



(51) МПК
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
C07K 16/24 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
A61K 39/395 (2019.05); *A61P 19/00* (2019.05); *C07K 16/24* (2019.05)

(21)(22) Заявка: 2016109944, 01.09.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 01.09.2014

Дата регистрации:
 21.02.2020

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 30.08.2013 US 61/871,904;
 30.08.2013 US 61/871,900

(43) Дата публикации заявки: 06.10.2017 Бюл. № 28

(45) Опубликовано: 21.02.2020 Бюл. № 6

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
 национальной фазе: 30.03.2016

(86) Заявка РСТ:
 EP 2014/068489 (01.09.2014)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2015/028657 (05.03.2015)

Адрес для переписки:
 119019, Москва, Гоголевский б-р, 11, этаж 3,
 "Гоуллингз Интернэшил Инк.", Карпенко
 Оксана Юрьевна

(72) Автор(ы):

ДР. ВАГНЕР Томас (DE),
 КАРЛССОН Малин (DK),
 СТАУМ КАЛТОФТ Маргит (DK)

(73) Патентообладатель(и):
 ТАКЕДА ГМБХ (DE)

(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: BEHRENS FRANK ET AL, "First in
 Patient Study of Anti-GM-CSF Monoclonal
 Antibody (MOR103) in Active Rheumatoid
 Arthritis: Results of a Phase 1b/2a Randomized,
 Double-Blind, Placebo-Controlled Trial",
 ARTHRITIS & RHEUMATISM, & ANNUAL
 SCIENTIFIC MEETING OF THE AMERICAN
 COLLEGE-OF-RHEUMATOLOGY AND
 ASSOCIATION-OF-RHEUMATOLOGY-HE;
 WASHINGTON, DC, USA; (см. прод.)

2 714 919 C2

RU 2 714 919 C2

(54) АНТИТЕЛА, НЕЙТРАЛИЗУЮЩИЕ GM-CSF, ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ
 РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА ИЛИ В КАЧЕСТВЕ АНАЛЬГЕТИКОВ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине и касается применения нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента, специфично связывающегося с GM-CSF приматов, для лечения воспалительного заболевания, выбранного из группы, состоящей из ревматоидного артрита, SLE, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита, ювенильного идиопатического артрита и остеоартрита. Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент,

специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, вводятся пациенту, нуждающемуся в этом, согласно следующей схеме: (i) первое введение нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента, (ii) последующее второе введение нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента за период 7-21 сутки или за период 21-35 сутки после первого введения, (iii) последующее по меньшей мере одно дополнительное введение нейтрализующего

R U 2 7 1 4 9 1 9 C 2

антитела или его функционального фрагмента за период 21-35 суток после указанного второго введения, и (iv) последующее одно или более введений нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента с интервалами 21-35 суток. Изобретение обеспечивает эффективное

лечение воспалительного заболевания, такого как ревматоидный артрит, SLE, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, ювенильный идиопатический артрит и остеоартрит. 24 з.п. ф-лы, 1 табл., 2 пр.

(56) (продолжение):

NOVEMBER 10-14, 2012 (2012), vol. 64, no. 12, pages 4171-4172. WO 2006111353 A2, 26.10.2006. WO 2008064321 A2, 29.05.2008. WO 2013053767 A1, 18.04.2013. COOK ANDREW D ET AL, "Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor is a key mediator in experimental osteoarthritis pain and disease development", ARTHRITIS RESEARCH & THERAPY 2012 (2012), vol. 14, no. 5, pp. 1-9.

R U 2 7 1 4 9 1 9 C 2

R U 2 7 1 4 9 1 9 C 2

RUSSIAN FEDERATION



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) RU (11) 2 714 919⁽¹³⁾ C2

(51) Int. Cl.
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
C07K 16/24 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC
A61K 39/395 (2019.05); *A61P 19/00* (2019.05); *C07K 16/24* (2019.05)

(21)(22) Application: 2016109944, 01.09.2014

(24) Effective date for property rights:
01.09.2014

Registration date:
21.02.2020

Priority:

(30) Convention priority:
30.08.2013 US 61/871,904;
30.08.2013 US 61/871,900

(43) Application published: 06.10.2017 Bull. № 28

(45) Date of publication: 21.02.2020 Bull. № 6

(85) Commencement of national phase: 30.03.2016

(86) PCT application:
EP 2014/068489 (01.09.2014)

(87) PCT publication:
WO 2015/028657 (05.03.2015)

Mail address:
119019, Moskva, Gogolevskij b-r, 11, etazh 3,
"Goulingz Interneshnl Ink.", Karpenko Oksana
Yurevna

(72) Inventor(s):
DR. WAGNER Thomas (DE),
CARLSSON Malin (DK),
STAUM KALTOFT Margit (DK)

(73) Proprietor(s):
TAKEDA GMBH (DE)

(54) GM-CSF-NEUTRALIZING ANTIBODIES FOR USE IN TREATING RHEUMATOID ARTHRITIS OR AS ANALGESICS

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine and concerns use of a neutralizing antibody or its functional fragment specifically binding to primate GM-CSF, for treating an inflammatory disease selected from a group consisting of rheumatoid arthritis, SLE, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, juvenile idiopathic arthritis and osteoarthritis. Neutralizing antibody or its functional fragment specifically binding to primate GM-CSF is administered to a patient in need thereof according to the following scheme: (I) first

administration of a neutralizing antibody or functional fragment thereof, (II) subsequent second administration of a neutralizing antibody or functional fragment thereof for period of 7–21 days or period 21–35 days after the first administration, (III), followed by at least one addition of neutralizing antibody or its functional fragment for 21–35 days after said second administration, and (IV) subsequent one or more administrations of neutralizing antibody or its functional fragment with intervals of 21–35 days.

EFFECT: invention provides effective treatment of

R U 2 7 1 4 9 1 9 C 2

R U 2 7 1 4 9 1 9 C 2

R U 2 7 1 4 9 1 9

an inflammatory disease, such as rheumatoid arthritis, SLE, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, juvenile

idiopathic arthritis and osteoarthritis.
25 cl, 1 tbl, 2 ex

R U 2 7 1 4 9 1 9 C 2

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к антителам и их функциональным фрагментам, которые нейтрализуют активность гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего фактора (GM-CSF) человека, для применения в качестве

5 активных ингредиентов, в частности, в лекарственных средствах для лечения ревматоидного артрита. Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим такие антитела и их функциональные фрагменты, а также к способам лечения пациента при необходимости этого с использованием таких фармацевтических композиций. Настоящее изобретение также 10 относится к получению медицинских препаратов для лечения ревматоидного артрита с определенной дозировкой. Настоящее изобретение также относится к антителам и их функциональным фрагментам, которые нейтрализуют активность гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего фактора человека, для применения в качестве 15 активных ингредиентов в анальгетиках. Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим такие антитела и их функциональные фрагменты, а также к способам лечения боли у пациента при необходимости этого с использованием таких анальгетических фармацевтических композиций.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Ревматоидный артрит (RA) представляет собой аутоиммунное заболевание, 20 характеризующееся наличием аутоантител, системным воспалением и постоянным синовитом, поражающим, прежде всего, хрящ и кость суставов небольшого и среднего размера. В сустав инфильтруются различные клетки воспаления, в том числе макрофаги и нейтрофилы. Эти активированные клетки высвобождают избыток воспалительных цитокинов и ферментов, повреждая близлежащие ткани. Важным медиатором воспаления 25 при RA является гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), поскольку он вовлекается в активацию врожденного компонента иммунной системы, который предусматривает макрофаги, нейтрофилы, гранулоциты, эозинофилы и дендритные клетки, все из которых участвуют в развитии RA. Было обнаружено, что отсутствие GM-CSF резко снижает тяжесть развития артрита на индуцированной 30 антигеном мышной модели. Имеются данные о том, что GM-CSF продуцируется в синовиальной оболочке при RA, и что содержание этого цитокина может быть измерено в синовиальной жидкости при RA, позволяющие предположить, что он играет прямую или косвенную роль в патогенезе указанного заболевания. Кроме того, исследования продемонстрировали эффективность системной нейтрализации GM-CSF с 35 использованием моноклонального антитела против мышного GM-CSF на мышной модели острого и хронического индуцированного стрептококковой клеточной стенкой артрита. В предыдущих публикациях, касающихся других моделей RA, также сообщалось, что при индуцированном коллагеном артrite и индуцированном метилированным альбумином бычьей сыворотки артрите лечение нейтрализующим 40 моноклональным антителом (mAb) против GM-CSF снижало тяжесть заболевания, тогда как инъекция GM-CSF мышам обостряла заболевание. Кроме того, было показано, что введение GM-CSF животным, страдающим экспериментально индуцированными заболеваниями (например, индуцированным коллагеном артритом и т.д.; см. например, Bischof, R.J. et al. Clin Exp Immunol., 2000 Feb; 119(2): 361-367) или больным, пораженным 45 заболеваниями, такими как синдром Фелти, может усугубить симптомы заболевания (Hazenberg BPC, et al.; Blood, 1989; 83: 876-82). Таким образом, введение фармацевтических препаратов, содержащих антагонисты GM-CSF, может быть эффективным способом замены или дополнения традиционно применяемого лечения аутоиммунных заболеваний,

таких как RA.

Несмотря на усиленный контроль RA в течение последних десятилетий становится очевидным, что ранняя диагностика и активная поэтапно усиливающаяся терапия, приводящая к снижению активности заболевания, важны для контроля развития 5 заболевания и для доведения пациентов до стадии низкой активности заболевания или до ремиссии. В некоторых испытаниях доля пациентов с ранней стадией RA, которые могут достичь ремиссии/низкой активности заболевания в течение одного года - двух лет, может составлять около 50%, но в повседневной клинической практике показатели ремиссии ниже, и до сих пор не существует лекарственного средства для успешного 10 излечения RA, который для большинства пациентов является постоянным хроническим заболеванием. Поэтому многие пациенты на DMARD (базовых противоревматических препаратах, модифицирующих течение болезни) и биологических средствах нуждаются в стабильной эффективности длительного лечения, и, следовательно, также нуждаются 15 в повышении безопасности длительного введения лекарственных средств. Кроме того, у пациентов с RA симптомы, такие как структурное повреждение сустава, сохраняются и не поддаются полному излечению. Соответственно, существует потребность в новых медицинских препаратах, которые действуют на пациентов, страдающих RA, например, умеренным, умеренным - тяжелым или тяжелым RA.

Дополнительную проблему при лечении пациентов с RA создает то, что традиционные 20 медицинские препараты, такие как МТХ или другие химические DMARD, или биологические средства, такие как ингибиторы TNF, зачастую не снижают в достаточной степени симптомы RA, испытываемые такими индивидуумами. Соответственно, необходимы новые медицинские препараты, которые могут быть использованы отдельно или в дополнение к известным медицинским препаратам, например, в комбинации со 25 стандартной терапией с МТХ или с другими химическими DMARD, например, для пациентов, страдающих умеренным, умеренным - тяжелым или тяжелым ревматоидным артритом.

Другая проблема, связанная с применением биологических средств (биотехнологически полученных активных ингредиентов в лекарстве), в частности, 30 биологических средств, которые не являются видоспецифическими, например, химерных антител или полученных от мыши антител, используемых для людей, заключается в запуске иммунного ответа против активного ингредиента, который распознается как не свой/чужеродный антиген. Поэтому необходимо обеспечение медицинских препаратов, которые не индуцируют иммунные ответы (например, антитела против 35 лекарственного средства, ADA) против биологических средств.

Вышеупомянутые цели достигаются с помощью композиций, нейтрализующих антител или их функциональных фрагментов (также называемых активными ингредиентами), представленных в настоящем документе, а также с помощью способов 40 лечения симптомов RA с использованием представленных в настоящем документе композиций и активных ингредиентов.

Кроме того, настоящее изобретение относится к лечению боли. Боль может быть вызвана рядом различных раздражителей, таких как ожоги, порезы, или заболеваниями, например, злокачественным заболеванием, хроническими заболеваниями, такими как разнообразные воспалительные заболевания, или острыми заболеваниями, например, 45 головная боль. Лечение боли зависит от интенсивности боли. WHO (Всемирная организация здравоохранения) ввела термин «лестница обезболивания» в своем руководстве для применения лекарственных средств в контроле боли. Изначально применяемое в контроле боли при злокачественном заболевании оно используется

медицинскими работниками в лечении различных типов боли. В соответствии с рекомендациями WHO пациентов, не страдающих от тяжелой боли, сначала следует лечить неопиоидными лекарственными средствами, такими как парацетамол, нестероидные противовоспалительные средства (NSAID) или ингибиторы COX-2. Если 5 боль не проходит, несмотря на лечение медицинскими препаратами первой линии, могут быть применены мягкие опиоиды, такие как кодеин, трамадол гидрохлорид и т.п. Пациенты, страдающие тяжелой болью или агонизирующей болью, как правило, хорошо отвечают на лечение опиоидами, такими как морфин и т.п., ценой побочных эффектов, которые могут стать непереносимыми.

10 Существует постоянная потребность в разработке новых анальгетиков, например, анальгетиков, которые не ассоциируются с неконтролируемыми побочными эффектами или с побочными эффектами, делающими их применение совершенно непереносимым, такими как тяжелая тошнота, рвота, желудочно-кишечные проблемы, головокружение и т.д. На сегодня наиболее часто назначаемыми анальгетиками являются небольшие 15 органические молекулы. Однако современная биотехнология и понимание биологических механизмов, лежащих в основе боли, а также выявление эффекторных молекул, поверхностных рецепторов и т.д., вовлеченных в развитие и сохранение боли, открыли возможность разработки молекул, например, пептидов или нуклеиновых кислот, специфично нацеленных на такие молекулы. Например, может быть возможным 20 обеспечение молекул малой интерферирующей РНК (siRNA), которые выключают гены, вовлеченные в передачу боли, например, гены, кодирующие ноцицепторы на клеточных поверхностях. Другой альтернативой могли бы быть мишневые белки, которые непосредственно вовлечены в развитие или проводимость боли, например, ноцицепторы или молекулы в прямом направлении, экспрессируемые на поверхности 25 или внутри нервных клеток (см., например, Stosser et al., J Mol Med (2011) 89: 321-329).

Недавно на поверхности периферических нервных клеток идентифицировали рецепторы для факторов, которые изначально были раскрыты как важные для иммунной системы или для гемостаза. В WO 2010/071923 раскрывается получение антител, связывающихся с GM-CSF грызунов, и их применение на животных моделях боли.

30 Антитела, направленные на GM-CSF примата, например, человека, не тестировали.

Первоначально описанный как мощный стимул роста и дифференцировки клеток-предшественников гранулоцитов и макрофагов *in vitro*, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) представляет собой приблизительно 23-кДа гликопротеин со структурой пучка четырех альфа-спиралей, которая связывается с 35 гетеродимерным рецептором, состоящим из субъединиц, принадлежащих семейству цитокиновых рецепторов 1 типа. Он стимулирует созревание среди прочих макрофагов, нейтрофилов, гранулоцитов, эозинофилов и антиген-презентирующих дендритных клеток с усилением их функциональной способности в борьбе с инфекциями. Эксперименты с генетической аблацией, т.е. эксперименты с сайленсингом или нокаут 40 представляющего интерес гена - здесь GM-CSF - у мышей, показали, что GM-CSF имеет важное значение для поддержания функциональной активности некоторых популяций макрофагов, таких как вовлеченные в очистку сурфактанта в легком и в ответ на определенные виды инфекции или иммунные реакции.

GM-CSF обладают мощной стимулирующей активностью *in vitro* в отношении клеток-предшественников для нейтрофилов, эозинофилов, макрофагов и, в меньшей степени, для эритроидных и мегакариоцитных клеток. Результаты, полученные *in vivo* на мышах с нокаутом генов, подтверждают, что главная физиологическая роль GM-CSF заключается в поддержании или стимуляции функциональной активности зрелых

5 макрофагов и гранулоцитов, а также в стимуляции презентации антигена иммунной системе. Это происходит благодаря его непосредственным эффектам на продуцирование дендритных клеток и макрофагов, а также благодаря усилению экспрессии главного комплекса гистосовместимости II класса и Fc-рецепторов в макрофагах и дендритных клетках.

10 GM-CSF стимулирует функциональную активность нейтрофилов, эозинофилов и моноцитных макрофагов. Это включает в себя усиление хемотаксической активности, усиленную экспрессию молекул клеточной адгезии, усиленную адгезию к поверхностям и усиленную фагоцитарную активность, а также ингибирование и задерживание апоптоза

15 этих клеток. Нейтрофилы представляют первую линию защиты от агрессий.

20 Программированная смерть нейтрофилов задерживается провоспалительным стимулом, в том числе GM-CSF, для обеспечения возникновения воспаления в надлежащее время и в надлежащем месте. GM-CSF также стимулирует способность этих клеток

25 опосредовать зависимые от антитела клеточную цитотоксичность и внутриклеточное уничтожение микроорганизмов и оказывает прайминг-эффект на эти клетки с усилением их ответа на последующий стимул для оксидантной реакции (продуцирования супероксидного аниона), дегранулирования и высвобождения противомикробных средств и хемотаксиса. Кроме того, GM-CSF стимулирует высвобождение вторичных

30 цитокинов и медиаторов из этих клеток, в том числе IL-1, G-CSF, M-CSF, и лейкотриенов из нейтрофилов, а также IL-1, TNF, IL-6, G-CSF, M-CSF и простагландинов из макрофагов.

35 Из вышесказанного становится понятным, что GM-CSF играет ключевую роль в активации и поддержании клеточных популяций, необходимых для предотвращения инфекции. Однако в некоторых случаях активация этих клеточных популяций может быть нежелательна. Например, активация вышеупомянутых последовательностей клеточных поколений при отсутствии патогена приводит во многих случаях к острым и/или хроническим воспалительным состояниям, которые в экстремальных ситуациях могут угрожать жизни. Подобным образом, обработка с помощью GM-CSF или надэкспрессия GM-CSF может привести к избыточной иммунной активации, а это может сопровождаться болью. Роль боли при RA обсуждается, например, в David Walsh and Daniel McWilliams, Curr Pain Headache Rep (2012) 16: 509-517. В таких случаях, может быть желательной нейтрализация активности GM-CSF с тем, чтобы уменьшить или устранить боль.

40 Кроме того, было показано, что введение GM-CSF животным, страдающим экспериментально индуцированными заболеваниями (например, индуцированным коллагеном артритом и т.д.; см. например, Bischof, R.J. et al. Clin Exp Immunol., 2000 Feb; 119(2): 361-367), или пациентам, пораженным заболеваниями, такими как синдром Фелти, может усугубить симптомы заболевания (Hazenberg BPC, et al.; Blood, 1989; 83: 876-82) и вызвать болезненные ощущения. Рецепторы GM-CSF экспрессируются в периферических нервных клетках, например, в ноцицептивных нейронах.

45 Соответственно, нейтрализация или антагонизирование активности GM-CSF может предупредить стимулирование GM-CSF, происходящее в таких нервных клетках. Блокирование ноцицепции является целью при многих различных патологических состояниях или заболеваниях, которые являются очень болезненными. Таким образом, введение фармацевтических средств, содержащих антагонисты GM-CSF, может быть эффективным способом замещения или дополнения традиционно используемого лечения боли.

Поэтому целью настоящего изобретения является обеспечение нейтрализующих

антител и их функциональных фрагментов, направленных на GM-CSF, содержащих их анальгетических композиций и их применение, предусматривающее снижение болевых ощущений у субъектов, например, людей пациентов, в частности, у людей пациентов, страдающих ревматоидным артритом или другими аутоиммунными или мышечно-скелетными нарушениями, злокачественным заболеванием, нейродегенеративными заболеваниями, ранами, ожогами и т.д.

Другой целью настоящего изобретения является обеспечение нейтрализующих антител и их функциональных фрагментов, направленных на GM-CSF, содержащих их анальгетических композиций, которые могут быть использованы в способах лечения

людей пациентов, страдающих RA, недостаточно контролируемым метотрексатом (МТХ) отдельно, DMARD, МТХ с другими химическими DMARD или одним ингибитором TNF. Такие нейтрализующие антитела и их функциональные фрагменты, направленные на GM-CSF или содержащие их анальгетические композиции традиционно применяются при лечении пациентов с RA, но иногда недостаточны для уменьшения симптомов заболевания, например, боли, или приводят к ремиссии заболевания.

Соответственно, существует потребность в лекарственных средствах, эффективных в снижении активности заболевания, например, как может быть определено с использованием клинической оценки DAS28-CRP, со снижение тем самым также боли, ассоциированной с основным заболеванием, например, RA. Одной целью настоящего изобретения является обеспечение таких нейтрализующих антител и их функциональных фрагментов, направленных на GM-CSF, содержащих их анальгетических композиций.

Другими целями настоящего изобретения являются

- улучшение общей физической функции принимающего лечение индивидуума и/или
- предупреждение или снижение утомляемости у пациентов, принимающих лечение

композициями в соответствии с настоящим изобретением; и/или

- предупреждение или снижение утомляемости у пациентов, принимающих лечение анальгетическими композициями в соответствии с настоящим изобретением; и/или
- улучшение качества жизни пациента; и/или
- улучшение трудоспособности; и/или

30 - улучшение безопасности и переносимости медицинского препарата; и/или

- улучшение иммуногенности (например, предупреждение или минимизация образования антител против лекарственного средства (ADA), например, нейтрализующих антител против активных ингредиентов медицинских препаратов в соответствии с настоящим изобретением.

35 Следующая проблема лечения пациентов с RA заключается в том, что традиционные медицинские препараты, такие как DMARD, например, противофолиатные соединения, такие как МТХ, отдельно или в комбинации с другими химическими или биологическими средствами, такими как ингибиторы TNF, в достаточной степени не облегчают боль, испытываемую такими индивидуумами. Соответственно, существует потребность в

40 новых медицинских препаратах, которые можно применять отдельно или в дополнение к известным медицинским препаратам, например, в комбинации со стандартной терапией МТХ или другими химическими DMARD, или терапией МТХ и дополнительным введением одного или нескольких других химических DMARD, например, для пациентов, страдающих умеренным - тяжелым ревматоидным артритом.

45 Другая проблема, связанная с применением биологических средств, в частности, биологических средств, которые не являются видоспецифическими, например, химерных антител или полученных от мыши антител, используемых у людей, заключается в их потенциальной иммуногенности. Поэтому необходимо обеспечение медицинских

препаратов, которые крайне редко индуцируют иммунные ответы (например, антитела против лекарственного средства, ADA) против биологических средств.

Вышеупомянутые цели достигаются с помощью нейтрализующих антител и их функциональных фрагментов, направленных на GM-CSF, содержащих их

5 анальгетических композиций (также называемых активными ингредиентами), представленных в настоящем документе, а также с помощью способов лечения боли с использованием представленных в настоящем документе анальгетиков и активных ингредиентов.

Следует отметить, что используемая в настоящем документе форма единственного

10 числа предусматривает ссылки во множественном числе, если в контексте четко не указано иное. Таким образом, например, упоминание «антитело» предусматривает одно или несколько таких различных антител, а упоминание «способ» предусматривает ссылку на эквивалентные стадии и способы, известные рядовому специалисту в данной области, которые можно модифицировать или использовать вместо способов, описанных

15 в настоящем документе.

Если не указано иное, следует понимать, что термин «по меньшей мере», предшествующий рядам элементов, относится к каждому элементу в рядах.

Специалистам в данной области будут очевидны многие эквиваленты конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения, описанных в настоящем документе, 20 или будут определены ими с использованием не более чем рутинного эксперимента. Такие эквиваленты охватываются настоящим изобретением.

По всему описанию и приложенной формуле изобретения, если контекст не требует иного, слово «содержать» и вариации, такие как «содержит» и «содержащий», следует понимать как включение указанных целого числа, или стадии, или группы целых чисел 25 или стадий, но не как исключение каких-либо других целого числа, или стадии, или группы целых чисел или стадий. Используемый в настоящем документе термин «содержащий» может быть заменен на термин «включающий в себя» или иногда используемым в настоящем документе термином «имеющий» или даже может быть заменен на «состоящий из».

30 Используемый в настоящем документе союз «и/или» между несколькими перечисляемыми элементами следует понимать как охватывание и отдельных, и комбинированных вариантов. Например, если два элемента объединяются с помощью «и/или», то первый вариант относится к применению первого элемента без второго. Второй вариант относится к применению второго элемента без первого. Третий вариант 35 относится к применению первого и второго элементов вместе. Следует понимать, что какой-либо один из этих вариантов попадает в значение и, поэтому, удовлетворяет требованию используемого в настоящем документе термина «и/или». Также следует понимать, что одновременное применение более чем одного из вариантов попадает в значение и, поэтому, удовлетворяет требованию используемого в настоящем документе 40 термина «и/или».

Некоторые документы цитируются по всему тексту настоящего описания. Каждый их документов, цитируемых в настоящем документе (в том числе все патенты, заявки на выдачу патентов, научные публикации, описания изготовителей, инструкции и т.д.), выше или ниже, тем самым включены посредством ссылки во всей их полноте. В тех 45 случаях, когда материал, включенный посредством ссылки, противоречит или не согласуется с настоящим описанием, описание будет заменять любой такой материал. Ничто в настоящем документе не должно быть истолковано как признание того, что настоящее изобретение не вправе датировать задним числом такое раскрытие на

основании предшествующего изобретения.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

Аспекты настоящего изобретения относятся к нейтрализующему антителу или его функциональному фрагменту, специфично связывающему GM-CSF приматов, при этом

5 указанное антитело содержит вариабельный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 19, 34, 54 или 55, и вариабельный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из таковых, изложенных в какой-либо из SEQ ID NO: 20-33, 35-48, 52 или 53. Любая возможная комбинация последовательностей

10 вариабельного участка однозначно попадает в объем настоящего изобретения, например, возможны комбинации SEQ ID NO: 19 и SEQ ID NO: 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32 или 33, а также комбинации оставшихся вариабельных участков тяжелой и легкой цепи.

Настоящее изобретение также относится к нейтрализующему антителу или его

15 функциональному фрагменту, специфично связывающему GM-CSF приматов, или к анальгетической композиции, содержащей их, при этом указанное антитело содержит вариабельный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 19, 34, 54 или 55, и вариабельный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей

20 из таковых, изложенных в какой-либо из SEQ ID NO: 20-33, 35-48, 52 или 53. Любая возможная комбинация последовательностей вариабельного участка однозначно попадает в объем настоящего изобретения, например, комбинации из SEQ ID NO: 19 и SEQ ID NO: 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32 или 33, и возможны комбинации оставшихся вариабельных участков тяжелой и легкой цепи. Получение нейтрализующих

25 антител и функциональных фрагментов, обсуждаемое в настоящем документе, подробно раскрывается в международной заявке WO 2006/111353, содержание которой раскрывается в настоящем документе во всей его полноте. В отношении последовательностей ссылка делается на последовательность, упомянутую в указанной публикации. Идентификационные номера последовательностей в указанном документе 30 соответствуют идентификационным номерам последовательностей в настоящей заявке.

В соответствии с настоящим изобретением нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающие GM-CSF приматов, имеют в своем вариабельном участке тяжелой цепи CDR3, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из таковых, изложенных в какой-либо из SEQ ID NO: 1-13 или 56.

Кроме того, в соответствии с настоящим изобретением нейтрализующие антитела и их функциональные фрагменты, направленные на GM-CSF, содержащие их анальгетические композиции содержат в своем вариабельном участке тяжелой цепи CDR3, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из таковых, изложенных в какой-либо из SEQ ID NO: 1-13 или 56.

В соответствии с настоящим изобретением нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент содержит последовательность CDR3 вариабельного участка тяжелой цепи, изложенную в какой-либо из аминокислотных последовательностей в SEQ ID NO: 1-13 или 56, вместе с последовательностью CDR1 вариабельного участка 45 тяжелой цепи, изложенной в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 14, и последовательность CDR2 вариабельного участка тяжелой цепи, изложенную в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 15.

В соответствии с настоящим изобретением нейтрализующие антитела и их

функциональные фрагменты, направленные на GM-CSF, содержащие их анальгетические композиции содержат в своей тяжелой цепи последовательность CDR3 вариабельного участка, изложенную в какой-либо из аминокислотных последовательностей в SEQ ID NO: 1-13 или 56, вместе с последовательностью CDR1 вариабельного участка тяжелой цепи, изложенной в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 14, и последовательность CDR2 вариабельного участка тяжелой цепи, изложенную в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 15.

5 В соответствии с настоящим изобретением нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент имеют в своем вариабельном участке легкой цепи CDR1, 10 содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 16, CDR2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 17, и CDR3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 18.

В соответствии с настоящим изобретением нейтрализующие антитела и их

15 функциональные фрагменты, направленные на GM-CSF, содержащие их анальгетические композиции содержат в своем вариабельном участке легкой цепи CDR1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 16, CDR2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 17, и CDR3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 18.

20 В соответствии с настоящим изобретением нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент имеет в своем вариабельном участке легкой цепи CDR1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 16, CDR2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 17, и CDR3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 18; и содержит в своем вариабельном участке тяжелой цепи участок CDR1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 14, участок CDR2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 15, и CDR3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в какой-либо из SEQ ID NO: 1-13 или 56.

30 В соответствии с настоящим изобретением нейтрализующие антитела и их функциональные фрагменты, направленные на GM-CSF, содержащие их анальгетические композиции содержат в своем вариабельном участке легкой цепи CDR1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 16, CDR2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 17, и CDR3,

35 содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 18; и содержит в своем вариабельном участке тяжелой цепи участок CDR1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 14, участок CDR2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 15, и CDR3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в какой-либо из SEQ ID NO: 1-13 или 56.

40 Согласно предпочтительному варианту осуществления нейтрализующие антитела и их функциональные фрагменты, направленные на GM-CSF, содержащие их анальгетические композиции содержат в своем вариабельном участке легкой цепи CDR1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 16, CDR2, 45 содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 17, и CDR3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 18; и содержит в своем вариабельном участке тяжелой цепи участок CDR1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 14, участок CDR2,

содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 15, и CDR3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 2.

В соответствии с настоящим изобретением нейтрализующее антитело или его

5 функциональный фрагмент, специфично связывающие GM-CSF приматов, содержат аминокислотную последовательность легкой цепи, изложенную в SEQ ID NO: 34, и аминокислотную последовательность тяжелой цепи, изложенную в какой-либо из SEQ ID NO: 35-48.

В соответствии с настоящим изобретением нейтрализующие антитела и их

10 функциональные фрагменты, направленные на GM-CSF, или содержащие их анальгетические композиции содержат в своей легкой цепи аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 34, и аминокислотную последовательность тяжелой цепи, изложенную в какой-либо из SEQ ID NO: 35-48.

Согласно следующему предпочтительному варианту осуществления нейтрализующие

15 антитела и их функциональные фрагменты, направленные на GM-CSF, или содержащие их анальгетические композиции содержат в своей легкой цепи аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 34, и в своей тяжелой цепи аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 35.

В соответствии с настоящим изобретением нейтрализующее антитело или его

20 функциональный фрагмент, специфично связывающие GM-CSF приматов, содержат аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97% или по меньшей мере 99% гомологией в отношении аминокислотной последовательности, изложенной в какой-либо из SEQ ID NO: 1-48 и/или 52-56.

25 В соответствии с настоящим изобретением нейтрализующие антитела и их функциональные фрагменты, направленные на GM-CSF, содержащие их анальгетические композиции содержат аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по 30 меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97% или по меньшей мере 99% идентичностью в отношении аминокислотной последовательности, изложенной в какой-либо из SEQ ID NO: 1-48 и/или 52-56.

35 Настоящее изобретение относится к нейтрализующему антителу против GM-CSF приматов или его функциональному фрагменту, описанным выше, для применения в лечении симптомов RA у субъекта. Предпочтительно субъектом является млекопитающее, более предпочтительно пациент человек. Согласно другим предпочтительным вариантам осуществления нейтрализующее антитело против GM-CSF приматов или его функциональный фрагмент для применения в лечении симптомов RA у субъекта в соответствии с настоящим изобретением применяют вместе (например, 40 в одно и то же время или один перед другим или после другого, согласно предписанным инструкциям для соответствующих лекарственных средств; например, перед едой или после еды) по меньшей мере с одним дополнительным активным ингредиентом медицинского препарата.

45 Настоящее изобретение относится к нейтрализующему антителу против GM-CSF приматов или его функциональному фрагменту, описанным выше, для применения в лечении боли у субъекта. Согласно предпочтительным вариантам осуществления субъектом является млекопитающее, например, человек. Согласно другим предпочтительным вариантам осуществления нейтрализующее антитело против GM-

CSF приматов или его функциональный фрагмент для применения в лечении боли у субъекта в соответствии с настоящим изобретением применяют вместе (например, в одно и то же время или один перед другим или после другого, согласно предписанным инструкциям для соответствующих лекарственных средств; например, перед едой или 5 после еды) по меньшей мере с одним дополнительным анальгетическим соединением.

В соответствии с настоящим изобретением нейтрализующее антитело против GM-CSF приматов или функциональный фрагмент для применения в соответствии с настоящим изобретением или какую-либо из композиций, описанных выше, которые 10 содержат нейтрализующее антитело против GM-CSF приматов или его функциональный фрагмент, составляют для подкожного введения. Это означает, что состав обладает вязкостью, которая делает возможной подкожную инъекцию, и что концентрация активного ингредиента достаточно высока для инъекции терапевтически эффективной дозы с использованием одной инъекции на вводимую дозу, чтобы рассчитывать на соблюдение пациентом режима и схемы лечения.

15 В соответствии с настоящим изобретением нейтрализующее антитело против GM-CSF приматов или функциональный фрагмент для применения в соответствии с настоящим изобретением или какую-либо из анальгетических композиций, описанных выше, которые содержат нейтрализующее антитело против GM-CSF приматов или его функциональный фрагмент, составляют для подкожного введения. Это означает, что 20 состав обладает вязкостью, которая делает возможной подкожную инъекцию, и что концентрация активного ингредиента достаточно высока для инъекции терапевтически эффективной дозы с использованием одной инъекции на вводимую дозу, чтобы рассчитывать на соблюдение пациентом режима и схемы лечения.

В соответствии с настоящим изобретением нейтрализующее антитело против GM-

25 CSF приматов или его функциональный фрагмент для применения в соответствии с настоящим изобретением вводят в комбинации с соединениями, выбранными из метотрексата, кортикоステроидов (например, преднизолона), опиоидов (например, кодеина), гидроксихлорохина (> или равно 200 мг/сутки, или >400 мг/сутки), 30 перорального хлорохина (>250 мг/сутки) или других небиологических средств DMARD.

Кроме того, в соответствии с настоящим изобретением нейтрализующее антитело против GM-CSF приматов или его функциональный фрагмент для применения в соответствии с настоящим изобретением используют в комбинации с метотрексатом или другими небиологическими средствами DMARD. Также предполагается дополнительное введение пероральных кортикостероидов (например, преднизолона 35 или его эквивалентов) в дозах до 10 мг/сутки. В соответствии с настоящим изобретением также предполагается лечение содержащими опиоид лекарствами.

Кроме того, в соответствии с настоящим изобретением нейтрализующее антитело против GM-CSF приматов или его функциональный фрагмент для применения в соответствии с настоящим изобретением вводят в комбинации с соединениями, 40 выбранными из метотрексата, кортикостероидов (например, преднизолона), опиоидов (например, кодеина), DMARD, гидроксихлорохина (> или равно 200 мг/сутки, или >400 мг/сутки), перорального хлорохина (>250 мг/сутки) или необязательно других биологических средств, например, терапевтических антител, таких как инфликсимаб или другие ингибиторы TNF, антагонисты CD20, антагонисты IL-17 или ингибиторы 45 IL-6R, такие как тоцилизумаб.

В соответствии с настоящим изобретением нейтрализующее антитело против GM-CSF приматов или его функциональный фрагмент используют в качестве активного ингредиента, составленного для подкожного введения дозами 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40

мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, 110 мг, 120 мг, 130 мг, 140 мг, 150 мг, 160 мг, 170 мг, 180 мг, 190 мг, 200 мг, 225 мг, 250 мг, 275 мг или 300 мг на дозу. Такие дозы можно вводить один раз в неделю или с более короткими или с более длинными интервалами, например, каждые вторые сутки, каждые трети сутки, каждые пятые 5 сутки и т.д., или каждую вторую или третью неделю, или раз в месяц. Дозы можно вводить в течение периода нескольких недель или месяцев в соответствии с конкретными потребностями пациента. Например, предусматривается введение по меньшей мере в течение 3 недель, 6 недель, 12 недель, 24 недель или дольше. Со временем дозы можно повышать, например, начиная с более низкой дозы первой инъекции (например, по 10 меньшей мере 20, 25 или 50 мг за одну или несколько доз) и повышая дозу следующих инъекций, например, 50-100 мг, например, 75 или 80 мг второй инъекции, и от приблизительно 100 до 250 мг, например, от 125 до 200 мг, например, приблизительно 150 мг, третьей инъекции.

В соответствии с настоящим изобретением возможно снижение доз со временем,

15 например, вначале более высокая доза, называемая насыщающей дозой, при первой инъекции (например, по меньшей мере 150 или 300 мг за одну или несколько доз) и снижение дозы при следующих инъекциях, например, от 100 до 250 мг, например, от 125 до 200 мг, например, приблизительно 150 мг при второй инъекции, от 100 до 150 мг, например, 75 или 80 мг, при третьей инъекции.

20 В соответствии с настоящим изобретением можно вводить такие дозы более чем одной инъекцией, но предпочтительно введение одной инъекции для соблюдения пациентом режима и схемы лечения. Предпочтительно дозы нейтрализующего антитела против GM-CSF приматов или его функционального фрагмента остаются одинаковыми, например, дозы приблизительно 20 мг, необязательно вводимыми в качестве первой 25 начальной дозы в день 1, затем в качестве второй дозы через приблизительно 14 суток после первой начальной дозы, а потом в качестве дополнительных доз приблизительно каждые 28 суток. Кроме того, предпочтительно дозы являются одинаковыми, например, дозы приблизительно 80 мг, необязательно вводимыми в день 1, день 14, а затем каждые 28 суток. Кроме того, дозы могут быть одинаковыми, например, дозы приблизительно 30 150 мг, необязательно вводимыми в день 1, день 14, а затем каждые 28 суток. Согласно дополнительному варианту осуществления дозы являются одинаковыми, например, дозы приблизительно 20 мг или приблизительно 80 мг, или дозы приблизительно 150 мг, вводимыми после дня 1, дня 28, а затем каждые 28 суток, что означает 4-недельные интервалы.

35 Согласно следующим вариантам осуществления, о которых идет речь в предыдущих абзацах, так называемую «насыщающую дозу» вводят за приблизительно 7-21 сутки, например, за 10-18 суток, предпочтительно 14 суток, до введения вышеописанной первой дозы. Согласно предпочтительным вариантам осуществления насыщающая доза вводится за 14 суток до первой дозы и содержит то же или двукратное количество 40 последующей дозы. Например, если первая начальная доза содержит 150 мг описанного в настоящем документе нейтрализующего антитела или его фрагмента, то насыщающая доза в два раза превышает 150 мг. Необязательно насыщающая доза может быть более высокой, например, в три раза превышать количество первой дозы. Насыщающую дозу можно вводить подкожно. Обоснованием введения насыщающей дозы пациенту 45 при необходимости этого является то, что устойчивое состояние будет достигнуто намного быстрее.

Вторую дозу (ii) нейтрализующего антитела или его фрагмента при режиме дозировки, описанном в настоящем документе, можно вводить через 7-21 сутки после введения

первой начальной дозы, необязательно через 10-15 суток после введения первой начальной дозы. Согласно одному варианту осуществления вторую дозу вводят в дни 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 2 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или 21 после введения первой начальной дозы, в частности, в день 14 после введения первой начальной дозы.

5 Вторую дозу (ii) нейтрализующего антитела или его фрагмента при режиме дозировки, описанном в настоящем документе, можно также вводить через 21-35 суток после введения первой начальной дозы, необязательно через 25-20 суток после введения первой начальной дозы. Согласно одному варианту осуществления вторую дозу вводят в дни 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 или 35 после введения первой начальной дозы, в частности, в день 28 после введения первой начальной дозы.

10 Согласно весьма предпочтительным вариантам осуществления нейтрализующее антитело против GM-CSF приматов или его функциональный фрагмент для применения в соответствии с настоящим изобретением используют в комбинации с метотрексатом при традиционно предписываемых дозах (например, максимально 25 мг/неделя, 15 например, от 7,5 мг до 25 мг/неделя, наиболее предпочтительно от 15 мг до 25 мг/неделя) или с другими небиологическими DMARD.

15 В соответствии с настоящим изобретением нейтрализующее антитело против GM-CSF приматов или функциональный фрагмент для применения в соответствии с настоящим изобретением или какую-либо из композиций, содержащих нейтрализующее 20 антитело против GM-CSF приматов или его функциональный фрагмент, составляют для подкожного введения. Это означает, что состав обладает вязкостью, которая делает возможной подкожную инъекцию, и, кроме того, что концентрация активного ингредиента достаточно высока для инъекции терапевтически эффективной дозы с использованием одной инъекции на вводимую дозу, чтобы рассчитывать на соблюдение 25 пациентом режима и схемы лечения.

25 Дополнительные дозы (d) можно вводить пациенту до тех пор, пока он нуждается в лечении и/или предупреждении RA или боли, или любых других артритных или болевых состояний, упомянутых в настоящем документе. Таким образом, дополнительные дозы (d) можно вводить пациенту до полного или частичного достижения ремиссии или 30 облегчения симптомов заболевания, описанных в настоящем документе, до снижения, например, балла DAS28-CRP (см. ниже) или до снижения боли по VAS (ниже). Например, дополнительные дозы (d) можно вводить пациенту в течение периода по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10 недель, 35 по меньшей мере 12 недель, по меньшей мере 15 недель, по меньшей мере 18 недель, по меньшей мере 21 недели, по меньшей мере 24 недель, по меньшей мере 30 недель, по меньшей мере 36 недель или в течение периода по меньшей мере 48 недель, по меньшей мере в течение 1 года или дольше.

40 Если нейтрализующее антитело или его фрагмент используют для предупреждения RA или используют в качестве анальгетика, дополнительные дозы (d) можно вводить пациенту пока желательно полное или частичное предупреждение этих показаний или родственных симптомов.

45 Следует понимать, что введение нейтрализующего антитела или его фрагмента также может быть прекращено после определенного периода лечения нейтрализующим антителом или его фрагментом, после которого были достигнуты желаемые эффекты (такие как снижение балла DAS28-CRP или боли по VAS). Это связано с тем, что терапевтические или профилактические эффекты антитела или его фрагмента могут сохраняться в течение определенного периода времени после прекращения введения.

Такие «лекарственные каникулы» (или «отдых от лекарственных средств», «отдых от лекарств», «структурированное прерывание лечения» или «стратегическое прерывание лечения») могут снижать риск побочных (т.е. связанных с лечением) эффектов и могут поддержать восприимчивость к нейтрализующему антителу или его фрагменту, могут приводить к восстановлению некоторых нормальных физиологических функций у пациента или могут улучшать соблюдение пациентом режима и схемы лечения.

Момент времени для лекарственных каникул может варьировать от пациента к пациенту и может быть выбран лечащим врачом на основании клинической оценки. Такая клиническая оценка может учитывать наличие и желаемую степень

терапевтических эффектов, достигаемых введением нейтрализующего антитела или его фрагмента. Любой эффект, определяемый в настоящем документе в отношении термина «лечение», может указывать на то, что можно делать лекарственные каникулы.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения лекарственные каникулы делают, если пациент показывает существенное снижение начального балла DAS28-CRP. Тяжесть заболевание, как правило, определяют с помощью критериев ответов по EULAR на основе DAS28.

DAS28 представляет собой шкалу активности заболевания, по которой оценивают 28 суставов организма для определения числа болезненных суставов и числа опухших суставов. Если расчет по DAS28 предусматривает измерение С-реактивного белка (CRP), а не скорость оседания эритроцитов (ESR), это называется DAS28-CRP. CRP считается более непосредственным измерением воспаления, чем ESR, и более чувствительным к кратковременным изменениям. Продуцирование CRP ассоциируется с радиологически выявленным прогрессированием RA и считается обоснованным, по меньшей мере как ESR, для измерения активности заболевания RA.

DAS28-CRP $> 5,1$ указывает на тяжелую активность заболевания. Умеренная активность заболевания характеризуется DAS28-CRP от $>3,2$ до $5,1$. Низкая активность заболевания характеризуется DAS28-CRP $<3,2$. DAS28-CRP менее 2,6 указывает на ремиссию заболевания. Поэтому, если достигается существенное улучшение этого параметра, например, низкая активность заболевания или ремиссия заболевания, можно начинать лекарственные каникулы. В качестве альтернативы, если у пациента изначально диагностировали тяжелое заболевание, то лекарственные каникулы могут быть предусмотрены, если такой пациент после лечения в соответствии с настоящим изобретением достигнет низкого уровня заболевания или ремиссии.

Согласно другому варианту осуществления лекарственные каникулы можно делать по меньшей мере через 6 месяцев, по меньшей мере через 7 месяцев, по меньшей мере через 8 месяцев, по меньшей мере через 9 месяцев, по меньшей мере через 10 месяцев, по меньшей мере через 11 месяцев или по меньшей мере через 12 месяцев после введения первой (или насыщающей) дозы (а). Согласно следующему варианту осуществления лекарственные каникулы можно делать по меньшей мере через 6 месяцев, по меньшей мере через 7 месяцев, по меньшей мере через 8 месяцев, по меньшей мере через 9 месяцев, по меньшей мере через 10 месяцев, по меньшей мере через 11 месяцев или по меньшей мере через 12 месяцев после введения второй дозы (б). Согласно предпочтительному варианту осуществления лекарственные каникулы делают после минимального лечения в течение 6 месяцев в соответствии с любым из способов, раскрытых в настоящем документе.

Во время лекарственных каникул клинические параметры пациента (такие как DAS28-CRP) контролируют с регулярными интервалами, например, раз в месяц. Если клинические параметры ухудшаются, например, если повышается DAS28-CRP, то

пациенту следует опять вводить нейтрализующее антитело или его фрагмент. Согласно одному варианту осуществления таким усугублением клинических параметров может быть повышение DAS28-CRP, измеренного в начале лекарственных каникул, на приблизительно 25%, приблизительно 35%, приблизительно 45% или приблизительно 50% или больше, например, до $DAS28-CRP > 3,2$, или в случае ремиссии заболевания до $DAS28-CRP$ более 2,6 или даже более 3,2.

После лекарственных каникул нейтрализующее антитело или его фрагмент снова можно использовать согласно любому режиму дозировки, описанному в настоящем документе.

10 Настоящее изобретение относится к способам лечения симптомов RA у субъекта, при этом указанные способы предусматривают введение композиции или нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента в соответствии с настоящим изобретением, и как определено выше. В соответствии с настоящим изобретением субъектом является субъект-человек, например, пациент человек.

15 Кроме того, настоящее изобретение относится к способам лечения боли у субъекта, при этом указанные способы предусматривают введение композиции или нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента в соответствии с настоящим изобретением, и как определено выше. Согласно предпочтительным вариантам осуществления субъектом является субъект-человек, например, пациент 20 человек.

Настоящее изобретение относится к способам лечения субъекта, страдающего аутоиммунным заболеванием, например, ревматоидным артритом. В соответствии с настоящим изобретением способы лечения у субъекта ассоциируются со слабовыраженным, слабовыраженным - умеренным, умеренным, умеренным - тяжелым 25 или тяжелым ревматоидным артритом, например, с умеренным, умеренным - тяжелым или тяжелым ревматоидным артритом. Классификация, используемая в контексте настоящего изобретения, основана на критериях классификации ревматоидного артрита ACR/EULAR 2010 (Arthritis & Rheumatism, Vol. 62, No. 9, Sept. 2010, pp. 2569-2581). Эти критерии классификации, совместно опубликованные Американской коллегией 30 ревматологии (ACR) и Европейской антиревматической лигой (EULAR), устанавливают значение балла от 0 до 10. Тяжесть заболевания, как правило, определяют по значению DAS28. $DAS28-CRP > 5,1$ указывает на тяжелую активность заболевания. Умеренная активность заболевания характеризуется $DAS28-CRP$ от $>3,2$ до $5,1$. Низкая активность заболевания характеризуется $DAS28-CRP \leq 3,2$. $DAS28-CRP$ меньше 2,6 указывает на 35 ремиссию заболевания. Если вычисление DAS28 включает в себя измерение С-реактивного белка (CRP), а не скорость оседания эритроцитов (ESR), это называется DAS28-CRP. CRP считается более непосредственным измерением воспаления, чем ESR, и более чувствительным к кратковременным изменениям. Продуцирование CRP ассоциируется с радиологически выявленным прогрессированием RA и считается 40 обоснованным, по меньшей мере как ESR, для измерения активности заболевания RA. Способы в соответствии с настоящим изобретением вызывают ремиссию заболевания или облегчение ниже значения $DAS28-CRP \leq 3,2$, предпочтительно по меньшей мере 1,2.

Клиническая польза использования нейтрализующего антитела или его

45 функционального фрагмента в соответствии с настоящим изобретением может быть повышена по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 50% или по меньшей мере на 70% эффективности лечения, как определено критериями ACR 1987, т.е. клиническая польза может достигать ACR 20, ACR 50 или ACR 70, соответственно. Клиническая

польза достигает ACR 20 по меньшей мере у 40, 50, 55, 60, 65 или 70% пациентов. Она может достигать ACR 50 по меньшей мере у 20%, 25%, 30%, 35% или по меньшей мере у 40% пациентов. Она может достигать ACR 70 по меньшей мере у 5%, 10%, 15% или 20% пациентов с недостаточно контролируемым RA с помощью лечения МТХ или

5 другими небиологическими DMARD.

В соответствии с настоящим изобретением нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающие GM-CSF приматов, для применения при лечении воспалительного заболевания, например, RA, у пациента обеспечивают клиническую пользу, измеренную снижением DAS28-CRP более чем на

10 1,2, за 85 суток, при этом способ предусматривает введение композиции, содержащей нейтрализующее антитело против GM-CSF или его функциональный фрагмент, пациенту, при этом композицию вводят, например, дозой 20 мг, или 50 мг, или 80 мг, или 150 мг/месяц после двух начальных инъекций той же дозы в день один и/или приблизительно через 14 суток после подкожного введения.

15 В соответствии с настоящим изобретением нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающие GM-CSF приматов, для применения в лечении воспалительного заболевания, например, RA, обеспечивают клиническую пользу, измеренную улучшением по меньшей мере ACR 20, по меньшей мере ACR 50 или по меньшей мере ACR 70, за приблизительно 7 недель, при этом способ

20 предусматривают введение композиции, содержащей нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, пациенту, при этом композицию вводят дозой 20 мг, или 50 мг, или 80 мг, или 150 мг/месяц после двух начальных инъекций той же дозы в день один и/или приблизительно через 14 суток, например, после подкожного введения. Предпочтительно терапевтический эффект проявляется в течение предпочтительно 2,

25 3 или 4 недель после начала лечения.

Настоящее изобретение относится к нейтрализующему антителу или его функциональному фрагменту, специфично связывающим GM-CSF приматов, для применения в лечении воспалительного заболевания, например, RA, для индуцирования ремиссии RA у пациента, как измерено с помощью DAS28-CRP менее 2,6, при этом способ предусматривают введение композиции, содержащей терапевтически эффективное количество нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента, пациенту, при этом композицию вводят подкожным введением, и при этом наступление ремиссии наблюдается через приблизительно 2 недели, по меньшей мере через 3 недели, по меньшей мере через 4 недели, по меньшей мере через 5 недель, по меньшей мере через 35 6 недель, по меньшей мере через 8 недель, по меньшей мере через 10 недель или по меньшей мере 12 недель после начального введения нейтрализующего антитела или его функциональных фрагментов, раскрытых в настоящем документе.

В соответствии с настоящим изобретением нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающие GM-CSF приматов, для применения в лечении воспалительного заболевания, например, RA, приводящие к улучшению физической функции пациента с RA, как определено с помощью HAQ-DI, используют в способе, предусматривающем введение композиции, содержащей нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающие GM-CSF, пациента, при этом композицию вводят дозой 10-150 мг, например, дозой 10-45 30 мг, например, 20 мг, или дозой 50-150 мг, например, дозой 80 мг, или дозой 100-300 мг, например, дозой 150 мг, в 1 мл раз в месяц подкожным введением, и при этом улучшение в HAQ-DI достигается в течение приблизительно 2 недель, по меньшей мере через 3 недели, по меньшей мере через 4 недели, по меньшей мере через 5 недель, по

меньшей мере через 6 недель, по меньшей мере через 8 недель, по меньшей мере через 10 недель или по меньшей мере 12 недель, например, при этом улучшение заключается в снижении по меньшей мере на 0,25 у пациента балла HAQ-DI.

Согласно способам в соответствии с настоящим изобретением лечение уменьшает

- 5 утомляемость и/или нарушения сна, ассоциированные с болью (как определено с использованием шкалы FACIT-Fatigue, проблем сна MOS или какой-либо другой приемлемой шкалы).

- Согласно способам в соответствии с настоящим изобретением лечение уменьшает 10 утомляемость и/или нарушения сна (как определено с использованием шкалы FACIT-10 Fatigue, проблем сна MOS или других систем классификации для оценки нарушений сна).

- Согласно способам в соответствии с настоящим изобретением введение композиции 15 или нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента редко или только лишь минимально индуцирует образование антител против лекарственного средства, нейтрализующих антител против лекарственного средства или уменьшает нативные 20 аутоантитела против GM-CSF по сравнению с началом лечения и по меньшей мере не индуцирует такие антитела до тех пор, пока лечение не остановлено.

- Согласно способам в соответствии с настоящим изобретением лечение 25 воспалительного заболевания предусматривает подкожное введение вышеописанных композиций или нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента.

- Композиции или нейтрализующие антитела или их функциональные фрагменты в 30 соответствии с настоящим изобретением можно вводить подкожно представленными способами лечения воспалительного заболевания, например, дозами 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, 110 мг, 120 мг, 130 мг, 140 мг, 150 мг, 35 160 мг, 170 мг, 180 мг, 190 мг, 200 мг, 225 мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг или выше.

- Предусматривается, что композиции или нейтрализующие антитела или их 40 функциональные фрагменты в соответствии с настоящим изобретением вводят подкожно дозами 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, 110 мг, 120 мг, 130 мг, 140 мг, 150 мг, 160 мг, 170 мг, 180 мг, 190 мг, 200 мг, 225 мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг, по меньшей мере 3, например, по меньшей мере 5, например, по меньшей мере 7 45 дозами в течение периода по меньшей мере 21 неделя. Однако можно вводить меньше или больше доз согласно конкретным режимам и характеристикам пациента (например, в зависимости от тяжести заболевания, пола, возраста, веса, других применяемых лекарственных средств и т.д.). Длительность лечения может составлять по меньшей мере 21 неделю, но предполагается, что способы лечения в соответствии с настоящим изобретением делятся столько, сколько необходимо. Также предполагается, что МТХ 50 вводят в то же время согласно стандартному терапевтическому режиму (например, от 7,5 мг до 25 мг МТХ в неделю, как предложено в руководстве Британского общества ревматологов, июль 2000 г.), например, дозой от 7,5 до 25 мг/неделя, от 15 до 25 мг/неделя или от 7,5 до 15 мг/неделя.

- Раскрытые в настоящем документе композиции или нейтрализующие антитела или 55 их функциональные фрагменты можно вводить в течение любых вышеупомянутых периодов времени, но с интервалами, например, можно вводить композиции или активные ингредиенты в течение 2, 3 или 4 недель или 1, 2 или 3 месяцев, и применяется 45 интервал в 2, 3 или 4 недели или 1, 2 или 3 месяца, при котором композицию не вводят. В то же время следует продолжать введение МТХ в вышеупомянутых указанных недельных дозах, необязательно сопровождая дополнительным введением фолиевой кислоты/фолиновой кислоты в дни, когда МТХ не вводится.

Согласно способам в соответствии с настоящим изобретением предусматривается введение любой из раскрытых в настоящем документе композиций или нейтрализующих антител или их функциональных фрагментов в фармацевтически приемлемом носителе, например, в фармацевтически приемлемом носителе, который обеспечивает подкожное введение. Согласно способам в соответствии с настоящим изобретением введение композиции или нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента дает приблизительно $\geq 20\%$, приблизительно $\geq 25\%$, приблизительно $\geq 30\%$, $\geq 40\%$ или приблизительно $>50\%$ снижение боли, как измерено по 100-мм шкале VAS, через 12 недель.

Согласно способам в соответствии с настоящим изобретением введение композиции или нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента дает *in vivo* период полувыведения активного ингредиента от приблизительно 2 до 4 недель, например, от приблизительно 2 до 3 недель, после введения пациенту.

Более того, возможно применение других биологических средств в комбинации с композициями в соответствии с настоящим изобретением, например, моноклональных антител, направленных против CD20, например, ритуксимаба, или антител, направленных против других цитокинов или цитокиновых рецепторов, например, тоцилизумаба, который направлен на рецептор IL-6, или антител, направленных на рецептор GM-CSF.

Композиции или медицинские препараты в соответствии с настоящим изобретением, содержащим вышеупомянутые антитела или функциональные фрагменты, или их применение представляют собой варианты осуществления настоящего изобретения.

Композиции или медицинские препараты в соответствии с настоящим изобретением или наборы, содержащие вышеупомянутые антитела или функциональные фрагменты, или их применения представляют собой варианты осуществления настоящего изобретения.

Композиции или медицинские препараты, содержащие вышеупомянутые антитела или функциональные фрагменты, или их применения представляют собой варианты осуществления настоящего изобретения.

Предусматривается, что способы и композиции в соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы для лечения боли при хронических состояниях (в том числе для ингибирования прогрессирования и/или обратимого поражения, ассоцииированного с хроническими состояниями). Хронические состояния включают в себя, например, артритные состояния, такие как остеоартрит, ревматоидный артрит и

псориатический артрит. Например, способы и композиции в соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы для лечения одного или нескольких симптомов или признаков остеоартрита сустава (такого как бедренный сустав или колено) или спины (например, нижнего отдела спины). Хронические состояния также включают в себя, например, состояния, ассоциированные с болью или являющиеся результатом

боли, такие как хроническая боль, в том числе боль, ассоциированная со злокачественным заболеванием, инфекцией или с нервной системой (например, нейрогенная боль, такая как периферическая нейрогенная боль после сжатия или растяжения периферического нерва или корешка или возникающая при инсульте, рассеянном склерозе или травме, в том числе спинного мозга) или возникающая при таковых. Хронические состояния также включают в себя, например, состояния, ассоциированные с психогенной болью (например, болью, не являющейся результатом заболевания, или поражения, или видимого признака повреждения внутри или вне нервной системы) или возникающие при таковой. Способы и композиции в соответствии

с настоящим изобретением также могут быть использованы для лечения боли в спине от других артритических состояний, в том числе подагры и спондилоартропатий (в том числе от анкилозирующего спондилита, синдрома Рейтера, псoriатической артропатии, энтеропатического спондилита, ювенильной артропатии или ювенильного

5 анкилозирующего спондилита и реактивной артропатии). Способы и композиции в соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы для лечения боли в спине в результате инфекционного или постинфекционного артрита (в том числе гонококкового артрита, туберкулезного артрита, вирусного артрита, грибкового артрита, сифилитического артрита и болезни Лайма).

10 Настоящее изобретение относится к способам лечения боли у субъекта, при этом боль ассоциируется с аутоиммунным заболеванием, например, ревматоидным артритом. Настоящее изобретение относится к способам лечения боли у субъекта, ассоциированной со слабо выраженным, слабо выраженным - умеренным, умеренным, умеренным - 15 тяжелым или тяжелым ревматоидным артритом, например, умеренным, умеренным, умеренным - тяжелым или тяжелым ревматоидным артритом. Классификация, используемая в контексте настоящего изобретения, основана на критериях классификации

ревматоидного артрита ACR/EULAR 2010 (Arthritis & Rheumatism, Vol. 62, No. 9, Sept. 2010, pp. 2569-2581). Эти критерии классификации, совместно опубликованные Американской коллегией ревматологии (ACR) и Европейской антиревматической лигой

20 (EULAR), устанавливают значение балла от 0 до 10. Тяжесть заболевания, как правило, определяют ответами по критериям EULAR на основании DAS28. DAS28-CRP > 5,1 указывает на тяжелую активность заболевания. Умеренная активность заболевания характеризуется DAS28-CRP от >3,2 до 5,1. Низкая активность заболевания

характеризуется DAS28-CRP ≤ 3,2. DAS меньше 2,6 указывает на ремиссию заболевания.

25 DAS28-CRP от 2,6 до 3,2 указывает на низкую активность заболевания. DAS28 представляет собой балл активности заболевания, для которого оценивают 28 суставов в организме с определением числа болезненных суставов и числа опухших суставов. Если вычисление DAS28 включает в себя измерение С-реактивного белка (CRP), а не

30 скорость оседания эритроцитов (ESR), это называется DAS28-CRP. CRP считается более непосредственным измерением воспаления, чем ESR, и более чувствительным к кратковременным изменениям. Продуцирование CRP ассоциируется с радиологически выявленным прогрессированием RA и считается обоснованным, по меньшей мере как ESR, для измерения активности заболевания RA. Способы в соответствии с настоящим изобретением вызывают ремиссию заболевания или облегчение ниже значения DAS28-

35 CRP ≤ 3,2.

Аспекты настоящего изобретения

1. Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении боли, возникающей из-за воспалительного заболевания, выбранного из группы, включающей в себя

40 ревматоидный артрит, системную эритематозную волчанку (SLE), псoriатический артрит, анкилозирующий спондилит, ювенильный идиопатический артрит и остеоартрит, при этом нейтрализующее антитело или функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, применяются согласно следующей схеме дозировок:

(i) первая начальная доза,

45 (ii) последующее введение второй дозы за период 7-21 сутки после указанной первой начальной дозы,

(iii) по меньшей мере одна дополнительная доза, вводимая за период 21-35 суток после указанной второй дозы,

(iv) необязательно последующие дополнительные дозы, вводимые с интервалами 21-35 суток.

2. Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении боли, возникающей из-за воспалительного заболевания, по пункту 1, при этом указанное заболевание выбрано из группы, включающей в себя ревматоидный артрит, SLE, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, ювенильный идиопатический артрит и остеоартрит, при этом нейтрализующее антитело или функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, применяются согласно следующей схеме дозировок:

(i) первая начальная доза,

(ii) последующее введение второй дозы через приблизительно 14 суток после первой начальной дозы,

(iii) по меньшей мере одна дополнительная доза, вводимая через приблизительно 28 суток после указанной второй дозы,

(iv) необязательно последующие дополнительные дозы, вводимые с интервалами приблизительно 28 суток.

3. Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении боли, возникающей из-за воспалительного заболевания, по пунктам 1 или 2, при этом указанное заболевание

выбрано из группы, включающей в себя ревматоидный артрит, SLE, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, ювенильный идиопатический артрит и остеоартрит,

при этом нейтрализующее антитело или функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, применяются согласно следующей схеме дозировок:

(i) первая начальная доза,

(ii) последующее введение второй дозы через приблизительно 14 суток после первой начальной дозы,

(iii) по меньшей мере одна дополнительная доза, вводимая через приблизительно 28 суток после указанной второй дозы,

(iv) необязательно последующие дополнительные дозы, вводимые с интервалами

приблизительно 28 суток, и

при этом пациенты получают по меньшей мере одно дополнительное противовоспалительное лекарственное средство, выбранное из группы, включающей в себя DMARD, кортикоиды, например, глюкокортикоиды, NSAID, опиоиды и биологические лекарственные средства.

4. Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении боли, возникающей из-за воспалительного заболевания, по пунктам 1-3, при этом указанное заболевание выбрано из группы, включающей в себя ревматоидный артрит, SLE, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, ювенильный идиопатический артрит и остеоартрит,

при этом нейтрализующее антитело или функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, применяются согласно следующей схеме дозировок:

(i) первая начальная доза,

(ii) последующее введение второй дозы через приблизительно 14 суток после первой начальной дозы,

(iii) по меньшей мере одна дополнительная доза, вводимая через приблизительно 28 суток после указанной второй дозы,

(iv) необязательно последующие дополнительные дозы, вводимые с интервалами приблизительно 28 суток, и

при этом по меньшей мере одно дополнительное противовоспалительное лекарственное средство выбрано из противофолатных соединений.

5. Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении боли, возникающей из-за воспалительного заболевания, по пунктам 1-4, при этом указанное заболевание выбрано из группы, включающей в себя ревматоидный артрит, SLE, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, ювенильный идиопатический артрит и остеоартрит, при этом нейтрализующее антитело или функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, применяются согласно следующей схеме дозировок:

- 10 (i) первая начальная доза,
 - (ii) последующее введение второй дозы через приблизительно 14 суток после первой начальной дозы,
 - (iii) по меньшей мере одна дополнительная доза, вводимая через приблизительно 28 суток после указанной второй дозы,
 - 15 (iv) необязательно последующие дополнительные дозы, вводимые с интервалами приблизительно 28 суток, и
- при этом противофолатным соединением является метотрексат.

6. Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении боли, возникающей из-за воспалительного заболевания, по пунктам 1-5, при этом указанное заболевание выбрано из группы, включающей в себя ревматоидный артрит, SLE, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, ювенильный идиопатический артрит и остеоартрит, при этом нейтрализующее антитело или функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, применяются согласно следующей схеме дозировок:

- 25 (i) первая начальная доза,
 - (ii) последующее введение второй дозы через приблизительно 14 суток после первой начальной дозы,
 - (iii) по меньшей мере одна дополнительная доза, вводимая через приблизительно 28 суток после указанной второй дозы,
 - 30 (iv) необязательно последующие дополнительные дозы, вводимые с интервалами приблизительно 28 суток, и
- при этом метотрексат вводится один раз в неделю.

7. Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении боли, возникающей из-за воспалительного заболевания, по пунктам 1-6, при этом указанное заболевание выбрано из группы, включающей в себя ревматоидный артрит, SLE, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, ювенильный идиопатический артрит и остеоартрит, при этом нейтрализующее антитело или функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, применяются согласно следующей схеме дозировок:

- 40 (i) первая начальная доза,
 - (ii) последующее введение второй дозы через приблизительно 14 суток после первой начальной дозы,
 - (iii) по меньшей мере одна дополнительная доза, вводимая через приблизительно 28 суток после указанной второй дозы,
 - 45 (iv) необязательно последующие дополнительные дозы, вводимые с интервалами приблизительно 28 суток, и
- при этом по меньшей мере одним дополнительным противовоспалительным лекарственным средством является метотрексат, который вводится с недельными

дозами, например, один раз в неделю, дозой на введение 7,5-25 мг, например, 15-25 мг или 7,5-15 мг.

8. Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении боли, возникающей из-

за воспалительного заболевания, по пунктам 1-7, при этом указанное заболевание выбрано из группы, включающей в себя ревматоидный артрит, SLE, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, ювенильный идиопатический артрит и остеоартрит, при этом нейтрализующее антитело или функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, применяются согласно следующей схеме дозировок:

10 (i) первая начальная доза,

(ii) последующее введение второй дозы через приблизительно 14 суток после первой начальной дозы,

(iii) по меньшей мере одна дополнительная доза, вводимая через приблизительно 28 суток после указанной второй дозы,

15 (iv) необязательно последующие дополнительные дозы, вводимые с интервалами приблизительно 28 суток, и

при этом антитело составляется для подкожного введения.

9. Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично

связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении боли, возникающей из-

20 за воспалительного заболевания, выбранного из группы, включающей в себя ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, ювенильный идиопатический артрит, SLE, псориатический артрит и остеоартрит,

при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, применяются согласно следующей схеме дозировок:

25 (i) первая начальная доза,

(ii) последующее введение второй дозы за период 7-21 сутки после первой начальной дозы,

(iii) по меньшей мере одна дополнительная доза, вводимая за период 21-35 суток после указанной второй дозы,

30 (iv) необязательно последующие дополнительные дозы, вводимые с интервалами 21-35 суток,

при этом пациенты выбраны из следующих подгрупп пациентов:

а-1) пациенты, ранее не принимающие лечение от воспалительного заболевания, выбранного из группы, включающей в себя ревматоидный артрит, SLE, псориатический

35 артрит, анкилозирующий спондилит, ювенильный идиопатический артрит или остеоартрит, или

а-2) пациенты, ранее не принимающие лечение от боли, ассоциированной с группой воспалительных заболеваний, включающей в себя ревматоидный артрит, SLE, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, ювенильный идиопатический

40 артрит или остеоартрит, или

а-3) пациенты, принимающие лечение от воспалительного состояния.

9а). Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении боли, возникающей из-

за воспалительного заболевания, выбранного из группы, включающей в себя

45 ревматоидный артрит, SLE, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, ювенильный идиопатический артрит и остеоартрит,

при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, применяются согласно следующей схеме дозировок:

- (i) первая начальная доза,
- (ii) последующее введение второй дозы через приблизительно 14 суток после первой начальной дозы,
- 5 (iii) по меньшей мере одна дополнительная доза, вводимая через 28 суток после указанной второй дозы,
- (iv) необязательно последующие дополнительные дозы, вводимые с интервалами приблизительно 28 суток, и
 - при этом пациенты выбраны из следующих подгрупп пациентов:
 - а-1) пациенты, ранее не принимающие лечение от воспалительного заболевания, 10 выбранного из группы, включающей в себя ревматоидный артрит, SLE, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, ювенильный идиопатический артрит и остеоартрит, или
 - а-2) пациенты, ранее не принимающие лечение от боли, ассоциированной с группой воспалительных заболеваний, включающей в себя ревматоидный артрит, SLE, 15 псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, ювенильный идиопатический артрит и остеоартрит, или
 - а-3) пациенты, принимающие лечение от воспалительного состояния.
 - 9b). Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении боли, возникающей из- 20 за воспалительного заболевания, выбранного из группы, включающей в себя ревматоидный артрит, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, ювенильная идиопатический артрит и остеоартрит,
 - при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, применяются согласно следующей схеме дозировок:
 - 25 (i) первая начальная доза,
 - (ii) последующее введение второй дозы через приблизительно 14 суток после первой начальной дозы,
 - (iii) по меньшей мере одна дополнительная доза, вводимая через 28 суток после указанной второй дозы,
 - 30 (iv) необязательно последующие дополнительные дозы, вводимые с интервалами приблизительно 28 суток, и
 - при этом пациенты выбраны из следующих подгрупп пациентов:
 - а-1) пациенты, ранее не принимающие лечение от воспалительного заболевания, 35 выбранного из группы, включающей в себя ревматоидный артрит, SLE, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, ювенильный идиопатический артрит и остеоартрит, или
 - а-2) пациенты, ранее не принимающие лечение от боли, ассоциированной с группой воспалительных заболеваний, включающей в себя ревматоидный артрит, SLE, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, ювенильный идиопатический артрит и остеоартрит, 40 или
 - а-3) пациенты, принимающие лечение от воспалительного состояния.
 - 9c). Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении боли, возникающей из- 45 за ревматоидного артрита, при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, применяются согласно следующей схеме дозировок:
 - (i) первая начальная доза,
 - (ii) последующее введение второй дозы через приблизительно 14 суток после первой

начальной дозы,

(iii) по меньшей мере одна дополнительная доза, вводимая через 28 суток после указанной второй дозы,

(iv) необязательно последующие дополнительные дозы, вводимые с интервалами

5 приблизительно 28 суток, и

при этом пациенты выбраны из следующих подгрупп пациентов:

а-1) пациенты, ранее не принимающие лечение от ревматоидного артрита, или

а-2) пациенты, ранее не принимающие лечение от боли, ассоциированной с ревматоидным артритом, или

10 а-3) пациенты, принимающие лечение от ревматоидного артрита.

9d). Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении боли, возникающей из-за ревматоидного артрита,

при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично

15 связывающиеся с GM-CSF приматов, применяются согласно следующей схеме дозировок:

(i) первая начальная доза,

(ii) последующее введение второй дозы через приблизительно 14 суток после первой начальной дозы,

(iii) по меньшей мере одна дополнительная доза, вводимая через 28 суток после

20 указанной второй дозы,

(iv) необязательно последующие дополнительные дозы, вводимые с интервалами приблизительно 28 суток, и

при этом пациенты выбраны из следующих подгрупп пациентов:

а-1) пациенты, ранее не принимающие лечение от ревматоидного артрита, или

25 а-2) пациенты, ранее не принимающие лечение от воспалительной боли,

ассоциированной с ревматоидным артритом, или

а-3) пациенты, принимающие лечение от ревматоидного артрита,

при этом пациенты получают по меньшей мере одно дополнительное

противовоспалительное лекарственное средство, выбранное из группы, включающей

30 в себя DMARD, кортикоステроиды, NSAID, опиоиды и биологические лекарственные средства.

9e). Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении боли, возникающей из-за воспалительного заболевания, по пункту 9d), при этом по меньшей мере одним

35 дополнительным противовоспалительным лекарственным средством является

метотрексат, который вводится дозой, например, 7,5-25 мг/неделя, такой как доза 7,5-15 мг/неделя или 15-25 мг/неделя.

9f). Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении боли, возникающей из-

40 за воспалительного заболевания, по пункту 9e), при этом по меньшей мере одним

дополнительным противовоспалительным лекарственным средством является

метотрексат, который вводится дозой 7,5-25 мг/неделя, такой как доза 7,5-15 мг/неделя или 15-25 мг/неделя, и при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, составляются для

45 подкожного введения.

9g). Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении боли, возникающей из-за воспалительного заболевания,

(i) по пунктам 9а) - 9с), при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, составляются для подкожного введения, или

(ii) по любому из пунктов 9д) - 9f), при этом по меньшей мере одним дополнительным

5 противовоспалительным лекарственным средством является метотрексат, который вводится дозой 7,5-25 мг/неделя, например, дозой 7,5-15 мг/неделя или 15-25 мг/неделя, и при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, составляются для подкожного введения,

и при этом по любому из (i) или (ii) первая начальная доза указанного

10 нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента, а также вторая доза и необязательно дополнительные дозы содержат количество 10-50 мг.

9h). Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении воспалительного заболевания

15 (i) по пунктам 9а) - 9с), при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, составляются для подкожного введения,

(ii) или по любому из пунктов 9д) - 9г), при этом по меньшей мере одним дополнительным противовоспалительным лекарственным средством является

20 метотрексат, который вводится дозой 7,5-25 мг/неделя, например, дозой 7,5-15 мг/неделя или 15-25 мг/неделя, и при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, составляются для подкожного введения,

а также при этом по любому из (i) или (ii) первая начальная доза указанного

25 нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента, а также вторая доза и необязательно дополнительные дозы содержат количество 20 мг.

9i). Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении воспалительного заболевания

30 (i) по пунктам 9а) - 9с), при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, составляются для подкожного введения, или

(ii) по любому из пунктов 9д) - 9f), при этом по меньшей мере одним дополнительным противовоспалительным лекарственным средством является метотрексат, который

35 вводится дозой 7,5-25 мг/неделя, например, дозой 7,5-15 мг/неделя или 15-25 мг/неделя, и при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, составляются для подкожного введения,

а также при этом по любому из (i) или (ii) первая начальная доза указанного нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента, а также вторая доза

40 и необязательно дополнительные дозы содержат количество 25-100 мг.

9j). Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении воспалительного заболевания

45 (i) по пунктам 9а) - 9с), при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, составляются для подкожного введения, или

(ii) по любому из пунктов 9д) - 9f), при этом по меньшей мере одним дополнительным противовоспалительным лекарственным средством является метотрексат, который

вводится дозой 7,5-25 мг/неделя, например, дозой 7,5-15 мг/неделя или 15-25 мг/неделя, и при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, составляются для подкожного введения,

а также при этом по любому из (i) или (ii) первая начальная доза указанного

5 нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента, а также вторая доза и необязательно дополнительные дозы содержат количество 80 мг.

9k). Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении воспалительного заболевания

10 (i) по пунктам 9a) - 9c), при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, составляются для подкожного введения, или

(ii) по любому из пунктов 9d) - 9f), при этом по меньшей мере одним дополнительным противовоспалительным лекарственным средством является метотрексат, который

15 вводится дозой 7,5-25 мг/неделя, например, дозой 7,5-15 мг/неделя или 15-25 мг/неделя, и при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, составляются для подкожного введения,

а также при этом по любому из (i) или (ii) первая начальная доза указанного нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента, а также вторая доза

20 и необязательно дополнительные дозы содержат количество 50-300 мг.

91). Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении воспалительного заболевания

(i) по пунктам 9a) - 9c), при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, составляются для подкожного введения, или

(ii) по любому из пп. 9d) - 9f), при этом по меньшей мере одним дополнительным противовоспалительным лекарственным средством является метотрексат, который

30 вводится дозой 7,5-25 мг/неделя, например, дозой 7,5-15 мг/неделя или 15-25 мг/неделя, и при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, составляются для подкожного введения,

а также при этом по любому из (i) или (ii) первая начальная доза указанного нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента, а также вторая доза и необязательно дополнительные дозы содержат количество 150 мг.

35 9m). Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении боли, возникающей из-за воспалительного заболевания,

(i) по пунктам 9a) - 9c), при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, составляются для

40 подкожного введения, или

(ii) по любому из пп. 9d) - 9f), при этом по меньшей мере одним дополнительным противовоспалительным лекарственным средством является метотрексат, который

45 вводится дозой 7,5-25 мг/неделя, например, дозой 7,5-15 мг/неделя или 15-25 мг/неделя, и при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, составляются для подкожного введения,

а также при этом по любому из (i) или (ii) первая начальная доза указанного нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента, а также вторая доза и необязательно дополнительные дозы содержат количество 20 мг, или 80 мг, или 150

МГ,

а также при этом по любому из (i) или (ii) боль является умеренной, умеренной - тяжелой или тяжелой болью.

9n). Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично

5 связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении боли, возникающей из-за воспалительного заболевания,

(i) по пунктам 9a) - 9c), при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, составляются для подкожного введения, или

10 (ii) по любому из пунктов 9d) - 9f), при этом по меньшей мере одним дополнительным противовоспалительным лекарственным средством является метотрексат, который вводится дозой 7,5-25 мг/неделя, например, дозой 7,5-15 мг/неделя или 15-25 мг/неделя, и при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, составляются для подкожного введения,

15 и при этом по любому из (i) или (ii) первая начальная доза указанного нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента, а также вторая доза и необязательно дополнительные дозы содержат количество 20 мг, или 80 мг, или 150 мг,

20 а также при этом по любому из (i) или (ii) боль является умеренной, умеренной - тяжелой или тяжелой болью,

а также при этом по любому из (i) или (ii) нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, содержат вариабельный участок легкой цепи, изложенный в SEQ ID NO: 19, и вариабельный участок тяжелой цепи, изложенный в SEQ ID NO: 21, или последовательности, которые 25 по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97% или по меньшей мере на 99% идентичны SEQ ID NO: 19 и/или SEQ ID NO: 21, например, аминокислотную последовательность легкой цепи, изложенную в SEQ ID NO: 34, и аминокислотную последовательность тяжелой цепи, изложенную в какой-30 либо из SEQ ID NO: 35-48, например, SEQ ID NO: 35, или последовательности, которые по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97% или по меньшей мере на 99% идентичны SEQ ID NO: 34 и/или SEQ ID NO: 35-48, например, SEQ ID NO: 35.

35 9o). Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении боли, возникающей из-за воспалительного заболевания,

(i) по пунктам 9a) - 9c), при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, составляются для подкожного введения, или

40 (ii) по любому из пп. 9d) - 9f), при этом по меньшей мере одним дополнительным противовоспалительным лекарственным средством является метотрексат, который вводится дозой 7,5-25 мг/неделя, например, дозой 7,5-15 мг/неделя или 15-25 мг/неделя,

45 при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, составляются для подкожного введения,

а также при этом по любому из (i) или (ii) первая начальная доза указанного нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента, а также вторая доза и необязательно дополнительные дозы содержат количество 20 мг, или 80 мг, или 150

МГ,

а также при этом по любому из (i) или (ii) боль является умеренной, умеренной - тяжелой или тяжелой болью,

а также при этом по любому из (i) или (ii) нейтрализующее антитело или его

- 5 функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, содержат вариабельный участок легкой цепи, изложенный в SEQ ID NO: 19, и вариабельный участок тяжелой цепи, изложенный в SEQ ID NO: 21, или последовательности, которые по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 10 97% или по меньшей мере на 99% идентичны SEQ ID NO: 19 и/или SEQ ID NO: 21, например, аминокислотную последовательность легкой цепи, изложенную в SEQ ID NO: 34, и аминокислотную последовательность тяжелой цепи, изложенную в какой-либо из SEQ ID NO: 35-48, например, SEQ ID NO: 35, или последовательности, которые по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей 15 мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97% или по меньшей мере на 99% идентичны SEQ ID NO: 34 и/или SEQ ID NO: 35-48, например, SEQ ID NO: 35,

а также при этом по любому из (i) или (ii) субъект страдает умеренным, умеренным - тяжелым или тяжелым ревматоидным артритом, который недостаточно

- 20 контролируется либо метотрексатом отдельно, либо метотрексатом в комбинации по меньшей мере с одним другим химическим DMARD и/или по меньшей мере с одним ингибитором TNF.

25 9р). Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении боли, возникающей из-за воспалительного заболевания,

(i) по пунктам 9а) - 9с), при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, составляются для подкожного введения, или

- 30 (ii) по любому из пунктов 9д) - 9f), при этом по меньшей мере одним дополнительным противовоспалительным лекарственным средством является метотрексат, который вводится дозой 7,5-25 мг/неделя, например, дозой 7,5-15 мг/неделя или 15-25 мг/неделя, при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, вводятся подкожно,

35 а также при этом по любому из (i) или (ii) первая начальная доза указанного нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента, а также вторая доза и необязательно дополнительные дозы содержат количество 20 мг, или 80 мг, или 150 мг,

и при этом по любому из (i) или (ii) боль является умеренной, умеренной - тяжелой или тяжелой болью,

- 40 45 а также при этом по любому из (i) или (ii) нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, содержат вариабельный участок легкой цепи, изложенный в SEQ ID NO: 19, и вариабельный участок тяжелой цепи, изложенный в SEQ ID NO: 21, или последовательности, которые по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97% или по меньшей мере на 99% идентичны SEQ ID NO: 19 и/или SEQ ID NO: 21, аминокислотную последовательность легкой цепи, изложенную в SEQ ID NO: 34, и аминокислотную последовательность тяжелой цепи, изложенную в какой-либо из SEQ

ID NO: 35-48, например, SEQ ID NO: 35, или последовательности, которые по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97% или по меньшей мере на 99% идентичны SEQ ID NO: 34 и/или SEQ ID NO: 35-48, SEQ ID NO: 35,

и при этом по любому из (i) или (ii) субъект страдает умеренным, умеренным - тяжелым или тяжелым ревматоидным артритом, который недостаточно контролируется либо метотрексатом отдельно, либо метотрексатом в комбинации с одним ингибитором TNF.

10 9q). Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении боли, возникающей из-за воспалительного заболевания,

15 (i) по пунктам 9а) - 9с), при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, составляются для подкожного введения, или

20 (ii) по любому из пунктов 9d) - 9f), при этом по меньшей мере одним дополнительным противовоспалительным лекарственным средством является метотрексат, который вводится дозой 7,5-25 мг/неделя, например, дозой 7,5-15 мг/неделя или 15-25 мг/неделя, при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, вводятся подкожно,

и при этом по любому из (i) или (ii) первая начальная доза указанного нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента, а также вторая доза и необязательно дополнительные дозы содержат количество 20 мг, или 80 мг, или 150 мг,

25 а также при этом по любому из (i) или (ii) боль является умеренной, умеренной - тяжелой или тяжелой болью,

а также при этом по любому из (i) или (ii) нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, содержат вариабельный участок легкой цепи, изложенный в SEQ ID NO: 19, и вариабельный

30 участок тяжелой цепи, изложенный в SEQ ID NO: 21, или последовательности, которые по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97% или по меньшей мере на 99% идентичны SEQ ID NO: 19 и/или SEQ ID NO: 21, например, аминокислотную последовательность легкой цепи, изложенную в SEQ ID

35 NO: 34, и аминокислотную последовательность тяжелой цепи, изложенную в какой-либо из SEQ ID NO: 35-48, например, SEQ ID NO: 35, или последовательности, которые по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97% или по меньшей мере на 99% идентичны SEQ ID NO: 34 и/или SEQ ID NO: 35-48,

40 например, SEQ ID NO: 35,

и при этом по любому из (i) или (ii) субъект страдает умеренным, умеренным - тяжелым или тяжелым ревматоидным артритом, который недостаточно контролируется либо метотрексатом отдельно, либо метотрексатом в комбинации с одним ингибитором TNF.

45 9г). Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении боли, возникающей из-за воспалительного заболевания,

(i) по пунктам 9а) - 9с), при этом нейтрализующее антитело или его функциональный

фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, составляются для подкожного введения, или

(ii) по любому из пп. 9d) - 9f), при этом по меньшей мере одним дополнительным противовоспалительным лекарственным средством является метотрексат, который вводится дозой 7,5-25 мг/неделя, например, дозой 7,5-15 мг/неделя или 15-25 мг/неделя, и при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, вводятся подкожно,

а также при этом по любому из (i) или (ii) первая начальная доза указанного нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента, а также вторая доза и необязательно дополнительные дозы содержат количество 20 мг, или 80 мг, или 150 мг,

а также при этом по любому из (i) или (ii) боль является умеренной, умеренной - тяжелой или тяжелой болью,

и при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, содержат вариабельный участок легкой цепи, изложенный в SEQ ID NO: 19, и вариабельный участок тяжелой цепи, изложенный в SEQ ID NO: 21, или последовательности, которые по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97% или по меньшей мере на 99% идентичны SEQ ID NO: 19 и/или SEQ ID NO: 21, например, аминокислотную последовательность легкой цепи, изложенную в SEQ ID NO: 34, и аминокислотную последовательность тяжелой цепи, изложенную в какой-либо из SEQ ID NO: 35-48, например, SEQ ID NO: 35, или последовательности, которые по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97% или по меньшей мере на 99% идентичны SEQ ID NO: 34 и/или SEQ ID NO: 35-48, например, SEQ ID NO: 35, а также при этом по любому из (i) или (ii) субъект страдает умеренным, умеренным - тяжелым или тяжелым ревматоидным артритом, который недостаточно контролируется либо метотрексатом отдельно, либо метотрексатом в комбинации с одним ингибитором TNF, и при этом по любому из (i) или (ii) введение нейтрализующего антитела или функционального фрагмента отдельно или в комбинационной терапии с метотрексатом или другим противофолатным соединением индуцирует баллы ACR 20/50/70 ≥ 50%/20%/10% через 24 недели у пациентов с отсутствием клинического ответа на ингибитор TNF или ≥55%/30%/10% у пациенты с отсутствием клинического ответа на метотрексат.

9s). Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении боли, возникающей из-за воспалительного заболевания,

(i) по пунктам 9а) - 9с), при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, составляются для подкожного введения, или

(ii) по любому из пп. 9d) - 9f), при этом по меньшей мере одним дополнительным противовоспалительным лекарственным средством является метотрексат, который вводится дозой 7,5-25 мг/неделя, например, дозой 7,5-15 мг/неделя или 15-25 мг/неделя, и при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, вводятся подкожно, и при этом по любому из (i) или (ii) первая начальная доза указанного нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента, а также вторая доза и необязательно дополнительные

дозы содержат количество 20 мг, или 80 мг, или 150 мг,

а также при этом по любому из (i) или (ii) боль является умеренной, умеренной - тяжелой или тяжелой болью,

и при этом по любому из (i) или (ii) нейтрализующее антитело или его

- 5 функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, содержат вариабельный участок легкой цепи, изложенный в SEQ ID NO: 19, и вариабельный участок тяжелой цепи, изложенный в SEQ ID NO: 21, или последовательности, которые по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 10 97% или по меньшей мере на 99% идентичны SEQ ID NO: 19 и/или SEQ ID NO: 21, например, аминокислотную последовательность легкой цепи, изложенную в SEQ ID NO: 34, и аминокислотную последовательность тяжелой цепи, изложенную в какой-либо из SEQ ID NO: 35-48, например, SEQ ID NO: 35, или последовательности, которые по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей 15 мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97% или по меньшей мере на 99% идентичны SEQ ID NO: 34 и/или SEQ ID NO: 35-48, например, SEQ ID NO: 35,

а также при этом по любому из (i) или (ii) субъект страдает умеренным, умеренным - тяжелым или тяжелым ревматоидным артритом, который недостаточно

- 20 контролируется либо метотрексатом отдельно, либо метотрексатом в комбинации с одним ингибитором TNF, и при этом по любому из (i) или (ii) активность заболевания (по DAS28-CRP) по меньшей мере через 12 недель после начала лечения, например, по меньшей мере через 24 недели после начала лечения, снижается до балла $\leq 3,2$, например, $\leq 2,6$.

- 25 10. Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении боли, возникающей из-за воспалительного заболевания, по пункту 9, в том числе по какому-либо из пунктов 9a) - 9s),

- 30 при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, применяются согласно следующей схеме дозировок:
- (i) первая начальная доза,
 - (ii) последующее введение второй дозы через приблизительно 14 суток,
 - (iii) по меньшей мере одна дополнительная доза, вводимая через 28 суток после указанной второй дозы,

- 35 (iv) необязательно последующие дополнительные дозы, вводимые с интервалами приблизительно 28 суток, и

при этом пациенты выбраны из следующих подгрупп:

а-1) пациенты, не принимающие лечение от воспалительного состояния или боли, дополнительно выбранные из

- 40 - страдающих RA индивидуумов, которые ранее не принимали лечение от RA, или - индивидуумов, которые ранее не принимали лечение от RA, которых диагностировали как пациентов с RA, по меньшей мере за 6 месяцев до первой начальной дозы, по меньшей мере за 1 год до первой начальной дозы, за 2 года до первой начальной дозы, за 3 года до первой начальной дозы, за 4 года до первой начальной дозы или за 45 более чем 5 лет до первой начальной дозы, или

а-2) принимающие лечение от RA пациенты, которые не принимали медицинский препарат от боли в дополнение к лечению от RA,

а-3) пациенты, принимающие лечение от воспалительного состояния, выбранного

из группы, включающей в себя ревматоидный артрит, SLE, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, ювенильный идиопатический артрит и остеоартрит, выбранные из следующих подгрупп:

- пациенты, принимающие лечение небиологическими DMARD, но которые ранее не принимали лечение биологическими средствами (не принимающие лечение биологическими средствами),
 - пациенты, принимающие лечение противофолатными соединениями, например, метотрексатом или другими DMARD и/или глюкокортикоидами,
 - пациенты, принимающие лечение противофолатными соединениями, например, стабильную дозу метотрексата приблизительно >15 мг/неделя по меньшей мере в течение 12 недель, и которые не страдают нейтропенией,
 - пациенты, принимающие лечение метотрексатом по меньшей мере в течение 3 месяцев, при этом указанные пациенты дополнительно принимают фолиновую кислоту или фолиевую кислоту через сутки после введения метотрексата, но не в день введения метотрексата,
 - пациенты, принимающие лечение метотрексатом, но без сопутствующего лечения агонистамиadenозиновыхрецепторов, выбранными из группы, включающей в себя теофиллин и кофеин,
 - пациенты, принимающие лечение метотрексатом без каких-либо признаков подавления костного мозга, при этом указанные признаки включают в себя нейтропению, по меньшей мере в течение 12 недель после начального введения еженедельно доз 7,5-25 мг в неделю, например, после начального введения еженедельно доз 7,5-15 мг в неделю,
 - пациенты, принимающие лечение метотрексатом, которые обладают генетическим полиморфизмом по меньшей мере в одном гене тимидалтсинтазы, гене AICAR-трансформилазы или гене RFC1;
 - пациенты без полиморфизма при C677T в MTHFR (гене метилентетрагидрофолатредуктазы),
 - пациенты с недостаточно контролируемым RA, принимающие лечение метотрексатом по меньшей мере в течение 3 месяцев, с умеренной, умеренной - тяжелой или тяжелой активностью заболевания,
 - пациенты с недостаточно контролируемым RA, принимающие лечение с DMARD, например, выбранными из сульфасалазина, лефлуномида или гидроксихлорохина по меньшей мере в течение 3 месяцев, с умеренной, умеренной - тяжелой или тяжелой активностью заболевания,
 - пациенты с умеренной, умеренной - тяжелой или тяжелой активностью заболевания недостаточно контролируемого RA, принимающие лечение метотрексатом по меньшей мере в течение 3 месяцев в комбинации с другим небиологическим (химическим) DMARD, например, противофолатным соединением, например, метотрексатом,
 - пациенты с умеренной, умеренной - тяжелой или тяжелой активностью заболевания недостаточно контролируемого RA, принимающие лечение метотрексатом по меньшей мере в течение 3 месяцев в комбинации с другим биологическим DMARD, например, антагонистами IL-6R, IL-6 или IL-17;
 - пациенты, выбранные из группы индивидуумов, принимающих лечение небиологическим DMARD, например, лечение противофолатным соединением, например, лечение метотрексатом, с биологическим лечением, при этом биологическое лечение выбрано из группы соединений, включающей в себя
 - противоцитокиновые антагонисты, выбранные из группы химических антагонистов

и антител или их производных,

- антагонисты цитокиновых рецепторов, выбранные из группы, включающей в себя химические антагонисты и антитела или их производные,

- нейтрализующие TNF-альфа средства, выбранные из группы, включающей в себя

5 химические нейтрализующие средства и антитела или их производные,

- нейтрализующие IL-1 средства, выбранные из группы, включающей в себя химические нейтрализующие средства и антитела или их производные,

- нейтрализующие IL-6 средства, выбранные из группы, включающей в себя химические нейтрализующие средства и антитела или их производные,

10 - нейтрализующие IL-6R средства, выбранные из группы, включающей в себя химические нейтрализующие средства и антитела или их производные,

- нейтрализующие CD20 средства, выбранные из группы, включающей в себя химические нейтрализующие средства и антитела или их производные,

- антагонисты IL-17, выбранные из группы, включающей в себя химические

15 нейтрализующие средства и антитела или их производные, и

- пациенты с недостаточно контролируемым RA, принимающие лечение метотрексатом по меньшей мере в течение 3 месяцев в комбинации с биологическим DMARD, с умеренной, умеренной - тяжелой или тяжелой активностью заболевания,

а-4) принимающие лечение от боли пациенты, включающие в себя индивидуумов,

20 выбранных из следующих подгрупп пациентов:

- пациенты, принимающие лечение от боли, ассоциированной с заболеванием, отличным от ревматоидного артрита, при этом указанное заболевание выбрано из аутоиммунных заболеваний, нейропатий или воспалительных заболеваний,

- пациенты, принимающие лечение метотрексатом по меньшей мере в течение 3

25 месяцев в комбинации с биологическим DMARD, с умеренной/умеренной - тяжелой/тяжелой активностью заболевания, при этом боль недостаточно контролируется лечением,

- пациенты, принимающие лечение небиологическим DMARD, со снижением признаков и симптомов RA и с ингибированием прогрессирования структурного поражения, при

30 этом боль сохраняется или стихает,

- пациенты без признаков постоянного воспаления, при этом боль в суставах все еще не проходит,

- пациенты, недостаточно контролируемые метотрексатом,

- пациенты, которые были недостаточно контролируемыми метотрексатом с лечением

35 ингибитором TNF;

- пациенты, которые были недостаточно контролируемыми лечением сульфасалазином, гидроксихлорохином и/или лефлуномидом,

- пациенты, не страдающие нейропатией (или необязательно те, которые не страдают злокачественным заболеванием); или

40 - пациенты, которые не принимали лечение с GM-CSF до первой начальной дозы;

- пациенты, которые ранее не принимали лечение по поводу коррекции вызванной химиотерапией цитопении и по поводу предупреждения связанной с цитопенией, предрасположенности к инфекциям и кровоизлияниям,

- пациенты, которые не страдают от проблем дыхательных путей, в частности,

45 ассоциированных с инфекциями проблем с легкими.

11. Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении боли, возникающей из-за воспалительного заболевания, по любому из пунктов 1-10, при этом введение второй

дозы исключается, тем самым имеющиеся дозы после первой начальной дозы вводятся с интервалами 21-35 суток, в частности, 28 суток.

12. Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении боли, возникающей из-за воспалительного заболевания, по любому из пунктов 1-11, при этом боль является слабовыраженной, слабовыраженной - умеренной, например, умеренной, умеренной - тяжелой или тяжелой болью.

13. Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении боли, возникающей из-за воспалительного заболевания, по любому из пунктов 1-12, при этом антитело составляется для подкожного введения.

14. Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении боли, возникающей из-за воспалительного заболевания, по любому из пунктов 1-13, при этом первая начальная доза указанного нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента, а также вторая доза и необязательно дополнительные дозы содержат количество 10-50 мг, или количество 25-100 мг, или количество 50-300 мг.

15. Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении боли, возникающей из-за воспалительного заболевания, по любому из пунктов 1-14, при этом первая начальная доза указанного нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента, а также вторая доза и необязательно дополнительные дозы содержат количество 20 мг, или 80 мг, или 150 мг.

16. Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении боли, возникающей из-за воспалительного заболевания, по любому из пунктов 1-15, при этом указанное антитело содержит вариабельный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 19, 34, 54 или 55, и вариабельный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из таковых, изложенных в какой-либо из SEQ ID NO: 20-33, 35-48, 52 или 53, например, указанное антитело содержит вариабельный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 19, и вариабельный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 21.

17. Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении боли, возникающей из-за воспалительного заболевания, по любому из пунктов 1-16, при этом указанное нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент содержит в своем вариабельном участке тяжелой цепи CDR3, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из таковых, изложенных в какой-либо из SEQ ID NO: 1-13 или 56.

18. Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении боли, возникающей из-за воспалительного заболевания, по любому из пунктов 1-17, при этом указанное нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент содержит CDR3 вариабельного участка тяжелой цепи, изложенную в какой-либо из аминокислотных последовательностей в SEQ ID NO: 1-13 или 56, вместе с последовательностью CDR1 вариабельного участка тяжелой цепи, изложенной в

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 14, и последовательность CDR2 вариабельного участка тяжелой цепи, изложенную в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 15.

19. Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично

- 5 связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении боли, возникающей из-за воспалительного заболевания, по любому из пунктов 1-18, при этом указанное нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент содержит в своем вариабельном участке легкой цепи CDR1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 16, CDR2, содержащий аминокислотную
- 10 последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 17, и CDR3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 18.

20. Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично

связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении боли, возникающей из-за воспалительного заболевания, по любому из пунктов 1-19, при этом указанное

- 15 нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент содержит в своем вариабельном участке легкой цепи CDR1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 16, CDR2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 17, и CDR3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 18; а также содержит
- 20 в своем вариабельном участке тяжелой цепи участок CDR1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 14, участок CDR2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 15, и CDR3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в какой-либо из SEQ ID NO: 1-13 или 56, например, SEQ ID NO: 2.

25 21. Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично

связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении боли, возникающей из-за воспалительного заболевания, по любому из пунктов 1-20, содержащие аминокислотную последовательность легкой цепи, изложенную в SEQ ID NO: 34, и аминокислотную последовательность тяжелой цепи, изложенную в какой-либо из SEQ

- 30 ID NO: 35-48, например, SEQ ID NO: 35.

22. Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично

связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении боли, возникающей из-за воспалительного заболевания, по любому из пунктов 1-21, при этом указанное нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент содержит аминокислотную

- 35 последовательность, обладающую по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% гомологией в отношении аминокислотной последовательности, изложенной в какой-либо из SEQ ID NO: 1-48 и/или 52-56.

23. Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично

- 40 связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении боли, возникающей из-за воспалительного заболевания, по любому из пунктов 1-22, при этом дополнительно применяется по меньшей мере одно дополнительно анальгетическое соединение.

24. Нейтрализующее антитело против GM-CSF приматов или его функциональный

фрагмент для применения по любому из пунктов 1-23, при этом по меньшей мере одно дополнительное анальгетическое соединение выбрано из группы, включающей в себя пероральные кортикоиды, например, преднизолон или кодеин.

25. Способ лечения боли у пациента, предусматривающий введение нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента, специфично связывающихся с GM-CSF

приматов, по любому из пунктов 1-24.

26. Способ по пункту 25, при котором боль ассоциируется со слабовыраженным, слабовыраженным - умеренным, умеренным, умеренным - тяжелым или тяжелым ревматоидным артритом, например, умеренным, умеренным - тяжелым или тяжелым ревматоидным артритом.

5 27. Способ по пунктам 25 или 26, при котором субъект страдает умеренным, умеренным - тяжелым или тяжелым ревматоидным артритом, который недостаточно контролируется либо метотрексатом отдельно, либо метотрексатом в комбинации по меньшей мере с одним другим химическим DMARD, и/или по меньшей мере с одним 10 ингибитором TNF, и/или по меньшей мере с одним ингибитором цитокина, отличного от TNF, например, ингибитором IL-6R.

28. Способ по любому из пунктов 25-27, при котором нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент вводят парентерально, например, подкожно.

15 29. Способ по любому из пунктов 25-28, при котором нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент по любому из предыдущих пунктов вводят подкожно по меньшей мере 3, по меньшей мере 5, по меньшей мере 7 дозами в течение периода по меньшей мере 21 неделя.

20 30. Способ по любому из пунктов 25-29, при котором введение нейтрализующего антитела или функционального фрагмента отдельно или в комбинационной терапии с метотрексатом или другим противофолиевым соединением индуцирует баллы ACR 20/50/70 $\geq 50\%/20\%/10\%$ через 24 недели у пациентов с отсутствием клинического ответа на ингибитор TNF или $\geq 55\%/30\%/10\%$ у пациентов с отсутствием клинического ответа на метотрексат.

25 31. Способ по любому из пунктов 25-30, при котором лечение облегчает утомляемость и/или нарушения сна, ассоциированные с болью.

32. Способ по любому из пунктов 25-31, при котором болевые симптомы у пациента стихают по меньшей мере в течение 1 года после начала лечения.

33. Способ по любому из пунктов 25-32, при котором структурные повреждения суставов не прогрессируют по меньшей мере в течение 1 года после начала лечения.

30 34. Способ по любому из пунктов 25-33, при котором активность заболевания (по DAS28-CRP) по меньшей мере через 12 недели после начала лечения, по меньшей мере через 24 недели после начала лечения снижается до балла <3,2, например, <2,6.

35 35. Способ по любому из пунктов 25-34, при котором сыворотка крови содержит по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% нейтрализующего антитела против GM-CSF приматов или его функционального фрагмента в течение семи суток, по меньшей мере в течение 14 суток, например, по меньшей мере в течение 21 суток, по меньшей мере в течение 28 суток после последнего введения.

40 Предпочтительные аспекты, касающиеся антител, нейтрализующих GM-CSF, являются следующими:

1. Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении воспалительного заболевания, выбранного из группы, включающей в себя ревматоидный артрит, SLE, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, ювенильный идиопатический артрит и остеоартрит,

45 при этом нейтрализующее антитело или функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, применяются согласно следующей схеме дозировок:

(i) первая начальная доза,

(ii) последующее введение второй дозы за период 7-21 сутки после первой начальной дозы,

(iii) по меньшей мере одна дополнительная доза, вводимая за период 21-35 суток после указанной второй дозы,

5 (iv) необязательно последующие дополнительные дозы, вводимые с интервалами 21-35 суток.

2. Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении воспалительного заболевания по пункту 1, при этом указанное заболевание выбрано из группы,

10 включающей в себя ревматоидный артрит, SLE, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, ювенильный идиопатический артрит и остеоартрит,

при этом нейтрализующее антитело или функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, применяются согласно следующей схеме дозировок:

(i) первая начальная доза,

15 (ii) последующее введение второй дозы через приблизительно 14 суток после первой начальной дозы,

(iii) по меньшей мере одна дополнительная доза, вводимая через приблизительно 28 суток после указанной второй дозы,

(iv) необязательно последующие дополнительные дозы, вводимые с интервалами 20 приблизительно 28 суток.

3. Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении воспалительного заболевания по пункту 1 или 2, при этом указанное заболевание выбрано из группы, включающей в себя ревматоидный артрит, SLE, псориатический артрит,

25 анкилозирующий спондилит, ювенильный идиопатический артрит и остеоартрит,

при этом нейтрализующее антитело или функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, применяются согласно следующей схеме дозировок:

(i) первая начальная доза,

30 (ii) последующее введение второй дозы через приблизительно 14 суток после первой начальной дозы,

(iii) по меньшей мере одна дополнительная доза, вводимая через приблизительно 28 суток после указанной второй дозы,

(iv) необязательно последующие дополнительные дозы, вводимые с интервалами приблизительно 28 суток, и

35 при этом пациенты получают по меньшей мере одно дополнительное противовоспалительное лекарственное средство, выбранное из группы, включающей в себя DMARD, кортикоステроиды, например, глюкокортикоиды, NSAID, опиоиды и биологические лекарственные средства.

4. Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично

40 связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении воспалительного заболевания по пунктам 1-3, при этом указанное заболевание выбрано из группы, включающей в себя ревматоидный артрит, SLE, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, ювенильный идиопатический артрит и остеоартрит,

при этом нейтрализующее антитело или функциональный фрагмент, специфично

45 связывающиеся с GM-CSF приматов, применяются согласно следующей схеме дозировок:

(i) первая начальная доза,

(ii) последующее введение второй дозы через приблизительно 14 суток после первой начальной дозы,

(iii) по меньшей мере одна дополнительная доза, вводимая через приблизительно 28 суток после указанной второй дозы,

(iv) необязательно последующие дополнительные дозы, вводимые с интервалами приблизительно 28 суток, и

5 при этом по меньшей мере одно дополнительное противовоспалительное лекарственное средство выбрано из противофолатных соединений.

5. Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении воспалительного заболевания по пунктам 1-4, при этом указанное заболевание выбрано из группы,

10 включающей в себя ревматоидный артрит, SLE, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, ювенильный идиопатический артрит и остеоартрит,

при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, применяются согласно следующей схеме дозировок:

(i) первая начальная доза,

15 (ii) последующее введение второй дозы через приблизительно 14 суток после первой начальной дозы,

(iii) по меньшей мере одна дополнительная доза, вводимая через приблизительно 28 суток после указанной второй дозы,

(iv) необязательно последующие дополнительные дозы, вводимые с интервалами

20 приблизительно 28 суток, и

при этом противофолатным соединением является метотрексат.

6. Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении воспалительного заболевания по пунктам 1-5, при этом указанное заболевание выбрано из группы,

25 включающей в себя ревматоидный артрит, SLE, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, ювенильный идиопатический артрит и остеоартрит,

при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, применяются согласно следующей схеме дозировок:

(i) первая начальная доза,

30 (ii) последующее введение второй дозы через приблизительно 14 суток после первой начальной дозы,

(iii) по меньшей мере одна дополнительная доза, вводимая через приблизительно 28 суток после указанной второй дозы,

(iv) необязательно последующие дополнительные дозы, вводимые с интервалами

35 приблизительно 28 суток, и

при этом метотрексат вводится один раз в неделю.

7. Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении воспалительного заболевания по пунктам 1-6, при этом указанное заболевание выбрано из группы,

40 включающей в себя ревматоидный артрит, SLE, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, ювенильный идиопатический артрит и остеоартрит,

при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, применяются согласно следующей схеме дозировок:

(i) первая начальная доза,

45 (ii) последующее введение второй дозы через приблизительно 14 суток после первой начальной дозы,

(iii) по меньшей мере одна дополнительная доза, вводимая через приблизительно 28 суток после указанной второй дозы,

(iv) необязательно последующие дополнительные дозы, вводимые с интервалами приблизительно 28 суток, и

при этом по меньшей мере одним дополнительным противовоспалительным лекарственным средством является метотрексат, который вводится один раз в неделю дозой на введение 7,5-25 мг, например, 15-25 мг или 7,5-15 мг.

8. Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении воспалительного заболевания по пунктам 1-7, при этом указанное заболевание выбрано из группы, включающей в себя ревматоидный артрит, SLE, псориатический артрит,

10 анкилозирующий спондилит, ювенильный идиопатический артрит и остеоартрит,

при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, применяются согласно следующей схеме дозировок:

(i) первая начальная доза,

(ii) последующее введение второй дозы через приблизительно 14 суток после первой начальной дозы,

(iii) по меньшей мере одна дополнительная доза, вводимая через приблизительно 28 суток после указанной второй дозы,

(iv) необязательно последующие дополнительные дозы, вводимые с интервалами приблизительно 28 суток, и

20 при этом антитело составляется для подкожного введения.

9. Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении воспалительного заболевания, выбранного из группы, включающей в себя ревматоидный артрит, SLE, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, ювенильный идиопатический

25 артрит и остеоартрит,

при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, применяются согласно следующей схеме дозировок:

(i) первая начальная доза,

(ii) последующее введение второй дозы за период 7-21 сутки после первой начальной дозы,

(iii) по меньшей мере одна дополнительная доза, вводимая за период 21-35 суток после указанной второй дозы,

(iv) необязательно последующие дополнительные дозы, вводимые с интервалами 21-35 суток,

35 при этом пациенты выбраны из следующих подгрупп пациентов:

а-1) пациенты, не принимающие лечение от воспалительного заболевания, выбранного из группы, включающей в себя ревматоидный артрит, SLE, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, ювенильный идиопатический артрит и остеоартрит, или
а-2) пациенты, принимающие лечение от воспалительного состояния.

40 9а). Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении воспалительного

заболевания, выбранного из группы, включающей в себя ревматоидный артрит, SLE, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, ювенильный идиопатический артрит и остеоартрит,

45 при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, применяются согласно следующей схеме дозировок:

(v) первая начальная доза,

(vi) последующее введение второй дозы через приблизительно 14 суток после первой

начальной дозы,

(vii) по меньшей мере одна дополнительная доза, вводимая через 28 суток после указанной второй дозы,

(viii) необязательно последующие дополнительные дозы, вводимые с интервалами

5 приблизительно 28 суток, и

при этом пациенты выбраны из следующих подгрупп пациентов:

a-1) пациенты, ранее не принимающие лечение от воспалительного заболевания, выбранного из группы, включающей в себя ревматоидный артрит, SLE, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, ювенильный идиопатический артрит или

10 остеоартрит, или

a-2) пациенты, принимающие лечение от воспалительного состояния.

9b). Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении воспалительного заболевания, выбранного из группы, включающей в себя ревматоидный артрит,

15 псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, ювенильный идиопатический артрит или остеоартрит,

при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, применяются согласно следующей схеме дозировок:

(v) первая начальная доза,

20 (vi) последующее введение второй дозы через приблизительно 14 суток после первой начальной дозы,

(vii) по меньшей мере одна дополнительная доза, вводимая через 28 суток после указанной второй дозы,

(viii) необязательно последующие дополнительные дозы, вводимые с интервалами

25 приблизительно 28 суток, и

при этом пациенты выбраны из следующих подгрупп 6 пациенты:

a-1) пациенты, ранее не принимающие лечение от воспалительного заболевания, выбранного из группы, включающей в себя ревматоидный артрит, SLE, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, ювенильный идиопатический артрит и остеоартрит,

30 или

a-2) пациенты, ранее не принимающие лечение от воспалительной боли, ассоциированной с группой воспалительных заболеваний, включающей в себя ревматоидный артрит, SLE, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, ювенильный идиопатический артрит и остеоартрит, или

35 a-3) пациенты, принимающие лечение от воспалительного состояния.

9c). Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении ревматоидного артрита,

при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, применяются согласно следующей схеме дозировок:

40 (v) первая начальная доза,

(vi) последующее введение второй дозы через приблизительно 14 суток после первой начальной дозы,

(vii) по меньшей мере одна дополнительная доза, вводимая через 28 суток после указанной второй дозы,

45 (viii) необязательно последующие дополнительные дозы, вводимые с интервалами приблизительно 28 суток, и

при этом пациенты выбраны из следующих подгрупп пациентов:

a-1) пациенты, ранее не принимающие лечение от ревматоидного артрита, или

а-2) пациенты, ранее не принимающие лечение от воспалительной боли, ассоциированной с ревматоидным артритом, или

а-3) пациенты, принимающие лечение от ревматоидного артрита.

9d). Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично

5 связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении ревматоидного артрита, при этом нейтрализующее антитело или функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, применяются согласно следующей схеме дозировок:

(v) первая начальная доза,

(vi) последующее введение второй дозы через приблизительно 14 суток,

10 (vii) по меньшей мере одна дополнительная доза, вводимая через 28 суток после указанной второй дозы,

(viii) необязательно последующие дополнительные дозы, вводимые с интервалами приблизительно 28 суток, и

при этом пациенты выбраны из следующих подгрупп пациентов:

15 а-1) пациенты, ранее не принимающие лечение от ревматоидного артрита, или

а-2) пациенты, ранее не принимающие лечение от воспалительной боли, ассоциированной с ревматоидным артритом, или

а-3) пациенты, принимающие лечение от ревматоидного артрита,

при этом пациенты получают по меньшей мере одно дополнительное

20 противовоспалительное лекарственное средство, выбранное из группы, включающей в себя DMARD, кортикоステроиды, NSAID, опиоиды и биологические лекарственные средства.

25 9e). Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении воспалительного заболевания по пункту 9d), при этом по меньшей мере одним дополнительным противовоспалительным лекарственным средством является метотрексат, который вводится дозой, например, 15-25 мг или 7,5-25 мг/неделя, такой как доза 7,5-15 мг/неделя.

30 9f). Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении воспалительного заболевания по пункту 9e), при этом по меньшей мере одним дополнительным противовоспалительным лекарственным средством является метотрексат, который вводится дозой 15-25 мг или 7,5-25 мг/неделя, такой как доза 7,5-15 мг/неделя, и при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, составляются для подкожного введения.

35 9g). Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении воспалительного заболевания

(i) по любому из пунктов 9a) - 9c), при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов,

40 составляются для подкожного введения, при этом первая начальная доза указанного нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента, а также вторая доза и необязательно дополнительные дозы содержат количество 10-50 мг, или

(ii) по любому из пунктов 9d) - 9f), при этом по меньшей мере одним дополнительным противовоспалительным лекарственным средством является метотрексат, который

45 вводится дозой 7,5-25 мг/неделя, например, дозой 15-25 мг или 7,5-15 мг/неделя, и при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, составляются для подкожного введения, и при этом первая начальная доза указанного нейтрализующего антитела или его

функционального фрагмента, а также вторая доза и необязательно дополнительные дозы содержат количество 10-50 мг.

9h). Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении воспалительного

5 заболевания

(i) по любому из пунктов 9a) - 9c), при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, составляются для подкожного введения, или

(ii) по любому из пунктов 9d) - 9f), при этом по меньшей мере одним дополнительным

10 противовоспалительным лекарственным средством является метотрексат, который вводится дозой 15-25 мг или 7,5-25 мг/неделя, например, дозой 7,5-15 мг/неделя, и при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, составляются для подкожного введения,

а также при этом по любому из (i) или (ii) первая начальная доза указанного

15 нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента, а также вторая доза и необязательно дополнительные дозы содержат количество 20 мг.

9i). Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении воспалительного заболевания

20 (i) по любому из пунктов 9a) - 9c), при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, составляются для подкожного введения, или

(ii) по любому из пунктов 9d)-9f), при этом по меньшей мере одним дополнительным противовоспалительным лекарственным средством является метотрексат, который

25 вводится дозой 7,5-25 мг/неделя, например, дозой 15-25 мг или 7,5-15 мг/неделя,

и при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, составляются для подкожного введения, и при этом по любому из (i) или (ii) первая начальная доза указанного нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента, а также вторая доза и необязательно

30 дополнительные дозы содержат количество 25-100 мг.

9j). Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении воспалительного заболевания

35 (i) по любому из пунктов 9a) - 9c), при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, составляются для подкожного введения, или

(ii) по любому из пунктов 9d) - 9f), при этом по меньшей мере одним дополнительным противовоспалительным лекарственным средством является метотрексат, который

40 вводится дозой 7,5-25 мг/неделя, например, дозой 15-25 мг или 7,5-15 мг/неделя, и при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично

связывающиеся с GM-CSF приматов, составляются для подкожного введения,

а также при этом по любому из (i) или (ii) первая начальная доза указанного нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента, а также вторая доза и необязательно дополнительные дозы содержат количество 80 мг.

45 9k). Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении воспалительного заболевания

(i) по любому из пунктов 9a) - 9c), при этом нейтрализующее антитело или его

функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, составляются для подкожного введения, или

(ii) по любому из пунктов 9d) - 9f), при этом по меньшей мере одним дополнительным противовоспалительным лекарственным средством является метотрексат, который

5 вводится дозой 7,5-25 мг/неделя, например, дозой 15-25 мг или 7,5-15 мг/неделя, и при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, составляются для подкожного введения,

10 а также при этом по любому из (i) или (ii) первая начальная доза указанного нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента, а также вторая доза и необязательно дополнительные дозы содержат количество 50-300 мг.

91). Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении воспалительного заболевания

15 (i) по любому из пунктов 9a) - 9c), при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, составляются для подкожного введения, или

(ii) по любому из пунктов 9d) - 9f), при этом по меньшей мере одним дополнительным противовоспалительным лекарственным средством является метотрексат, который

20 вводится дозой 7,5-25 мг/неделя, например, дозой 15-25 мг или 7,5-15 мг/неделя, и при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, составляются для подкожного введения,

а также при этом по любому из (i) или (ii) первая начальная доза указанного нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента, а также вторая доза и необязательно дополнительные дозы содержат количество 150 мг.

25 9m). Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении воспалительного заболевания

(i) по любому из пунктов 9a) - 9c), при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов,

30 составляются для подкожного введения, или

(ii) по любому из пунктов 9d) - 9f), при этом по меньшей мере одним дополнительным противовоспалительным лекарственным средством является метотрексат, который

35 вводится дозой 7,5-25 мг/неделя, например, дозой 15-25 мг или 7,5-15 мг/неделя, и при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, составляются для подкожного введения,

а также при этом по любому из (i) или (ii) первая начальная доза указанного нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента, а также вторая доза и необязательно дополнительные дозы содержат количество 20 мг, или 80 мг, или 150 мг,

40 а также при этом по любому из (i) или (ii) боль является умеренной, умеренной - тяжелой или тяжелой болью.

9n). Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении воспалительного заболевания

45 (i) по любому из пунктов 9a) - 9c), при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, составляются для подкожного введения, или

(ii) по любому из пунктов 9d) - 9f), при этом по меньшей мере одним дополнительным

противовоспалительным лекарственным средством является метотрексат, который вводится дозой 7,5-25 мг/неделя, например, дозой 15-25 мг или 7,5-15 мг/неделя, и при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, составляются для подкожного введения,

5 и при этом по любому из (i) или (ii) первая начальная доза указанного нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента, а также вторая доза и необязательно дополнительные дозы содержат количество 20 мг, или 80 мг, или 150 мг,

10 а также при этом по любому из (i) или (ii) боль является умеренной, умеренной - тяжелой или тяжелой болью,

15 а также при этом по любому из (i) или (ii) нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, содержат вариабельный участок легкой цепи, изложенный в SEQ ID NO: 19, и вариабельный участок тяжелой цепи, изложенный в SEQ ID NO: 21, или последовательности, которые по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97% или по меньшей мере на 99% идентичны SEQ ID NO: 19 и/или SEQ ID NO: 21, например, аминокислотную последовательность легкой цепи, изложенную в SEQ ID NO: 34, и аминокислотную последовательность тяжелой цепи, изложенную в какой-либо из SEQ ID NO: 35-48, например, SEQ ID NO: 35, или последовательности, которые по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97% или по меньшей мере на 99% идентичны SEQ ID NO: 34 и/или SEQ ID NO: 35-48, например, SEQ ID NO: 35.

25 9o). Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении воспалительного заболевания

30 (i) по любому из пунктов 9a) - 9c), при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, составляются для подкожного введения, или

35 (ii) по любому из пунктов 9d) - 9f), при этом по меньшей мере одним дополнительным противовоспалительным лекарственным средством является метотрексат, который вводится дозой 7,5-25 мг/неделя, например, дозой 15-25 мг или 7,5-15 мг/неделя, и при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, составляются для подкожного введения,

40 а также при этом по любому из (i) или (ii) первая начальная доза указанного нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента, а также вторая доза и необязательно дополнительные дозы содержат количество 20 мг, или 80 мг, или 150 мг,

45 а также при этом по любому из (i) или (ii) боль является умеренной, умеренной - тяжелой или тяжелой болью,

а также при этом по любому из (i) или (ii) нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, содержат вариабельный участок легкой цепи, изложенный в SEQ ID NO: 19, и вариабельный участок тяжелой цепи, изложенный в SEQ ID NO: 21, или последовательности, которые по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97% или по меньшей мере на 99% идентичны SEQ ID NO: 19 и/или SEQ ID NO: 21,

например, аминокислотную последовательность легкой цепи, изложенную в SEQ ID NO: 34, и аминокислотную последовательность тяжелой цепи, изложенную в какой-либо из SEQ ID NO: 35-48, например, SEQ ID NO: 35, или последовательности, которые по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей 5 мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97% или по меньшей мере на 99% идентичны SEQ ID NO: 34 и/или SEQ ID NO: 35-48, например, SEQ ID NO: 35,

а также при этом по любому из (i) или (ii) субъект страдает умеренным, умеренным - тяжелым или тяжелым ревматоидным артритом, который недостаточно

10 контролируется либо метотрексатом отдельно, либо метотрексатом в комбинации по меньшей мере с одним другим химическим DMARD и/или по меньшей мере с одним ингибитором TNF.

15 9p). Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении воспалительного заболевания

(i) по любому из пунктов 9 и 9a) - 9c), при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, составляются для подкожного введения, или

20 (ii) по любому из пунктов 9d) - 9f), при этом по меньшей мере одним дополнительным противовоспалительным лекарственным средством является метотрексат, который вводится дозой 7,5-25 мг/неделя, например, дозой 15-25 мг или 7,5-15 мг/неделя, и при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, вводятся подкожно,

25 а также при этом по любому из (i) или (ii) первая начальная доза указанного нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента, а также вторая доза и необязательно дополнительные дозы содержат количество 20 мг, или 80 мг, или 150 мг,

30 а также при этом по любому из (i) или (ii) боль является умеренной, умеренной - тяжелой или тяжелой болью, и при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, содержат вариабельный участок легкой цепи, изложенный в SEQ ID NO: 19, и вариабельный участок тяжелой цепи, изложенный в SEQ ID NO: 21, или последовательности, которые по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97% или по меньшей мере на 99% идентичны SEQ ID NO: 19 и/или SEQ ID NO: 21, аминокислотную последовательность легкой цепи, изложенную в SEQ ID NO: 34, и аминокислотную последовательность тяжелой цепи, изложенную в какой-либо из SEQ ID NO: 35-48, например, SEQ ID NO: 35, или последовательности, которые по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97% или по меньшей мере на 99% идентичны SEQ ID NO: 34 и/или SEQ ID NO: 35-48, SEQ ID NO: 35,

40 а также при этом по любому из (i) или (ii) субъект страдает умеренным, умеренным - тяжелым или тяжелым ревматоидным артритом, который недостаточно контролируется либо метотрексатом отдельно, либо метотрексатом в комбинации с одним ингибитором TNF.

45 9q). Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении воспалительного

заболевания

(i) по любому из пунктов 9 и 9а) - 9с), при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, составляются для подкожного введения, или

5 (ii) по любому из пунктов 9d) - 9f), при этом по меньшей мере одним дополнительным противовоспалительным лекарственным средством является метотрексат, который вводится дозой 7,5-25 мг/неделя, например, дозой 15-25 мг или 7,5-15 мг/неделя, и при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, вводятся подкожно,

10 а также при этом по любому из (i) или (ii) первая начальная доза указанного нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента, а также вторая доза и необязательно дополнительные дозы содержат количество 20 мг, или 80 мг, или 150 мг,

15 а также при этом по любому из (i) или (ii) боль является умеренной, умеренной - тяжелой или тяжелой болью,

и при этом по любому из (i) или (ii) нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, содержат вариабельный участок легкой цепи, изложенный в SEQ ID NO: 19, и вариабельный участок тяжелой цепи, изложенный в SEQ ID NO: 21, или последовательности, которые 20 по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97% или по меньшей мере на 99% идентичны SEQ ID NO: 19 и/или SEQ ID NO: 21, например, аминокислотную последовательность легкой цепи, изложенную в SEQ ID NO: 34, и аминокислотную последовательность тяжелой цепи, изложенную в какой- 25 либо из SEQ ID NO: 35-48, например, SEQ ID NO: 35, или последовательности, которые по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97% или по меньшей мере на 99% идентичны SEQ ID NO: 34 и/или SEQ ID NO: 35-48, например, SEQ ID NO: 35,

30 а также при этом по любому из (i) или (ii) субъект страдает умеренным, умеренным - тяжелым или тяжелым ревматоидным артритом, который недостаточно контролируется либо метотрексатом отдельно, либо метотрексатом в комбинации с одним ингибитором TNF.

35 9г). Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении воспалительного заболевания

(i) по любому из пунктов 9 и 9а) - 9с), при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, составляются для подкожного введения, или

40 (ii) по любому из пунктов 9d) - 9f), при этом по меньшей мере одним дополнительным противовоспалительным лекарственным средством является метотрексат, который вводится дозой 7,5-25 мг/неделя, например, дозой 15-25 мг или 7,5-15 мг/неделя, и при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, вводятся подкожно,

45 а также при этом по любому из (i) или (ii) первая начальная доза указанного нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента, а также вторая доза и необязательно дополнительные дозы содержат количество 20 мг, или 80 мг, или 150 мг,

и при этом по любому из (i) или (ii) боль является умеренной, умеренной - тяжелой или тяжелой болью,

а также при этом по любому из (i) или (ii) нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, содержат

5 вариабельный участок легкой цепи, изложенный в SEQ ID NO: 19, и вариабельный участок тяжелой цепи, изложенный в SEQ ID NO: 21, или последовательности, которые по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97% или по меньшей мере на 99% идентичны SEQ ID NO: 19 и/или SEQ ID NO: 21,

10 например, аминокислотную последовательность легкой цепи, изложенную в SEQ ID NO: 34, и аминокислотную последовательность тяжелой цепи, изложенную в какой-либо из SEQ ID NO: 35-48, например, SEQ ID NO: 35, или последовательности, которые по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 15 97% или по меньшей мере на 99% идентичны SEQ ID NO: 34 и/или SEQ ID NO: 35-48, например, SEQ ID NO: 35,

15 а также при этом по любому из (i) или (ii) субъект страдает умеренным, умеренным - тяжелым или тяжелым ревматоидным артритом, который недостаточно контролируется либо метотрексатом отдельно, либо метотрексатом в комбинации с 20 одним ингибитором TNF, и при этом по любому из (i) или (ii) введение нейтрализующего антитела или функционального фрагмента отдельно или в комбинационной терапии с метотрексатом или другим противофолатным соединением индуцирует баллы ACR 20/ 50/70 \geq 50%/20%/10% через 24 недели у пациентов с отсутствием клинического ответа на ингибитор TNF или \geq 55%/30%/10% у пациентов с отсутствием клинического ответа 25 на метотрексат.

9s). Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении воспалительного заболевания

30 (i) по любому из пунктов 9 и 9a) - 9c), при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, составляются для подкожного введения, или

35 (ii) по любому из пунктов 9d) - 9f), при этом по меньшей мере одним дополнительным противовоспалительным лекарственным средством является метотрексат, который вводится дозой 7,5-25 мг/неделя, например, дозой 15-25 мг или 7,5-15 мг/неделя, и при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, вводятся подкожно,

40 а также при этом по любому из (i) или (ii) первая начальная доза указанного нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента, а также вторая доза и необязательно дополнительные дозы содержат количество 20 мг, или 80 мг, или 150 мг, и при этом по любому из (i) или (ii) боль является умеренной, умеренной - тяжелой или тяжелой болью,

45 а также при этом по любому из (i) или (ii) нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, содержат вариабельный участок легкой цепи, изложенный в SEQ ID NO: 19, и вариабельный участок тяжелой цепи, изложенный в SEQ ID NO: 21, или последовательности, которые по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97% или по меньшей мере на 99% идентичны SEQ ID NO: 19 и/или SEQ ID NO: 21,

например, аминокислотную последовательность легкой цепи, изложенную в SEQ ID NO: 34, и аминокислотную последовательность тяжелой цепи, изложенную в какой-либо из SEQ ID NO: 35-48, например, SEQ ID NO: 35, или последовательности, которые по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей 5 мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97% или по меньшей мере на 99% идентичны SEQ ID NO: 34 и/или SEQ ID NO: 35-48, например, SEQ ID NO: 35,

а также при этом по любому из (i) или (ii) субъект страдает умеренным, умеренным - тяжелым или тяжелым ревматоидным артритом, который недостаточно

10 контролируется либо метотрексатом отдельно, либо метотрексатом в комбинации с одним ингибитором TNF, и при этом по любому из (i) или (ii) активность заболевания (по DAS28-CRP) по меньшей мере через 12 недель после начала лечения, например, по меньшей мере через 24 недели после начала лечения, снижается до балла <3,2, например, <2,6.

15 10. Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении воспалительного заболевания по пункту 9, в том числе по любому из пунктов 9a) - 9s),

при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, применяются согласно следующей схеме дозировок:

20 (i) первая начальная доза,

(ii) последующее введение второй дозы через приблизительно 14 суток после первой начальной дозы,

(iii) по меньшей мере одна дополнительная доза, вводимая через 28 суток после указанной второй дозы,

25 (iv) необязательно последующие дополнительные дозы, вводимые с интервалами приблизительно 28 суток, и

при этом пациенты выбраны из следующих подгрупп:

а-1) пациенты, не принимающие лечение от воспалительного состояния или от воспалительной боли, дополнительно выбранные из

30 - страдающих RA индивидуумов, которые ранее не принимали лечение от RA, или - индивидуумов, которые ранее не принимали лечение от RA, которых

диагностировали как пациентов с RA, по меньшей мере за 6 месяцев до первой начальной дозы, по меньшей мере за 1 год до первой начальной дозы, за 2 года до первой начальной дозы, за 3 года до первой начальной дозы, за 4 года до первой начальной дозы или за

35 более чем 5 лет до первой начальной дозы, или

а-2) принимающие лечение от RA пациенты, которые не принимали медицинский препарат от боли в дополнение к лечению от RA,

а-3) пациенты, принимающие лечение от воспалительного состояния, выбранного из группы, включающей в себя ревматоидный артрит, SLE, псориатический артрит,

40 анкилозирующий спондилит, ювенильный идиопатический артрит и остеоартрит, выбраны из следующих подгрупп:

- пациенты, принимающие лечение небиологическими DMARD, но которые ранее не принимали лечение биологическими средствами (не принимающие лечение биологическими средствами),

45 - пациенты, принимающие лечение противофолатными соединениями, например, метотрексатом или другими DMARD и/или глюкокортикоидами,

- пациенты, принимающие лечение противофолатными соединениями, например, стабильную дозу метотрексата приблизительно >15 мг/неделя по меньшей мере в течение

12 недель, и которые не страдают нейтропенией,

- пациенты, принимающие лечение метотрексатом по меньшей мере в течение 3 месяцев, при этом указанные пациенты дополнительно принимают фолиновую кислоту или фолиевую кислоту через сутки после введения метотрексата, но не в день введения метотрексата,

- пациенты, принимающие лечение метотрексатом, но без сопутствующего лечения агонистами аденоzinовых рецепторов, выбранными из группы, включающей в себя теофиллин и кофеин,

- пациенты, принимающие лечение метотрексатом без каких-либо признаков

10 подавления костного мозга, при этом указанные признаки включают в себя нейтропению, по меньшей мере в течение 12 недель после начального введения еженедельно доз 7,5-25 мг в неделю, например, после начального введения еженедельно доз 15-25 мг или 7,5-15 мг в неделю,

- пациенты, принимающие лечение метотрексатом, которые обладают генетическим

15 полиморфизмом по меньшей мере в одном гене тимиридилатсинтазы, гене AICAR-трансформилазы или гене RFC1;

пациенты без полиморфизма при C677T в MTHFR (гене метилентетрагидрофолатредуктазы),

- пациенты с недостаточно контролируемым RA, принимающие лечение

20 метотрексатом по меньшей мере в течение 3 месяцев, с умеренной, умеренной - тяжелой или тяжелой активностью заболевания

- пациенты с умеренной, умеренной - тяжелой или тяжелой активностью заболевания недостаточно контролируемого RA, принимающие лечение метотрексатом по меньшей мере в течение 3 месяцев в комбинации с другим небиологическим DMARD, например,

25 противофолатным соединением, например, метотрексатом,

- пациенты с недостаточно контролируемым RA, принимающие лечение с DMARD, например, выбранными из сульфасалазина, лефлуномида или гидроксихлорохина, по меньшей мере в течение 3 месяцев с умеренной, умеренной - тяжелой или тяжелой активностью заболевания,

30 - пациенты, выбранные из группы индивидуумов, принимающих лечение небиологическим DMARD, например, лечение противофолатным соединением, например, лечение метотрексатом, с биологическим лечением, при этом биологическое лечение выбрано из группы соединений, включающей в себя

- противоцитокиновые антагонисты, выбранные из группы химических антагонистов

35 и антител или их производных,

- антагонисты цитокиновых рецепторов, выбранные из группы, включающей в себя химические антагонисты и антитела или их производные,

- нейтрализующие TNF-альфа средства, выбранные из группы, включающей в себя химические нейтрализующие средства и антитела или их производные,

40 - нейтрализующие IL-1 средства, выбранные из группы, включающей в себя химические нейтрализующие средства и антитела или их производные,

- нейтрализующие IL-6 средства, выбранные из группы, включающей в себя химические нейтрализующие средства и антитела или их производные, и

- нейтрализующие CD20 средства, выбранные из группы, включающей в себя

45 химические нейтрализующие средства и антитела или их производные,

- пациенты с недостаточно контролируемым RA, принимающие лечение

метотрексатом по меньшей мере в течение 3 месяцев в комбинации с биологическим DMARD, с умеренной, умеренной - тяжелой или тяжелой активностью заболевания,

а-4) пациенты, принимающие лечение от воспалительной боли, в том числе индивидуумы, выбранные из следующих подгрупп пациентов:

- пациенты, принимающие лечение от боли, ассоциированной с заболеванием, отличным от ревматоидного артрита, при этом указанное заболевание выбрано из

5 аутоиммунных заболеваний, нейропатий или воспалительных заболеваний,

- пациенты, принимающие лечение метотрексатом по меньшей мере в течение 3 месяцев в комбинации с биологическим DMARD, с умеренной/умеренной - тяжелой/ 10 тяжелой активностью заболевания, при этом воспалительная боль недостаточно контролируется лечением,

- пациенты, принимающие лечение небиологическим DMARD, со снижением признаков и симптомов RA и с ингибированием прогрессирования структурного поражения, при этом боль сохраняется или стихает,

- пациенты без признаков постоянного воспаления, при этом боль в суставах все еще не проходит,

15 - пациенты, недостаточно контролируемые метотрексатом,

- пациенты, которые были недостаточно контролируемыи лечением метотрексатом с ингибитором TNF-альфа,

- пациенты, которые были недостаточно контролируемыи лечением сульфасалазином, гидроксихлорохином и/или лефлуномидом или другими DMARD,

20 - пациенты, не страдающие нейропатией или злокачественным заболеванием, или

- пациенты, которые не принимали лечение с GM-CSF до первой начальной дозы (t=d0),

- пациенты, которые ранее не принимали лечение по поводу коррекции вызванной химиотерапией цитопении и по поводу предупреждения связанной с цитопенией

25 предрасположенности к инфекциям и кровоизлияниям,

- пациенты, которые не страдают от проблем дыхательных путей, в частности, ассоциированных с инфекциями проблем с легкими.

11. Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении воспалительного 30 заболевания по любому из пунктов 1-10,

при этом введение второй дозы исключается, тем самым имеющиеся дозы после первой начальной дозы вводятся с интервалами 21-35 суток, необязательно приблизительно 28 суток.

12. Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении воспалительного 35 заболевания по любому из пунктов 1-11, при этом антитело составляется для подкожного введения.

13. Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении воспалительного 40 заболевания по любому из пунктов 1-12, при этом первая начальная доза указанного нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента, а также вторая доза и необязательно дополнительные дозы содержат количество 10-50 мг, или количество 25-100 мг, или количество 50-300 мг.

14. Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении воспалительного 45 заболевания по любому из пунктов 1-13, при этом первая начальная доза указанного нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента, а также вторая доза и необязательно дополнительные дозы содержат количество 20 мг, или 80 мг, или 150

МГ.

15. Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении воспалительного заболевания по любому из пунктов 1-14, при этом указанное антитело содержит 5 вариабельный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 19, 34, 54 или 55, и вариабельный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из таковых, изложенных в какой-либо из SEQ ID NO: 20-33, 35-48, 52 или 53, например, указанное антитело содержит вариабельный участок легкой цепи, содержащий 10 аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 19, и вариабельный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в какой-либо из SEQ ID NO: 21.

16. Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении воспалительного 15 заболевания по любому из пунктов 1-15, при этом указанное нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент содержит в своем вариабельном участке тяжелой цепи CDR3, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из таковых, изложенных в какой-либо из SEQ ID NO: 1-13 или 56.

17. Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично 20 связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении воспалительного заболевания по любому из пунктов 1-16, при этом указанное нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент содержит последовательность CDR3 вариабельного участка тяжелой цепи, изложенную в какой-либо из аминокислотных последовательностей в SEQ ID NO: 1-13 или 56, вместе с последовательностью CDR1 25 вариабельного участка тяжелой цепи, изложенной в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 14, и последовательность CDR2 вариабельного участка тяжелой цепи, изложенную в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 15.

18. Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении воспалительного 30 заболевания по любому из пунктов 1-17, при этом указанное нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент содержит в своем вариабельном участке легкой цепи CDR1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 16, CDR2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 17, и CDR3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в 35 SEQ ID NO: 18.

19. Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении воспалительного заболевания по любому из пунктов 1-18, при этом указанное нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент содержит в своем вариабельном участке легкой 40 цепи CDR1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 16, CDR2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 17, и CDR3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 18; а также содержит в своем вариабельном участке тяжелой цепи участок CDR1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 45 14, участок CDR2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 15, и CDR3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в какой-либо из SEQ ID NO: 1-13 или 56, например, SEQ ID NO: 2.

20. Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично

связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении воспалительного заболевания по любому из пунктов 1-19, содержащие аминокислотную последовательность легкой цепи, изложенную в SEQ ID NO: 34, и аминокислотную последовательность тяжелой цепи, изложенную в какой-либо из SEQ ID NO: 35-48, 5 например, SEQ ID NO: 35.

21. Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении воспалительного заболевания по любому из пунктов 1-20, при этом указанное нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент содержит аминокислотную последовательность, 10 обладающую по меньшей мере 70% гомологией в отношении аминокислотной последовательности, изложенной в какой-либо из SEQ ID NO: 1-48 и/или 52-56.

22. Нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, для применения в лечении воспалительного заболевания по любому из пунктов 1-21, при этом дополнительно применяется по 15 меньшей мере одно дополнительно анальгетическое соединение.

23. Нейтрализующее антитело против GM-CSF приматов или его функциональный фрагмент для применения по любому из пп. 1-22, при этом по меньшей мере одно дополнительное анальгетическое соединение выбрано из группы, включающей в себя пероральные кортикоиды, например, преднизолон или кодеин.

24. Способ лечения воспалительного заболевания, выбранного из группы, 20 включающей в себя ревматоидный артрит, SLE, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, ювенильный идиопатический артрит или остеоартрит, у пациента, предусматривающий введение нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента, специфично связывающихся с GM-CSF приматов, по 25 любому из пунктов 1-23.

25. Способ по пункту 24, при котором пациент страдает слабо выраженным, слабо выраженным - умеренным, умеренным, умеренным - тяжелым или тяжелым ревматоидным артритом, например, умеренным, умеренным - тяжелым или тяжелым ревматоидным артритом.

26. Способ по пункту 24 или 25, при котором субъект страдает умеренным, 30 умеренным - тяжелым или тяжелым ревматоидным артритом, который недостаточно контролируется либо метотрексатом отдельно, либо метотрексатом в комбинации по меньшей мере с одним другим химическим DMARD, и/или по меньшей мере с одним ингибитором TNF, и/или по меньшей мере с одним ингибитором цитокина, отличного 35 от TNF, например, ингибитором IL-6R.

27. Способ по любому из пунктов 24-26, при котором нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент вводят парентерально, например, подкожно.

28. Способ по любому из пунктов 24-27, при котором нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент по любому из предыдущих пунктов вводят подкожно 40 по меньшей мере 3, по меньшей мере 5, по меньшей мере 7 дозами в течение периода по меньшей мере 21 неделя.

29. Способ по любому из пунктов 24-28, при котором введение нейтрализующего антитела или функционального фрагмента отдельно или в комбинационной терапии с метотрексатом или другим противофолиевым соединением индуцирует баллы ACR 20/ 45 50/70 \geq 50%/20%/10% через 24 недели у пациентов с отсутствием клинического ответа на ингибитор TNF или \geq 55%/30%/10% у пациентов с отсутствием клинического ответа на метотрексат.

30. Способ по любому из пунктов 24-29, при котором лечение облегчает утомляемость

и/или нарушения сна, ассоциированные с болью.

31. Способ по любому из пунктов 24-30, при котором болевые симптомы у пациента стихают по меньшей мере в течение 1 года после начала лечения.

32. Способ по любому из пунктов 24-31, при котором структурные повреждения

5 суставов не прогрессируют по меньшей мере в течение 1 года после начала лечения.

33. Способ по любому из пунктов 24-32, при котором активность заболевания (по DAS28-CRP) по меньшей мере через 12 недели после начала лечения, по меньшей мере через 24 недели после начала лечения снижается до балла <3,2, например, <2,6.

34. Способ по любому из пунктов 24-33, при котором сыворотка крови содержит по

10 меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% нейтрализующего антитела против GM-CSF приматов или его функционального фрагмента в течение семи суток, по меньшей мере в течение 14 суток, например, по меньшей мере в течение 21 суток, по меньшей мере в течение 28 суток после последнего введения.

15 В любом из вышеупомянутых вариантов осуществляется введение первой дозы необязательно в виде так называемой «насыщающей дозы» нейтрализующего антитела против GM-CSF и предпочтительно в количестве, которое в два раза превышает количество, вводимое с первой дозой согласно данному режиму дозировки. Например, если первая доза в соответствии с раскрытым в настоящем 20 документе режимом дозировки (как правило) предусматривает введение 150 мг нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента, то насыщающую дозу вводят в количестве, предпочтительно составляющем два раза по 150 мг.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

Американской коллегией ревматологии (ACR) был предложен ряд критериев для 25 классификации RA. Традиционно используемыми критериями являются пересмотренные в 1987 году критерии ACR. Для диагностирования RA согласно критериям ACR необходимо, чтобы пациент отвечал минимальному числу перечисленных критериев, таких как число болезненных или опухших суставов, скованность, боль, радиологически выявленные признаки и измерение ревматоидного фактора в сыворотке крови. ACR 30 20, ACR 50 и ACR 70 представляют собой традиционно используемые показатели для выражения эффективности терапии RA, в частности, в клинических испытаниях. ACR 20 представляет собой улучшение измеренных критериев ACR на 20%. Аналогичным образом, ACR 50 представляет собой улучшение измеренных критериев ACR на 50%, а ACR 70 представляет собой улучшение измеренных критериев ACR на 70%. Согласно 35 предпочтительным вариантам осуществления настоящего изобретения с помощью нейтрализующего антитела или его функциональных фрагментов достигается ACR по меньшей мере 20, например, по меньшей мере 30, например, по меньшей мере 40, 50, 60 или 70.

Оценкой нетрудоспособности у пациентов с RA, сообщенной отдельным пациентам, 40 является индекс нетрудоспособности по опроснику оценки состояния здоровья (HAQ-DI). Баллы по HAQ-DI представляют собой физическую функцию в виде сообщаемой пациентам способности выполнять повседневные задачи, в том числе уровень сложности, испытываемый ими при осуществлении деятельности. При регистрации способности пациентов осуществлять повседневные действия балл HAQ-DI может быть использован 45 как мера качества их жизни.

Клиническая польза, достигаемая, как описано в настоящем документе, может заключаться в каком-либо одном или нескольких из следующих результатов.

Клинической пользой может быть снижение DAS28-CRP более чем на 1,2. Снижение

DAS28-CRP может быть достигнуто по меньшей мере у 40%, по меньшей мере у 50% или по меньшей мере у 60% принимающих лечение пациентов. Клиническая польза может заключаться в повышении доли пациентов, у которых достигается снижение DAS28-CRP более чем на 1,2, по сравнению с контрольными пациентами, не

5 принимающими лечение нейтрализующим антителом или его функциональным фрагментом, применяемыми в соответствии с настоящим изобретением.

Клиническая польза может заключаться в ремиссии RA. Как правило, ремиссия определяется с помощью DAS28-CRP менее 2,6. У пациентов, принимающих лечение, описанное в настоящем документе, время до наступления ремиссии может быть

10 уменьшено по сравнению с пациентами, не принимающими лечение нейтрализующим антителом или его функциональным фрагментом в соответствии с настоящим изобретением. Также клиническая польза заключается в достижении низкой активности заболевания у тех пациентов, у которых ремиссия не наступает.

В соответствии с настоящим изобретением нейтрализующее антитело или его

15 функциональный фрагмент, специфично связывающие GM-CSF приматов, при применении в лечении улучшают радиологически выявленные измеряемые критерии ACR, предпочтительно с помощью нейтрализующего антитела или его функциональных фрагментов достигается ACR по меньшей мере 20, например, по меньшей мере 30, например, по меньшей мере 40, 50, 60 или 70.

20 Клиническая польза применения нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента в соответствии с настоящим изобретением может представлять собой улучшение по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 50% или по меньшей мере на 70% эффективности лечения, как определено с помощью критериев ACR 1987 года, т.е. клиническая польза может заключаться в достижении ACR 20, ACR 50 или ACR 70,

25 соответственно. Клиническая польза предусматривает достижение ACR 20 по меньшей мере у 40%, 50%, 55%, 60%, 65% или 70% пациентов. Она может представлять собой достижение ACR 50 по меньшей мере у 20%, 25%, 30%, 35% или 40% пациентов. Она может представлять собой достижение ACR 70 по меньшей мере у 5%, 10%, 15% или 20% пациентов недостаточно контролируемым RA с помощью лечения МТХ отдельно

30 или у пациентов недостаточно контролируемым RA с помощью лечения МТХ и антителами против TNF.

Формой клинической пользы, которая имеет особое значение для пациентов с RA, является улучшение их способности выполнять повседневные действия. Способы в соответствии с настоящим изобретением могут предусматривать улучшение оцениваемой

35 пациентом нетрудоспособности, измеренной с помощью опросника оценки состояния здоровья, известного как HAQ-DI. С помощью HAQ-DI оцениваются следующие категории: одевание и уход за внешностью, подъем, еда, хождение, гигиенические действия, дотягивание, хватание, обычные повседневные действия. Пациенты сообщают о размере затруднения при выполнении каких-либо из этих действий. Каждый вопрос

40 по шкале оценивается в диапазоне от 0 до 3, от выполнения категорий без какого-либо затруднения (балл 0) до невозможности выполнения вовсе (балл 3) ((Ramey DR, Fries JF, Singh G. The Health Assessment Questionnaire 1995-status and review. In: Quality of Life and pharmacoeconomics in clinical trials. Second edition. Edited by B Spilker. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996). Способы, предусматривающие обеспечение клинической

45 пользы для пациента с RA, при этом клиническая польза заключается в улучшении физической функции пациента с RA, как определено с помощью HAQ-DI, а также композиции и наборы для применения в таких способах представляют собой аспекты настоящего изобретения. Клиническая польза может предусматривать улучшение

физической функции пациента с RA, как определено с помощью HAQ-DI.

Предпочтительно, статистически значимое улучшение по HAQ-DI достигается в течение двенадцати, десяти, восьми или шести недель после начала лечения в соответствии с настоящим изобретением, например, в течение четырех недель или в течение двух недель.

- 5 Улучшением может быть улучшение по меньшей мере на 0,25 в HAQ-DI, т.е. снижение у пациента балла HAQ-DI на 0,25 или больше. Предпочтительно, улучшение представляет собой улучшение балла HAQ-DI по меньшей мере на 0,30, 0,40 или 0,45. Улучшение, как правило, измеряют относительно исходного среднего балла HAQ-DI пациента до лечения ингибитором в соответствии с настоящим изобретением. Если лечение принимает
- 10 группу пациентов, то улучшение может наблюдаться по меньшей мере у 50%, по меньшей мере у 60% или по меньшей мере у 70% принимающих лечение пациентов. Клиническая польза может быть достигнута быстрее у принимающих лечение пациентов по сравнению с пациентами, не принимающими лечение ингибитором в соответствии с настоящим изобретением. Например, пациенты, принимающие лечение ингибитором в соответствии
- 15 с настоящим изобретением в комбинации с метотрексатом, могут получить клиническую пользу быстрее, чем пациенты, принимающие лечение метотрексатом отдельно. Время появления ответа или период лечения до достижения клинической пользы могут быть снижены по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40% или по меньшей мере на 50% по сравнению с пациентами, не
- 20 принимающими лечение ингибитором. Предпочтительно, клиническая польза достигается в течение 85 суток. Так, например, DAS28-CRP может быть снижен более чем на 1,2 за 85 суток. Более предпочтительно, появление ответа происходит в течение 2 недель. Таким образом, клиническая польза может быть достигнута в течение 14 суток лечения нейтрализующим антителом в соответствии с настоящим изобретением
- 25 или его функциональным фрагментом.

Пациентов можно контролировать в ходе и/или после курса лечения ингибитором с оцениванием уровня клинической пользы, например, путем измерения DAS28-CRP и/или определения клинической пользы в соответствии с критериями ACR и/или измерениями HAQ-DI. Способ может предусматривать определение достижения

- 30 клинической пользы, которая, например, определяется снижением DAS28-CRP, и/или достижением ACR 20, ACR 50 или ACR 70, и/или улучшением балла HAQ-DI.

В соответствии с настоящим изобретением нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающие GM-CSF приматов, для применения в лечении боли, возникающей из-за воспалительного заболевания, например,

- 35 RA, у пациента обеспечивают клиническую пользу, измеренную путем снижения DAS28-CRP более чем на 1,2 за 85 суток, при этом способ предусматривает введение композиции, содержащей нейтрализующее антитело против GM-CSF или его функциональный фрагмент, пациенту, при этом композицию вводят дозой 20 мг, или 50 мг, или 80 мг, или 150 мг/месяц после двух начальных инъекций той же дозы в день d0 и через
- 40 приблизительно 14 суток после подкожного введения.

В соответствии с настоящим изобретением нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающие GM-CSF приматов, для применения в лечении боли, возникающей из-за воспалительного заболевания, например, RA, обеспечивают клиническую пользу, измеренную с помощью улучшения по меньшей

- 45 мере ACR 50 или по меньшей мере ACR 70 в течение приблизительно 7 недель, при этом способ предусматривает введение композиции, содержащей нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, пациенту, при этом композицию вводят дозой 20 мг, или 50 мг, или 80 мг, или 150 мг/месяц после двух начальных инъекций той же дозы

в день d0 и через приблизительно 14 суток после парентерального, например, подкожного введения.

В соответствии с настоящим изобретением нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающие GM-CSF приматов, для 5 применения в лечении боли, возникающей из-за воспалительного заболевания, например, RA, для индуцирования ремиссии RA у пациента, измеренной с помощью DAS28-CRP менее 2,6, при этом способ предусматривают введение композиции, содержащей терапевтически эффективное количество нейтрализующего антитела или его 10 функционального фрагмента, пациенту, при этом композицию вводят подкожным введением, и при этом наступление ремиссии наблюдается через приблизительно 12 недель после начального введения нейтрализующего антитела или функциональных фрагментов, раскрытых в настоящем документе.

В соответствии с настоящим изобретением нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающие GM-CSF приматов, для 15 применения в лечении боли, возникающей из-за воспалительного заболевания, например, RA, обеспечивающем улучшение физической функции пациента с RA, как определено с помощью HAQ-DI, используют в способе, предусматривающем введение пациенту композиции, содержащей нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающие GM-CSF, при этом композицию вводят дозой 10-150 мг, 20 например, дозой 10-30 мг, например, 20 мг, или дозой 50-150 мг, например, дозой 80 мг, или дозой 100-300 мг, например, дозой 150 мг, в 1 мл раз в месяц подкожным введением, и при этом улучшение HAQ-DI достигается в течение двенадцати недель, например, улучшение заключается в снижении у пациента балла HAQ-DI по меньшей мере на 0,25.

25 В соответствии с настоящим изобретением способы лечения субъекта, страдающего умеренным, умеренным - тяжелым или тяжелым ревматоидным артритом, особенно подходят для пациентов, которые недостаточно контролируются либо метотрексатом (MTX) отдельно, либо MTX в комбинации по меньшей мере с одним другим химическим DMARD и/или по меньшей мере одним ингибитором TNF.

30 В контексте настоящего изобретения фраза «недостаточно контролируемый RA» означает, что не достигается статус низкой активности заболевания (DAS28-CRP \leq 3,2), или ремиссия (DAS28-CRP $<$ 2,6) не достигается через приблизительно 12 недель - 24 недели. Дополнительным признаком также может быть то, что с помощью рентгенограммы не выявляется подавление прогрессирования разрушения сустава (а 35 только контролируется через $\frac{1}{2}$ года, а затем каждый год).

Пациенты, подлежащие лечению в соответствии с настоящим изобретением, могут страдать слабовыраженной, или слабовыраженной - умеренной, или умеренной, или умеренной - тяжелой, или тяжелой формой RA. Согласно предпочтительным вариантам осуществления лечения в соответствии с настоящим изобретением пациенты 40 характеризуются умеренной, умеренной - тяжелой или тяжелой активностью заболевания. Эти пациенты, как правило, старше 18 лет, например, возрастом 18-30 лет, или возрастом 30-40 лет, или возрастом 40-50 лет, или старше 50 лет. Согласно другому варианту осуществления пациентами могут быть ювенильные пациенты.

На основании распределения боли по визуальной аналоговой шкале (VAS) у 45 послеоперационных пациентов (замена колена, гистероэктомия или лапароскопическая миомэктомия), которые описывали у себя интенсивность боли после операции как отсутствующую, слабовыраженную, умеренную или тяжелую, были рекомендованы на VAS следующие граничные точки болевых ощущений: отсутствие боли (0-4 мм),

слабовыраженная боль (5-44 мм), умеренная боль (45-74 мм) и тяжелая боль (75-100 мм) (Jensen MP, Chen C, Brugger AM. Interpretation of visual analog scale ratings and change scores: a reanalysis of two clinical trials of postoperative pain. *J Pain* 2003;4:407-14; Sokka T. Assessment of pain in rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2005 Sep-Oct; 23 (5 Suppl 39): S77-84).

5 Пациентов можно контролировать в ходе и/или после курса лечения ингибитором с оцениванием уровня VAS тяжести утренней скованности с помощью визуальной аналоговой шкалы (VAS): оценка тяжести утренней скованности на 10-см горизонтальной линии, где 0 = отсутствие - слева, а 10 = очень тяжелая - справа.

10 Выяснили, что измерение тяжести утренней скованности у пациентов с RA с помощью VAS является мерой отвечаемости конечной точки. Особенно в клинических испытаниях, при которых оцениваются эффекты терапии, направленной на уменьшение утренней скованности, измерение тяжести утренней скованности посредством VAS, по всей видимости, оказывается полезным инструментом (Vliet Vlieland TP, Zwinderman AH, 15 Breedveld FC, Hazes JM. Measurement of morning stiffness in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Clin Epidemiol*. 1997 Jul; 50 (7): 757-63).

Пациентов можно контролировать в ходе и/или после курса лечения ингибитором с оцениванием уровня утомляемости VAS с помощью визуальной аналоговой шкалы для оценивания тяжести утомляемости (VAS-F), включающей в себя 18 пунктов, 20 касающихся утомляемости и энергичности. Каждая линия составляет в длину 100 мм. Утомляемость (пункты 1-5 и 11-18) и энергичность (пункты 6-10) (Hewlett S, Hehir M, Kirwan JR. Measuring fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review of scales in use. *Arthritis Rheum*. 2007 Apr 15; 57 (3): 429-39).

25 Пациентов можно контролировать в ходе и/или после курса лечения ингибитором с оцениванием уровня невропатической боли с использованием опросника невропатической боли, версии для самостоятельного отчета по лидской оценочной шкале невропатических симптомов и признаков (S-LANSS: Bennett MI, Smith BH, Torrance N, Potter J. The S-LANSS score for identifying pain of predominantly neuropathic origin: validation for use in clinical and postal research. *J Pain*. 2005 Mar; 6 (3): 149-58).

30 Термин «недостаточно контролируемая боль» означает, что боль, ассоциированная с RA, не утихает, если пациент принимает лечение либо с помощью МТХ отдельно, либо с помощью МТХ в комбинации с другими химическими DMARD или одним ингибитором TNF.

35 Настоящее изобретение относится к лечению боли, связанной с воспалительными и дегенеративными заболеваниями суставов, выбранными из перечня, включающего в себя ревматоидный артрит, SLE, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, ювенильный идиопатический артрит или остеоартрит, в том числе мышечно-скелетную, а также невропатическую боль. Невропатическая боль может присутствовать у пациентов с любым из вышеуказанных показаний при отсутствии сопутствующих 40 признаков воспаления.

Предусматривается, что способы и композиции в соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы для лечения боли при хронических состояниях (в том числе для подавления прогрессирования и/или обратимого поражения, ассоциированных с хроническими состояниями). Хронические состояния включают в 45 себя, например, артритические состояния, такие как остеоартрит, ревматоидный артрит и псориатический артрит. Например, способы и композиции в соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы для лечения одного или нескольких симптомов или признаков остеоартрита сустава (такого как бедренный сустав или колено) или

спины (например, нижнего отдела спины). Хронические состояния также включают в себя, например, состояния, ассоциированные с болью или являющиеся результатом боли, такой как хроническая боль, в том числе боль, ассоциированная со злокачественным заболеванием, инфекцией или с нервной системой (например,

- 5 нейрогенная боль, такая как периферическая нейрогенная боль после сжатия или растяжения периферического нерва или корешка или возникающая при инсульте, рассеянном склерозе или травме, в том числе спинного мозга) или возникающая при таковых. Хронические состояния также включают в себя, например, состояния, ассоциированные с психогенной болью (например, болью, не являющейся результатом
- 10 заболевания, или поражения, или видимого признака повреждения внутри или вне нервной системы) или возникающие при таковой. Способы и композиции в соответствии с настоящим изобретением также могут быть использованы для лечения боли в спине от других артритических состояний, в том числе подагры и спондилоартропатий (в том числе анкилозирующего спондилита, синдрома Рейтера, псoriатической артропатии,
- 15 энтеропатического спондилита, ювенильной артропатии или ювенильного анкилозирующего спондилита и реактивной артропатии). Способы и композиции в соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы для лечения боли в спине в результате инфекционного или постинфекционного артрита (в том числе гонококкового артрита, туберкулезного артрита, вирусного артрита, грибкового
- 20 артрита, сифилитического артрита и болезни Лайма).

Согласно следующим предпочтительным вариантам осуществления способов в соответствии с настоящим изобретением лечение облегчает утомляемость и/или нарушения сна, ассоциированные с болью (определенные с использованием шкалы сна MOS или какой-либо другой приемлемой шкалы). Предназначенная для оценивания 25 степени связанных со сном проблем шкала сна MOS измеряет шесть показателей сна, в том числе начало, сохранение (например, пребывание в состоянии сна), длительность, полноценность, сомнолентность (например, сонливость), и нарушения дыхания (например, диспноэ, храп) (Hays RD, Stewart AL. Sleep measures. In Stewart AL & Ware JE. (eds.), Measuring Functioning and Well-being: The Medical Outcomes Study Approach. Durham, 30 NC: Duke University Press, 1992, pp. 235-259).

Согласно способам в соответствии с настоящим изобретением среднее значение испытываемой боли у пациента снижается по меньшей мере в течение 1 года после начала лечения (как определяется пациентом с использованием среднего значения изменения боли по VAS).

35 Согласно способам в соответствии с настоящим изобретением структурные повреждения суставов не прогрессируют по меньшей мере в течение 1 года после начала лечения, как определено с использованием рентгенограммы с выявлением балла эрозии или сужения суставной щели по сравнению с соответствующими параметрами до начала лечения в соответствии с настоящим изобретением.

40 Согласно способам в соответствии с настоящим изобретением активность заболевания (по DAS28-CRP) снижается по меньшей мере через 12 недель после начала лечения, например, по меньшей мере через 24 недели после начала лечения.

Первичные значения эффективности:

DAS28-CRP

- 45 CRP, С-реактивный белок, измеряемый в сыворотке крови;
- число болезненных суставов (TJC) из 28 суставов;
- число опухших суставов (SJC) из 28 суставов;
- общая оценка VAS активности заболевания пациентов на визуальной аналоговой

шкале.

Согласно способам в соответствии с настоящим изобретением содержание в сыворотке крови антитела против GM-CSF приматов или его функционального фрагмента составляет 50% по меньшей мере через 7 суток, по меньшей мере через 14

5 суток, по меньшей мере через 21 сутки, например, по меньшей мере через 28 суток после последнего введения композиции, содержащей нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент в соответствии с настоящим изобретением. Как правило, в сыворотке крови содержится приблизительно 50% антитела против GM-CSF приматов или его функционального фрагмента на 28 сутки после последнего введения.

10 Предпочтительно, в сыворотке крови содержится 50% антитела против GM-CSF приматов или его функционального фрагмента на 21 сутки после последнего введения. Период полувыведения антитела против GM-CSF приматов может составлять по меньшей мере 21 сутки, или по меньшей мере приблизительно 25 суток, или больше.

Согласно способам в соответствии с настоящим изобретением способы лечение 15 облегчают ассоциированные с болью утомляемость и/или нарушения сна, определяемые как утомляемость по VAS на шкале сна MOS.

Согласно способам в соответствии с настоящим изобретением болевые симптомы у пациента стихают по меньшей мере в течение 1 года после начала лечения.

Согласно способам в соответствии с настоящим изобретением структурные 20 повреждения суставов не проходит по меньшей мере в течение 1 года после начала лечения.

Согласно способам в соответствии с настоящим изобретением активность заболевания (по DAS28-CRP) снижается по меньшей мере через 12 недель после начала лечения, например, по меньшей мере через 24 недели после начала лечения.

25 Согласно следующим вариантам осуществления могут быть измерены следующие клинические параметры: показатели в инструкции к методике ePRO, боль по VAS согласно ePRO; утомляемость по VAS, утренняя скованность по VAS; балл S-LANSS; показатели в опроснике невропатической боли; рентгенограмма суставов, показатели в опроснике по RAID + в вопросах по обострениям, SF-36v2. Показатели PRO будут 30 оцениваться ежедневно для исследования влияния на боль (за исключением рентгенограммы, RAID и SF-36).

Согласно способам в соответствии с настоящим изобретением лечение боли предусматривает подкожное введение вышеописанных анальгетических композиций или нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента. Аналгетические 35 композиции или нейтрализующее антитело или его функциональные фрагменты в соответствии с настоящим изобретением можно вводить подкожно способами лечения боли в соответствии с настоящим изобретением, например, дозами 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, 110 мг, 120 мг, 130 мг, 140 мг, 150 мг, 160 мг, 170 мг, 180 мг, 190 мг, 200 мг, 225 мг, 250 мг, 275 мг, или 300 мг, или больше.

40 Предпочтительным является то, что анальгетические композиции или нейтрализующее антитело или его функциональные фрагменты в соответствии с настоящим изобретением вводят подкожно дозами 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, 110 мг, 120 мг, 130 мг, 140 мг, 150 мг, 160 мг, 170 мг, 180 мг, 190 мг, 200 мг, 225 мг,

45 250 мг, 275 мг или 300 мг, по меньшей мере 3, например, по меньшей мере 5, например, по меньшей мере 7 дозами в течение периода по меньшей мере 21 неделя. Однако можно вводить меньше или больше доз согласно конкретным режимам и характеристикам пациентов (например, в зависимости от тяжести заболевания, пола, возраста, веса, других применяемых лекарственных средств и т.д.). Длительность лечения может

составлять по меньшей мере 21 неделю, но предусматривается, что терапевтические способы в соответствии с настоящим изобретением выполняются столько, сколько необходимо. Также предполагается, что МТХ вводят в одно и то же время согласно стандартному терапевтическому режиму (например, 7,5 мг - 25 мг МТХ в неделю, как 5 предложено в рекомендациях Британского общества ревматологов в июле 2000 года), например, дозой 7,5-15 мг/неделя.

Также раскрытие в настоящем документе анальгетические композиции нейтрализующего антитела или его функциональных фрагментов можно вводить в течение любых вышеупомянутых периодов времени, но с интервалами, например, 10 вводить композиции или активные ингредиенты в течение 2, 3 или 4 недель или 1, 2 или 3 месяцев с применением интервала в 2, 3 или 4 недели или в 1, 2 или 3 месяца, при котором анальгетическую композицию не вводят. В то же время должно быть продолжено введение МТХ в вышеуказанных еженедельных дозах, необязательно в сопровождении дополнительного введения фолиевой кислоты/фолиновой кислоты в 15 те сутки, когда не вводится МТХ.

Согласно способам в соответствии с настоящим изобретением нейтрализующие антитела против GM-CSF или их функциональные фрагменты вводят согласно режимам, заявленным в приложенной формуле изобретения.

Согласно способам в соответствии с настоящим изобретением предусматривают 20 введение любых из раскрытий в настоящем документе анальгетических композиций или нейтрализующего антитела или его функциональных фрагментов в фармацевтически приемлемом носителе, например, в фармацевтически приемлемом носителе, который позволяет подкожное введение. Согласно способам в соответствии с настоящим изобретением введение анальгетической композиции или нейтрализующего антитела 25 или его функционального фрагмента приводит в результате к снижению боли на приблизительно $\geq 20\%$, приблизительно $\geq 25\%$, приблизительно $\geq 30\%$, $\geq 40\%$ или приблизительно $\geq 50\%$, как измерено по 100-мм шкале VAS через 12 недель.

Согласно способам в соответствии с настоящим изобретением введение 30 анальгетической композиции или нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента приводит в результате к снижению боли на приблизительно ≥ 20 пунктов, приблизительно ≥ 25 пунктов, приблизительно ≥ 30 пунктов, приблизительно ≥ 40 пунктов или приблизительно >50 пунктов согласно 100-мм шкале VAS через 12 недель.

Согласно способам в соответствии с настоящим изобретением введение 35 анальгетической композиции или нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента приводит в результате к *in vivo* периоду полувыведения активного ингредиента от приблизительно 2 до 6 недель, например, от приблизительно 3 до 4 недель после введения пациенту.

Соответственно один аспект настоящего изобретения относится к человеческому моноклональному антителу или его функциональному фрагменту, которые специфично 40 связывают и нейтрализуют GM-CSF приматов.

Используемый в настоящем документе термин «специфично связывает» или родственные выражения, такие как «специфичное связывание», «специфично связывающий», «специфичный связыватель» и т.д., означают способность человеческого моноклонального антитела или его функционального фрагмента отличать GM-CSF 45 приматов от любого ряда других потенциальных антигенов, отличных от GM-CSF приматов, в такой степени, что из пула множества различных антигенов - потенциальных партнеров связывания - связывается исключительно GM-CSF приматов или связывается в значительной степени. В контексте настоящего изобретения GM-CSF приматов

связывается «в значительной степени», если из пула множества одинаково доступных различных антигенов - потенциальных партнеров связывания - GM-CSF приматов связывается чаще по меньшей мере в 10 раз, например, в 50 раз, например, в 100 раз или больше (в кинетическом смысле), чем какой-либо другой антиген, отличный от 5 GM-CSF приматов. Такие кинетические измерения могут быть выполнены на устройстве Biacore.

Используемые в настоящем документе термины «нейтрализация», «нейтрализатор», «нейтрализующий» и грамматически родственные им варианты означают частичное или полное ослабление биологического эффекта(ов) GM-CSF. Такое частичное или 10 полное ослабление биологического эффекта(ов) GM-CSF происходит из-за модификации, нарушения и/или устранения опосредованной GM-CSF передачи сигнала, что проявляется, например, в изменении активации клеток, например, нейронов, в частности, 15 ноцицептивных нейронов, внутриклеточной передаче сигнала, клеточной пролиферации или высвобождении растворимых веществ, повышающей регуляции или понижающей регуляции внутриклеточной активации генов, например, в результате экспрессии 20 поверхностных рецепторов для лигандов, отличных от GM-CSF. Как понятно специалисту в данной области, существует множество способов определения того, 25 следует ли средство, например, рассматриваемое антитело или его функциональный фрагмент, классифицировать как нейтрализатор. Например, это можно осуществить стандартным тестом *in vitro*, который обычно проводят следующим образом. В первом 30 эксперименте по пролиферации клеточную линию, для которой известно, что уровень ее пролиферации зависит от активности GM-CSF, инкубируют в серии образцов с варьирующими концентрациями GM-CSF, после такой инкубации измеряют уровень пролиферации данной клеточной линии. Из этого измерения определяют концентрацию 35 GM-CSF, которая обеспечивала полумаксимальную пролиферацию клеток. Затем проводят второй эксперимент по пролиферации с использованием в каждой серии образцов того же количества клеток, которое используется в первом эксперименте по пролиферации, концентрации GM-CSF, определенной выше и, на этот раз, варьирующих концентраций антитела или его функционального фрагмента, которые, как 40 предполагают, является нейтрализатором GM-CSF. Снова измеряют пролиферацию клеток для определения концентрации антитела или его функционального фрагмента, достаточной для осуществления полумаксимального ингибирования роста. Если получающийся график ингибирования роста относительно концентрации антитела (или его функционального фрагмента) имеет сигмоидную форму, что приводит к снижению 45 клеточной пролиферации с повышением концентрации антитела (или его функционального фрагмента), тогда осуществлялась некоторая степень антитело-зависимого ингибирования роста, т.е. активность GM-CSF была в некоторой степени нейтрализована. В таком случае данное антитело или его функциональный фрагмент следует рассматривать как «нейтрализатор» в контексте настоящего изобретения.

Одним примером клеточной линии, для которой известно, что уровень ее пролиферации зависит от активности GM-CSF, является клеточная линия TF-1, описанная в Kitamura, T. et al. (1989). J Cell Physiol 140, 323-34. Рядовому специалисту в данной области понятно, что уровень клеточной пролиферации не является единственным параметром определения нейтрализующей способности. Например, измерение содержания молекул передачи сигнала (например, цитокинов), уровень секреции которых зависит от GM-CSF, может быть использовано для выявления предполагаемого нейтрализатора GM-CSF. Другие примеры клеточных линий, которые могут быть использованы для определения того, является ли рассматриваемое антитело или его функциональный

фрагмент нейтрализатором активности GM-CSF приматов, включают в себя AML-193 (Lange, B. et al (1987). Blood 70, 192-9); GF-D8 (Rambaldi, A. et al (1993). Blood 81, 1376-83); GM/SO (Oez, S. et al (1990). Experimental Hematology 18, 1108-11); M07E (Avanzi, G. C. et al. (1990). Journal of Cellular Physiology 145, 458-64); TALL-103 (Valtieri, M. et al. (1987).

5 Journal of Immunology 138, 4042-50); UT-7 (Komatsu, N. et al (1991). Cancer Research 51, 341-8).

Используемый в настоящем документе термин «DMARD» (модифицирующие заболевание противоревматические лекарственные средства) означает группу синтетических лекарственных средств (небиологических средств), которые традиционно 10 используются в лечении RA для замедления прогрессирования заболевания. Часто термин используют для обозначения лекарственных средств от нестероидных противовоспалительных лекарственных средств до стероидов. Примерами DMARD являются противофолатные соединения, такие как метотрексат (МТХ), гидроксихлорохин, ауранофин, азатиоприн, хлорохин, циклоспорин А, D-пеницилламин, 15 лефлуномид, миноциклин, сульфасалазин и другие. В соответствии с настоящим изобретением МТХ представляет собой DMARD, как правило, используемый в комбинационной терапии с описанными в настоящем документе нейтрализующими антителами против GM-CSF или их функциональными фрагментами.

Используемый в настоящем документе термин «биологические средства» означает 20 лекарственные средства, которые были получены с использованием биотехнологических способов, например, терапевтические антитела, такие как адалимумаб, этанерцепт, голимумаб, инфликсимаб и другие.

Используемый в настоящем документе термин «ингибитор TNF» означает 25 биологическое лекарственное средство, которое специфично направлено на TNF- α или на рецептор TNF- α . Лекарственными средствами, направленными на TNF, являются, например, вышеупомянутые адалимумаб, этанерцепт, голимумаб или инфликсимаб.

Более того, также возможно применение других биологических средств в комбинации 30 с анальгетическими композициями в соответствии с настоящим изобретением, например, моноклональных антител, нацеленных на CD20, например, ритуксимаб, или антител, нацеленных на другие цитокины или цитокиновые рецепторы, например, тоцилизумаб, 35 который нацеливается на рецептор IL-6, или антител, нацеленных на рецептор GM-CSF, против IL 17.

Боль можно анализировать на различных животных моделях (J.S. Mogil, Nature Reviews Neuroscience, 2009, April 10(4): 283-294). Активность антител грызунов, 40 направленных на GM-CSF, анализировали на мышах с экспериментально индуцированным остеоартритом (WO 2010/071923). В отличие от антител грызунов, используемых для животных на модели остеоартрита, человеческое антитело или его функциональный фрагмент в соответствии с настоящим изобретением является моноклональным. Используемый в настоящем документе термин «моноклональный» следует понимать в значении, обычно приписываемом ему в уровне техники, а именно 45 антитело (или соответствующий ему функциональный фрагмент), происходящее от одного клона продуцирующей антитело клетки, такой как В клетка, и распознающее один эпитоп на связанном антигене.

Человеческие антитела, которые являются моноклональными, получать особенно 45 трудно. В отличие от слияния мышиных В-клеток с иммортализованными клеточными линиями слияния человеческих В-клеток с иммортализованными клеточными линиями являются нежизнеспособными. Таким образом, человеческое моноклональное антитело в соответствии с настоящим изобретением является результатом преодоления

существенных технических препятствий, как известно, существующих в области технологии антител. Моноклональная природа антитела делает его особенно пригодным для применения в качестве терапевтического средства, поскольку такое антитело будет существовать как отдельный, гомогенный молекулярный препарат, который может

5 быть хорошо охарактеризован, а также воспроизведимо получен и очищен. Эти факторы дают в результате продукт, биологическая активность которого может быть прогнозирована с высоким уровнем точности, что очень важно при получении такой молекулой одобрения регулирующих органов для терапевтического введения человеку.

Особенно важно, чтобы моноклональным антителом (или соответствующим

10 функциональным фрагментом) в соответствии с настоящим изобретением являлось человеческое антитело (или соответствующий функциональный фрагмент). С учетом того, что средство, являющееся антителом, предназначается для терапевтического введения человеку, весьма полезно, чтобы это антитело имело человеческое происхождение. После введения пациенту человеку человеческое антитело или его

15 функциональный фрагмент, наиболее вероятно, не будет вызывать сильный иммуногенный ответ иммунной системы пациента, т.е. не будет распознаваться как «чужеродный», то есть отличный от человеческого, белок. Это означает, что у хозяина, т.е. у пациента, не будут вырабатываться антитела против терапевтического антитела, которые в ином случае блокируют активность терапевтического антитела и/или

20 ускоряют выведение терапевтического антитела из организма пациента, что таким образом препятствует проявлению его желаемого терапевтического эффекта.

Используемый в настоящем документе термин «человеческое» антитело означает, что антитело в соответствии с настоящим изобретением или его функциональный фрагмент имеет аминокислотную последовательность(и), содержащуюся в репертуаре 25 антител в зародышевой линии человека. С целью определения в настоящем документе антитело или его функциональный фрагмент, поэтому, могут считаться человеческими, если они состоят из такой аминокислотной последовательности(ей) зародышевой линии человека, т.е. если аминокислотная последовательность(и) рассматриваемого антитела или его функционального фрагмента идентична(идентичны) экспрессируемой

30 аминокислотной последовательности(ям) зародышевой линии человека. Антитело или его функциональный фрагмент также могут считаться человеческими, если состоят из последовательности(ей), которая отклоняется(отклоняются) от ее(их) ближайшей последовательности(ей) зародышевой линии человека не более, чем ожидается из-за 35 импринтинга соматической гипермутации. Кроме того, антитела многих отличных от человека млекопитающих, например, грызунов, таких как мыши и крысы, содержат аминокислотные последовательности CDR3 VH, которые, как можно ожидать, существуют также в экспрессированном репертуаре человеческих антител. Любая такая последовательность(и) человеческого или отличного от человеческого происхождения, которая, как можно предположить, существует в экспрессированном репертуаре

40 человека, также считается «человеческой» в контексте настоящего изобретения.

В соответствии с настоящим изобретением GM-CSF приматов представляет собой GM-CSF человека (*Homo sapiens*) или GM-CSF отличного от человека примата. Особенно предпочтительные варианты GM-CSF отличного от человека примата включают в себя GM-CSF гиббона (*Nomascus concolor*, также известного как западный черный

45 одноцветный гиббон) и GM-CSF обезьян семейства макак, например, GM-CSF макака-резуса (*Macaca mulatto*) и GM-CSF яванского макака (*Macaca fascicularis*). Согласно этому варианту осуществления настоящего изобретения человеческое моноклональное антитело или его функциональный фрагмент проявляет перекрестную реактивность

как между человеком, так и по меньшей мере одним из вышеупомянутых видов обезьян. Это особенно благоприятно для молекулы антитела, которая предназначена для терапевтического введения являющимся людьми субъектам, поскольку такое антитело, как правило, должно пройти через множество тестов, перед тем, как будет одобрено 5 регулирующими органами, среди которых ранние тесты включают отличные от человека виды животных. При выполнении таких тестов, как правило, в качестве отличных от человека видов желательно использовать виды, несущие высокую степень генетического сходства с людьми, поскольку результаты, полученные таким образом, как правило, позволяют с высокой степенью уверенности прогнозировать 10 соответствующие результаты, которые можно ожидать при введении той же молекулы людям. Однако такая прогнозирующая способность, основанная на тестах с животными, зависит, меньшей мере частично, от сопоставимости молекулы и является очень высокой, когда из-за перекрестной реактивности между видами одну и ту же терапевтическую молекулу можно вводить людям и животным моделям. Согласно этому варианту 15 осуществления настоящего изобретения, если молекула антитела является перекрестно реактивной для одного и того же антигена у людей, а также и у других близкородственных видов, тесты могут быть выполнены с использованием той же молекулы антитела у людей, а также и у других близкородственных видов, например, у одного из вышеупомянутых видов обезьян. Это увеличивает как эффективность самих 20 тестов, так и прогнозирующую способность, обеспеченную такими тестами, в отношении поведения таких антител у человека, представляющего максимальный интерес вида с терапевтической точки зрения.

В соответствии с настоящим изобретением человеческим моноклональным антителом может быть антитело IgG. Как хорошо известно в уровне техники, IgG содержит не 25 только вариабельные участки антитела, отвечающие за высоко дифференциальное распознавание и связывание антигена, а также константные участки тяжелой и легкой полипептидных цепей антитела, обычно присутствующих в эндогенно продуцируемых антителах, а в некоторых случаях даже декорирование по одному или нескольким сайтам углеводами. Такое гликозилирование, является, как правило, признаком формата 30 IgG, и части таких константных участков составляют так называемый Fc-участок полного антитела, которое, как известно, индуцирует различные эффекторные функции in vivo. Кроме того, Fc-участок опосредует связывание IgG с Fc-рецептором, следовательно, продлевает период полувыведения in vivo, а также облегчает хоуминг IgG в местоположениях с повышенным присутствием Fc-рецепторов. Преимущественно, 35 антителом IgG является антитело IgG1 или антитело IgG4, форматы которых являются предпочтительными, поскольку механизм IgG4 действия in vivo особенно хорошо понятен и охарактеризован. Это особенно справедливо в отношении антител IgG1.

В соответствии с настоящим изобретением функциональный фрагмент человеческого моноклонального антитела может представлять собой scFv, однодоменное антитело, 40 Fv, антитело VHН, диатело, tandemное диатело, Fab, Fab' или F(ab)₂. Эти форматы обычно можно подразделить на два подкласса, а именно на подкласс форматов, которые состоят из одной полипептидной цепи, и на подкласс форматов, которые содержат по меньшей мере две полипептидные цепи. Члены первого подкласса включают в себя scFv (содержащий один VH-участок и один VL-участок, соединенные в одну 45 полипептидную цепь посредством полипептидного линкера); однодоменное антитело (включающее один вариабельный участок антитела), такое как антитело VHН (содержащее один VH-участок). Члены последнего подкласса включают в себя Fv (содержащий один VH-участок и один VL-участок в виде отдельных полипептидных

цепей, которые не связаны ковалентно друг с другом); диатело (содержащее две не связанные ковалентно полипептидные цепи, каждая из которых содержит два вариабельных участка антитела - обычно один VH и один VL на полипептидную цепь, при этом две полипептидные цепи организованы в конформацию «голова-к-хвосту»

5 так, что образуется молекула двухвалентного антитела); тандемное диатело (биспецифические одноцепочечные Fv-антитела, содержащие четыре ковалентно связанных иммуноглобулиновых вариабельных VH- и VL-участка двух разных специфичностей, образующие гомодимер, который в два раза больше, чем вышеописанное диатело); Fab (содержащий в качестве одной полипептидной цепи целую

10 легкую цепь антитела, которая сама содержит VL-участок и целый константный участок легкой цепи, а в качестве другой полипептидной цепи часть тяжелой цепи антитела, содержащую целый VH-участок, и часть константного участка тяжелой цепи, при этом две указанные полипептидные цепи связаны между собой посредством межцепочечной дисульфидной связи); Fab' (такой же, как и Fab, описанный выше, за исключением того,

15 что на тяжелой цепи антитела содержатся дополнительные восстановленные дисульфидные связи) и F(ab)₂ (содержащий две молекулы Fab', причем каждая молекула Fab' связана с соответствующей другой молекулой Fab' посредством межцепочечных дисульфидных связей). В целом, функциональные фрагменты антитела описанного выше типа обеспечивают большую гибкость в формировании, например,

20 фармакокинетических свойств антитела, желательного для терапевтического введения, в соответствии с конкретными имеющимися потребностями. Например, может быть желательным уменьшение размера вводимого антитела для того, чтобы увеличить степень проникновения в ткань при лечении тканей, для которых известно, что они являются слабо васкуляризованными (например, суставы). При некоторых

25 обстоятельствах также может быть желательным повышение скорости, с которой терапевтическое антитело элиминируется из организма, причем указанная скорость обычно повышается путем уменьшения размера вводимого антитела.

В соответствии с настоящим изобретением указанное человеческое моноклональное антитело или его функциональный фрагмент может присутствовать в одновалентной

30 моноспецифической, многовалентной моноспецифической, в частности, в двухвалентной биспецифической формах. В целом, многовалентное моноспецифическое, в частности, двухвалентное моноспецифическое антитело, такое как полный человеческий IgG, может обеспечивать терапевтическое преимущество, заключающееся в том, что нейтрализация, осуществляемая таким антителом, усиливается эффектами авидности,

35 т.е. связыванием многих молекул одного и того же антигена, в настоящем документе GM-CSF приматов, одним и тем же антителом. Несколько одновалентных моноспецифических форм антитела или его функциональных фрагментов в соответствии с настоящим изобретением было описано выше (например, scFv, Fv или однодоменное антитело). Многовалентные мультиспецифические, в частности, двухвалентные,

40 биспецифические формы человеческого моноклонального антитела против GM-CSF приматов в соответствии с настоящим изобретением могут включать в себя полный IgG, в котором одно связывающее плечо связывается с GM-CSF приматов, тогда как другое связывающее плечо связывается с другим антигеном, отличным от GM-CSF приматов. Другой многовалентной мультиспецифической, в частности, двухвалентной, биспецифической формой преимущественно может быть человеческое одноцепочечное биспецифическое антитело, т.е. конструкция рекомбинантного человеческого антитела, содержащая две структуры scFv, как описано выше, соединенные в одну непрерывную полипептидную цепь коротким полипептидным спейсером между двумя указанными

структурами, как известно в уровне техники (см., например, WO 99/54440 в отношении биспецифического одноцепочечного антитела против CD19 x против CD3). В настоящем документе одна часть scFv биспецифического одноцепочечного антитела, содержащаяся в этом биспецифическом одноцепочечном антителе, будет специфически связывать GM-CSF приматов, как изложено выше, тогда как соответствующая другая часть scFv этого биспецифического одноцепочечного антитела будет связывать другой антиген, что, как было определено, имеет терапевтическую пользу.

В соответствии с настоящим изобретением человеческое моноклональное антитело или его функциональный фрагмент могут быть дериватизированы, например органическим полимером, например, одной или несколькими молекулами полиэтиленгликоля («PEG») и/или поливинилпирролидона («PVP»). Как известно в уровне техники, такая дериватизация может быть благоприятна в модулировании фармакодинамических свойств антител или их функциональных фрагментов. Особенно предпочтительными являются молекулы PEG, дериватизированные как PEG-малеимид, обеспечивающие конъюгацию с антителом или его функциональным фрагментом сайт-специфичным образом через сульфгидрильную группу аминокислоты цистеина. Из них особенно предпочтительными являются PEG-малеимид 20 кДа и/или 40 кДа, либо в разветвленной, либо в прямоцепочечной форме. Может быть особенно выгодным увеличение эффективной молекулярной массы более мелкого человеческого антитела против GM-CSF приматов или его функциональных фрагментов, таких как функциональные фрагменты scFv, с помощью соединения последних с одной или несколькими молекулами PEG, особенно PEG-малеимидом.

В соответствии с настоящим изобретением человеческое моноклональное антитело или его функциональный фрагмент специфично связывается с эпитопом, в частности, с прерывистым эпитопом, GM-CSF человека или отличного от человека примата, содержащего аминокислоты 23-27 (RRLLN) и/или аминокислоты 65-77 (GLR/QGSLSLKLKGPL).

Вариабельность в положении 67 в отрезке аминокислотной последовательности 65-77, показанном выше, отражает гетерогенность в этой части GM-CSF приматов между, с одной стороны, GM-CSF человека и гиббона (при этом в положении 67 находится R), а, с другой стороны, обезьянами семейства макак, например, яванских макаков и резус (при этом в положении 67 находится Q).

Используемая в настоящем документе нумерация GM-CSF человека и отличных от человека приматов относится к нумерации зрелого GM-CSF, т.е. GM-CSF без его сигнальной последовательности из 17 аминокислот (общая длина зрелого GM-CSF и у человека, и у отличных от человека видов приматов, описанных выше, составляет 127 аминокислот). Последовательность GM-CSF человека и GM-CSF гиббона является следующей:

APARSPSPST QPWEHVNAIQ EARRLLNLSK DTAAEMNETV EVISEMFDLQ

40 EPTCLQTRLE LYKQGLRGSL TKLGPLTMM ASHYKQHCPP TPETSCATQI ITFESFKENL KDFLLVIPFD CWEPVQE (SEQ ID NO: 49).

Последовательность GM-CSF некоторых представителей семейства обезьян макак, таких как, например, макака-резуса и яванского макака, является следующей:

APARSPSPGT QPWEHVNAIQ EARRLLNLSK DTAAEMNKTV EVVSEMFDLQ

45 EPSCLQTRLE LYKQGLQGSL TKLGPLTMM ASHYKQHCPP TPETSCATQI ITFQSFKENL KDFLLVIPFD CWEPVQE (SEQ ID NO: 50).

Минимальный эпитоп, преимущественно прерывистый эпитоп, связываемый человеческим моноклональным антителом в соответствии с настоящим изобретением

(или его функциональным фрагментом), как описано выше, показан в вышеупомянутой последовательности GM-CSF жирным шрифтом. Используемый в настоящем документе термин «прерывистый эпитоп» следует понимать как по меньшей мере два несмежных отрезка аминокислотной последовательности в данной полипептидной цепи, в

- 5 настоящем документе зрелого GM-CSF человека и отличных от человека приматов, которые одновременно и специфически (как представлено выше) связываются антителом. Согласно этому определению такое одновременное специфическое связывание может представлять собой связывание полипептида GM-CSF в линейной форме. В данном случае можно представить, что зрелый полипептид GM-CSF образует протяженную
- 10 петлю, в одном участке которой две последовательности, указанные выше жирным шрифтом, выравниваются, например, более или менее параллельно и поблизости друг от друга. В этом состоянии они специфически и одновременно связываются функциональным фрагментом антитела в соответствии с настоящим изобретением. Согласно этому определению одновременное специфическое связывание двух отрезков
- 15 последовательности зрелого GM-CSF, указанных выше, также может принимать форму связывания антитела с конформационным эпитопом. В данном случае зрелый GM-CSF уже образовал свою третичную конформацию, в которой он обычно существует *in vivo* (Sun, H.W., J. Bernhagen, et al. (1996). Proc Natl Acad Sci USA 93, 5191-6). В этой третичной конформации полипептидная цепь зрелого GM-CSF свернута таким образом, чтобы
- 20 привести два отрезка последовательности, указанных выше, в пространственную близость, например, на наружной поверхности конкретного участка зрелого, свернутого GM-CSF, где они затем распознаются благодаря их трехмерной конформации в контексте окружающих полипептидных последовательностей.

В соответствии с настоящим изобретением вышеупомянутый (прерывистый) эпитоп

- 25 дополнительно содержит аминокислоты 28-31 (LSRD), указанные курсивом в вышеуказанных последовательностях GM-CSF человека и отличных от человека приматов. Согласно особенно предпочтительному варианту осуществления любой из вышеуказанных (прерывистых) эпитопов дополнительно содержит аминокислоты 32-33 (TA) и/или аминокислоты 21-22 (EA), где каждый из этих отрезков подчеркнут в
- 30 вышеуказанных последовательностях GM-CSF человека и отличных от человека приматов.

В соответствии с настоящим изобретением человеческое моноклональное антитело или его функциональный фрагмент, или композиции, или медицинские препараты в соответствии с настоящим изобретением, содержащие такие антитела или

- 35 функциональные фрагменты, содержат в своем вариабельном участке тяжелой цепи CDR3, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из таковых, изложенных в какой-либо из SEQ ID NO: 1-13 или 56. Предпочтительными являются человеческое моноклональное антитело или его функциональный фрагмент, содержащие последовательность CDR1 вариабельного
- 40 участка тяжелой цепи, изложенную в SEQ ID NO: 14, последовательность CDR2 вариабельного участка тяжелой цепи, изложенную в SEQ ID NO: 15, и последовательность CDR3 вариабельного участка тяжелой цепи, изложенную в SEQ ID NO: 1; или содержащие последовательность CDR1 вариабельного участка тяжелой цепи, изложенную в SEQ ID NO: 14, последовательность CDR2 вариабельного участка
- 45 тяжелой цепи, изложенную в SEQ ID NO: 15, и последовательность CDR3 вариабельного участка тяжелой цепи, изложенную в SEQ ID NO: 2; или содержащие последовательность CDR1 вариабельного участка тяжелой цепи, изложенную в SEQ ID NO: 14, последовательность CDR2 вариабельного участка тяжелой цепи, изложенную в SEQ

ID NO: 15, и последовательность CDR3 вариабельного участка тяжелой цепи, изложенную в SEQ ID NO: 3; или содержащие последовательность CDR1 вариабельного участка тяжелой цепи, изложенную в SEQ ID NO: 14, последовательность CDR2 вариабельного участка тяжелой цепи, изложенную в SEQ ID NO: 15, и

В соответствии с настоящим изобретением любая из вышеупомянутых 14 комбинаций последовательностей CDR1, CDR2 и CDR3 существует в человеческом моноклональном

- 45 антителе или его функциональном фрагменте, дополнительно содержащих в своем вариабельном участке легкой цепи CDR1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 16, CDR2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 17, и CDR3, содержащий

аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 18.

Анальгетические композиции или медицинские препараты в соответствии с настоящим изобретением, содержащие вышеупомянутые антитела или функциональные фрагменты, или их применения представляют собой варианты осуществления настоящего изобретения.

В соответствии с настоящим изобретением человеческое моноклональное антитело в соответствии с настоящим изобретением или его функциональный фрагмент содержит в своем вариабельном участке легкой цепи аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 19. Предпочтительными являются человеческое

последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 24; или человеческое моноклональное антитело или его функциональный фрагмент с вариабельным участком легкой цепи, содержащим аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 54, и с вариабельным участком тяжелой цепи, содержащим аминокислотную

В соответствии с настоящим изобретением человеческое моноклональное антитело в соответствии с настоящим изобретением или его функциональный фрагмент содержит в своем вариабельном участке легкой цепи аминокислотную последовательность,

последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 31; или человеческое моноклональное антитело или его функциональный фрагмент с вариабельным участком легкой цепи, содержащим аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 55, и с вариабельным участком тяжелой цепи, содержащим аминокислотную

- 5 последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 32; или человеческое моноклональное антитело или его функциональный фрагмент с вариабельным участком легкой цепи, содержащим аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 55, и с вариабельным участком тяжелой цепи, содержащим аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 33; или человеческое моноклональное
- 10 антитело или его функциональный фрагмент с вариабельным участком легкой цепи, содержащим аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 55, и с вариабельным участком тяжелой цепи, содержащим аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 52; или человеческое моноклональное
- 15 антитело или его функциональный фрагмент с вариабельным участком легкой цепи, содержащим аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 55, и с вариабельным участком тяжелой цепи, содержащим аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 53.

В соответствии с настоящим изобретением применяют человеческое моноклональное антитело или его функциональный фрагмент, при этом указанное антитело содержит

- 20 в своем вариабельном участке легкой цепи участок CDR1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 16, участок CDR2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 17, и CDR3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 18, а также содержит в своем вариабельном участке тяжелой цепи участок CDR1, содержащий
- 25 аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 14, участок CDR2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 15, и CDR3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в какой-либо из SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 56, например, вариабельный участок тяжелой цепи содержит CDR3, содержащий аминокислотную последовательность,
- 30 изложенную в SEQ ID NO: 2.

Анальгетические композиции, или медицинские препараты в соответствии с настоящим изобретением, или наборы, содержащие вышеупомянутые антитела или функциональные фрагменты, или их применения представляют собой варианты осуществления настоящего изобретения.

- 35 В соответствии с настоящим изобретением человеческое моноклональное антитело содержит в своей легкой цепи аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 34, и в своей тяжелой цепи аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 35; или в своей легкой цепи аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 34, и в своей тяжелой цепи
- 40 аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 36; или в своей легкой цепи аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 34, и в своей тяжелой цепи аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 37; или в своей легкой цепи аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 34, и в своей тяжелой цепи аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ
- 45 ID NO: 38; или в своей легкой цепи аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 34, и в своей тяжелой цепи аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 39; или в своей легкой цепи аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 34, и в своей тяжелой цепи

аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 40; или в своей легкой цепи аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 34, и в своей тяжелой цепи аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 41; или в своей легкой цепи аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 34, и в своей тяжелой цепи аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 42; или в своей легкой цепи аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 34, и в своей тяжелой цепи аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 43; или в своей легкой цепи аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 34, и в своей тяжелой цепи

5 аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 44; или в своей легкой цепи аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 34, и в своей тяжелой цепи аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 45; или в своей легкой цепи аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 34, и в своей тяжелой цепи аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ

10 ID NO: 46; или в своей легкой цепи аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 34, и в своей тяжелой цепи аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 47; или в своей легкой цепи аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 34, и в своей тяжелой цепи аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 48. Нейтрализующие

15 антитела, содержащие в легкой цепи аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 34, а в своей тяжелой цепи аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 35, или функциональные фрагменты таких антил представляют собой варианты осуществления настоящего изобретения.

Анальгетические композиции или медицинские препараты, содержащие

25 вышеупомянутые антитела или функциональные фрагменты, или их применения представляют собой варианты осуществления настоящего изобретения.

В соответствии с настоящим изобретением представлены молекулы человеческого моноклонального антитела и/или их функциональных фрагментов, которые особенно полезны как нейтрализаторы активности GM-CSF приматов, и особенно GM-CSF 30 человека. Человеческие моноклональные антитела или их функциональные фрагменты высоко предпочтительны по нескольким причинам.

Во-первых, они высокоспецифически распознают GM-CSF приматов, то есть в смеси GM-CSF приматов с другими колониестимулирующими факторами приматов (например, с G-CSF или M-CSF приматов) связывающие молекулы согласно этим особенно 35 предпочтительным вариантам осуществляются в высокой степени избирательными к GM-CSF приматов, тогда как другие колониестимулирующие факторы в той же среде не распознаются. Это означает, что человеческое моноклональное антитело или его функциональный фрагмент согласно этим вариантам осуществления при введении человеку, как ожидается, будет специфически связываться и нейтрализовать 40 только желательную мишень, тогда как другие нежелательные мишени не связываются и не нейтрализуются. В конечном счете, это обеспечивает высокую степень предсказуемости относительно терапевтического способа действия *in vivo*.

Во-вторых, связыватели согласно этим особенно предпочтительным вариантам осуществляются с GM-CSF приматов с чрезвычайно высокой аффинностью.

45 Для молекул этого класса наблюдали значения K_D от приблизительно 4×10^{-9} М до таких низких значений, как приблизительно $0,04 \times 10^{-9}$ М, причем последнее соответствует приблизительно 40 пМ. Поскольку кинетика скорости ассоциации таких молекул в

водных средах главным образом контролируется диффузией и, следовательно, не может улучшаться в большей степени, чем позволяют локальные условия диффузии при физиологических условиях, низкая K_D возникает главным образом в результате кинетики скорости диссоциации, k_{off} , которая для наивысшей аффинности связывателя антитела

5 составляет приблизительно 10^{-5} с^{-1} . Это означает, что как только образуется комплекс между человеческим моноклональным антителом или его функциональным фрагментом согласно любому из этих вариантов осуществления изобретения, с одной стороны, и GM-CSF приматов, с другой стороны, он распадается с трудом или по меньшей мере 10 не быстро. Для связывающих молекул, предназначенных быть нейтрализаторами биологической активности, эти характеристики являются весьма полезными, так как желательный нейтрализующий эффект обычно длится только при условии, что молекула, биологическая активность которой подлежит нейтрализации (в настоящем документе GM-CSF приматов), остается связанной с нейтрализующей связывающей молекулой.

15 Так что нейтрализующая молекула, которая остается связанной с ее заданной мишенью в течение длительного периода времени, будет продолжать осуществлять нейтрализацию в течение соответствующего длительного периода времени.

Высокая аффинность связывания человеческих моноклональных антител или их функциональных фрагментов с GM-CSF приматов имеет дополнительное преимущество. 20 Обычно антитела или их функциональные фрагменты будут элиминироваться из кровотока пациента в зависимости от их размера, причем меньшие молекулы экскретируются и элиминируются раньше, чем более крупные молекулы. Поскольку комплекс двух полипептидов - антитела или функционального фрагмента антитела и связанного GM-CSF - очевидно больше, чем одно антитело, вышеупомянутая низкая 25 k_{off} оказывает эффект, заключающийся в том, что терапевтический нейтрализатор экскретируется и элиминируется из организма пациента медленнее, чем это было бы в том случае, если бы он не был связан с GM-CSF. Таким образом, увеличивается не только величина нейтрализующей активности, но также и ее продолжительность *in vivo*.

30 Соответственно, если антитела или функциональные фрагменты используют в способах в соответствии с настоящим изобретением или для обеспечения анальгетических медицинских препаратов или анальгетических фармацевтических композиций, то продолжительность снижения боли может быть продлено по сравнению с менее специфичными анальгетиками. Преимуществом антител или функциональных 35 фрагментов или композиций и медицинских препаратов в соответствии с настоящим изобретением является то, что период между двумя введениями описанных в настоящем документе медицинских препаратов, композиций или активных ингредиентов может быть продлен. В качестве альтернативы, количество активных ингредиентов в композициях, содержащих подобное анальгетическое соединение, из-за их высокой 40 аффинности к GM-CSF, может быть сокращено по сравнению с другими анальгетиками, которые менее специфичны. Эта особенность композиций, медицинских препаратов и т.д. в соответствии с настоящим изобретением повышает соблюдение пациентом режима и схемы лечения.

45 Наконец, нейтрализующая активность, определенная для связывателей согласно этим особенно предпочтительным вариантам осуществления, является неожиданно высокой. Как будет описано более подробно в настоящем документе ниже, нейтрализующую активность измеряли *in vitro* с использованием анализа ингибирования роста TF-1 (Kitamura, T. et al. (1989). *J. Cell. Physiol.* 140, 323-34). В качестве показателя

нейтрализующего потенциала измеряли значения IC_{50} , где IC_{50} представляет собой концентрацию человеческого моноклонального антитела или его функционального фрагмента согласно любому из этих вариантов осуществления настоящего изобретения, необходимую для вызывания полумаксимального ингибирования пролиферации клеток 5 TF-1. Для человеческих моноклональных антител или их функциональных фрагментов согласно любому из этих вариантов осуществления настоящего изобретения было определено значение IC_{50} приблизительно 3×10^{-10} М или приблизительно 0,3 нМ. Следовательно, связывающие молекулы согласно любому из этих вариантов 10 осуществления настоящего изобретения являются высокоэффективными нейтрализаторами активности GM-CSF приматов.

В заключение, в таком случае человеческое моноклональное антитело или его функциональный фрагмент согласно любому из вышеприведенных вариантов осуществления настоящего изобретения демонстрирует высокую степень распознавания 15 желательного антигена, связывает этот антиген чрезвычайноочно и в течение длительного периода времени, а также демонстрирует весьма мощную нейтрализующую активность в течение длительного периода времени, пока оно остается связанным. В то же самое время длительная персистенция комплекса связыватель-антиген замедляет элиминацию этого связывателя из организма, удлиняя тем самым продолжительность 20 желаемого терапевтического эффекта *in vivo* и тем самым выгодно удлиняя интервал времени между двумя введениями композиций или медицинских препаратов в соответствии с настоящим изобретением, содержащих активные ингредиенты, при лечении боли.

Следующий аспект настоящего изобретения относится к человеческому 25 моноклональному антителу или его функциональному фрагменту, содержащим аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, например, по меньшей мере на 97%, гомологичную аминокислотной последовательности, изложенной в любой из SEQ ID NO: 1-48 и/или 30 52-56. Гомологию можно определить стандартными программами выравнивания последовательностей, такими как Vector NTI (InforMax™, Maryland, USA). Такие программы сравнивают выровненные последовательности по принципу «аминокислота за аминокислотой», и в них можно установить разные уровни строгости для сравнения (например, идентичная аминокислота, консервативная аминокислотная замена и т.д.). 35 В том виде, как используется данный термин в настоящем документе, две рассматриваемые аминокислоты считаются «консервативными заменами» друг друга, если они принадлежат к одному и тому же химическому классу, т.е. к классу кислых, неполярных, незаряженных полярных и основных. В качестве неограничивающего примера две разные аминокислоты, принадлежащие к классу неполярных аминокислот, 40 будут считаться «консервативными заменами» друг друга, даже если эти две аминокислоты не являются идентичными, тогда как неполярная аминокислота, с одной стороны, и основная аминокислота, с другой стороны, не будут считаться «консервативными заменами» друг друга. В табл. 3.1 в "Molecular Biology of the Cell", 4th Edition (2002), by Alberts, Johnson, Lewis, Raff, Roberts and Walter, аминокислоты 45 сгруппированы в четырех основных группах: кислые, неполярные, незаряженные полярные и основные. В целях настоящего изобретения такое группирование можно использовать для определения того, является ли конкретная аминокислота консервативной заменой другой рассматриваемой аминокислоты или нет.

Следующий аспект настоящего изобретения относится к полинуклеотидной молекуле, имеющей нуклеотидную последовательность, кодирующую аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 1-48 и/или 52-56, или нуклеотидную последовательность, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%,

- 5 по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, например, по меньшей мере на 97%, гомологичную ей, при этом гомологию можно определить путем сравнения нуклеотидной последовательности, кодирующей аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 1-48 и/или 52-56, с рассматриваемой нуклеотидной последовательностью путем выравнивания
- 10 последовательностей (как описано выше для аминокислотных последовательностей), при этом нуклеотид в рассматриваемой последовательности считается гомологичным, если он является либо идентичным соответствующему нуклеотиду в нуклеотидной последовательности, кодирующей соответствующую аминокислотную последовательность из любой из SEQ ID NO: 1-48 и/или 52-56, или если одно или
- 15 несколько отклонений в нуклеотидах рассматриваемой последовательности от соответствующего одного или нескольких нуклеотидов в нуклеотидной последовательности, кодирующей аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 1-48 и/или 52-56, приводит к образованию нуклеотидного триплета, который при трансляции дает аминокислоту, которая либо идентична (благодаря вырожденному
- 20 триплету) соответствующей аминокислоте в соответствующей аминокислотной последовательности любой из SEQ ID NO: 1-48 и/или 52-56, либо является консервативной заменой соответствующей аминокислоты в соответствующей аминокислотной последовательности любой из SEQ ID NO: 1-48 и/или 52-56. В данном случае термин «консервативная замена» следует понимать, как описано выше.

25 Следующий аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей человеческое моноклональное антитело, или его функциональный фрагмент, или полинуклеотидную молекулу, имеющую нуклеотидную последовательность, кодирующую аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 1-48 и/или 52-56, или кодирующую аминокислотную

- 30 последовательность, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, например, по меньшей мере на 97%, гомологичную любой из SEQ ID NO: 1-48 и/или 52-56, при этом термин «гомология» следует понимать, как объяснено выше. В соответствии с настоящим

35 изобретением термин «фармацевтическая композиция» относится к композиции для введения пациенту, например пациенту, являющемуся человеком. Согласно предпочтительному варианту осуществления фармацевтическая композиция предусматривает композицию для парентерального, трансдермального, интравенозного, внутриартериального, интракраниального и/или интраназального

- 40 введения или путем прямой инъекции в ткань. В частности, предусматривается, что указанную фармацевтическую композицию вводят пациенту посредством инфузии или инъекции. Введение приемлемых композиций можно осуществлять разными путями, например, внутривенным, интраперитонеальным, подкожным, внутримышечным, местным или интрадермальным введением. Согласно предпочтительным вариантам

45 осуществления настоящего изобретения анальгетические композиции являются приемлемыми для подкожного введения. Способы лечения субъектов, например, субъектов, являющихся людьми, в соответствии с настоящим изобретением предусматривают подкожное введение анальгетических композиций, как описано в

настоящем раскрытии. Такие способы предусматривают введение композиций в соответствии с настоящим изобретением пациентам, страдающим от боли, например, боли, ассоциированной с RA. Фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением может дополнительно содержать фармацевтически приемлемый носитель.

- 5 Примеры приемлемых фармацевтических носителей хорошо известны в уровне техники и включают в себя забуференные фосфатом физиологические растворы, воду, эмульсии, такие как эмульсии типа «масло-в-воде», различные типы увлажнителей, стерильные растворы, липосомы и т.д. Композиции, содержащие такие носители, можно составлять с помощью общеизвестных традиционных способов. Эти фармацевтические композиции
- 10 можно вводить субъекту в подходящей дозе. Режим дозировки будет определяться лечащим врачом и клиническими факторами. Как хорошо известно в области медицины, дозировки для любого пациента зависят от многих факторов, включающих в себя размер тела пациента, площадь поверхности тела, возраст, конкретное соединение, подлежащее введению, пол, время и путь введения, общее состояние здоровья и другие
- 15 лекарственные средства, которые вводятся одновременно. Препараты для парентерального введения включают в себя стерильные водные или неводные растворы, суспензии и эмульсии. Примерами неводных растворителей являются пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительные масла, такие как оливковое масло, и инъецируемые органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Водные носители включают в себя
- 20 воду, спиртовые/водные растворы, эмульсии или суспензии, содержащие физиологический раствор и забуференные среды. Парентеральные наполнители включают в себя раствор хлорида натрия, декстрозу Рингера, декстрозу и хлорид натрия, лактат Рингера или нелетучие масла. Внутривенные наполнители включают в себя жидкие и питательные наполнители, электролитные наполнители (такие как
- 25 наполнители на основе декстрозы Рингера) и т.п. Также могут присутствовать консерванты и другие добавки, такие как, например, противомикробные средства, антиоксиданты, хелатирующие средства, инертные газы и т.п. Кроме того, фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением может содержать белковые носители, подобные, например, сывороточному альбумину или
- 30 иммуноглобулину, например, человеческого происхождения. Предусматривается, что фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением, помимо человеческого моноклонального антитела или его функционального фрагмента (как описано в настоящем изобретении), может содержать дополнительные биологически активные средства, в зависимости от предполагаемого применения данной
- 35 фармацевтической композиции. Такие средства могут представлять собой лекарственные средства, действующие на желудочно-кишечную систему, лекарственные средства, действующие как цитостатики, лекарственные средства, предотвращающие гиперурикемию, лекарственные средства, ингибирующие иммунореакции (например, кортикостероиды), лекарственные средства, модулирующие воспалительную реакцию,
- 40 лекарственные средства, действующие на систему кровообращения, и/или средства, такие как цитокины или другие анальгетики, например, NSAID, ингибиторы COX-2, трамадола гидрохлорид, известные в уровне техники, антибиотические и противомикробные лекарственные средства, антикоагуляционные лекарственные средства, лекарственные средства, снижающие холестерин, статины, антидепрессанты,
- 45 противогипертонические лекарственные средства, нитроглицерин и другие сердечные лекарственные средства. Дозировка таких дополнительных соединений также будет определяться лечащим врачом и клиническими факторами, например, размер тела пациента, площадь поверхности тела, возраст, конкретное соединение, подлежащее

введению, пол, время и путь введения, общее состояние здоровья и другие лекарственные средства, которые вводятся одновременно.

Особенно важно то, что нейтрализующие антитела и/или их функциональные фрагменты обладают достаточной стабильностью при хранении. Можно получить широкий ряд белков для терапевтических применений. После получения белковые фармацевтические средства, как правило, хранят до их применения. Из-за того, что белки, как правило, крупнее и более сложные, чем «традиционные» фармацевтические средства, составление и обработка белковых фармацевтических средств, которые являются приемлемыми для хранения, могут вызывать особые трудности. Для обзора разработки составления и обработки белковых фармацевтических средств см. Carpenter et al. (1997), Pharm. Res. 14: 969-975; Wang (2000), Int. J. Pharmaceutics 203: 1-60; и Tang and Pikal (2004), Pharm. Res. 21: 191-200. При разработке составлений и обработок белковой фармацевтической продукции можно учитывать некоторые факторы. Особенно важна стабильность белка на протяжении какой-либо или всех стадий изготовления, стадий перевозки и погрузки, которые могут включать в себя получение композиции, замораживание, лиофилизацию, сушку, хранение, перевозку, восстановление, циклы замораживания/оттаивания и хранение после восстановления конечным потребителем. Другие потенциальные вопросы включают в себя простоту и экономичность изготовления, обработки и распределения, композицию конечного продукта для введения пациенту и простоту применения конечным потребителем, в том числе растворимость лиофилизированного состава при восстановлении.

Стабильный состав, содержащий нейтрализующее антитело против GM-CSF или их функциональные фрагменты в соответствии с настоящим изобретением, можно рассматривать как водный раствор, при этом антитело или его функциональные фрагменты непосредственно растворяются и/или диспергируются в нем. Согласно варианту осуществления настоящего изобретения представлен жидкий состав, включающий в себя антитело или его функциональные фрагменты, который является стабильным и не подвергается образованию конъюгатов/агрегатов или функциональных фрагментов/продуктов разложения при хранении в течение длительного периода, и при этом состав является приемлемым для подкожного введения.

В частности, нейтрализующее антитело против GM-CSF или его функциональные фрагменты могут быть стабилизированы, если в раствор, подлежащий хранению, добавить модификатор тоничности. Примеры модификаторов тоничности включают в себя без ограничения сахара и сахарные спирты. Простые сахара называются моносахаридами и включают в себя глюкозу, фруктозу, галактозу, ксилозу, рибозу, маннозу, лактулозу, аллозу, альтрозу, гулозу, изозу, талозу, арабинозу и люксозу. Более предпочтительными для настоящего изобретения являются дисахариды, которые включают в себя, например, сахарозу, мальтозу, лактозу, изомальтозу, трегалозу и целлобиозу. Сахарные спирты включают в себя сорбит, маннит, глицерин, эритритол, мальтит, ксилит, полиглицитол. Согласно предпочтительному варианту осуществления сахаром является нередуцирующий сахар, такой как сахароза или трегалоза. Нередуцирующие сахара характеризуются отсутствием структуры открытой цепи, так что они не поддаются окислительно-восстановительным реакциям. Поэтому, один или несколько нередуцирующих Сахаров, таких как сахароза или трегалоза, или один или нескольких сахарных спиртов, таких как маннит или сорбит, могут быть добавлены в состав, содержащий соединение, нейтрализующее GM-CSF. Также в раствор могут быть добавлены комбинации нередуцирующих Сахаров и сахарных спиртов, таких как сахароза и маннит, сахароза и сорбит, трегалоза и маннит или трегалоза и сорбит.

Более предпочтительно добавляют сахарные спирты маннит и/или сорбит, например, в их D-форме, наиболее предпочтительно в раствор добавляют сорбит. Концентрация модификатора тоничности, например, сорбита, составляет от приблизительно 1% до приблизительно 15% (вес/объем), например, от приблизительно 2% до приблизительно 5% (вес/объем), например, от приблизительно 3% до приблизительно 7% (вес/объем), например, от приблизительно 4% до приблизительно 6% (вес/объем), и предпочтительно приблизительно 5% (вес/объем).

Другим особенно предпочтительным веществом для стабилизации нейтрализующего антитела против GM-CSF или его функциональных фрагментов при высокой

- 10 концентрация с учетом длительного хранения является буферная система с pH от приблизительно 4 до приблизительно 10, например, от приблизительно 4 до приблизительно 7, например, от приблизительно 4 до приблизительно 6 или от приблизительно 5 до приблизительно 7, например, от приблизительно 5,5 до приблизительно 6,5, предпочтительно с pH приблизительно 5,8. Буфер предпочтительно
- 15 может быть выбран из гистидинового буфера, ацетатного буфера и цитратного буфера. Упоминаемый в настоящем документе термин «аминокислота» означает L-аминокислоту или D-аминокислоту, при этом L-аминокислота является предпочтительной. Предпочтительно для буферной системы используют гистидин или его соль. Предпочтительно солью является хлорид, фосфат, ацетат или сульфат, более
- 20 предпочтительно солью является хлорид. pH гистидиновой буферной системы составляет от приблизительно 5 до приблизительно 7, предпочтительно от приблизительно 5,5 до приблизительно 6,5, более предпочтительные pH составляет приблизительно или точно 5,8. pH может быть отрегулирован с помощью применения традиционно используемых основ и кислот, предпочтительно NaOH. Концентрация буферной системы,
- 25 предпочтительно гистидиновой буферной системы, составляет от приблизительно 10 mM до приблизительно 50 mM, предпочтительно от приблизительно 20 mM до приблизительно 40 mM, более предпочтительно приблизительно 30 mM.

Согласно предпочтительному варианту осуществления комбинацию буферной системы, предпочтительно гистидинового буфера, и модификатора тоничности,

- 30 предпочтительно сахарного спирта, более предпочтительно маннита или еще более предпочтительно сорбита, используют для стабилизации нейтрализующего антитела против GM-CSF или его функциональных фрагментов в растворе, для предотвращения агрегации и для придания составу достаточной стабильности в течение длительного хранения и/или одного или нескольких циклов замораживания/оттаивания. Было
- 35 показано, что с точки зрения стабильности предпочтительно, чтобы в составе было приблизительно 6% (вес/объем) и выше сахарного спирта, предпочтительно сорбита. Однако верхний предел осмоляльности состава устанавливают на приблизительно 470 мосмоль/кг, при этом он все еще остается гиперосмотическим. Предпочтительная концентрация сахарного спирта, предпочтительно сорбита, поэтому, составляет от
- 40 приблизительно 3% до приблизительно 7% (вес/объем), более предпочтительно от приблизительно 4% до приблизительно 6% (вес/объем) и наиболее предпочтительно приблизительно 5% (вес/объем). Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения составы или композиции в соответствии с настоящим изобретением, содержащие нейтрализующее антитело против GM-CSF или его
- 45 функциональные фрагменты, не требуют дополнительных вспомогательных средств в дополнение к раскрытым выше (т.е. буфер и модификатор тоничности), таких как, например, поверхностно-активные вещества и аминокислоты, которые используют в традиционных составах для стабилизации белков в растворе. Кроме того, составы,

описанные в настоящем документе, являются предпочтительнее стандартных составов, поскольку они обладают пониженной иммуногенностью благодаря отсутствию дополнительных средств, обычно необходимых для стабилизации белков. Известно, что аминокислоты применимы для стабилизации белков при высокой концентрации,

5 благодаря, *inter alia*, содействию растворимости белков и/или подавлению агрегации белков. Хотя треонин (например, при 250 мМ) показывает незначительный стабилизирующий эффект, жидкий состав, содержащий нейтрализующее антитело против GM-CSF или его функциональные фрагменты, предпочтительно не содержит дополнительные аминокислоты.

10 Более того, предпочтительно, что состав в соответствии с настоящим изобретением не содержит или в основном не содержит хлорид натрия. Выражение «в основном не содержит» означает, что концентрация хлорида натрия равняется или очень близка к 0 (ноль) мМ, например, составляет менее приблизительно 50 мМ, предпочтительно менее приблизительно 20 мМ, более предпочтительно менее приблизительно 10 мМ, 15 еще более предпочтительно менее приблизительно 5 мМ и наиболее предпочтительно менее приблизительно 2 мМ или еще менее приблизительно 1 мМ.

20 В биофармацевтических продуктах добавление поверхностно-активных веществ может быть полезно для снижения разложения белка во время хранения. Полисорбаты 20 и 80 (Tween 20 и Tween 80) являются хорошо обоснованными вспомогательными 25 средствами для этой цели.

Согласно более предпочтительному варианту осуществления отношение полисорбата 20 к белку составляет от приблизительно 0,01:1 до приблизительно 3:1, предпочтительно от приблизительно 0,05:1 до приблизительно 2:1, более предпочтительно от приблизительно 0,1:1 до приблизительно 1,5:1, еще более предпочтительно от 25 приблизительно 0,1:1 до приблизительно 0,8:1 и наиболее предпочтительно от приблизительно 0,1:1 до приблизительно 0,2:1. Для концентрации белка 80 мг/мл концентрация полисорбата 20 составляет от приблизительно 0,001% (вес/объем) до приблизительно 0,2% (вес/объем), предпочтительно от приблизительно 0,005% (вес/объем) до приблизительно 0,15% (вес/объем), более предпочтительно от приблизительно 30 0,007% (вес/объем) до приблизительно 0,1% (вес/объем), еще более предпочтительно от приблизительно 0,007% (вес/объем) до приблизительно 0,06% (вес/объем) и наиболее предпочтительно приблизительно 0,01% (вес/объем). Для концентрации белка 150 мг/мл, концентрация полисорбата 20 составляет от приблизительно 0,001% (вес/объем) до приблизительно 0,4% (вес/объем), предпочтительно от приблизительно 0,006% (вес/объем) до приблизительно 0,25% (вес/объем), более предпочтительно от приблизительно 35 0,01% (вес/объем) до приблизительно 0,18% (вес/объем), еще более предпочтительно от приблизительно 0,01% (вес/объем) до приблизительно 0,1% (вес/объем) и наиболее предпочтительно приблизительно 0,02% (вес/объем).

Согласно другому более предпочтительному варианту осуществления отношение 40 полисорбата 80 к белку составляет от приблизительно 0,01:1 до приблизительно 3:1, предпочтительно от приблизительно 0,05:1 до приблизительно 2:1, более предпочтительно от приблизительно 0,1:1 до приблизительно 1,5:1, еще более предпочтительно от приблизительно 0,1:1 до приблизительно 0,6:1 и наиболее предпочтительно от приблизительно 0,3:1 до приблизительно 0,6:1. Для концентрации 45 белка 80 мг/мл концентрация полисорбата 80 составляет от приблизительно 0,001% (вес/объем) до приблизительно 0,2% (вес/объем), предпочтительно от приблизительно 0,004% (вес/объем) до приблизительно 0,14% (вес/объем), более предпочтительно от приблизительно 0,007% (вес/объем) до приблизительно 0,1% (вес/объем), еще более

предпочтительно от приблизительно 0,007% (вес/объем) до приблизительно 0,05% (вес/объем) и наиболее предпочтительно приблизительно 0,04% (вес/объем). Для концентрации белка 150 мг/мл концентрация полисорбата 80 составляет от приблизительно 0,001% (вес/объем) до приблизительно 0,4% (вес/объем),

5 предпочтительно от приблизительно 0,007% (вес/объем) до приблизительно 0,26% (вес/объем), более предпочтительно от приблизительно 0,01% (вес/объем) до приблизительно 0,2% (вес/объем), еще более предпочтительно от приблизительно 0,01% (вес/объем) до приблизительно 0,08% (вес/объем), наиболее предпочтительно приблизительно 0,04% (вес/объем).

10 Применяемая концентрация нейтрализующего антитела против GM-CSF или его функциональных фрагментов составляет по меньшей мере приблизительно 20 мг/мл, предпочтительно по меньшей мере приблизительно 50 мг/мл, более предпочтительно по меньшей мере приблизительно 100 мг/мл в жидким составе, подлежащем хранению, замораживанию/оттаиванию и/или в готовом к применению. В соответствии с настоящим

15 изобретением применяют концентрации от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл, предпочтительно от приблизительно 50 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл, более предпочтительно от приблизительно 100 мг/мл до приблизительно 180 мг/мл, еще более предпочтительно от приблизительно 130 мг/мл до приблизительно 170 мг/мл, еще более предпочтительно от приблизительно 135 мг/мл до приблизительно 165

20 мг/мл и наиболее предпочтительно от приблизительно 150 мг/мл. Другая предпочтительная применяемая концентрация нейтрализующего антитела против GM-CSF или его функциональных фрагментов составляет приблизительно 80 мг/мл.

25 Более того, согласно одному варианту осуществления состав нейтрализующего антитела против GM-CSF или его функциональных фрагментов в соответствии с настоящим изобретением содержит от приблизительно 135 мг/мл до приблизительно 165 мг/мл нейтрализующего антитела, приблизительно 5% (вес/объем) сорбита, приблизительно 30 mM L-гистидина и имеет pH приблизительно 5,8.

30 Более того, согласно одному варианту осуществления состав нейтрализующего антитела против GM-CSF или его функциональных фрагментов в соответствии с настоящим изобретением содержит от приблизительно 80 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл нейтрализующего антитела, приблизительно 5% (вес/объем) сорбита, приблизительно 30 mM L-гистидина и от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,08% (вес/объем) полисорбата 80 и имеет pH приблизительно 5,8.

35 Более того, согласно одному варианту осуществления состав нейтрализующего антитела против GM-CSF или его функциональных фрагментов в соответствии с настоящим изобретением содержит приблизительно 80 мг/мл нейтрализующего антитела, приблизительно 5% (вес/объем) сорбита, приблизительно 30 mM L-гистидина, приблизительно 0,04% (вес/объем) полисорбата 80 и имеет pH приблизительно 5,8.

40 Более того, согласно одному варианту осуществления состав нейтрализующего антитела против GM-CSF или его функциональных фрагментов в соответствии с настоящим изобретением содержит приблизительно 150 мг/мл нейтрализующего антитела, приблизительно 5% (вес/объем) сорбита, приблизительно 30 mM L-гистидина, приблизительно 0,04% (вес/объем) полисорбата 80 и имеет pH приблизительно 5,8.

45 Срок годности полученного жидкого состава имеет предпочтительное минимальное требование 24 месяца при 2-8°C, предпочтительно 36 месяцев при 2-8°C, более предпочтительно 48 месяцев при 2-8°C или по меньшей мере 28 суток при окружающей температуре (25°C±2°C).

Нейтрализующее антитело против GM-CSF или его функциональные фрагменты

обеспечивают в стабильном составе, например, в стабильном жидким составе, который дает возможность длительного хранения соединений, нейтрализующих GM-CSF. Этот состав является применимым, в частности, потому, что пациенту его удобнее использовать, поскольку нейтрализующее антитело против GM-CSF или его

5 функциональные фрагменты в этом составе являются высоко концентрированными с тем, чтобы уменьшить побочные эффекты, такие как боль, вследствие большого объема инъекции.

Соответственно, составы, содержащие нейтрализующее антитело против GM-CSF или его функциональные фрагменты в соответствии с настоящим изобретением,

10 включают в себя буферную систему, предпочтительно выбранную из гистидинового буфера, ацетатного буфера и цитратного буфера с предпочтительным pH от 5 до 7, и модификатор тоничности, предпочтительно выбранный из нередуцирующих сахаров, таких как сахароза или трегалоза, или сахарных спиртов, таких как маннит или сорбит, и оказываются достаточно стабильными в течение длительного хранения и/или циклов 15 замораживания/оттаивания. Состав в соответствии с настоящим изобретением обладает многочисленными преимуществами по сравнению со стандартными забуференными составами. Один аспект относится к составу, демонстрирующему минимальную агрегацию при длительном хранении без неблагоприятных эффектов, которые можно ожидать в составах с высоким содержанием белка. Другими преимуществами состава

20 в соответствии с настоящим изобретением являются минимальная функциональная фрагментация нейтрализующего антитела против GM-CSF или его функциональных фрагментов и отсутствие существенного ухудшения биоактивности нейтрализующего антитела против GM-CSF или его функциональных фрагментов при длительном хранении, а также низкая вязкость композиции. Наконец, согласно предпочтительному 25 варианту осуществления состав не содержит дополнительных вспомогательных средств, таких как поверхностно-активные вещества, дополнительные аминокислоты и/или хлорид натрия.

Следующий аспект настоящего изобретения относится к применению человеческого моноклонального антитела или его функционального фрагмента, описанных выше, 30 или полинуклеотидной молекулы, содержащей нуклеотидную последовательность, кодирующую аминокислотную последовательность, изложенную в какой-либо из SEQ ID NO: 1-48 и/или 52-56, или кодирующую аминокислотную последовательность, содержащую аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75% по меньшей мере 80% по меньшей мере 85% по меньшей 35 мере 90% по меньшей мере 95%, например, по меньшей мере 97% гомологией по отношению к любой из SEQ ID NO: 1-48 и/или 52-56, при этом термин «гомология» следует понимать, как объясняется выше, в изготовлении медицинского препарата для лечения ревматоидного артрита, SLE, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита, ювенильного идиопатического артрита или остеоарtrита с сопутствующей 40 болью, например, ревматоидного артрита (RA), в том числе RA, который недостаточно контролируется лечением с МТХ и/или ингибиторами TNF.

Следующий аспект настоящего изобретения относится к применению человеческого моноклонального антитела или его функционального фрагмента, описанных выше, или полинуклеотидной молекулы, содержащей нуклеотидную последовательность, 45 кодирующую аминокислотную последовательность, изложенную в какой-либо из SEQ ID NO: 1-48 и/или 52-56, или кодирующую аминокислотную последовательность, содержащую аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75% по меньшей мере 80% по меньшей мере 85% по меньшей

мере 90% по меньшей мере 95%, например, по меньшей мере 97% гомологией по отношению к любой из SEQ ID NO: 1-48 и/или 52-56, при этом термин «гомология» следует понимать, как объясняется выше, в изготовлении медицинского препарата, необязательно содержащего один или несколько анальгетиков, например, NSAID, ингибиторы COX-2, противовоспалительные средства, например, метотрексат и т.д., являются особенно предпочтительными. Более того, антитела, или их функциональные фрагменты, или их гомологи могут быть использованы в изготовлении медицинского препарата, дополнительно содержащего антагонисты рецептора GM-CSF (GM-CSF-рецептора), при этом антагонистами могут быть малые молекулы, малые блокирующие пептиды или антитела, нейтрализующие активность рецептора GM-CSF, например, путем предупреждения связывания природного лиганда (GM-CSF) или каких-либо молекул, которые индуцируют явления передачи сигнала в прямом направлении, например, передачу сигнала в прямом направлении в нейронах, экспрессирующих рецептор GM-CSF. Предупреждение передачи сигнала в прямом направлении может быть определено любым приемлемым способом измерения активации нейронов, например, способами фиксации потенциала с измерением потока ионов или другими известными в уровне техники способами. Кроме того, способы и композиции в соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы для лечения артрита, ассоциированного с различными синдромами, заболеваниями и состояниями, такими как артрит, ассоциированный с васкулитным синдромом, артрит ассоциированный с узелковым полиартериитом, артрит, ассоциированный с гиперчувствительным васкулитом, артрит, ассоциированный с гранулематозом Вегенера, артрит, ассоциированный с ревматической полимиалгией, а также артрит, ассоциированный с гигантоклеточным артериитом. Другие предпочтительные показания, для которых предполагается применение композиций и способов в настоящем документе, включают в себя артропатии с отложением кристаллов кальция (такие как псевдоподагру), неартикулярный ревматизм (такой как бурсит, теносиновит, эпикондилит, туннельный синдром запястья и травмы «переиспользования»), нейрогенную артропатию, гемартроз, пурпур Шенлейна-Геноха, гипертрофическую остеоартропатию и многоочаговый ретикулогистиоцитоз. Другие предпочтительные показания, для которых предполагается применение композиций и способов в настоящем документе, включают в себя артритические состояния, ассоциированные с саркоидозом, гемохроматоз, серповидноклеточное заболевание и другие гемоглобинопатии, гиперлипопротеинемию, гипогаммаглобулинемию, гиперпаратиреоз, акромегалию, семейную средиземноморскую лихорадку, болезнь Бехчета, волчанку (в том числе системную эритематозную волчанку), гемофилию, рецидивирующий полихондрит, люмбаго и боль, ассоциированную с межпозвоночной грыжей.

Настоящее раскрытие относится к композициям, дозированным формам и наборам с нейтрализующим антителом, специфично связывающим GM-CSF приматов, или его функциональным фрагментом для лечения боли, необязательно в комбинации с другим анальгетиком, при этом количество указанного анальгетика усиливает эффективность анальгетика в соответствии с настоящим изобретением, или при этом количества нейтрализующего антитела, специфично связывающего GM-CSF приматов, или его функционального фрагмента и количество другого анальгетика вместе являются эффективными для облегчения (например, улучшения, смягчения, снижения, ослабления, блокирования, подавления или предупреждения) одного или нескольких симптомов или признаков артритического состояния или хронической боли. Настоящее раскрытие, кроме того, относится к способам введения являющимся людьми субъектам таких

композиций, дозированных форм и наборов.

Способы предусматривают введение являющемуся человеком субъекту количества нейтрализующего антитела, специфично связывающего GM-CSF приматов, или его функционального фрагмента или комбинации указанного нейтрализующего антитела,

5 специфично связывающего GM-CSF приматов, или его функционального фрагмента и другого анальгетика, которые являются эффективными для усиления эффективности нейтрализующего антитела, специфично связывающего GM-CSF приматов, или его функционального фрагмента и/или для облегчения одного или нескольких симптомов или признаков артритического состояния или боли, ассоциированной с хроническим

10 состоянием, в том числе, например, как измерено приемлемыми индексом, шкалой или показателем. Ослабление одного или нескольких симптомов или признаков артритического состояния может быть измерено индексом остеоартрита WOMAC (университетов Западного Онтарио и МакМастера) или одной из его дополнительных

15 шкал (другими словами, дополнительными шкалами индекса остеоартрита WOMAC по боли, скованности или физической функции). Может быть использована любая приемлемая версия индекса остеоартрита WOMAC, в том числе, например, версия 3.0 или версия 3.1. Также может быть использована любая приемлемая шкала. Индекс остеоартрита WOMAC доступен в форматах шкалы Лайкерта и визуальной аналоговой шкалы, любой из которых может быть использован в способах в соответствии с

20 настоящим изобретением. Значения WOMAC можно рассматривать как суррогатные маркеры для диагностики, прогноза, обследования или лечения артритического состояния и/или хронической боли. Значения WOMAC представляют собой субъективный суррогатный маркер. В качестве альтернативы или дополнительно, ослабление одного или нескольких симптомов или признаков может быть измерено другими приемлемыми

25 индексом, шкалой или показателем, такими как австралийский/канадский индекс остеоартрита суставов кисти (AUSCAN) или общий индекс остеоартрита (OGI). Индекс AUSCAN 3.1 и инструкция по использованию на данный момент доступны на <http://www.womac.org/contact/index.cfm>, как индекс остеоартрита WOMAC 3.1 и инструкция по использованию. Другим приемлемым показателем ослабления является «Определение

30 улучшения при ревматоидном артите», описанное в Felson et al., *Arthritis & Rheumatism* 38: 727-735 (1995), включенном в настоящий документ посредством ссылки. Этот показатель 20 улучшений, который также может быть обозначен как ACR (Американская коллегия ревматологии), является совокупностью, определяемой как улучшение на 20% в числе болезненных и в числе опухших суставов, так и улучшение на 20% трех из

35 следующих пяти оценок: общая оценка пациента, общая оценка врача, оценка боли у пациента, оценка функции у пациента, а также С-реактивный белок (CRP). Другой приемлемый показатель описан в Paulus et al., *Arthritis & Rheumatism* 33: 477-484 (1990), который включен в настоящий документ посредством ссылки. Paulus et al. дают определение улучшения на основе ряда показателей, которые проводят различие между

40 лечением активным лекарственным средством второй линии и плацебо. Они включают в себя улучшение на 20% в утренней скованности, скорости оседания эритроцитов (ESR), балле болезненности суставов и балле опухания суставов, а также улучшение по меньшей мере на 2 балла по 5-балльной шкале (или от балла 2 до балла 1) для общих оценок пациента и врача тяжести текущего заболевания. Тяжесть текущего заболевания может

45 быть измерена рядом способов, в том числе общими оценками пациента и врача, оценками пациента или врача болезненности суставов, опухания суставов, скованности, боли или физической функции, содержаний цитокина, отношения подтипов В-клеток или Т-клеток, скорости оседания эритроцитов (ESR) или С-реактивного белка.

Приемлемые показатели ослабления одного или нескольких симптомов или признаков, подавления прогрессирования артритического состояния или хронического состояния или восстановления нарушения тканей или клеток, включают в себя измерение тяжести текущего заболевания. Также могут быть использованы другие индексы, определения, 5 показатели или шкалы для измерения ослабления одного или нескольких симптомов или признаков, подавления прогрессирования или восстановления нарушения тканей или клеток.

Примеры

Пример 1

10 Многоцентровое рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, в параллельных группах исследование подбора дозы 2 фазы с получающими различные дозы группами, разработанное для сравнения трех различных уровней дозы антитела, нейтрализующего GM-CSF (далее называемого «антитело против GM-CSF-1»), содержащего CDR1 легкой цепи, показанный в SEQ ID NO: 16, CDR2 легкой цепи, 15 показанный в SEQ ID NO: 17, CDR3 легкой цепи, согласно SEQ ID NO: 18, CDR1 тяжелой цепи, показанный в SEQ ID NO: 14, CDR2 тяжелой цепи, показанный в SEQ ID NO: 15, и CDR3 тяжелой цепи, показанный в SEQ ID NO: 2 (при этом антитело имеет вариабельные тяжелую цепь и легкую цепь, как показано в SEQ ID NO: 34 и 35), использовали с дозами 20 мг, 80 мг или 150 мг, вводимыми подкожно в недели 0, 2, 6, 20 10, 14, 18, 22 в комбинации со стабильной непрерывной дозой МТХ в сравнении с плацебо. Получение данного антитела раскрывается в WO 2006/111353.

25 Эффект антитела против GM-CSF-1 на активность заболевания, а также на признаки и симптомы оценивались путем обследования суставов (66 опухших и 68 болезненных суставов) экспертом слепого исследования. Реактанты острой фазы, например, DAS28-CRP, измеряли в сыворотке крови, а ESR измеряли в крови во время каждого визита. Эффект на функцию (HAQ-DI) и общую оценку пациента и врача активности заболевания оценивали с использованием визуальной аналоговой шкалы (VAS) во время каждого визита в центр.

30 Эффект на интенсивность боли при RA изучали с использованием электронной фиксации показателей боли по VAS за две недели до базового визита и с ежедневным мониторингом в течение периода лечения. Изменение качества боли оценивали с помощью опросников в недели 1, 12 и 24. SLANSS оценивали при базовом визите, в недели 2, 12 и 24. Боль по VAS оценивали во время каждого визита до недели 24. Также исследовали качество жизни и сообщенные пациентом результаты. Изменение в 35 структурном повреждении сустава (изменение mTSS от базового уровня) исследовали на неделе 24. Первичную конечную точку на неделе 12 (среднее изменение DAS28-CRP от базового уровня) отмечали через 2 недели после 4-го введения антитела против GM-CSF-1 или плацебо.

40 На основании улучшения в количестве болезненных и опухших суставов на неделе 12 осуществляли заблаговременный перевод пациентов с отсутствием клинического ответа на дополнительное лечение с недели 14.

45 Популяция субъектов состоит из субъектов с умеренным - тяжелым RA с длительностью заболевания ≥ 6 месяцев и недостаточно контролируемым либо с помощью МТХ отдельно, либо с помощью МТХ в комбинации с одним или несколькими другими DMARD, или с одним предварительным ингибитором TNF.

Общей сложностью 324 субъекта рандомизированно распределяли в одну из групп лечения на период лечения в отношении 1:1:1:1. Базовая рандомизация также охватывает лечение в период активного дополнительного лечения, при котором субъекты

продолжают принимать ту же дозу, за исключением субъектов, рандомизированных на плацебо, которым на неделе 24 рандомизировано назначали либо 80 мг, либо 150 мг, отношение доз которых, следовательно, составляет 1:1 (80, 150 мг).

Исследование состояло из следующих периодов:

- 5 • период скрининга (от недели -8/-2 до базового визита);
- период лечения (базовый визит 3 (день 1) - неделя 24);
- период активного дополнительного лечения (неделя 24 - неделя 72);
- период последующей оценки безопасности (неделя 72 - неделя 80/12 недель после последнего введения).

10 **Популяция исследования**

Пациентов с RA, заболевание которых не достаточно контролировалось с помощью МТХ и/или других DMARD, при монотерапии или в комбинации, или с помощью глюкокортикоидов (GC) дозой не более чем 10 мг/сутки, включали в исследование с приемом дополнительных биологических средств наряду с текущей терапией с МТХ/

15 DMARD/GC согласно существующим рекомендациям.

В исследовании антитело против GM-CSF-1 тестировали как лечение второй линии у пациентов, не принимавших биологические средства, и как лечение третьей линии у пациентов, лечение которых соединениями против TNF не привело к положительным результатам.

20 У пациентов в исследовании должен был быть RA, определенный по критериям ACR 1987 года, по меньшей мере в течение 6 месяцев до начала исследования. Пациенты, не принимавшие биологические средства, должны были лечиться с МТХ в течение трех месяцев, и, таким образом, их включали в исследование с лечением второй линии.

Пациенты должны были иметь активное заболевание, определяемое по числу опухших 25 и болезненных суставов ≥ 4 для каждого (согласно системе с учетом 28 суставов) и DAS28-CRP и DAS28-ESR, $>$ или равных 3,2, с 4 или более опухшими суставами, которые, как правило, выявляются у пациентов с RA с такой активностью заболевания. Более того, пациенты должны были принимать текущую стабильную терапию с МТХ.

30 Отбор популяции с такими характеристиками направлен на обеспечение того, что антитело против GM-CSF-1 тестируется в комбинации с якорным лекарственным средством МТХ в соответствующей популяции пациентов, включенных в исследование с лечением биологическим средством, имеющих активность заболевания, что дает высокую вероятность уменьшения признаков и симптомов RA.

Схема исследования и объем выборки

35 Данная схема предполагает более чем 90% эффективность выявления релевантного отличия от плацебо в первичной конечной точке (среднее изменение DAS28-CRP от базового показателя на неделе 12).

Сопутствующие медицинские препараты и контроли

40 Выбор контролей также осуществляли согласно рекомендациям CPMP/EMA (декабрь 2003 года, 4). В разделе 5.1 рекомендаций рекомендуется применение контролей с плацебо с ограниченной продолжительностью 3-6 месяцев. Применение МТХ в виде монотерапии в группе с плацебо является необходимым для оценки преимущества какого-либо уровня дозы антитела против GM-CSF-1 с МТХ по сравнению с МТХ отдельно, а также дает представление о величине ответа, если он выявляется.

45 Хроническое применение нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (NSAID) с защитой желудка, низкие дозы кортикоидов и гидроксихлорохина, все в стабильных дозах, позволяют обеспечить при исследовании соответствующую медицинскую помощь.

Конечные точки эффективности

Постоянную конечную точку DAS28 (DAS28-CRP) выбирали как первичную конечную точку, поскольку считается более чувствительной конечной точкой для признаков и симптомов по сравнению с более традиционными частотами дихотомического ответа ACR 20 и является абсолютным параметром, используемым в ежедневной клинической практике для отслеживания активности заболевания, а также, как было подтверждено, является приемлемым параметром для оценки активности заболевания в клинических испытаниях по RA согласно совместным рекомендациям EULAR/ACR (Fransen and Van Riel 244; Aletaha et al. 1371-77).

Для дополнительной оценки эффективности антитела против GM-CSF-1 в комбинации с МТХ по снижению признаков и симптомов RA доли субъектов, достигающих ACR 20/50/70 и хорошего и умеренного ответа по EULAR, оценивали в момент первичной конечной точки или через 24 недели. Доли пациентов с RA, достигающих ремиссии, как определяли с помощью DAS28-CRP, SDAI, CDAI и новых критерии ремиссии по ACR/EULAR, оценивали как вторичные конечные точки на неделях 12 и 24.

Модифицирующие заболевание противоревматические лекарственные средства (DMARD) для лечения RA должны продемонстрировать способность предупреждать или замедлять прогрессирование структурного повреждения сустава. Поэтому, исследовали эффект антитела против GM-CSF-1 на ингибирование структурного повреждения сустава через 24 недели лечения в данном исследовании подбора дозы, а также в период дополнительного лечения до недели 72. Рентгенограммы оценивали в условиях слепого исследования.

Продолжительность исследования

Для большинства биологических средств при RA требуется до 24 недель для обеспечения контроля глубокого воспаления, измеряемого как ремиссия DAS28 или высокий уровень ответа ACR, такой как ACR 50/70. Поэтому, в данном исследовании период двойного слепого лечения составляет 24 недели.

Период активного дополнительного лечения (недели 24-72)

Отвечающих на лечение пациентов на неделе 24 включали в исследование с условиями текущего двойного слепого лечения дозой антитела против GM-CSF-1 до недели 70 при условии, что при оценке безопасности уровня дозы с помощью DMC не выявляли какой-либо проблемы в отношении риска к пользе, что предотвращало период дополнительного лечения. Субъектов, произвольно распределенных при базовом визите в группу с плацебо и являющихся отвечающими на лечение пациентами, на неделе 24 включали в исследование с периодом активного дополнительного лечения с рандомизацией на один из самых высоких уровней дозы антитела против GM-CSF-1 (80 мг, 150 мг), подкожно вводимой каждые 4 недели по меньшей мере в течение 12 недель. Обоснованием такой обработки отвечающих на плацебо пациентов через 24 недели является то, что достижение низкой активности заболевания или улучшение DAS28-CRP до >1,2 от базового уровня не является главной достижимой целью при RA, и этими субъектами может быть достигнут еще лучший клинический ответ. С учетом достижения ими улучшенного клинического ответа (с изменением DAS28-CRP > 1,2) через 12 недели в период активного дополнительного лечения они включались в продолжение исследования в течение всего периода активного дополнительного лечения до недели 70 с данной дозой.

1.1 Период скрининга

Проводили скрининг субъектов на скрининговом визите от недели -8 до недели -3 перед введением IMP для обеспечения точной оценки включения субъектов в

исследование и для выведения ингибитора TNF и/или DMARD за исключением МТХ (а также гидроксихлорохина и хлорохина). За три недели до базового визита субъект возвращался в центр для визита, где устанавливали возможность включения в исследование и обучали субъектов осуществлять ежедневную электронную фиксацию боли по VAS, утомляемости по VAS и утренней скованности от трех недель до базового визита и до недели 24.

Субъекты возвращались в клинику в день 1, подвергались базовым оцениваниям и подтверждению возможности включения в исследование и, если возможность подтверждалась, произвольно распределялись в одну из групп лечения на период 10 лечения, а также период активного дополнительного лечения.

1.2 Период лечения

Субъекты с возможностью включения в исследование возвращались в клинику в день 1, где снова рассматривали критерии включения в исследование, фиксировали показатели жизненно важных функций, выполняли тестирование функций легких, 15 оценивали клиническую эффективность, отбирали образцы крови и делали субъекту одну подкожную инъекцию антитела против GM-CSF-1 или плацебо.

Перед уходом из центра субъекта обследовали и отбирали образец крови для фармакокинетического анализа.

В период лечения (недели 1-24) субъекты возвращались в исследовательский центр 20 для получения дозировки в недели 2 (w2), 6, 10, 14, 18, 22. Перед дозировкой проводили оценивание жизненно важных функций, тестировали функции легких и обследовали место инъекции. Обученный эксперт слепого исследования проводил оценивание клинической эффективности (SJC и TJC) во время каждого визита перед введением антитела против GM-CSF-1. Кроме того, отбирали образец крови для 25 фармакокинетического и биомаркерного анализа перед введением антитела против GM-CSF-1.

У субъектов оценивали активность заболевания и безопасность (в том числе проводили лабораторную оценку) через две недели после первого введения антитела против GM-CSF-1, а затем каждый месяц. За период лечения планировалось девять 30 визитов в центр (от визита 3 до визита 11).

Получали рентгенограммы кистей (прямая задняя проекция) и стоп (переднезадняя проекция) и оцифровывали для чтения в слепом режиме при базовом визите и на неделе 24, а для тех субъектов, которые принимали участие в периоде активного дополнительного лечения, на неделе 72 или на последнем визите исследования. 35 Оценивание осуществлялось экспертами централизованно без информирования о назначении лечения и в слепом режиме, при этом изображения были получены, с использованием модифицированного ван дер Хейде метода Шарпа (mTSS).

1.3 Период активного дополнительного лечения (недели 24-72)

Субъектов, которые на неделе 24 достигали низкой активности заболевания (DAS28-40 CRP < 3,2) или демонстрировали снижение DAS28-CRP $\geq 1,2$ от базового визита до недели 24, включали в исследование.

Субъектам продолжали давать ту же дозу, что и в период лечения, и лечение продолжали в слепом режиме. Однако пациенты, принимающие лечение с плацебо в период лечения и которые отвечали этим критериям ответа, прекращали получать 45 плацебо, и получали либо 80 мг, либо 150 мг антитела против GM-CSF-1, 1:1, в период активного дополнительного лечения и включались в исследование с продолжением периода активного дополнительного лечения на неделе 72, если они достигали низкой активности заболевания, DAS28-CRP < 3,2 или демонстрировали снижение DAS28-CRP

≥ 1,2 после начальных 12 недель в период активного дополнительного лечения, если они не покидали исследование.

В период активного дополнительного лечения регулярно оценивали активность заболевания и безопасность (в том числе проводили лабораторную оценку) первые 3

5 месяца, а затем каждые 3 месяца до недели 72.

1.4 Период последующей оценки безопасности (через 12 недель после завершения исследования/досрочного прекращения)

Два контакта с центром, где первым может быть телефонный звонок, предусматриваются для последующих возможных нежелательных явлений и

10 иммуногенности в конце исследования. В этот период исследователь может по своему усмотрению начать лечение субъекта согласно существующей медицинской практике.

Для субъектов, которые вступают в период активного дополнительного лечения, исследование имеет общую продолжительность до 88 недель.

15 Данные о воздействии антитела против GM-CSF-1 (РК) собирали в течение периода лечения при всех визитах с получением дозировки. Более того, РК данные собирали в течение периода активного дополнительного лечения согласно графику процедур исследования.

Пример 2

20 Выполняли 24-недельное рандомизированное, открытое, с параллельными группами, контролируемое активным препаратом сравнения, поисковое, подтверждающее механизм действия визуализирующее исследование с изучением эффективности 150 мг нейтрализующего антитела против GM-CSF приматов, описанного в примере 1, вводимого подкожно, по сравнению с антителом против TNF адалимумабом у пациентов с умеренным - тяжелым ранним RA, диагностированным в течение 6 месяцев и

25 недостаточно контролируемым с помощью МТХ отдельно.

В общей сложности 36 субъектов были включены в исследование и оставались в исследовании в течение максимум 44 недель. Исследование состояло из следующих периодов:

- 30 • период скрининга (от недели -4/-2 до базового визита);
- период лечения (базовый визит (день 1) - неделя 24);
- период без лечения (от недели 25 до недели 40);
- конечный визит исследования (неделя 40).

Субъектов рандомизировано разделяли в отношении 2:1 на следующие открытые группы лечения:

35 1) нейтрализующее антитело против GM-CSF приматов 300 мг подкожно (SC) в виде насыщающей дозы, которую вводили на неделе 0, а затем 150 мг SC вводили на неделях 2, 6, 10, 14, 18 и 22 в качестве дополнения к недельному постоянному введению МТХ и фолиевой кислоты: 24 субъекта;

40 2) контроль активным препаратом сравнения - адалимумабом 40 мг, SC вводимым на неделях 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 и 22 в качестве дополнения к недельному постоянному введению МТХ и фолиевой кислоты: 12 субъектов.

Первичная цель(и)

Исследовали эффект на визуализирующие маркеры структурного повреждения, измеряемый как изменение по сравнению с базовым визитом синовита, прогрессирования 45 эрозии и отека костного мозга (остита) в пястно-фаланговых (MCP) суставах и запястье на неделе 24 с помощью МРТ (магниторезонансной визуализации) с использованием балла RAMRIS OMERACT.

Вторичная цель(и)

Исследовали эффект на визуализирующие маркеры структурного повреждения, измеряемый как изменение по сравнению с базовым визитом параметров MRI с динамическим контрастным усилением (DCE-MRI) на неделе 24 в MCP суставах и запястье. Исследовали другие результаты эффективности антитела против GM-CSF при RA, такие как балл по шкале активности заболевания 28 на основании С-реактивного белка (DAS28-CRP) и критерии Американской коллегии ревматологии (ACR) 20, 50 и 70. Исследовали скорость проявления эффективности, измеряемую как эффект на синовит, отек костного мозга, эрозию (RAMRIS) и синовиальную перфузию с использованием статической и DCE-MRI на неделях 6 и 12. Оценивали безопасность и переносимость совместного введения антитела против GM-CSF и МТХ.

Конечные точки

Первичные конечные точки

Изменение по сравнению с базовым визитом синовита, эрозии и отека костного мозга (остита) по MRI в MCP и запястье с использованием RAMRIS OMERACT на неделе 24.

Вторичные конечные точки

Оценивали изменения в следующих показателях.

• Сосудистая перфузия синовиальной оболочки, измеренная как изменение по сравнению с базовым визитом в параметрах MRI с динамическим контрастным усилением (DCE-MRI) на неделе 24. Оценивали способность индуцирования синовиальной ремиссии (отсутствие синовиального воспаления) на неделях 6 и 12 с использованием параметров статической (шкала синовита RAMRIS OMERACT) и DCE-MRI.

- Доля субъектов, достигающих ремиссии по DAS28-CRP (<2,6) к неделе 24.
- Доля субъектов, достигающих ремиссии по DAS28-CRP (<3,2) низкой активности заболевания к неделе 24.

• Клиническая активность заболевания, измеряемая как снижение в DAS28-CRP по сравнению с базовым визитом на каждом визите после базового.

• Доля клинической ремиссии, определяемой как SDAI < 3,3 на неделе 24 по сравнению с базовым визитом.

• Доля низкой активности заболевания, определяемой как SDAI < 11 на неделе 24 по сравнению с базовым визитом.

- Эффект на признаки и симптомы, измеряемый как доля субъектов, достигающих ACR 20, 50 и 70, на каждом визите после базового, в том числе на визитах до недели 40.

Субъекты исследования

Взрослые мужчины и женщины старше 18 лет с умеренным - тяжелым ранним RA.

Субъекты имели

• число опухших суставов (SJC) ≥ 4 и число болезненных суставов (TJC) ≥ 4 (согласно системе учета 28 суставов) при скрининговом и базовом визите; и

• С-реактивный белок (CRP) $\geq 4,3$ мг/л при скрининговом визите и ESR ≥ 28 мм/час; и

• визуализированное (ультразвуковой энергетической доплерографией)

доказательство умеренного - тяжелого воспаления по меньшей мере одного MCP сустава доминантной руки или одного сустава доминантного запястья при скрининговом и базовом визите;

• неделю приема МТХ по меньшей мере в течение 3 месяцев до скринингового визита; и

• неделю приема МТХ $\geq 15-25$ мг/неделя со стабильной дозой тем же путем введения

и составом по меньшей мере в течение 8 недель до базового визита; или

- прием по меньшей мере в течение 8 недель стабильной дозы МТХ $\geq 7,5$ мг/неделя, если доза МТХ была снижена по причине документально подтвержденной непереносимости МТХ;

5 • желание продолжить или начать лечение пероральной фолиевой кислотой (по меньшей мере 5 мг/неделя) или эквивалентом и лечиться в течение всего исследования (обязательный для лечения с МТХ совместный лекарственный препарат).

Лекарственный препарат и материалы исследования

Участвующему в исследовании пациенту вводили 1 мл антитела против GM-CSF 150 мг/мл в виде раствора для подкожной инъекции.

Лекарственный препарат сравнения

Вводили адалимумаб в количестве 40 мг через неделю одной дозой путем подкожной инъекции. Продолжали введение метотрексата при лечении адалимумабом.

Сопутствующий лекарственный препарат

15 Продолжали сопутствующее лечение с еженедельным МТХ (15-25 мг) при стабильных дозах с соответствующей пероральной добавкой фолиевой/(по меньшей мере 5 мг/неделя) фолиновой кислоты или эквивалента в течение всего исследования (обязательный для лечения с МТХ совместный лекарственный препарат).

20 Все лекарственные препараты исследования вводили во время визита участвующих в исследовании субъектов в клинику для получения дозировки лекарственного средства исследования на неделях 0, 2, 6, 10, 14, 18 и 22, если было назначено антитело против GM-CSF. Субъекты, которым назначали прием адалимумаба, посещали клинику для получения дозировки лекарственного средства исследования на неделях 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 и 22.

25 Таблица 1. Вводимые дозы

Группа лечения	Доза	Описание лечения
Раствор антитела против GM-CSF для инъекции	150 мг/мл	Подкожная инъекция, 1 мл
Адалимумаб на заполненный шприц	40 мг	Подкожная инъекция

Измерения эффективности MRI

Выполняли MRI доминирующей руки и запястья при базовом визите и на неделях 6, 35 12 и 24. Получали несколько изображений MRJ до инъекции контрастного вещества с использованием гадолиния и после нее.

Ультразвуковая (US) энергетическая доплерография

Выполняли US доплерографию доминирующей руки или доминирующего запястья при скрининговом и базовом визите для подтверждения свидетельства умеренного - тяжелого воспаления для включения в исследование.

40 DAS28-CRP/ESR

Балл DAS28-CRP вычисляли при скрининговом и базовом визите, а также при визитах на неделях 2, 6, 10, 12, 18, 24, 32 и 40.

45 Шкала активности заболевания 28 (DAS28) сочетает информацию, касающуюся числа опухших и болезненных суставов в дополнение к оцениванию общего состояния здоровья, а также ответа острой фазы. DAS28 является модификацией оригинальной шкалы DAS и основывается на числе опухших и болезненных суставов из 28, а также используется для объективной оценки ответа субъекта на лечение. В DAS28-CRP

используются баллы суставов из следующих 28 суставов: локтевых, плечевых, локоть, запястья, метакарпальных-фаланговых I-V, проксимальных межфаланговых I-V и коленных. ИТ вычисляли с использованием следующей формулы: $DAS28 (CRP) = 0,56*\sqrt{(TJC28)} + 0,28*\sqrt{(SJC28)} + 0,014*GH + 0,36*\ln(CRP+1) + 0,96$; где TJC - число болезненных суставов, SJC = число опухших суставов, (GH = оценка субъектом активности заболевания с использованием 100-мм визуальной аналоговой шкалы (VAS), при этом 0 = лучшая оценка, 100 = худшая оценка), и CRP = С-реактивный белок (в мг/л).

5 DAS28-ESR очень похожа на DAS28-CRP, но в ее нижеприведенной формуле используется ESR (скорость оседания эритроцитов) вместо CRP. DAS28 (ESR) измеряли в центре при рандомизации для проверки соответствия критериям. $DAS28 (ESR) = 0,56*\sqrt{(TJC28)} + 0,28*\sqrt{(SJC28)} + 0,014*GH + 0,70*\ln(ESR) + 0,70$ ESR в мм/час.

10 Оценивание критериев Американской коллегии ревматологии (ACR)

Оценивание критериев ACR выполняли при скрининговом и базовом визите и при визитах на неделях 2, 6, 10, 12, 18, 24, 32 и 40.

15 Частоту ответов ACR 20/50/70 включали как вторичные конечные точки эффективности при каждом визите после базового, в том числе при визитах до недели 40. Отвечающих на лечение пациентов определяли как таких субъектов, улучшение у которых от базового визита до недели 40 отвечало следующим критериям:

≥20/50/70% снижение в TJC (66/68);

20 ≥20/50/70% снижение в SJC (66/68);

≥20/50/70% снижение в трех из следующих дополнительных измерений.

Общая оценка пациента и общая оценка врача по VAS и HAQ-DI

25 Общая оценка пациента/врача активности заболевания учитывает состояние заболевания за предыдущие 7 суток на день визита. Активность заболевания оценивали и субъект, и врач с использованием 100-мм VAS (с конечными точками 0 = полное отсутствие активности, и 100 = чрезвычайная активность). Субъект и врач отмечали эти точки на шкале с использованием электронного устройства центра.

30 Оценивание пациентом боли фокусировалось на боли (боли по VAS), испытываемой в течение предыдущих 7 суток, как регистрировалось в ходе визитов в центр исследования. Документально фиксировали максимальную интенсивность боли, как часть HAQ-DI, отмечая соответствующее значение на VAS, размещенной в электронном устройстве центра (100-мм линия с конечными точками 0 = полное отсутствие боли, и 100 = очень тяжелая боль).

Опросник оценки состояния здоровья - индекс нетрудоспособности (HAQ-DI) является

35 основой для самооценки субъектом состояния своего здоровья. HAQ-DI состоит из восьми блоков вопросов, охватывающих сложности, возникающие за предыдущие 7 суток при выполнении простых ежедневных действий, таких как личная гигиена (мытье и одевание или раздевание), подвижность в доме и на улице (ходьба, подъем по ступеням, поход за покупками, ношение предметов), а также прием пищи или напитков и манипуляция с приборами, используемыми в повседневной жизни.

40 Более того, учитывали применение вспомогательных механизмов и необходимость в помощниках. Исследователь проверял достоверность и полноту записей, не влиял на субъектов в их оцениваниях.

Общую оценку пациента и общую оценку врача по VAS и HAQ-DI осуществляли при

45 скрининговом и базовом визите и при визитах на неделях 2, 6, 10, 12, 18, 24, 32 и 40.

Участники исследования заполняли опросник состояния здоровья EuroQoL (EQ-5D) при базовом визите и на неделях 6, 12 и 24.

Оценивания безопасности

Оценивания безопасности выполняли в ходе исследования с помощью мониторинга неблагоприятных явлений (АЕ), физических обследований, показателей жизненно важных функций, результатов лабораторных исследований (гематологических, биохимии сыворотки крови и анализа мочи), тестирований функции легких и электрокардиограмм (ECG). Кроме того, проводили тщательный и обширный мониторинг легочных симптомов и признаков (в том числе пульсоксиметрию и анкетирование по одышке во время каждого визита, а также рентгенограмму груди и тестирование функции легких в выбранные моменты времени) для выявления каких-либо признаков потенциального РАР на ранней стадии.

10 ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> ТАКЕДА ГМБХ

<120> АНТИТЕЛА, НЕЙТРАЛИЗУЮЩИЕ GM-CSF, ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА ИЛИ В КАЧЕСТВЕ АНАЛЬГЕТИКОВ

<130> 1740

15 <160> 56

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 10

<212> PRT

20 <213> artificial sequence

<220>

<223> CDR-H3 7A-701

<400> 1

Ser Gly Leu Ile Ala Asn His Met Thr Pro

25 1 5 10

<210> 2

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial sequence

30 <220>

<223> CDR-H3 7B1-502

<400> 2

Thr Thr Leu Ile Ser Val Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

35 <210> 3

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220>

40 <223> CDR-H3 L38-A1

<400> 3

Ser Gly Leu Ile Phe Asp Tyr Trp Leu Asp

1 5 10

<210> 4

45 <211> 10

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220>

<223> CDR-H3 L38-A12
<400> 4
Ser Gly Leu Ile Ile Asp Ala Leu Ser Pro
1 5 10
5 <210> 5
<211> 10
<212> PRT
<213> artificial sequence
<220>
10 <223> CDR-H3 L38-G7
<400> 5
Thr Ser Leu Met Ser Ile Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 6
15 <211> 10
<212> PRT
<213> artificial sequence
<220>
<223> CDR-H3 L39-D11
20 <400> 6
Ser Gly Leu Leu Phe Leu Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 7
<211> 10
25 <212> PRT
<213> artificial sequence
<220>
<223> CDR-H3 E1-37-E7
<400> 7
30 Ser Gly Leu Ile Asn Leu Gly Met His Pro
1 5 10
<210> 8
<211> 10
<212> PRT
35 <213> artificial sequence
<220>
<223> CDR-H3 M1_3-82
<400> 8
Ser Gly Leu Ile Phe Asp Ala Leu Arg Asp
40 1 5 10
<210> 9
<211> 10
<212> PRT
<213> artificial sequence
45 <220>
<223> CDR-H3 Ln4p-23
<400> 9
Ser Gly Leu Ile Phe Asp Lys Leu Thr Ser

1 5 10
 <210> 10
 <211> 10
 <212> PRT
⁵ <213> artificial sequence
 <220>
 <223> CDR-H3 Ln4p-28
 <400> 10
 Ser Gly Leu Ile Asn Leu His Phe Asp Thr
¹⁰ 1 5 10
 <210> 11
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
¹⁵ <220>
 <223> CDR-H3 Ln4p-50
 <400> 11
 Ser Thr His Phe Ser Ala Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10
²⁰ <210> 12
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220>
²⁵ <223> CDR-H3 Ln4p-65
 <400> 12
 Ser Gly Leu Ile Met Asp Lys Leu Asp Asn
 1 5 10
 <210> 13
³⁰ <211> 10
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220>
 <223> CDR-H3 Ln4p-90
³⁵ <400> 13
 Ser Gly Leu Ile Ile Asp Asn Leu Asn Pro
 1 5 10
 <210> 14
 <211> 5
⁴⁰ <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220>
 <223> CDR-H1 7B1-502
 <400> 14
⁴⁵ Asp Tyr Leu Leu His
 1 5
 <210> 15
 <211> 17

<212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220>
 <223> CDR-H2 7B1-502
 5 <400> 15
 Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 16
 10 <211> 11
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220>
 <223> CDR-L1 5-306
 15 <400> 16
 Arg Ala Ser Gln Asn Ile Arg Asn Ile Leu Asn
 1 5 10
 <210> 17
 <211> 7
 20 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220>
 <223> CDR-L2 5-306
 <400> 17
 25 Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser
 1 5
 <210> 18
 <211> 9
 <212> PRT
 30 <213> artificial sequence
 <220>
 <223> CDR-L3 5-306
 <400> 18
 Gln Gln Ser Tyr Ser Met Pro Arg Thr
 35 1 5
 <210> 19
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 40 <220>
 <223> VL 5-306* L-version
 <400> 19
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 45 Asp Arg Val Thr Ile Ala Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Arg Asn Ile
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Ala Pro Gln Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 5 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Met Pro Arg
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 20
 10 <211> 119
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220>
 <223> VH with CDR-H3 = 7A-701
 15 <400> 20
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 20 Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 25 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Ser Gly Leu Ile Ala Asn His Met Thr Pro Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 30 Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 21
 <211> 119
 <212> PRT
 35 <213> artificial sequence
 <220>
 <223> VH with CDR-H3 = 7B1-502*
 <400> 21
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 40 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 45 Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Thr Thr Leu Ile Ser Val Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 5 Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 22
 <211> 119
 <212> PRT
 10 <213> artificial sequence
 <220>
 <223> VH with CDR-H3 = 3077*
 <400> 22
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 15 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 20 Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 25 85 90 95
 Thr Arg Ser Gly Leu Ile Ala Val Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115
 30 <210> 23
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220>
 35 <223> VH with CDR-H3 = L38-A1
 <400> 23
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
 40 20 25 30
 Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 45 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Phe Asp Tyr Trp Leu Asp Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115
 5 <210> 24
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220>
 10 <223> VH with CDR-H3 = L38-A12
 <400> 24
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
 15 20 25 30
 Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 20 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Gly Leu Ile Asp Ala Leu Ser Pro Trp Gly Gln Gly
 25 100 105 110
 Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 25
 <211> 119
 30 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220>
 <223> VH with CDR-H3 = L38-G7
 <400> 25
 35 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 40 35 40 45
 Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 45 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Thr Ser Leu Met Ser Ile Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 26
 <211> 119
⁵ <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220>
 <223> VH with CDR-H3 = L39-D11
 <400> 26

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

²⁰ Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Ser Gly Leu Leu Phe Leu Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Met Val Thr Val Ser Ser

²⁵ 115
 <210> 27
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
³⁰ <220>
 <223> VH with CDR-H3 = E1-37-E7
 <400> 27
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

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

⁴⁵ Ala Arg Ser Gly Leu Ile Asn Leu Gly Met His Pro Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 28
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 5 <220>
 <223> VH with CDR-H3 = M1_3-82
 <400> 28
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 10 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 15 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 20 Ala Arg Ser Gly Leu Ile Phe Asp Ala Leu Arg Asp Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 29
 25 <211> 119
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220>
 <223> VH with CDR-H3 = Ln4p-23
 30 <400> 29
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 35 Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 40 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Gly Leu Ile Phe Asp Lys Leu Thr Ser Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 45 Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 30
 <211> 119

<212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220>
 <223> VH with CDR-H3 = Ln4p-28
 5 <400> 30
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 10 Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 15 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Gly Leu Ile Asn Leu His Phe Asp Thr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 20 Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 31
 <211> 119
 <212> PRT
 25 <213> artificial sequence
 <220>
 <223> VH with CDR-H3 = Ln4p-50
 <400> 31
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 30 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 35 Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 40 85 90 95
 Thr Arg Ser Thr His Phe Ser Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115
 45 <210> 32
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> artificial sequence

<220>
 <223> VH with CDR-H3 = Ln4p-65
 <400> 32
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 5 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 10 Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 15 85 90 95
 Ala Arg Ser Gly Leu Ile Met Asp Lys Leu Asp Asn Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115
 20 <210> 33
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220>
 25 <223> VH with CDR-H3 = Ln4p-90
 <400> 33
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
 30 20 25 30
 Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 35 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Gly Leu Ile Asp Asn Leu Asn Pro Trp Gly Gln Gly
 40 100 105 110
 Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 34
 <211> 214
 45 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220>
 <223> Light Chain 5-306* L-version

<400> 34
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Ala Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Arg Asn Ile
 5 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Ala Pro Gln Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 10 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Met Pro Arg
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 15 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 20 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 25 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 30 <210> 35
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220>
 35 <223> Heavy Chain with CDR-H3 = 7B1-502*
 <400> 35
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
 40 20 25 30
 Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 45 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Thr Arg Thr Thr Leu Ile Ser Val Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 5 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 10 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 15 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 20 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 25 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 35 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 40 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 45 Lys
 <210> 36
 <211> 449
 <212> PRT

<213> artificial sequence
 <220>
 <223> Heavy Chain with CDR-H3 =7A-701*
 <400> 36
 5 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 10 35 40 45
 Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 15 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Ser Gly Leu Ile Ala Asn His Met Thr Pro Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 20 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 25 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 30 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Pro
 225 230 235 240
 35 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 40 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 45 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 5 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 10 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 Lys
 <210> 37
 15 <211> 449
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220>
 <223> Heavy Chain with CDR-H3 = L38-A1*
 20 <400> 37
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 25 Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 30 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Gly Leu Ile Phe Asp Tyr Trp Leu Asp Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 35 Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 40 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 45 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 5 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 10 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 15 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 20 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 25 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 Lys
 30 <210> 38
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220>
 35 <223> Heavy Chain with CDR-H3 = L38-A12*
 <400> 38
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
 40 20 25 30
 Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 45 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Ile Asp Ala Leu Ser Pro Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

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

⁵ Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

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

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
¹⁰ 165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

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

¹⁵ Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
²⁰ 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

²⁵ Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

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

³⁰ Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

³⁵ Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

⁴⁰ Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

⁴⁵ Lys
 <210> 39
 <211> 449
 <212> PRT

<213> artificial sequence
 <220>
 <223> Heavy Chain with CDR-H3 = L38-G7*
 <400> 39
 5 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 10 35 40 45
 Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 15 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Thr Ser Leu Met Ser Ile Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 20 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 25 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 30 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Pro
 225 230 235 240
 35 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 40 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 45 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 5 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 10 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 Lys
 <210> 40
 15 <211> 449
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220>
 <223> Heavy Chain with CDR-H3 = L39-D11*
 20 <400> 40
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 25 Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 30 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Ser Gly Leu Leu Phe Leu Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 35 Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 40 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 45 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 5 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 10 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 15 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 20 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 25 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 Lys
 30 <210> 41
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220>
 35 <223> Heavy Chain with CDR-H3 = E1-37-E7*
 <400> 41
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
 40 20 25 30
 Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 45 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Asn Leu Gly Met His Pro Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

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

⁵ Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

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

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
¹⁰ 165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

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

¹⁵ Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
²⁰ 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

²⁵ Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

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

³⁰ Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

³⁵ Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

⁴⁰ Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

⁴⁵ Lys
 <210> 42
 <211> 449
 <212> PRT

<213> artificial sequence
 <220>
 <223> Heavy Chain with CDR-H3 = M1_3-82*
 <400> 42
 5 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 10 35 40 45
 Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 15 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Gly Leu Ile Phe Asp Ala Leu Arg Asp Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 20 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 25 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 30 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Pro
 225 230 235 240
 35 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 40 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 45 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 5 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 10 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 Lys
 <210> 43
 15 <211> 449
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220>
 <223> Heavy Chain with CDR-H3 = Ln4p-23*
 20 <400> 43
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 25 Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 30 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Gly Leu Ile Phe Asp Lys Leu Thr Ser Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 35 Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 40 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 45 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 5 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 10 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 15 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 20 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 25 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 Lys
 30 <210> 44
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220>
 35 <223> Heavy Chain with CDR-H3 = Ln4p-28*
 <400> 44
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
 40 20 25 30
 Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 45 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Asn Leu His Phe Asp Thr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

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

⁵ Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

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

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
¹⁰ 165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

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

¹⁵ Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
²⁰ 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

²⁵ Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

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

³⁰ Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

³⁵ Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

⁴⁰ Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

⁴⁵ Lys
 <210> 45
 <211> 449
 <212> PRT

<213> artificial sequence
 <220>
 <223> Heavy Chain with CDR-H3 = Ln4p-50*
 <400> 45
 5 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 10 35 40 45
 Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 15 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Ser Thr His Phe Ser Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 20 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 25 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 30 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Pro
 225 230 235 240
 35 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 40 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 45 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 5 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 10 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 Lys
 <210> 46
 15 <211> 449
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220>
 <223> Heavy Chain with CDR-H3 = Ln4p-65*
 20 <400> 46
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 25 Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 30 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Gly Leu Ile Met Asp Lys Leu Asp Asn Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 35 Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 40 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 45 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 5 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 10 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 15 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 20 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 25 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 Lys
 30 <210> 47
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220>
 35 <223> Heavy Chain with CDR-H3 = Ln4p-90*
 <400> 47
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
 40 20 25 30
 Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 45 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Ile Asp Asn Leu Asn Pro Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

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

⁵ Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

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

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
¹⁰ 165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

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

¹⁵ Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
²⁰ 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

²⁵ Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

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

³⁰ Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

³⁵ Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

⁴⁰ Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

⁴⁵ Lys
 <210> 48
 <211> 449
 <212> PRT

<213> artificial sequence
 <220>
 <223> Heavy Chain with CDR-H3 = 3077*
 <400> 48
 5 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 10 35 40 45
 Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 15 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Ser Gly Leu Ile Ala Val Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 20 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 25 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 30 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Pro
 225 230 235 240
 35 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 40 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 45 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 5 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 10 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 Lys
 <210> 49
 15 <211> 127
 <212> PRT
 <213> human GM-CSF
 <400> 49
 Ala Pro Ala Arg Ser Pro Ser Pro Ser Thr Gln Pro Trp Glu His Val
 20 1 5 10 15
 Asn Ala Ile Gln Glu Ala Arg Arg Leu Leu Asn Leu Ser Arg Asp Thr
 20 25 30
 Ala Ala Glu Met Asn Glu Thr Val Glu Val Ile Ser Glu Met Phe Asp
 35 40 45
 25 Leu Gln Glu Pro Thr Cys Leu Gln Thr Arg Leu Glu Leu Tyr Lys Gln
 50 55 60
 Gly Leu Arg Gly Ser Leu Thr Lys Leu Lys Gly Pro Leu Thr Met Met
 65 70 75 80
 Ala Ser His Tyr Lys Gln His Cys Pro Pro Thr Pro Glu Thr Ser Cys
 30 85 90 95
 Ala Thr Gln Ile Ile Thr Phe Glu Ser Phe Lys Glu Asn Leu Lys Asp
 100 105 110
 Phe Leu Leu Val Ile Pro Phe Asp Cys Trp Glu Pro Val Gln Glu
 115 120 125
 35 <210> 50
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> macaca GM-CSF
 <400> 50
 40 Ala Pro Ala Arg Ser Pro Ser Pro Gly Thr Gln Pro Trp Glu His Val
 1 5 10 15
 Asn Ala Ile Gln Glu Ala Arg Arg Leu Leu Asn Leu Ser Arg Asp Thr
 20 25 30
 Ala Ala Glu Met Asn Lys Thr Val Glu Val Val Ser Glu Met Phe Asp
 45 35 40 45
 Leu Gln Glu Pro Ser Cys Leu Gln Thr Arg Leu Glu Leu Tyr Lys Gln
 50 55 60
 Gly Leu Gln Gly Ser Leu Thr Lys Leu Lys Gly Pro Leu Thr Met Met

65 70 75 80
 Ala Ser His Tyr Lys Gln His Cys Pro Pro Thr Pro Glu Thr Ser Cys
 85 90 95
 Ala Thr Gln Ile Ile Thr Phe Gln Ser Phe Lys Glu Asn Leu Lys Asp
 5 100 105 110
 Phe Leu Leu Val Ile Pro Phe Asp Cys Trp Glu Pro Val Gln Glu
 115 120 125
 <210> 51
 <211> 127
 10 <212> PRT
 <213> gibbon GM-CSF
 <400> 51
 Ala Pro Ser Arg Ser Pro Ser Pro Ser Thr Gln Pro Trp Glu His Val
 1 5 10 15
 15 Asn Ala Ile Gln Glu Ala Arg Arg Leu Leu Asn Leu Ser Arg Asp Thr
 20 25 30
 Ala Ala Glu Ile Asn Glu Thr Val Glu Val Val Ser Glu Met Phe Asp
 35 40 45
 Leu Gln Glu Pro Thr Cys Leu Gln Thr Arg Leu Glu Leu Tyr Lys Gln
 20 50 55 60
 Gly Leu Arg Gly Ser Leu Thr Lys Leu Lys Gly Pro Leu Thr Met Met
 65 70 75 80
 Ala Ser His Tyr Lys Gln His Cys Pro Pro Thr Pro Glu Thr Ser Cys
 85 90 95
 25 Ala Thr Gln Ile Ile Phe Glu Ser Phe Lys Glu Asn Leu Lys Asp
 100 105 110
 Phe Leu Leu Val Ile Pro Phe Asp Cys Trp Glu Pro Val Gln Gly
 115 120 125
 <210> 52
 30 <211> 119
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220>
 <223> VH with CDR-H3 7B1-502
 35 <400> 52
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 40 Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 45 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Thr Thr Leu Ile Ser Val Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110
 Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 53
 5 <211> 119
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220>
 <223> VH with CDR-H3 3077
 10 <400> 53
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 15 Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 20 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Ser Gly Leu Ile Ala Val Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 25 Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 54
 <211> 107
 <212> PRT
 30 <213> artificial sequence
 <220>
 <223> VL 5-306
 <400> 54
 Glu Leu Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 35 Asp Arg Val Thr Ile Ala Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Arg Asn Ile
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Ala Pro Gln Leu Leu Ile
 35 40 45
 40 Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Met Pro Arg
 45 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 55

<211> 107
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220>
⁵ <223> VL 5-306* V-version
 <400> 55
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Ala Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Arg Asn Ile
¹⁰ 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Ala Pro Gln Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
¹⁵ Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Glh Ser Tyr Ser Met Pro Arg
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
²⁰ 100 105
 <210> 56
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
²⁵ <220>
 <223> CDR-H3 3077
 <400> 56
 Ser Gly Leu Ile Ala Val Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10
³⁰

(57) Формула изобретения

1. Применение нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента, специфично связывающегося с GM-CSF приматов, для лечения воспалительного заболевания, выбранного из группы, состоящей из ревматоидного артрита, SLE, ³⁵ psoriатического артрита, анкилозирующего спондилита, ювенильного идиопатического артрита и остеоартрита,
 при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент, специфично связывающиеся с GM-CSF приматов, вводятся пациенту, нуждающемуся в этом, согласно следующей схеме:
⁴⁰ (i) первое введение нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента,
 (ii) последующее второе введение нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента за период 7-21 сутки или за период 21-35 сутки после первого введения,
 (iii) последующее по меньшей мере одно дополнительно введение нейтрализующего ⁴⁵ антитела или его функционального фрагмента за период 21-35 суток после указанного второго введения, и
 (iv) последующее одно или более введений нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента с интервалами 21-35 суток.

2. Применение по п. 1, при этом нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент вводятся пациенту, нуждающемуся в этом, согласно следующей схеме:

- (i) первое введение нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента,
- (ii) последующее второе введение нейтрализующего антитела или его

5 функционального фрагмента через 14 суток или 28 суток после первого введения,

(iii) последующее по меньшей мере одно дополнительное введение нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента через 28 суток после указанного второго введения, и

- (iv) последующее одно или более введений нейтрализующего антитела или его

10 функционального фрагмента с интервалами 28 суток.

3. Применение по п. 2, где пациенты получают по меньшей мере одно дополнительное противовоспалительное лекарственное средство, выбранное из группы, включающей в себя DMARD, кортикостероиды, NSAID, опиоиды и биологические лекарственные средства.

15 4. Применение по п. 3, где по меньшей мере одно дополнительное противовоспалительное лекарственное средство выбрано из противофолатных соединений.

5. Применение по п. 4, где противофолатным соединением является метотрексат.

6. Применение по п. 5, где метотрексат вводится один раз в неделю.

20 7. Применение по п. 6, где каждое введение метотрексата включает дозу 7,5-25 мг.

8. Применение по п. 2, где антитело или его функциональный фрагмент составлены для подкожного введения.

9. Применение по п. 1, где пациенты выбраны из следующих подгрупп пациентов:

а-1) пациенты, не принимающие лечение от воспалительного заболевания, выбранного

25 из группы, состоящей из ревматоидного артрита, SLE, псориатического артрита или остеоартиита, или

а-2) пациенты, не принимающие лечение от боли, ассоциированной с группой воспалительных заболеваний, состоящей из ревматоидного артрита, SLE, псориатического артрита или остеоартиита, или

30 а-3) пациенты, принимающие лечение от воспалительного состояния.

10. Применение по п. 2, где пациенты выбраны из следующих подгрупп:

а-1) пациенты, не принимающие лечение от воспалительного состояния или боли, дополнительно выбранные из

- страдающих RA индивидуумов, которые ранее не принимали лечение от RA, и

35 - индивидуумов, которые ранее не принимали лечение от RA, которых диагностировали как пациентов с RA, по меньшей мере за 6 месяцев до первого введения, по меньшей мере за 1 год до первого введения, за 2 года до первого введения, за 3 года до первого введения, за 4 года до первого введения или за более чем 5 лет до первого введения,

40 а-2) принимающие лечение от RA пациенты, которые не принимали медицинский препарат от боли в дополнение к лечению от RA,

а-3) пациенты, принимающие лечение от воспалительного состояния, выбранного из группы, состоящей из ревматоидного артрита, SLE, псориатического артрита и остеоартиита, выбраны из следующих подгрупп:

45 - пациенты, принимающие лечение небиологическими DMARD, но которые ранее не принимали лечение биологическими средствами (не принимающие лечение биологическими средствами),

- пациенты, принимающие лечение противофолатными соединениями,

- пациенты, принимающие лечение противофолатными соединениями, которые не страдают нейтропенией,
- пациенты, принимающие лечение метотрексатом по меньшей мере в течение 3 месяцев, при этом указанные пациенты дополнительно принимают фолиновую кислоту
- 5 или фолиевую кислоту через сутки после введения метотрексата, но не в день введения метотрексата,
- пациенты, принимающие лечение метотрексатом, но без сопутствующего лечения агонистами аденоzinовых рецепторов, выбранными из группы, состоящей из теофиллина и кофеина,
- 10 - пациенты, принимающие лечение метотрексатом на протяжении по меньшей мере 12 недель без каких-либо признаков подавления костного мозга, при этом указанные признаки включают в себя нейтропению, причем лечение метотрексатом включает еженедельные дозы 7,5 мг - 25 мг в неделю,
- пациенты, принимающие лечение метотрексатом, которые обладают генетическим
- 15 полиморфизмом по меньшей мере в одном гене тимиридилатсинтазы, гене AICAR-трансформилазы или гене RFC1;
- пациенты без полиморфизма при C677T в MTHFR (метилентетрагидрофолатредуктазы) гене,
- пациенты с недостаточно контролируемым RA и умеренной, умеренной-тяжелой
- 20 или тяжелой активностью заболевания, принимающие лечение метотрексатом по меньшей мере в течение 3 месяцев,
- пациенты с недостаточно контролируемым RA и умеренной, умеренной-тяжелой или тяжелой активностью заболевания, принимающие лечение с DMARD, выбранными из сульфасалазина, лефлуномида и гидроксихлорохина, по меньшей мере в течение 3
- 25 месяцев,
- пациенты с недостаточно контролируемым RA и умеренной, умеренной-тяжелой или тяжелой активностью заболевания, принимающие лечение метотрексатом по меньшей мере в течение 3 месяцев в комбинации с небиологическим DMARD и/или противофолатным соединением,
- 30 - пациенты, выбранные из группы индивидуумов, получающих биологическое лечение небиологическими DMARD, противофолатным соединением и/или метотрексатом, при этом биологическое лечение выбрано из группы соединений, выбранных из
 - противоцитокиновые антагонисты, выбранные из группы, состоящей из химических антагонистов и антител или их фрагментов,
- антагонисты цитокиновых рецепторов, выбранные из группы, состоящей из химических антагонистов и антител или их фрагментов,
- нейтрализующие TNF-альфа средства, выбранные из группы, состоящей из химических нейтрализующих средств и антител или их фрагментов,
- нейтрализующие IL-1 средства, выбранные из группы, состоящей из химических
- 35 нейтрализующих средств и антител или их фрагментов,
- нейтрализующие IL-6 средства, выбранные из группы, состоящей из химических нейтрализующих средств и антител или их фрагментов,
- нейтрализующие IL-6R средства, выбранные из группы, состоящей из химических нейтрализующих средств и антител или их фрагментов,
- нейтрализующие IL-17 средства, выбранные из группы, состоящей из химических нейтрализующих средств и антител или их фрагментов, и
- нейтрализующие CD20 средства, выбранные из группы, состоящей из химических нейтрализующих средств и антител или их фрагментов, и

- пациенты с недостаточно контролируемым RA и умеренной, умеренной-тяжелой или тяжелой активностью заболевания, принимающие лечение метотрексатом по меньшей мере в течение 3 месяцев в комбинации с биологическим DMARD, и

а-4) пациенты, принимающие лечение от воспалительной боли, в том числе

5 индивидуумы, выбранные из следующих подгрупп:

- пациенты, принимающие лечение от боли, ассоциированной с заболеванием, отличным от ревматоидного артрита, при этом указанное заболевание выбрано из аутоиммунных заболеваний, нейропатий и воспалительных заболеваний,

- пациенты с умеренной/умеренной-тяжелой/тяжелой активностью заболевания,

10 принимающие лечение метотрексатом по меньшей мере в течение 3 месяцев в комбинации с биологическим DMARD, при этом воспалительная боль недостаточно контролируется лечением,

- пациенты, принимающие лечение небиологическим DMARD, причем признаки и симптомы RA уменьшаются, и наблюдается ингибирование прогрессирования

15 структурного поражения, и боль сохраняется или стихает,

- пациенты без признаков постоянного воспаления, при этом боль в суставах все еще присутствует,

- пациенты с недостаточно контролируемым RA, получавшие лечение метотрексатом,

- пациенты с недостаточно контролируемым RA, получавшие лечение метотрексатом

20 с ингибитором TNF-альфа,

- пациенты с недостаточно контролируемым RA и умеренной, умеренной-тяжелой или тяжелой активностью заболевания, принимающие лечение с DMARD, выбранными из сульфасалазина, лефлуномида и гидроксихлорохина, по меньшей мере в течение 3 месяцев,

25 - пациенты, не страдающие нейтропенией, и

- пациенты, которые не принимали лечение с GM-CSF до первого введения нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента,

- пациенты, которые ранее не принимали лечение для коррекции вызванной химиотерапией цитопении или для предупреждения связанной с цитопенией

30 предрасположенности к инфекциям и кровоизлияниям,

- пациенты, которые не страдают от проблем дыхательных путей, и

- пациенты, которые не страдают от проблем с легкими, ассоциированных с инфекциями.

11. Применение по п. 1, где второе введение осуществляется через 28 суток после

35 первого введения.

12. Применение по п. 1, где пациент страдает умеренным, умеренным-тяжелым или тяжелым ревматоидным артритом.

13. Применение по п. 1, где нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент составлены для подкожного введения.

40 14. Применение по п. 1, где первое введение нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента, второе введение и по меньшей мере одно дополнительное введение содержат дозу, составляющую 10-50 мг, 25-100 мг или 50-300 мг.

15. Применение по п. 1, где первое введение нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента, второе введение и по меньшей мере одно дополнительное введение каждое содержат дозу, составляющую 20 мг, или 80 мг, или 150 мг.

45 16. Применение по п. 1, где нейтрализующее антитело или ее функциональный фрагмент содержат вариабельный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 19, 34, 54 или 55, и вариабельный участок

тяжелой цепи, изложенный в SEQ ID NO: 20-33, 35-48, 52 или 53.

17. Применение по п. 1, при этом указанное нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент содержат в своем вариабельном участке легкой цепи CDR1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 16, CDR2, 5 содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 17, и CDR3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 18; а также содержат в своем вариабельном участке тяжелой цепи CDR1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 14, CDR2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 15, и CDR3, 10 содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 1-13 или 56.

18. Применение по п. 1, где нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент содержат аминокислотную последовательность легкой цепи, изложенную в SEQ ID NO: 34, и аминокислотную последовательность тяжелой цепи, изложенную в 15 SEQ ID NO: 35.

19. Применение по п. 1, в котором субъект страдает умеренным, умеренным-тяжелым или тяжелым ревматоидным артритом, который недостаточно контролируется либо метотрексатом отдельно, либо метотрексатом в комбинации по меньшей мере с одним другим химическим DMARD, по меньшей мере с одним ингибитором TNF и/или по 20 меньшей мере с одним ингибитором цитокина, отличного от TNF.

20. Применение по п. 1, где нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент вводят подкожно.

21. Применение по п. 1, где нейтрализующее антитело или его функциональный фрагмент вводятся подкожно в по меньшей мере 3, по меньшей мере 5 или по меньшей 25 мере 7 введениях свыше по меньшей мере 21 недели.

22. Применение по п. 1, где структурное повреждение суставов не прогрессирует по меньшей мере в течение 1 года после начала лечения.

23. Применение по п. 1, при котором активность заболевания по меньшей мере через 12 недель после первого введения нейтрализующего антитела или его функционального 30 фрагмента снижается до балла DAS<3,2, согласно оценке DAS28CRP.

24. Применение по п. 1, где первое введение указанного нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента включает насыщающую дозу, которая содержит двукратное количество нейтрализующего антитела или его функционального фрагмента, содержащегося во втором введении или содержащегося по меньшей мере в одном 35 дополнительном введении.

25. Применение по п. 1, где дополнительное введение содержит насыщающую дозу 250-400 мг, вводимую на 7-21 сутки, 10-18 сутки или 14 сутки до первого введения.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> ТАКЕДА ГМБХ

<120> АНТИТЕЛА, НЕЙТРАЛИЗУЮЩИЕ GM-CSF, ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА ИЛИ В КАЧЕСТВЕ АНАЛЬГЕТИКОВ

<130> 1740

<160> 56

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220>

<223> CDR-H3 7A-701

<400> 1

Ser Gly Leu Ile Ala Asn His Met Thr Pro
1 5 10

<210> 2

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220>

<223> CDR-H3 7B1-502

<400> 2

Thr Thr Leu Ile Ser Val Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 3

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220>
 <223> CDR-H3 L38-A1
 <400> 3
 Ser Gly Leu Ile Phe Asp Tyr Trp Leu Asp
 1 5 10

<210> 4
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> artificial sequence

<220>
 <223> CDR-H3 L38-A12
 <400> 4
 Ser Gly Leu Ile Ile Asp Ala Leu Ser Pro
 1 5 10

<210> 5
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> artificial sequence

<220>
 <223> CDR-H3 L38-G7
 <400> 5
 Thr Ser Leu Met Ser Ile Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 6
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> artificial sequence

<220>
 <223> CDR-H3 L39-D11
 <400> 6
 Ser Gly Leu Leu Phe Leu Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 7
<211> 10
<212> PRT
<213> artificial sequence

<220>
<223> CDR-H3 E1-37-E7
<400> 7
Ser Gly Leu Ile Asn Leu Gly Met His Pro
1 5 10

<210> 8
<211> 10
<212> PRT
<213> artificial sequence

<220>
<223> CDR-H3 M1_3-82
<400> 8
Ser Gly Leu Ile Phe Asp Ala Leu Arg Asp
1 5 10

<210> 9
<211> 10
<212> PRT
<213> artificial sequence

<220>
<223> CDR-H3 Ln4p-23
<400> 9
Ser Gly Leu Ile Phe Asp Lys Leu Thr Ser
1 5 10

<210> 10
<211> 10
<212> PRT
<213> artificial sequence

<220>

<223> CDR-H3 Ln4p-28
 <400> 10
 Ser Gly Leu Ile Asn Leu His Phe Asp Thr
 1 5 10

<210> 11
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> artificial sequence

<220>
 <223> CDR-H3 Ln4p-50
 <400> 11
 Ser Thr His Phe Ser Ala Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 12
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> artificial sequence

<220>
 <223> CDR-H3 Ln4p-65
 <400> 12
 Ser Gly Leu Ile Met Asp Lys Leu Asp Asn
 1 5 10

<210> 13
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> artificial sequence

<220>
 <223> CDR-H3 Ln4p-90
 <400> 13
 Ser Gly Leu Ile Ile Asp Asn Leu Asn Pro
 1 5 10

<210> 14
 <211> 5

<212> PRT
 <213> artificial sequence

<220>
 <223> CDR-H1 7B1-502
 <400> 14
 Asp Tyr Leu Leu His
 1 5

<210> 15
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> artificial sequence

<220>
 <223> CDR-H2 7B1-502
 <400> 15
 Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly

<210> 16
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> artificial sequence

<220>
 <223> CDR-L1 5-306
 <400> 16
 Arg Ala Ser Gln Asn Ile Arg Asn Ile Leu Asn
 1 5 10

<210> 17
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> artificial sequence

<220>

<223> CDR-L2 5-306

<400> 17

Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser
1 5

<210> 18

<211> 9

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220>

<223> CDR-L3 5-306

<400> 18

Gln Gln Ser Tyr Ser Met Pro Arg Thr
1 5

<210> 19

<211> 107

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220>

<223> VL 5-306* L-version

<400> 19

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

<210> 20
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> artificial sequence

<220>
 <223> VH with CDR-H3 = 7A-701
 <400> 20

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

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

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

Thr Arg Ser Gly Leu Ile Ala Asn His Met Thr Pro Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 21
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> artificial sequence

<220>
 <223> VH with CDR-H3 = 7B1-502*
 <400> 21

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

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

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 22

<211> 119

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220>

<223> VH with CDR-H3 = 3077*

<400> 22

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

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

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 23
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> artificial sequence

<220>
 <223> VH with CDR-H3 = L38-A1
 <400> 23

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

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

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Phe Asp Tyr Trp Leu Asp Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 24
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> artificial sequence

<220>
 <223> VH with CDR-H3 = L38-A12
 <400> 24

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

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

10

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Ile Asp Ala Leu Ser Pro Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 25

<211> 119

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220>

<223> VH with CDR-H3 = L38-G7

<400> 25

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

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

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

Thr Arg Thr Ser Leu Met Ser Ile Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 26
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> artificial sequence

<220>
 <223> VH with CDR-H3 = L39-D11
 <400> 26

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

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

Leu	Leu	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
					40					45					

Gly	Trp	Leu	Asn	Pro	Tyr	Ser	Gly	Asp	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
	50				55					60					

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

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

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

Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser									
		115													

<210> 27
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> artificial sequence

<220>
 <223> VH with CDR-H3 = E1-37-E7
 <400> 27

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

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

12

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Asn Leu Gly Met His Pro Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 28

<211> 119

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220>

<223> VH with CDR-H3 = M1_3-82

<400> 28

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

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

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Phe Asp Ala Leu Arg Asp Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 29
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> artificial sequence

<220>
 <223> VH with CDR-H3 = Ln4p-23
 <400> 29

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

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

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Phe Asp Lys Leu Thr Ser Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 30
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> artificial sequence

<220>
 <223> VH with CDR-H3 = Ln4p-28
 <400> 30

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

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

14

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Asn Leu His Phe Asp Thr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 31

<211> 119

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220>

<223> VH with CDR-H3 = Ln4p-50

<400> 31

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

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

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

Thr Arg Ser Thr His Phe Ser Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115

15

<210> 32
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> artificial sequence

<220>

<223> VH with CDR-H3 = Ln4p-65

<400> 32

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

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

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Met Asp Lys Leu Asp Asn Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 33
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> artificial sequence

<220>

<223> VH with CDR-H3 = Ln4p-90

<400> 33

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

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

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Ile Asp Asn Leu Asn Pro Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 34

<211> 214

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220>

<223> Light Chain 5-306* L-version

<400> 34

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

Asp Arg Val Thr Ile Ala Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Arg Asn Ile
 20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Met Pro Arg
 85 90 95

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

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

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 35
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> artificial sequence

 <220>
 <223> Heavy Chain with CDR-H3 = 7B1-502*
 <400> 35
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Thr Thr Leu Ile Ser Val Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

19

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

Lys

<210> 36

<211> 449

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220>

<223> Heavy Chain with CDR-H3 =7A-701*

<400> 36

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

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

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

Thr Arg Ser Gly Leu Ile Ala Asn His Met Thr Pro Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

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

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

20

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 Lys

<210> 37

<211> 449

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220>

<223> Heavy Chain with CDR-H3 = L38-A1*

<400> 37

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
20 25 30Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95Ala Arg Ser Gly Leu Ile Phe Asp Tyr Trp Leu Asp Trp Gly Gln Gly
100 105 110Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

22

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

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

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

Lys

<210> 38
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> artificial sequence

<220>

23

<223> Heavy Chain with CDR-H3 = L38-A12*

<400> 38

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

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

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Ile Asp Ala Leu Ser Pro Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

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

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

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

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

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

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

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

Lys

<210> 39

<211> 449

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220>

<223> Heavy Chain with CDR-H3 = L38-G7*

<400> 39

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

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

25

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

Thr Arg Thr Ser Leu Met Ser Ile Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

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

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

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

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

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

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

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 40

<211> 449

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220>

<223> Heavy Chain with CDR-H3 = L39-D11*

<400> 40

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

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

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Ser Gly Leu Leu Phe Leu Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

Lys

<210> 41

<211> 449

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220>

<223> Heavy Chain with CDR-H3 = E1-37-E7*

<400> 41

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

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

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Asn Leu Gly Met His Pro Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

30

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

Lys

<210> 42

<211> 449

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220>

<223> Heavy Chain with CDR-H3 = M1_3-82*

<400> 42

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

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

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Phe Asp Ala Leu Arg Asp Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

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

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

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 Lys

<210> 43

<211> 449

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220>

<223> Heavy Chain with CDR-H3 = Ln4p-23*

<400> 43

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
20 25 30Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95Ala Arg Ser Gly Leu Ile Phe Asp Lys Leu Thr Ser Trp Gly Gln Gly
100 105 110Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 Lys
 <210> 44
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220>

<223> Heavy Chain with CDR-H3 = Ln4p-28*

<400> 44

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

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

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Asn Leu His Phe Asp Thr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

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

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

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

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

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

35

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

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

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

Lys

<210> 45
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> artificial sequence

<220>
 <223> Heavy Chain with CDR-H3 = Ln4p-50*
 <400> 45

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

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

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

Thr Arg Ser Thr His Phe Ser Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

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

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

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

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

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

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

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

Lys

<210> 46

<211> 449

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220>

<223> Heavy Chain with CDR-H3 = Ln4p-65*

<400> 46

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

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

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Gly Leu Ile Met Asp Lys Leu Asp Asn Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

Lys

<210> 47

<211> 449

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220>

<223> Heavy Chain with CDR-H3 = Ln4p-90*

<400> 47

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

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

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Ile Asp Asn Leu Asn Pro Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

41

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

Lys

<210> 48

<211> 449

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220>

<223> Heavy Chain with CDR-H3 = 3077*

<400> 48

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

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

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

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

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

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

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

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 Lys

<210> 49

<211> 127

<212> PRT

<213> human GM-CSF

<400> 49

Ala Pro Ala Arg Ser Pro Ser Pro Ser Thr Gln Pro Trp Glu His Val
 1 5 10 15

Asn Ala Ile Gln Glu Ala Arg Arg Leu Leu Asn Leu Ser Arg Asp Thr
 20 25 30

Ala Ala Glu Met Asn Glu Thr Val Glu Val Ile Ser Glu Met Phe Asp
 35 40 45

Leu Gln Glu Pro Thr Cys Leu Gln Thr Arg Leu Glu Leu Tyr Lys Gln
 50 55 60

Gly Leu Arg Gly Ser Leu Thr Lys Leu Lys Gly Pro Leu Thr Met Met
 65 70 75 80

Ala Ser His Tyr Lys Gln His Cys Pro Pro Thr Pro Glu Thr Ser Cys
 85 90 95

Ala Thr Gln Ile Ile Thr Phe Glu Ser Phe Lys Glu Asn Leu Lys Asp
 100 105 110

Phe Leu Leu Val Ile Pro Phe Asp Cys Trp Glu Pro Val Gln Glu
 115 120 125

<210> 50

<211> 127

<212> PRT

<213> macaca GM-CSF

<400> 50

Ala Pro Ala Arg Ser Pro Ser Pro Gly Thr Gln Pro Trp Glu His Val
 1 5 10 15

Asn Ala Ile Gln Glu Ala Arg Arg Leu Leu Asn Leu Ser Arg Asp Thr
 20 25 30

Ala Ala Glu Met Asn Lys Thr Val Glu Val Val Ser Glu Met Phe Asp
 35 40 45

Leu Gln Glu Pro Ser Cys Leu Gln Thr Arg Leu Glu Leu Tyr Lys Gln
 50 55 60

Gly Leu Gln Gly Ser Leu Thr Lys Leu Lys Gly Pro Leu Thr Met Met
65 70 75 80

Ala Ser His Tyr Lys Gln His Cys Pro Pro Thr Pro Glu Thr Ser Cys
85 90 95

Ala Thr Gln Ile Ile Thr Phe Gln Ser Phe Lys Glu Asn Leu Lys Asp
100 105 110

Phe Leu Leu Val Ile Pro Phe Asp Cys Trp Glu Pro Val Gln Glu
115 120 125

<210> 51

<211> 127

<212> PRT

<213> gibbon GM-CSF

<400> 51

Ala Pro Ser Arg Ser Pro Ser Pro Ser Thr Gln Pro Trp Glu His Val
1 5 10 15

Asn Ala Ile Gln Glu Ala Arg Arg Leu Leu Asn Leu Ser Arg Asp Thr
20 25 30

Ala Ala Glu Ile Asn Glu Thr Val Glu Val Val Ser Glu Met Phe Asp
35 40 45

Leu Gln Glu Pro Thr Cys Leu Gln Thr Arg Leu Glu Leu Tyr Lys Gln
50 55 60

Gly Leu Arg Gly Ser Leu Thr Lys Leu Lys Gly Pro Leu Thr Met Met
65 70 75 80

Ala Ser His Tyr Lys Gln His Cys Pro Pro Thr Pro Glu Thr Ser Cys
85 90 95

Ala Thr Gln Ile Ile Phe Glu Ser Phe Lys Glu Asn Leu Lys Asp
100 105 110

Phe Leu Leu Val Ile Pro Phe Asp Cys Trp Glu Pro Val Gln Gly
115 120 125

<210> 52

<211> 119

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220>

45

<223> VH with CDR-H3 7B1-502

<400> 52

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

<210> 53

<211> 119

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220>

<223> VH with CDR-H3 3077

<400> 53

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

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

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

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 54

<211> 107

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220>

<223> VL 5-306

<400> 54

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

Asp Arg Val Thr Ile Ala Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Arg Asn Ile
20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Met Pro Arg
85 90 95

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

<210> 55

<211> 107

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220>

<223> VL 5-306* V-version

<400> 55

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

Asp Arg Val Thr Ile Ala Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Arg Asn Ile
 20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Met Pro Arg
 85 90 95

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

<210> 56

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220>

<223> CDR-H3 3077

<400> 56

Ser Gly Leu Ile Ala Val Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10