{-4}$  с<sup>-1</sup>; не более чем приблизительно  $10^{-5}$  с<sup>-1</sup> и не более чем приблизительно  $10^{-6}$  с<sup>-1</sup>.

98. Меченный связывающий белок, содержащий связывающий белок по любому из пп.70-89, где указанный связывающий белок конъюгирован с поддающейся детекции меткой.

99. Меченный связывающий белок по п.98, где поддающаяся детекции метка выбрана из группы, состоящей из радиоактивной метки, фермента, флуоресцентной метки, люминесцентной метки, биолюминесцентной метки, магнитной метки и биотина.

100. Меченный связывающий белок по п.99, где указанная метка представляет собой радиоактивную метку, выбранную из группы, состоящей из:  $^3$ H,  $^{14}$ C,  $^{35}$ S,  $^{90}$ Y,  $^{99}$ Tc,  $^{111}$ In,  $^{125}$ I,  $^{131}$ I,  $^{177}$ Lu,  $^{166}$ Ho и  $^{153}$ Sm.

101. Коньюгат связывающего белка, содержащий связывающий белок по любому из пп.70-89, где указанный связывающий белок конъюгирован с терапевтическим или цитотоксическим средством.

102. Коньюгат связывающего белка по п.101, где указанное терапевтическое или цитотоксическое средство выбрано из группы, состоящей из: антиметаболита, алкилирующего средства, антибиотика, фактора роста, цитокина, антиангиогенного средства, противомикробного средства, антрациклина, токсина и апоптотического средства.

103. Выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая аминокислотную последовательность связывающего белка по любому из пп.70-89.

104. Вектор, содержащий выделенную нуклеиновую кислоту по п.103.

105. Вектор по п.104, где указанный вектор выбран из группы, состоящей из; pcDNA, pTT, pTT3, pEFBOS, pBV, pJV и pBJ.

106. Клетка-хозяин, содержащая вектор по любому из пп.104 или 105.

107. Клетка-хозяин по п.106, где указанная клетка-хозяин представляет собой прокариотическую клетку.

108. Клетка-хозяин по п.107, где указанная клетка-хозяин представляет собой *E. coli*.

109. Клетка-хозяин по п.106, где указанная клетка-хозяин представляет собой эукариотическую клетку.

110. Клетка-хозяин по п.109, где указанная эукариотическая клетка выбрана из группы, состоящей из клетки простейшего, клетки животного, клетки растения и клетки гриба.

111. Клетка-хозяин по п.110, где указанная эукариотическая клетка представляет собой клетку животного, выбранную из группы, состоящей из: клетки млекопитающего, клетки птицы и клетки насекомого.

112. Клетка-хозяин по п.111, где указанная клетка животного представляет собой клетку СНО.

113. Клетка-хозяин по п.111, где указанная клетка-хозяин представляет собой COS.

114. Клетка-хозяин по п.110, где указанная эукариотическая клетка представляет собой *Saccharomyces cerevisiae*.

115 Клетка-хозяин по п.111, где указанная клетка животного представляет собой клетку насекомого Sf9.

116. Способ получения связывающего белка, который связывает IL-17 человека, включающий культивирование клетки-хозяина по любому из пп.106-115 в культуральной среде в условиях, достаточных для получения связывающего белка, который связывает IL-17 человека.

117. Связывающий белок, полученный способом по п.116.

118. Кристаллизованный связывающий белок, содержащий связывающий белок по

Р 3 5  
0 3 5  
2 0 1  
1 1 1  
2 0 1  
R U A

R U 2 0 1 1 1 4 0 3 3 5 A

любому из пп.70-97, где указанный связывающий белок существует в качестве кристалла.

119. Кристаллизованный связывающий белок по п.118, где указанный кристалл представляет собой не содержащий носителя фармацевтический кристалл с контролируемым высвобождением.

120. Кристаллизованный связывающий белок по п.118, где указанный связывающий белок имеет более длительное время полужизни *in vivo*, чем растворимый аналог указанного связывающего белка.

121. Кристаллизованный связывающий белок по п.118, где указанный связывающий белок сохраняет биологическую активность.

122. Композиция для высвобождения связывающего белка, причем указанная композиция содержит:

(а) состав, где указанный состав содержит кристаллизованный связывающий белок по любому из пп.118-121 и ингредиент и

(б) по меньшей мере один полимерный носитель.

123. Композиция по п.122, где указанный полимерный носитель представляет собой полимер, выбранный из одного или нескольких из группы, состоящей из: поли(акриловой кислоты), поли(цианоакрилатов), поли(аминокислот), поли(ангидридов), поли(депсипептида), поли(сложных эфиров), поли(молочной кислоты), поли(молочной и гликоловой кислоты) или PLGA, поли( $\beta$ -гидроксибутират), поли(капролактона), поли(диоксанона); поли(этиленгликоля), поли((гидроксипропил)метакриламида), поли[(органо)фосфазена], поли(сложных ортоэфиров), поли(винилового спирта), поли(винилпирролидона), сополимеров малеинового ангидрида-алкилвинилового простого эфира, полиолов pluronic, альбумина, альгината, целлюлозы и производных целлюлозы, коллагена, фибропластина, желатина, гиалуроновой кислоты, олигосахаридов, гликаминоуглеводов, сульфатированных полисахаридов, их смесей и сополимеров.

124. Композиция по п.122, где указанный ингредиент выбран из группы, состоящей из альбумина, сахарозы, трегалозы, лактита, желатина, гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрина, метоксиполиэтиленгликоля и полиэтиленгликоля.

125. Способ лечения млекопитающего, включающий стадию введения млекопитающему эффективного количества композиции по п.122.

126. Фармацевтическая композиция, содержащая белок по любому из пп.70-97 и фармацевтически приемлемый носитель.

127. Фармацевтическая композиция по п.126, которая, кроме того, содержит по меньшей мере одно дополнительное лекарственное средство для лечения нарушения, при котором активность IL-17 является вредной.

128. Фармацевтическая композиция по п.127, где указанное дополнительное средство выбрано из группы, состоящей из: ингибиторов ангиогенеза; ингибиторов киназ; блокаторов костимуляторных молекул; блокаторов молекул адгезии; антитела против цитокина или его функционального фрагмента; метотрексата; кортикостероидов, циклоспорина, рапамицина; FK506 и нестероидных противовоспалительных лекарственных средств.

129. Способ снижения активности IL-17 человека, включающий приведение в контакт IL-17 человека со связывающим белком по любому из пп.70-97, так чтобы активность IL-17 человека снижалась.

130. Способ снижения активности IL-17 человека у человека, страдающего нарушением, при котором активность IL-17 является вредной, включающий введение человеку связывающего белка по любому из п.70-97 так, чтобы активность IL-17 человека у человека снижалась.

131. Способ лечения индивидуума, страдающего заболеванием или нарушением, при котором активность IL-17 является вредной, введением индивидууму связывающего

белка по любому из пп.70-97 так, чтобы обеспечивалось лечение.

132. Способ по п.131, где указанное нарушение выбрано из группы, состоящей из: ревматоидного артрита, остеоартрита, ювенильного хронического артрита, септического артрита, артрита Лайма, псориатического артрита, реактивного артрита, спондилоартропатии, системной красной волчанки, болезни Крона, язвенного колита, воспалительного заболевания кишечника, инсулинзависимого сахарного диабета, тиреоидита, астмы, аллергических заболеваний, псориаза, дерматита, склеродермии, реакции "трансплантат против хозяина", отторжения трансплантата органа, острого или хронического иммунного заболевания, связанного с трансплантацией органа, саркоидоза, атеросклероза, диссеминированного внутрисосудистого свертывания, болезни Кавасаки, болезни Грэйвса, нефротического синдрома, синдрома хронической усталости, гранулематоза Вегенера, пурпурь Шенлейна-Геноха, микроскопического васкулита почек, хронического активного гепатита,uveита, септического шока, синдрома токсического шока, септического синдрома, кахексии, инфекционных заболеваний, паразитарных заболеваний, синдрома приобретенного иммунодефицита, острого поперечного миелита, хореи Гентингтона, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, инсульта, первичного билиарного цирроза, гемолитической анемии, злокачественных опухолей, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, болезни Аддисона, спорадического полигландулярного дефицита типа I и полигландулярного дефицита типа II, синдрома Шмидта, взрослого (острого) респираторного дистресс-синдрома, алопеции, очаговой алопеции, серонегативной артропатии, артропатии, болезни Рейтера, псориатической артропатии, связанной с язвенным колитом артропатии, энтеропатического синовита, связанной с хламидиями, иерсиниями и сальмонеллами артропатии, спондилоартропатии, атероматозного заболевания/артериосклероза, атопической аллергии, аутоиммунного буллезного заболевания, пемфигуса обыкновенного, листовидного пемфигуса, пемфигоида, болезни линейных IgA, аутоиммунной гемолитической анемии, Кумбс-положительной гемолитической анемии, приобретенной пернициозной анемии, ювенильной пернициозной анемии, миалгического энцефалита/"Royal Free Disease", хронического кожно-слизистого кандидоза, гигантоклеточного артериита, первичного склерозирующего гепатита, криптогенного аутоиммунного гепатита, синдрома приобретенного иммунодефицита, связанных с приобретенным иммунодефицитом заболевания, гепатита В, гепатита С, вариабельного неклассифицируемого иммунодефицита (вариабельной неклассифицируемой гипогаммаглобулинемии), кардиомиопатии с дилатацией, женского бесплодия, недостаточности яичников, преждевременного угасания функции яичников, фиброзного заболевания легких, криптогенного фиброзного альвеолита, поствоспалительного интерстициального заболевания легких, интерстициального пневмонита, связанного с болезнью соединительной ткани интерстициального заболевания легких, связанного со смешанной болезнью соединительной ткани заболевания легких, связанного с системной склеродермии заболевания легких, связанного с ревматоидным артритом интерстициального заболевания легких, связанного с системной красной волчанкой заболевания легких, связанного с дерматомиозитом/полимиозитом заболевания легких, связанного с болезнью Шегрена заболевания легких, связанного с анкилозирующим спондилитом заболевания легких, васкулитного диффузного заболевания легких, связанного с гемосидерозом заболевания легких, индуцированного лекарственным средством интерстициального заболевания легких, фиброза, связанного с радиацией фиброза, облитерирующего бронхиолита, хронической эозинофильной пневмонии, заболевания легких с инфильтрацией лимфоцитов, постинфекционного интерстициального заболевания легких, подагрического артрита, аутоиммунного гепатита, аутоиммунного гепатита 1 типа (классического аутоиммунного или

А  
3  
3  
5  
0  
3  
5  
4  
1  
1  
2  
0  
1  
U

люпоидного гепатита), аутоиммунного гепатита 2 типа (гепатита, связанного с антителом против LKM), опосредуемой аутоиммунным заболеванием гипогликемии, устойчивости к инсулину типа В с акантокератодермией, гипопаратиреоза, острого иммунного заболевания, связанного с трансплантацией органа, хронического иммунного заболевания, связанного с трансплантацией органа, остеоартроза, первичного склерозирующего холангита, псориаза 1 типа, псориаза 2 типа, идиопатической лейкопении, аутоиммунной нейтропении, NOS-болезни почек, гломерулонефрита, микроскопического васкулита почек, болезни Лайма, дискоидной красной волчанки, идиопатического или NOS-мужского бесплодия, аутоиммунитета к сперматозоидам, рассеянного склероза (все подтипы), симпатической офтальмии, легочной гипертензии, вторичной для болезни соединительной ткани, синдрома Гудпасчера, легочного проявления узелкового полиартерита, острой ревматической атаки, ревматоидного спондилита, болезни Стилла, системной склеродермии, болезни/артериита Такаясу, аутоиммунной тромбоцитопении, идиопатической тромбоцитопении, аутоиммунного заболевания щитовидной железы, гипертиреоидизма, зобного аутоиммунного гипотиреоза (болезнь Хашимото), атрофического аутоиммунного гипотиреоза, первичной микседемы, факогенногоuveита, первичного васкулита, витилиго, острого заболевания печени, хронического заболевания печени, алкогольного цирроза, индуцированного алкоголем повреждения печени, холестаза, идиосинкразического заболевания печени, индуцированного лекарственным средством гепатита, неалкогольного стеатогепатита, аллергии и астмы, стрептококковой инфекции группы В (GBS), психических расстройств (например, депрессия и шизофрения), опосредуемых типом Th2 и типом Th1 заболеваний, острой и хронической боли (различные формы боли), и злокачественных опухолей, таких как рак легкого, молочной железы, желудка, мочевого пузыря, толстого кишечника, поджелудочной железы, яичника, предстательной железы и прямой кишки и гемопоэтические злокачественные опухоли (лейкоз и лимфома), абеталипопротеинемии, акроцианоза, острых и хронических паразитарных и инфекционных процессов, острого лейкоза, острого лимфобластного лейкоза (ALL), острого миелоидного лейкоза (AML), острой или хронической бактериальной инфекции, острого панкреатита, острой почечной недостаточности, adenокарцином, эктопической систолы предсердий, СПИД-дементного комплекса, индуцированного алкоголем гепатита, аллергического конъюнктивита, аллергического контактного дерматита, аллергического ринита, отторжения аллотрансплантата, дефицита альфа-1-антитрипсина, бокового амиотрофического склероза, анемии, стенокардии, дегенерации клеток передних рогов спинного мозга, терапию против CD3, антифосфолипидного синдрома, реакций гиперчувствительности против рецепторов, аортальных и периферических аневризм, расслоения аорты, артериальной гипертензии, артериосклероза, артериовенозного свища, атаксии, фибрillationи предсердий (постоянной или пароксизмальной), трепетания предсердий, атриовентрикулярной блокады, В-клеточной лимфомы, отторжения трансплантата кости, отторжения трансплантата костного мозга (ВМТ), блокады пучка Гиса, лимфомы Беркитта, ожогов, аритмий сердца, синдрома оглушения сердца, опухолей сердца, кардиомиопатии, воспалительных ответов на искусственное кровообращение, отторжения трансплантата хряща, дегенерации коры головного мозга, нарушений мозжечка, хаотической или многоочаговой тахикардии предсердий, связанных с химиотерапией нарушений, хронического миелоцитарного лейкоза (CML), хронического алкоголизма, хронических воспалительных патологий, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), хронического обструктивного заболевания легких (COPD), хронической интоксикации салицилатами, карциномы ободочной и прямой кишки, застойной сердечной недостаточности, конъюнктивита, контактного дерматита, легочного сердца, болезни коронарных

R  
U  
2  
0  
1  
1  
1  
4  
0  
3  
3  
5  
A

А  
Р  
У  
2011  
0335  
4111  
2011  
0335  
А

артерий, болезни Крейтцфельда-Якоба, культурально-негативного сепсиса, кистозного фиброза, связанных с цитокиновой терапией нарушений, деменции боксеров, демиелинизирующих заболеваний, геморрагической лихорадки денге, дерматита, дерматологических состояний, диабета, сахарного диабета, диабетического атеросклеротического заболевания, диффузного заболевания с тельцами Леви, застойной кардиомиопатии с дилатацией, нарушений базальных ганглиев, синдрома Дауна в среднем возрасте, двигательных нарушений, индуцированных лекарственным средством, которое блокирует дофаминовые рецепторы ЦНС, чувствительности к лекарственным средствам, экземы, энцефаломиелита, эндокардита, эндокринопатии, эпиглоттиза, инфекции вирусом Эпштейна-Барр, эритромелалгии, экстрапирамидальных и мозжечковых нарушений, семейного гематофагоцитарного лимфогистиоцитоза, отторжения имплантата эмбрионального тимуса, наследственной атаксии Фридreichа, функциональных нарушений периферических артерий, грибкового сепсиса, газовой гангрены, язвы желудка, гломерулонефрита, отторжения трансплантата любого органа или ткани, грамотрицательного сепсиса, грамположительного сепсиса, гранулем вследствие внутриклеточных организмов, волосатоклеточного лейкоза, болезни Галлервордена-Шпатца, тиреоидита Хашимото, сенной лихорадки, отторжения трансплантата сердца, гемахроматоза, гемодиализа, гемолитического уремического синдрома/тромболитической тромбоцитопенической пурпурой, кровопотери, гепатита (А), аритмий пучка Гиса, ВИЧ-инфекции/ВИЧ-невропатии, болезни Ходжкина, гиперкинетических двигательных нарушений, реакций гиперчувствительности, связанного с гиперчувствительностью пневмонита, гипертензии, гипокинетических двигательных нарушений, обследования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, идиопатической болезни Аддисона, идиопатического фиброза легких, опосредуемой антителами цитотоксичности, астении, младенческой спинальной мышечной атрофии, воспаления аорты, вируса гриппа А, облучения ионизирующей радиацией, иридоциклита/uveита/оптического неврита, повреждения при ишемии-реперфузии, ишемического инсульта, ювенильного ревматоидного артрита, ювенильной спинальной мышечной атрофии, саркомы Капоши, отторжения трансплантата почки, легионеллеза, лейшманиоза, лепры, повреждений кортикоспинальной системы, жирового отека, отторжения трансплантата печени, лимфатического отека, малярии, злокачественной лимфомы, злокачественного гистиоцитоза, злокачественной меланомы, менингита, менингококкемии, метаболических/идиопатических заболеваний, мигрени, митохондриального полисистемного нарушения, смешанной болезни соединительной ткани, моноклональной гаммапатии, множественной миеломы, полисистемной дегенерации (Менцеля, Дежерина-Тома, Шая-Дрейджа и Мачадо-Джозефа), миастении, внутриклеточных *mycobacterium avium*, *mycobacterium tuberculosis*, миелодиспластического синдрома, инфаркта миокарда, ишемических нарушений миокарда, карциномы носоглотки, хронического заболевания легких новорожденных, нефрита, нефроза, нейродегенеративных заболеваний, нейрогенных мышечных атрофий I, нейтропенической лихорадки, неходжкинских лимфом, окклюзии брюшного отдела аорты и ее ветвей, окклюзионных нарушений артерий, терапии ОКТ3®, орхита/эпидидимита, орхита/возвратных процедур после вазэктомии, органомегалии, остеопороза, отторжения трансплантата поджелудочной железы, карциномы поджелудочной железы, паранеопластического синдрома/гиперкальциемии при злокачественной опухоли, отторжения трансплантата парашитовидной железы, воспалительного заболевания органов таза, круглогодичного ринита, заболевания перикарда, периферического артериосклеротического заболевания, периферических сосудистых нарушений, перитонита, пернициозной анемии, пневмонии *Pneumocystis carinii*, пневмонии, синдрома POEMS (полиневропатия, органомегалия, эндокринопатия,

Р  
У  
2011  
140335  
А

**A  
R  
U  
201120335**

моноклональная гаммапатия и синдром кожных изменений), постперфузионного синдрома, синдрома после искусственного кровообращения, посткардиотомного синдрома после инфаркта миокарда, преэклампсии, прогрессирующего супрануклеарного паралича, первичной гипертензии легких, лучевой терапии, феномена и болезни Рейно, болезни Рейно, болезни Рефсума, регулярной тахикардии с узким QRS, вазоренальной гипертензии, реперфузионного повреждения, рестриктивной кардиомиопатии, сарком, склеродермии, сенильной хореи, сенильной деменции с тельцами Леви, серонегативных артропатий, шока, серповидноклеточной анемии, отторжения аллотрансплантата кожи, синдрома кожных изменений, отторжения трансплантата тонкого кишечника, солидных опухолей, специфических аритмий, спинальной атаксии, спиномозжечковых дегенераций, стрептококкового миозита, структурных повреждений мозжечка, подострого склерозирующего панэнцефалита, обмороков, сифилиса сердечно-сосудистой системы, системной анафилаксии, синдрома системного воспалительного ответа, ювенильного ревматоидного артрита с системным началом, Т-клеточного или FAB ALL, телеангиэктазии, облитерирующего тромбоангита, тромбоцитопении, токсичности, трансплантации, травмы/кровопотери, реакций гиперчувствительности типа III, гиперчувствительности типа IV, нестабильной стенокардии, уремии, уросепсиса, крапивницы, заболеваний клапанов сердца, варикоза вен, васкулита, заболеваний вен, венозного тромбоза, фибрилляции желудочков, вирусных и грибковых инфекций, энцефалита с высоким риском смертельного исхода/асептического менингита, гемофагоцитарного синдрома с высоким риском смертельного исхода, синдрома Вернике-Корсакова, болезни Вилсона, отторжения ксенотрансплантата любого органа или ткани, острого коронарного синдрома, острого идиопатического полиневрита, острой воспалительной демиелинизирующей полирадикулоневропатии, острой ишемии, болезни Стилла взрослых, очаговой алопеции, анафилаксии, синдрома антифосфолипидных антител, апластической анемии, артериосклероза, атопической экземы, атопического дерматита, аутоиммунного дерматита, аутоиммунного нарушения, связанного со стрептококковой инфекцией, аутоиммунной энтеропатии, аутоиммунной потери слуха, аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома (ALPS), аутоиммунного миокардита, аутоиммунного преждевременного угасания функции яичников, блефарита, бронхэкстазов, буллезного пемфигоида, сердечно-сосудистого заболевания, катастрофического антифосфолипидного синдрома, глютеиновой болезни, шейного спондилеза, хронической ишемии, рубцового пемфигоида, клинически изолированного синдрома (cis) с риском рассеянного склероза, конъюнктивита, психиатрического нарушения с началом в детском возрасте, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), дакриоцистита, дерматомиозита, диабетической ретинопатии, сахарного диабета, грыжи межпозвоночного диска, пролапса межпозвоночного диска, индуцированной лекарственным средством иммунной гемолитической анемии, эндокардита, эндометриоза, эндофталмита, эписклерита, полиформной эритемы, тяжелой полиформной эритемы, гестационного пемфигоида, синдрома Гийена-Барре (GBS), сенной лихорадки, синдрома Хьюза, идиопатической болезни Паркинсона, идиопатической интерстициальной пневмонии, опосредуемой IgE аллергии, иммунной гемолитической анемии, миозита с тельцами включения, инфекционного воспалительного заболевания глаз, воспалительного демиелинизирующего заболевания, воспалительного заболевания сердца, воспалительного заболевания почек, IPF/UIP, ирита, кератита, сухого кератоконъюнктивита, болезни Куссмауля или болезни Куссмауля-Мейера, паралича Ландри, гистиоцитоза клеток Лангерганса, *Livedo reticularis*, дегенерации желтого пятна, микроскопического полиангииита, болезни Бехтерева, нарушений двигательных нейронов, пемфигоида слизистых оболочек, полиорганной

**R  
U  
2011140335**

А  
2011-2013  
РУ

РУ 2011-140335 А

недостаточности, миастении, миелодиспластического синдрома, миокардита, нарушений корешков нервов, невропатии, не-А не-В гепатита, оптического неврита, остеолизиса, рака яичника, олигоартикулярного JRA, окклюзионного заболевания периферических артерий (PAOD), заболевания периферических сосудов (PWD), заболевания периферических артерий (PAD), флебита, узелкового полиартериита (или нодозного полиартериита), полихондрита, ревматической полимиалгии, полиоза, полиартикулярного JRA, синдрома полиэндокринной недостаточности, полимиозита, ревматической полимиалгии (PMR), синдрома после искусственного кровообращения, первичного паркинсонизма, рака предстательной железы и прямой кишки и гемопоэтических злокачественных опухолей (лейкоз и лимфому), простатита, истинной эритроцитарной аплазии, первичной недостаточности надпочечников, рецидивирующего оптического нейромиелита, рестеноза, ревматической болезни сердца, SAPHO (синовит, акне, пустулез, гиперостоз и остеит), склеродермии, вторичного амилоидоза, шокового легкого, склерита, ишиаса, вторичной недостаточности надпочечников, связанного с кремнийорганическими соединениями заболевания соединительных тканей, дерматоза Снеддона-Уилкинсона, анкилозирующего спондилита, синдрома Стивенса-Джонсона (SJS), синдрома системного воспалительного ответа, височного артериита, токсоплазменного ретинита, токсического эпидермального некролиза, поперечного миелита, TRAPS (связанный с рецептором фактора некроза опухоли периодический синдром), аллергической реакции 1 типа, диабета типа II, крапивницы, обычной интерстициальной пневмонии (UIP), васкулита, весеннего конъюнктивита, вирусного ретинита, синдрома Фогта-Коянаги-Харада (синдром VKH), влажной дегенерации желтого пятна, заживления ран, связанной с иерсиниями и сальмонеллами артропатии.

133. Способ лечения пациента, страдающего нарушением, при котором IL-17 является вредным, включающий стадию введения связывающего белка по любому из пп.70-97 до, одновременно или после введения второго средства, где второе средство выбрано из группы, состоящей из: антитела, способного связывать IL-12 человека, или его фрагмента; метотрексата; антитела, способного связывать TNF человека, или его фрагмента, кортикостероидов, циклоспорина, рапамицина; FK506 и нестероидных противовоспалительных лекарственных средств.

134. Связывающий белок, содержащий полипептидную цепь, где указанная полипептидная цепь содержит VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, где;

VD1 представляет собой первый вариабельный домен тяжелой цепи;

VD2 представляет собой второй вариабельный домен тяжелой цепи;

С представляет собой константный домен тяжелой цепи;

X1 представляет собой линкер, при условии, что он не является CH1;

X2 представляет собой Fc-область; и

n равно 0 или 1;

где связывающий белок способен связывать IL-17 и TNF- $\alpha$  человека;

где VD1 содержит аминокислотную последовательность вариабельной области тяжелой цепи (VH) антитела против TNF- $\alpha$ , где указанная аминокислотная последовательность представляет собой любую из SEQ ID NO:563, 573, 578, 593, 628, 638, 648, 658, 668, 678, 688, 698, 708, 718, 728, 738, 748, 758, 763, 773, 783, 793, 803, 813, 823, 833, 843, 853, 863, 873 и 883; и

где VD2 содержит аминокислотную последовательность VH-области антитела против IL-17, где указанная аминокислотная последовательность представляет собой любую из SEQ ID NO:565, 575, 580, 595, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 765, 775, 795, 805, 815, 825, 835, 845, 855, 865, 875 и 885.

135. Связывающий белок по п.134, где VD1 и VD2 содержат аминокислотную последовательность любого из SEQ ID NO:562, 572, 577, 592, 627, 637, 647, 657, 667, 677,

687, 697, 707, 717, 727, 737, 747, 757, 762, 772, 782, 792, 802, 812, 822, 832, 842, 852, 862, 872 и 882.

136. Связывающий белок, содержащий полипептидную цепь, где указанная полипептидная цепь содержит VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, где:

VD1 представляет собой первый вариабельный домен легкой цепи;

VD2 представляет собой второй вариабельный домен легкой цепи;

С представляет собой константный домен легкой цепи;

X1 представляет собой линкер, при условии, что он не является CH1;

X2 не содержит Fc-область; и

n равно 0 или 1;

где связывающий белок способен связывать IL-17 и TNF- $\alpha$  человека;

где VD1 содержит аминокислотную последовательность вариабельной области легкой цепи (VL) антитела против TNF- $\alpha$ , где указанная аминокислотная последовательность представляет собой любую из SEQ ID NO:568, 583, 588, 598, 603, 608, 613, 618, 623, 633, 643, 653, 663, 673, 683, 693, 703, 713, 723, 733, 743, 753, 768, 778, 788, 798, 808, 818, 828, 848, 858, 868 и 878; и

где VD2 содержит аминокислотную последовательность VL-области антитела против IL-17, где указанная аминокислотная последовательность представляет собой любую из SEQ ID NO:570, 585, 590, 600, 605, 610, 615, 620, 625, 635, 645, 655, 665, 675, 685, 695, 705, 715, 725, 735, 745, 755, 770, 780, 790, 800, 810, 820, 830, 850, 860, 870 и 880.

137. Связывающий белок по п.136, где вариабельные домены легкой цепи VD1 и VD2 содержат аминокислотную последовательность любого из SEQ ID NO:567, 582, 587, 597, 602, 607, 612, 617, 622, 632, 642, 652, 662, 672, 682, 692, 702, 712, 722, 732, 742, 752, 767, 777, 787, 797, 807, 817, 827, 847, 857, 867 и 877.

138. Связывающий белок по п.134 или 136, где n равно 0.

139. Связывающий белок, содержащий первую и вторую полипептидные цепи, где указанная первая полипептидная цепь содержит первый VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, где:

VD1 представляет собой первый вариабельный домен тяжелой цепи;

VD2 представляет собой второй вариабельный домен тяжелой цепи;

С представляет собой константный домен тяжелой цепи;

X1 представляет собой линкер, при условии, что он не является CH1; и

X2 представляет собой Fc-область; и

где указанная вторая полипептидная цепь содержит второй VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, где

VD1 представляет собой первый вариабельный домен легкой цепи;

VD2 представляет собой второй вариабельный домен легкой цепи;

С представляет собой константный домен легкой цепи;

X1 представляет собой линкер, при условии, что он не является CH1;

X2 не содержит Fc-область; и

n равно 0 или 1;

где связывающий белок способен связывать IL-17 и TNF- $\alpha$  человека;

где указанные вариабельные домены VD1 и VD2 тяжелой цепи содержат аминокислотную последовательность любого из SEQ ID NO:562, 572, 577, 592, 627, 637, 647, 657, 667, 677, 687, 697, 707, 717, 727, 737, 747, 757, 762, 772, 782, 792, 802, 812, 822, 832, 842, 852, 862, 872 и 882; и

где указанные вариабельные домены VD1 и VD2 легкой цепи содержат аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:567, 582, 587, 597, 602, 607, 612, 617, 622, 632, 642, 652, 662, 672, 682, 692, 702, 712, 722, 732, 742, 752, 767, 777, 787, 797, 807, 817, 827, 847, 857, 867 и 877.

140. Связывающий белок по п.134, 136, или 139, где X1 или X2 представляет собой

A  
3  
3  
0  
3  
5  
4  
1  
1  
2  
0  
1  
R  
U

R  
U  
2  
0  
1  
1  
4  
0  
3  
3  
5  
A

аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:888-918.

141. Связывающий белок по п.139, где связывающий белок содержит две первые полипептидные цепи и две вторые полипептидные цепи.

142. Связывающий белок по п.134, 136 или 139, где Fc-область выбрана из группы, состоящей из Fc-области с нативной последовательностью и Fc-области с вариантной последовательностью.

143. Связывающий белок по п.142, где Fc-область выбрана из группы, состоящей из Fc-области из IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgM, IgE и IgD.

144. Связывающий белок по п.134, 136 или 139, где указанный VD1 первой полипептидной цепи и указанный VD1 второй полипептидной цепи получены из одинаковых первого и второго исходного антитела, соответственно, или его антиген-связывающей части.

145. Связывающий белок по любому из пп.134-144, где указанное антитело против TNF- $\alpha$  связывает TNF- $\alpha$  с эффективностью, отличной от эффективности, с которой указанное антитело против IL-17 связывает IL-17 человека.

146. Связывающий белок по любому из пп.134-144, где указанное антитело против TNF- $\alpha$  связывает TNF- $\alpha$  с аффинностью, отличающейся от аффинности, с которой указанное антитело против IL-17 связывает IL-17 человека.

147. Связывающий белок по любому из пп.134-144, где указанное антитело против TNF- $\alpha$  и указанное антитело против IL-17 выбраны из группы, состоящей из антитела человека, антитела с пересаженной CDR и гуманизированного антитела.

148. Связывающий белок по п.134, 136 или 139, где указанный связывающий белок обладает по меньшей мере одним желаемым свойством, которое проявляет указанное антитело против TNF- $\alpha$  или указанное антитело против IL-17.

149. Связывающий белок по п.148, где указанное желаемое свойство выбрано из одного или нескольких параметров антитела.

150. Связывающий белок по п.149, где указанные параметры антитела выбраны из группы, состоящей из специфичности к антигену, аффинности к антигену, эффективности, биологической функции, распознавания эпитопа, стабильности, растворимости, эффективности продукции, иммуногенности, фармакокинетики, биодоступности, перекрестной реактивности к тканям и связывания ортологичного антигена.

151. Связывающий белок, способный связывать два антигена, содержащий четыре полипептидных цепи, где две полипептидных цепи содержат VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, где:

VD1 представляет собой первый вариабельный домен тяжелой цепи;

VD2 представляет собой второй вариабельный домен тяжелой цепи;

С представляет собой константный домен тяжелой цепи;

X1 представляет собой линкер, при условии, что он не является CH1; и

X2 представляет собой Fc-область; и

где две полипептидных цепи содержат VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n,

где VD1 представляет собой первый вариабельный домен легкой цепи;

VD2 представляет собой второй вариабельный домен легкой цепи;

С представляет собой константный домен легкой цепи;

X1 представляет собой линкер, при условии, что он не является CH1;

X2 не содержит Fc-область; и

и равно 0 или 1;

где вариабельные домены тяжелой цепи VD1 и VD2 содержат аминокислотную последовательность любого из SEQ ID NO:562, 572, 577, 592, 627, 637, 647, 657, 667, 677, 687, 697, 707, 717, 727, 737, 747, 757, 762, 772, 782, 792, 802, 812, 822, 832, 842, 852, 862,

872 и 882; и

где вариабельные домены легкой цепи VD1 и VD2 содержат аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:567, 582, 587, 597, 602, 607, 612, 617, 622, 632, 642, 652, 662, 672, 682, 692, 702, 712, 722, 732, 742, 752, 767, 777, 787, 797, 807, 817, 827, 847, 857, 867 и 877.

152. Связывающий белок по п.134, 136, 139 или 151, где указанный связывающий белок имеет константу скорости ассоциации ( $K_{on}$ ) для указанной одной или нескольких мишеней, выбранную из группы, состоящей из: по меньшей мере приблизительно  $10^2$   $M^{-1}c^{-1}$ ; по меньшей мере приблизительно  $10^3$   $M^{-1}c^{-1}$ ; по меньшей мере приблизительно  $10^4$   $M^{-1}c^{-1}$ ; по меньшей мере приблизительно  $10^5$   $M^{-1}c^{-1}$ ; и по меньшей мере приблизительно  $10^6$   $M^{-1}c^{-1}$ , при измерении поверхностным плазмонным резонансом.

153. Связывающий белок по п.134, 136, 139 или 151, где указанный связывающий белок имеет константу скорости диссоциации ( $K_{off}$ ) для указанной одной или нескольких мишеней, выбранную из группы, состоящей из: не более чем приблизительно  $10^{-3}$   $c^{-1}$ ; не более чем приблизительно  $10^{-4}$   $c^{-1}$ ; не более чем приблизительно  $10^{-5}$   $c^{-1}$ ; и не более чем приблизительно  $10^{-6}$   $c^{-1}$ , при измерении поверхностным плазмонным резонансом.

154. Связывающий белок по п.134, 136, 139 или 151, где указанный связывающий белок имеет константу диссоциации ( $K_D$ ) для указанной одной или нескольких мишеней, выбранную из группы, состоящей из: не более чем приблизительно  $10^{-7}$   $M$ ; не более чем приблизительно  $10^{-8}$   $M$ ; не более чем приблизительно  $10^{-9}$   $M$ ; не более чем приблизительно  $10^{-10}$   $M$ ; не более чем приблизительно  $10^{-11}$   $M$ ; не более чем приблизительно  $10^{-12}$   $M$ ; и не более чем  $10^{-13}$   $M$ .

155. Конъюгат связывающего белка, содержащий связывающий белок по любому из пп. 134, 136, 139 или 151, причем указанный конъюгат связывающего белка, кроме того, содержит средство, выбранное из группы, состоящей из: молекулы иммуноадгезии, визуализирующего средства, лекарственного средства и цитотоксического средства.

156. Конъюгат связывающего белка по п.155, где указанное средство представляет собой визуализирующее средство, выбранное из группы, состоящей из: радиоактивной метки, фермента, флуоресцентной метки, люминесцентной метки, биолюминесцентной метки, магнитной метки и биотина.

157. Конъюгат связывающего белка по п.156, где указанное визуализирующее средство представляет собой радиоактивную метку, выбранную из группы, состоящей из:  $^3H$ ,  $^{14}C$ ,  $^{35}S$ ,  $^{90}Y$ ,  $^{99}Tc$ ,  $^{111}In$ ,  $^{125}I$ ,  $^{131}I$ ,  $^{177}Lu$ ,  $^{166}Ho$  и  $^{153}Sm$ .

158. Конъюгат связывающего белка по п.156, где указанное средство представляет собой терапевтическое или цитотоксическое средство, выбранное из группы, состоящей из: антиметаболита, алкилирующего средства, антибиотика, фактора роста, цитокина, антиангиогенного средства, антимитотического средства, антрациклина, токсина и апоптотического средства.

159. Связывающий белок по п.134, 136, 139 или 151, где указанный связывающий белок представляет собой кристаллизованный связывающий белок.

160. Связывающий белок по п.159, где указанный кристалл представляет собой не содержащий носителя фармацевтический кристалл с контролируемым высвобождением.

161. Связывающий белок по п.159, где указанный связывающий белок имеет более длительное время полужизни *in vivo*, чем растворимый аналог указанного связывающего белка.

А  
2011  
РУК

РУ  
2011  
140335  
А

162. Связывающий белок по п.159, где указанный связывающий белок сохраняет биологическую активность.

163. Выделенная нукleinовая кислота, кодирующая аминокислотную последовательность связывающего белка по любому из пп.134, 136, 139 или 151.

164. Вектор, содержащий выделенную нукleinовую кислоту по п.163.

165. Вектор по п.164, где указанный вектор выбран из группы, состоящей из pcDNA, pTT, pTT3, pEFBOS, pBV, pJV, pcDNA3.1 TOPO, pEF6 TOPO и pBV.

166. Клетка-хозяин, содержащая вектор по п.164.

167. Клетка-хозяин по п.166, где указанная клетка-хозяин представляет собой прокариотическую клетку.

168. Клетка-хозяин по п.167, где указанная клетка-хозяин представляет собой *E. coli*.

169. Клетка-хозяин по п.166, где указанная клетка-хозяин представляет собой эукариотическую клетку.

170. Клетка-хозяин по п.166, где указанная эукариотическая клетка выбрана из группы, состоящей из клетки простейшего, клетки животного, клетки растения и клетки гриба.

171. Клетка-хозяин по п.169, где указанная эукариотическая клетка представляет собой клетку животного, выбранную из группы, состоящей из клетки млекопитающего, клетки птицы и клетки насекомого.

172. Клетка-хозяин по п.171, где указанная клетка-хозяин представляет собой клетку СНО.

173. Клетка-хозяин по п.171, где указанная клетка-хозяин представляет собой COS.

174. Клетка-хозяин по п.166, где указанная клетка-хозяин представляет собой клетку дрожжей.

175. Клетка-хозяин по п.174, где указанная клетка дрожжей представляет собой *Saccharomyces cerevisiae*.

176. Клетка-хозяин по п.171, где указанная клетка-хозяин представляет собой клетку насекомых Sf9.

177. Способ получения связывающего белка, включающий культивирование клетки-хозяина, описанной в любом из пп.166-176, в культуральной среде в условиях, достаточных для получения связывающего белка.

178. Способ по п.177, где 50%-75% полученного связывающего белка представляет собой четырехвалентный связывающий белок с двойной специфичностью.

179. Способ по п.177, где 75%-90% полученного связывающего белка представляет собой четырехвалентный связывающий белок с двойной специфичностью.

180. Способ по п.177, где 90%-95% полученного связывающего белка представляет собой четырехвалентный связывающий белок с двойной специфичностью.

181. Белок, полученный способом по п.177.

182. Фармацевтическая композиция, содержащая связывающий белок по любому из пп.134-162 и 181 и фармацевтически приемлемый носитель.

183. Фармацевтическая композиция по п.182, кроме того, содержащая по меньшей мере одно дополнительное лекарственное средство.

184. Фармацевтическая композиция по п.183, где указанное дополнительное лекарственное средство выбрано из группы, состоящей из: лекарственного средства, визуализирующего средства, цитотоксического средства, ингибиторов ангиогенеза; ингибиторов киназ; блокаторов костимуляторных молекул; блокаторов молекул адгезии; антитела против цитокина или его функционального фрагмента; метотрексата; циклоспорина; рапамицина; FK506; поддающейся детекции метки или репортера; антагониста TNF; антиревматического средства; мышечного релаксанта, наркотического средства, нестериоидного противовоспалительного лекарственного средства (NSAID),

анальгетика, анестетика, седативного средства, местного анальгетика, нервно-мышечного блокатора, противомикробного средства, антипсориатического средства, кортикостериоида, анаболического стероида, эритропоэтина, средства для иммунизации и, иммуноглобулина, иммуносупрессивного средства, гормона роста, гормон-заместительного лекарственного средства, радиофармацевтического средства, антидепрессанта, антипсихотического средства, стимулятора, лекарственного средства против астмы, бета-агониста, ингалируемого стероида, эpineфрина или его аналога, цитокина и антагониста цитокина.

185. Способ лечения индивидуума, страдающего заболеванием или нарушением, введением индивидууму связывающего белка по любому из пп.134-162 и 181, так чтобы осуществлялось лечение.

186. Способ по п.185, где указанное нарушение выбрано из группы, включающей ревматоидный артрит, остеоартрит, ювенильный хронический артрит, септический артрит, артрит Лайма, псориатический артрит, реактивный артрит, спондилоартропатию, системную красную волчанку, болезнь Крона, язвенный колит, воспалительное заболевание кишечника, инсулинзависимый сахарный диабет, тиреоидит, астму, аллергические заболевания, псориаз, дерматит, склеродермию, реакцию "трансплантат против хозяина", отторжение трансплантата органа, острое или хроническое иммунное заболевание, связанное с трансплантацией органа, саркоидоз, атеросклероз, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, болезнь Кавасаки, болезнь Грэйвса, нефротический синдром, синдром хронической усталости, гранулематоз Вегенера, пурпуру Шенлейна-Геноха, микроскопический васкулит почек, хронический активный гепатит,uveит, септический шок, синдром токсического шока, септический синдром, кахексию, инфекционные заболевания, паразитарные заболевания, синдром приобретенного иммунодефицита, острый поперечный миелит, хорею Гентингтона, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, инсульт, первичный билиарный цирроз, гемолитическую анемию, злокачественные опухоли, сердечную недостаточность, инфаркт миокарда, болезнь Аддисона, спорадический полигландулярный дефицит типа I и полигландулярный дефицит типа II, синдром Шмидта, взрослый (острый) респираторный дистресс-синдром, алопецию, очаговую алопецию, серонегативную артропатию, артропатию, болезнь Рейтера, псориатическую артропатию, связанную с язвенным колитом артропатию, энтеропатический синовит, связанную с хламидиями, иерсиниями и сальмонеллами артропатию, спондилоартропатию, атероматозное заболевание/артериосклероз, атопическую аллергию, аутоиммунное буллезное заболевание, пемфигус обыкновенный, листовидный пемфигус, пемфигоид, болезнь линейных IgA, аутоиммунную гемолитическую анемию, Кумбс-положительную гемолитическую анемию, приобретенную пернициозную анемию, ювенильную пернициозную анемию, миалгический энцефалит/"Royal Free Disease", хронический кожно-слизистый кандидоз, гигантоклеточный артериит, первичный склерозирующий гепатит, криптогенный аутоиммунный гепатит, синдром приобретенного иммунодефицита, связанные с приобретенным иммунодефицитом заболевания, гепатит B, гепатит C, вариабельный неклассифицируемый иммунодефицит (вариабельную неклассифицируемую гипогаммаглобулинемию), кардиомиопатию с дилатацией, женское бесплодие, недостаточность яичников, преждевременное угасание функции яичников, фиброзное заболевание легких, криптогенный фиброзный альвеолит, поствоспалительное интерстициальное заболевание легких, интерстициальный пневмонит, связанное с болезнью соединительной ткани интерстициальное заболевание легких, связанное со смешанной болезнью соединительной ткани заболевание легких, связанное с системной склеродермии заболевание легких, связанное с ревматоидным артритом интерстициальное заболевание легких, связанное с системной красной

**A  
3  
0  
3  
5  
2  
0  
1  
1  
4  
0  
3  
3  
5  
R  
U**

волчанкой заболевание легких, связанное с дерматомиозитом/полимиозитом заболевание легких, связанное с болезнью Шегрена заболевание легких, связанное с анкилозирующим спондилитом заболевание легких, васкулитное диффузное заболевание легких, связанное с гемосидерозом заболевание легких, индуцированное лекарственным средством интерстициальное заболевание легких, фиброз, связанный с радиацией фиброз, облитерирующий бронхиолит, хроническую эозинофильную пневмонию, заболевание легких с инфильтрацией лимфоцитов, постинфекционное интерстициальное заболевание легких, подагрический артрит, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный гепатит 1 типа (классический аутоиммунный или люпоидный гепатит), аутоиммунный гепатит 2 типа (гепатит, связанный с антителом против LKM), опосредуемую аутоиммунным заболеванием гипогликемию, устойчивость к инсулину типа В с акантокератодермией, гипопаратиреоз, острое иммунное заболевание, связанное с трансплантацией органа, хроническое иммунное заболевание, связанное с трансплантацией органа, остеоартроз, первичный склерозирующий холангит, псориаз 1 типа, псориаз 2 типа, идиопатическую лейкопению, аутоиммунную нейтропению, NOS-болезнь почек, гломерулонефрит, микроскопический васкулит почек, болезнь Лайма, дискоидную красную волчанку, идиопатическое или NOS-мужское бесплодие, аутоиммунитет к сперматозоидам, рассеянный склероз (все подтипы), симпатическую офтальмию, легочную гипертензию, вторичную для болезни соединительной ткани, синдром Гудпасчера, легочное проявление узелкового полиартерита, острую ревматическую атаку, ревматоидный спондилит, болезнь Стилла, системную склеродермию, болезнь/артериит Такаясу, аутоиммунную тромбоцитопению, идиопатическую тромбоцитопению, аутоиммунное заболевание щитовидной железы, гипертиреоидизм, зобный аутоиммунный гипотиреоз (болезнь Хашимото), атрофический аутоиммунный гипотиреоз, первичную микседему, факогенныйuveит, первичный васкулит, витилиго, острое заболевание печени, хроническое заболевание печени, алкогольный цирроз, индуцированное алкоголем повреждение печени, холестаз, идиосинкритическое заболевание печени, индуцированный лекарственным средством гепатит, неалкогольный стеатогепатит, аллергию и астму, стрептококковую инфекцию группы В (GBS), психические расстройства (например, депрессию и шизофрению), опосредуемые типом Th2 и типом Th1 заболевания, острую и хроническую боль (различные формы боли), и злокачественные опухоли, такие как рак легкого, молочной железы, желудка, мочевого пузыря, толстого кишечника, поджелудочной железы, яичника, предстательной железы и прямой кишки и гемопоэтические злокачественные опухоли (лейкоз и лимфома), абеталипопротеинемию, акроцианоз, острые и хронические паразитарные и инфекционные процессы, острый лейкоз, острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), острую или хроническую бактериальную инфекцию, острый панкреатит, острую почечную недостаточность, аденокарциномы, эктопическую систолу предсердий, СПИД-дементный комплекс, индуцированный алкоголем гепатит, аллергический конъюнктивит, аллергический контактный дерматит, аллергический ринит, отторжение аллотрансплантата, дефицит альфа-1-антитрипсина, боковой амиотрофический склероз, анемию, стенокардию, дегенерацию клеток передних рогов спинного мозга, терапию против CD3, антифосфолипидный синдром, реакции гиперчувствительности против рецепторов, аортальные и периферические аневризмы, расслоение аорты, артериальную гипертензию, артериосклероз, артериовенозный синус, атаксию, фибрилляцию предсердий (постоянную или пароксизмальную), трепетание предсердий, атриовентрикулярную блокаду, В-клеточную лимфому, отторжение трансплантата кости, отторжение трансплантата костного мозга (ВМТ), блокаду пучка Гиса, лимфому Беркитта, ожоги, аритмии сердца, синдром оглушения сердца, опухоли сердца, кардиомиопатию, воспалительные ответы на искусственное кровообращение,

**R  
U  
2  
0  
1  
1  
4  
0  
3  
3  
5  
A**

А  
3  
0  
3  
5  
0  
3  
1  
1  
2  
0  
1  
R  
U

Р  
У  
2  
0  
1  
1  
1  
4  
0  
3  
3  
5  
А

отторжение трансплантата хряща, дегенерацию коры головного мозга, нарушения мозжечка, хаотическую или многоочаговую тахикардию предсердий, связанные с химиотерапией нарушения, хронический миелоцитарный лейкоз (CML), хронический алкоголизм, хронические воспалительные патологии, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), хроническую интоксикацию салицилатами, карциному ободочной и прямой кишки, застойную сердечную недостаточность, конъюнктивит, контактный дерматит, легочное сердце, болезнь коронарных артерий, болезнь Крейтцфельда-Якоба, культурально-негативный сепсис, кистозный фиброз, связанные с цитокиновой терапией нарушения, деменцию боксеров, демиелинизирующие заболевания, геморрагическую лихорадку денге, дерматит, дерматологические состояния, диабет, сахарный диабет, диабетическое атеросклеротическое заболевание, диффузное заболевание с тельцами Леви, застойную кардиомиопатию с дилатацией, нарушения базальных ганглиев, синдром Дауна в среднем возрасте, двигательные нарушения, индуцированные лекарственным средством, которое блокирует дофаминовые рецепторы ЦНС, чувствительность к лекарственным средствам, экзему, энцефаломиелит, эндокардит, эндокринопатию, эпиглottит, инфекцию вирусом Эпштейна-Барр, эритромелалгию, экстрапирамидальные и мозжечковые нарушения, семейный гематофагоцитарный лимфогистиоцитоз, отторжение имплантата эмбрионального тимуса, наследственную атаксию Фридрайха, функциональные нарушения периферических артерий, грибковый сепсис, газовую гангрену, язву желудка, гломерулонефрит, отторжение трансплантата любого органа или ткани, грамотрицательный сепсис, грамположительный сепсис, гранулемы вследствие внутриклеточных организмов, волосатоклеточный лейкоз, болезнь Галлервортена-Шпатца, тиреоидит Хашимото, сенную лихорадку, отторжение трансплантата сердца, гемахроматоз, гемодиализ, гемолитический уремический синдром/тромболитическую тромбоцитопеническую пурпуро, кровопотерю, гепатит (А), аритмии пучка Гиса, ВИЧ-инфекцию/ВИЧ-невропатию, болезнь Ходжкина, гиперкинетические двигательные нарушения, реакции гиперчувствительности, связанный с гиперчувствительностью пневмонит, гипертензию, гипокинетические двигательные нарушения, обследование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, идиопатическую болезнь Адисона, идиопатический фиброз легких, опосредуемую антителами цитотоксичность, астению, младенческую спинальную мышечную атрофию, воспаление аорты, вирус гриппа А, облучение ионизирующей радиацией, иридоциклит/uveит/оптический неврит, повреждение при ишемии-реперфузии, ишемический инсульт, ювенильный ревматоидный артрит, ювенильную спинальную мышечную атрофию, саркому Капоши, отторжение трансплантата почки, легионеллез, лейшманиоз, лепру, повреждения кортикоспинальной системы, жировой отек, отторжение трансплантата печени, лимфатический отек, малярию, злокачественную лимфому, злокачественный гистиоцитоз, злокачественную меланому, менингит, менингококкемию, метаболические/идиопатические заболевания, мигрень, митохондриальное полисистемное нарушение, смешанную болезнь соединительной ткани, моноклональную гаммапатию, множественную миелому, полисистемную дегенерацию (Менцеля, Дежерина-Тома, Шая-Дрейджа и Мачадо-Джозефа), миастению, внутриклеточные *mycobacterium avium*, *mycobacterium tuberculosis*, миелодиспластический синдром, инфаркт миокарда, ишемические нарушения миокарда, карциному носоглотки, хроническое заболевание легких новорожденных, нефрит, нефроз, нейродегенеративные заболевания, нейрогенные мышечные атрофии I, нейтропическую лихорадку, неходжкинские лимфомы, окклюзию брюшного отдела аорты и ее ветвей, окклюзионные нарушения артерий, терапию ОКТ3®, орхит/эпидидимит, орхит/возвратные процедуры после вазэктомии, органомегалию, остеопороз, отторжение трансплантата поджелудочной железы, карциному

поджелудочной железы, парапластический синдром/гиперкальциемию при злокачественной опухоли, отторжение трансплантата паращитовидной железы, воспалительное заболевание органов таза, круглогодичный ринит, заболевание перикарда, периферическое артериосклеротическое заболевание, периферические сосудистые нарушения, перитонит, пернициозную анемию, пневмонию *Pneumocystis carinii*, пневмонию, синдром POEMS (полиневропатия, органомегалия, эндокринопатия, моноклональная гаммапатия и синдром кожных изменений), постперфузионный синдром, синдром после искусственного кровообращения, посткардиотомный синдром после инфаркта миокарда, преэклампсию, прогрессирующие супрануклеарный паралич, первичную гипертензию легких, лучевую терапию, феномен и болезнь Рейно, болезнь Рейно, болезнь Рефсума, регулярная тахикардия с узким QRS, вазоренальную гипертензию, реперфузионное повреждение, рестриктивную кардиомиопатию, саркомы, склеродермию, сенильную хорею, сенильную деменцию с тельцами Леви, серонегативные артропатии, шок, серповидноклеточную анемию, отторжение аллотрансплантата кожи, синдром кожных изменений, отторжение трансплантата тонкого кишечника, солидные опухоли, специфические аритмии, спинальную атаксию, спиномозжечковые дегенерации, стрептококковый миозит, структурные повреждения мозжечка, подострый склерозирующий панэнцефалит, обмороки, сифилис сердечно-сосудистой системы, системную анафилаксию, синдром системного воспалительного ответа, ювенильный ревматоидный артрит с системным началом, Т-клеточный или FAB ALL, телеангиэктазию, облитерирующий тромбоангит, тромбоцитопению, токсичность, трансплантацию, травма/кровопотерю, реакции гиперчувствительности типа III, гиперчувствительность типа IV, нестабильную стенокардию, уремию, уросепсис, крапивницу, заболевания клапанов сердца, варикоз вен, васкулит, заболевания вен, венозный тромбоз, фибрillationю желудочков, вирусные и грибковые инфекции, энцефалит с высоким риском смертельного исхода/асептический менингит, гемофагоцитарный синдром с высоким риском смертельного исхода, синдром Вернике-Корсакова, болезнь Вилсона, отторжение ксенотрансплантата любого органа или ткани, острый коронарный синдром, острый идиопатический полиневрит, острую воспалительную демиелинизирующую полирадикулоневропатию, острую ишемию, болезнь Стилла взрослых, очаговую алопецию, анафилаксию, синдром антифосфолипидных антител, апластическую анемию, артериосклероз, атопическую экзему, атопический дерматит, аутоиммунный дерматит, аутоиммунное нарушение, связанное со стрептококковой инфекцией, аутоиммунную энтеропатию, аутоиммунную потерю слуха, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (ALPS), аутоиммунный миокардит, аутоиммунное преждевременное угасание функции яичников, блефарит, бронхоэктазы, буллезный пемфигоид, сердечно-сосудистое заболевание, катастрофический антифосфолипидный синдром, глютеиновую болезнь, шейный спондилез, хроническую ишемию, рубцовый пемфигоид, клинически изолированный синдром (cis) с риском рассеянного склероза, конъюнктивит, психиатическое нарушение с началом в детском возрасте, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), дакриоцистит, дерматомиозит, диабетическую ретинопатию, сахарный диабет, грыжу межпозвоночного диска, пролапс межпозвоночного диска, индуцированную лекарственным средством иммунную гемолитическую анемию, эндокардит, эндометриоз, эндофталмит, эпиклерит, полиформную эритему, тяжелую полиформную эритему, гестационный пемфигоид, синдром Гийена-Барре (GBS), сенную лихорадку, синдром Хьюза, идиопатическую болезнь Паркинсона, идиопатическую интерстициальную пневмонию, опосредуемую IgE аллергию, иммунную гемолитическую анемию, миозит с тельцами включения, инфекционное воспалительное заболевание глаз, воспалительное демиелинизирующее заболевание, воспалительное заболевание сердца, воспалительное

заболевание почек, IPF/UIP, ирит, кератит, сухой кератокононктивит, болезнь Куссмауля или болезнь Куссмауля-Мейера, паралич Ландри, гистиоцитоз клеток Лангерганса, *Livedo reticularis*, дегенерацию желтого пятна, микроскопический полиангийт, болезнь Бехтерева, нарушения двигательных нейронов, пемфигоид слизистых оболочек, полиорганическую недостаточность, миастению, миелодиспластический синдром, миокардит, нарушения корешков нервов, невропатию, не-А не-В гепатит, оптический неврит, остеолизис, рак яичника, олигоартикулярный JRA, окклюзионное заболевание периферических артерий (PAOD), заболевание периферических сосудов (PWD), заболевание периферических артерий (PAD), флебит, узелковый полиартериит (или нодозный полиартериит), полихондрит, ревматическую полимиалгию, полиоз, полиартикулярный JRA, синдром полиэндокринной недостаточности, полимиозит, ревматическую полимиалгию (PMR), синдром после искусственного кровообращения, первичный паркинсонизм, рак предстательной железы и прямой кишки и гемопоэтические злокачественные опухоли (лейкоз и лимфому), простатит, истинную эритроцитарную аплазию, первичную недостаточность надпочечников, рецидивирующий оптический нейромиелит, рестеноз, ревматическую болезнь сердца, SAPHO (синовит, акне, пустулез, гиперостоз и остеит), склеродермию, вторичный амилоидоз, шоковое легкое, склерит, ишиас, вторичную недостаточность надпочечников, связанное с кремнийорганическими соединениями заболевание соединительных тканей, дерматоз Снеддона-Уилкинсона, анкилозирующий спондилит, синдром Стивенса-Джонсона (SJS), синдром системного воспалительного ответа, височный артериит, токсоплазменный ретинит, токсический эпидермальный некролиз, поперечный миелит, TRAPS (связанный с рецептором фактора некроза опухоли периодический синдром), аллергическая реакция 1 типа, диабет типа II, крапивница, обычную интерстициальную пневмонию (UIP), васкулит, весенний конъюнктивит, вирусный ретинит, синдром Фогта-Коянаги-Харада (синдром VKH), влажную дегенерацию желтого пятна, заживление ран, связанную с иерсиниями и сальмонеллами артрапатию.

187. Способ по п.186, где указанное введение индивидууму проводят по меньшей мере одним способом, выбранным из парентерального, подкожного, внутримышечного, внутривенного, внутрисуставного, внутрибронхиального, внутрибрюшинного, внутрикапсулярного, внутрихрящевого, внутриполостного, внутрибрюшнополостного, внутримозжечкового, интрацеребровентрикулярного, внутрикишечного, внутришеечного, внутрижелудочного, внутрипеченочного, внутримиокардиального, внутривостного, внутритазового, внутриперикардиального, интраперитониального, внутриплеврального, внутрипростатического, внутрилегочного, внутриректального, внутрипочечного, интракраниального, внутрипозвоночного, интрасиновиального, внутригрудного, внутриматочного, внутрипузырного, болюсного, вагинального, ректального, буккального, сублингвального, интраназального и трансдермального способов.

188. Способ получения связывающего белка DVD-Ig, способного связывать два антигена, включающий стадии

а) получения первого исходного антитела или его антиген-связывающей части, способных связывать TNF- $\alpha$ ;

б) получения второго исходного антитела или его антиген-связывающей части, способных связывать IL-17 человека;

в) конструирования первой и третьей полипептидных цепей, содержащих VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, где

VD1 представляет собой первый вариабельный домен тяжелой цепи, полученный из первого исходного антитела или его антиген-связывающей части;

VD2 представляет собой второй вариабельный домен тяжелой цепи, полученный из

указанного второго исходного антитела или его антиген-связывающей части;

С представляет собой константный домен тяжелой цепи;

Х1 представляет собой линкер, при условии, что он не является CH1;

Х2 представляет собой Fc-область; и

п равно 0 или 1; и

д) конструирования второй и четвертой полипептидных цепей, содержащих VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, где:

VD1 представляет собой первый вариабельный домен легкой цепи, полученный из первого исходного антитела или его антиген-связывающей части;

VD2 представляет собой второй вариабельный домен легкой цепи, полученный из указанного второго исходного антитела или его антиген-связывающей части;

С представляет собой константный домен легкой цепи;

Х1 представляет собой линкер, при условии, что он не является CH1;

Х2 не содержит Fc-область; и

п равно 0 или 1; и

е) экспрессии указанных первой, второй, третьей и четвертой полипептидных цепей; таким образом, чтобы получить связывающий белок DVD-Ig, способный связывать TNF- $\alpha$  и IL-17 человека, где связывающий белок способен связывать TNF- $\alpha$  и IL-17 человека;

где вариабельные домены тяжелых цепей VD1 и VD2 содержат аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:562, 572, 577, 592, 627, 637, 647, 657, 667, 677, 687, 697, 707, 717, 727, 737, 747, 757, 762, 772, 782, 792, 802, 812, 822, 832, 842, 852, 862, 872 и 882; и

где вариабельные домены легкой цепи VD1 и VD2 содержат аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:567, 582, 587, 597, 602, 607, 612, 617, 622, 632, 642, 652, 662, 672, 682, 692, 702, 712, 722, 732, 742, 752, 767, 777, 787, 797, 807, 817, 827, 847, 857, 867 и 877.

189. Способ по п.188, где указанное первое исходное антитело или его антиген-связывающая часть, и указанное второе исходное антитело или его антиген-связывающая часть, выбраны из группы, состоящей из антитела человека, антитела с пересаженной CDR и гуманизированного антитела.

190. Способ по п.188, где указанное первое исходное антитело или его антиген-связывающая часть и указанное второе исходное антитело или его антиген-связывающая часть, выбраны из группы, состоящей из Fab-фрагмента, F(ab')2-фрагмента, двухвалентного фрагмента, содержащего два Fab-фрагмента, связанных дисульфидной связью в шарнирной области; Fd-фрагмента, состоящего из VH- и CH1-доменов; Fv-фрагмента, состоящего из VL- и VH-доменов единичного плеча антитела, dAb-фрагмента, выделенной определяющей комплементарность области (CDR), одноцепочечного антитела и диател.

191. Способ по п.188, где указанное первое исходное антитело или его антиген-связывающая часть обладают по меньшей мере одним желаемым свойством, которое проявляет связывающий белок DVD-Ig.

192. Способ по п.188, где указанное второе исходное антитело или его антиген-связывающая часть обладают по меньшей мере одним желаемым свойством, которое проявляет связывающий белок DVD-Ig.

193. Способ по п.188, где Fc-область выбрана из группы, состоящей из Fc-области с нативной последовательностью и Fc-области с вариантной последовательностью.

194. Способ по п.193, где Fc-область выбрана из группы, состоящей из Fc-области из IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgM, IgE и IgD.

195. Способ по п.191, где указанное желаемое свойство выбрано из одного или

Р 2011140335 А  
У 2011140335 А

нескольких параметров антител.

196. Способ по п.192, где указанное желаемое свойство выбрано из одного или нескольких параметров антител.

197. Способ по п.195, где указанные параметры антитела выбраны из группы, состоящей из специфичности к антигену, аффинности к антигену, эффективности, биологической функции, распознавания эпитопа, стабильности, растворимости, эффективности продукции, иммуногенности, фармакокинетики, биодоступности, перекрестной реактивности к тканям и связывания ортологичного антигена.

198. Способ по п.196, где указанные параметры антитела выбраны из группы, состоящей из специфичности к антигену, аффинности к антигену, эффективности, биологической функции, распознавания эпитопа, стабильности, растворимости, эффективности продукции, иммуногенности, фармакокинетики, биодоступности, перекрестной реактивности к тканям и связывания ортологичного антигена.

199. Способ по п.188, где указанное первое исходное антитело или его антиген-связывающая часть связывает указанный первый антиген с аффинностью, отличающейся от аффинности, с которой указанное второе исходное антитело или его антиген-связывающая часть связывает указанный второй антиген.

200. Способ по п.188, где указанное первое исходное антитело или его антиген-связывающая часть связывает первый антиген с эффективностью, отличающейся от эффективности, с которой указанное второе исходное антитело или его антиген-связывающая часть связывает указанный второй антиген.

201. Способ получения связывающего белка DVD-Ig, способного связывать TNF- $\alpha$  и IL-17 человека, с желаемыми свойствами, включающий стадии

а) получения первого исходного антитела или его антиген-связывающей части, способных связывать TNF- $\alpha$  и обладающих по меньшей мере одним желаемым свойством, которое проявляется иммуноглобулином с двойным вариабельным доменом;

б) получения второго исходного антитела или его антиген-связывающей части, способных связывать IL-17 человека и обладающих по меньшей мере одним желаемым свойством, которое проявляется иммуноглобулином с двойным вариабельным доменом;

в) конструирования первой и третьей полипептидных цепей, содержащих VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, где:

VD1 представляет собой первый вариабельный домен тяжелой цепи, полученный из первого исходного антитела или его антиген-связывающей части;

VD2 представляет собой второй вариабельный домен тяжелой цепи, полученный из указанного второго исходного антитела или его антиген-связывающей части;

С представляет собой константный домен тяжелой цепи;

X1 представляет собой линкер, при условии, что он не является CH1;

X2 представляет собой Fc-область; и

n равно 0 или 1;

г) конструирования второй и четвертой полипептидных цепей, содержащих VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, где:

VD1 представляет собой первый вариабельный домен легкой цепи, полученный из первого исходного антитела или его антиген-связывающей части;

VD2 представляет собой второй вариабельный домен легкой цепи, полученный из указанного второго исходного антитела или его антиген-связывающей части;

С представляет собой константный домен легкой цепи;

X1 представляет собой линкер, при условии, что он не является CH1;

X2 не содержит Fc-область; и

n равно 0 или 1;

е) экспрессии указанных первой, второй, третьей и четвертой полипептидных цепей;

таким образом, чтобы получить DVD-Ig, способный связывать указанные TNF- $\alpha$  и IL-17 человека с желаемыми свойствами,

где вариабельные домены тяжелой цепи VD1 и VD2 содержат аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:562, 572, 577, 592, 627, 637, 647, 657, 667, 677, 687, 697, 707, 717, 727, 737, 747, 757, 762, 772, 782, 792, 802, 812, 822, 832, 842, 852, 862, 872 и 882; и

где вариабельные домены легкой цепи VD1 и VD2 содержат аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:567, 582, 587, 597, 602, 607, 612, 617, 622, 632, 642, 652, 662, 672, 682, 692, 702, 712, 722, 732, 742, 752, 767, 777, 787, 797, 807, 817, 827, 847, 857, 867 и 877.