



(12) PATENT

(11) 343345

(13) B1

NORGE

(19) NO

(51) Int Cl.

C07K 16/24 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

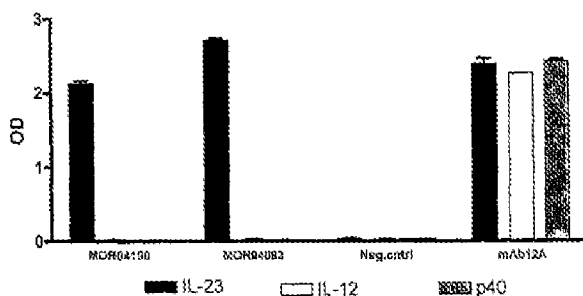
Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20083266	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2006.12.28 PCT/US2006/062674
(22)	Inng.dag	2008.07.23	(85)	Videreføringsdag	2008.07.23
(24)	Løpedag	2006.12.28	(30)	Prioritet	2005.12.29, US, 60/754,889
(41)	Alm.tilgj	2008.09.29			
(45)	Meddelt	2019.02.04			
(73)	Innehaver	Centocor Inc, 200 Great Valley Parkway, PA19355 MALVERN, USA			
(72)	Oppfinner	Mark Cunningham, 716 Garden Drive, PA19348 KENNETT SQUARE, USA Raymond Sweet, 700 Oak Spring Road, PA19010 BRYN MAWR, USA Jacqueline Benson, 5 Oak Glen Drive, PA19355 MALVERN, USA Jill Carton, 3787 Kratz Road, PA19426 COLLEGEVILLE, USA Yevgeniya I Orlovsky, 2804 Century Lane, PA19317 CHADDS FORD, USA Robert Rauchenberger, Esterbergstrasse 9, 82490 FARCHANT, Tyskland			
(74)	Fullmektig	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Humane anti-IL-23-antistoffer, sammensetninger, fremgangsmåter og anvendelser av slike			
(56)	Anførte publikasjoner	US 2004223969 A1, WO 2005108425 A1			
(57)	Sammendrag				

Et humant anti-IL-23p19 antistoff, inkludert isolerte nukleinsyrer som koder for minst et anti-IL-23p19 antistoff, vektorer, vertsceller, og fremgangsmåter for å lage og bruke derav har anvendelser i diagnostisk og/eller terapeutiske sammensetninger, fremgangsmåter og anordninger.

IL-23/IL-12/p40 ELISA

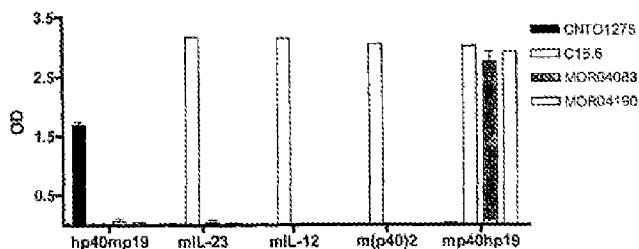
mAber belagt på plater, cytokiner benyttet ved 100 ng/ml, cytokinbinding detektert med mAber 12B-biotin



Figur 1B

Cytokinbinding til plate-immobilisert anti-IL-23 mAber i ELISA

mAber belagt på plater, cytokiner brukt ved 100 ng/ml, human p40 inneholdende cytokinbinding detektert med mAb 12B-biotin, murin p40 inneholdende cytokinbinding detektert med C17.8-biotin



Den foreliggende oppfinnelse realiserer til antistoffer, inkludert spesifiserte deler eller varianter, spesifikke for minst et IL-23 protein eller fragmenter derav, likeså som anti-idiotype antistoffer og nukleinsyrer som koder for anti-IL-23p19 antistoffer, komplementære nukleinsyrer, vektorer, vertsceller, og fremgangsmåter for laging og bruk derav, inkludert terapeutiske formuleringer, administrasjon og anordninger.

OPPFINNELSENS BAKGRUNN

Interleukin (IL)-12 er et utskilt heterodimerisk cytokin bestående av 2 disulfid-koblede glykosylerte proteinsubenheter, betegnet p35 og p40 for deres omtrentlige molekylære vekt. IL-12 er produsert vesentlig ved antigen-presenterende celler og driver cellemediert immunitet ved å binde til et tokjedet reseptorkompleks som er ruttrykt på overflaten av T celler eller naturlige drepe (NK) celler. IL-12 reseptor beta-1 (IL-12R β 1) kjede binder til p40 subenheten av IL-12, noe som gir den primære interaksjonen mellom IL-12 og dets reseptor. Imidlertid er det IL-12p35 ligering av den andre reseptor kjeden, IL-12R β 2, som meddeler intracellulær signalering (f.eks STAT4 fosforylering) og aktivering av den reseptorbærende cellen (Presky et al, 1996). IL-12 signalering samtidig med antigen presentasjon er tenkt å påkalle T celledifferensiering mot T hjelpe 1 (Th1) fenotype, karakterisert ved interferon gamma (IFN γ) produksjon (Trinchieri, 2003). Th1 celler er antatt å fremme immunitet til noen intracellulære patogener, danne komplement-fastgjørende antistoff isotyper og bidra til tumor immunoovervåking. Derfor er IL-12 tenkt å være en signifikant komponent til vertsforsvar immun mekanismer.

Det ble oppdaget at p40 protein subenheten av IL-12 også kan assosiere med en separat protein subenhet, betegnet p19, for å danne et nytt cytokin, IL-23 (Oppman et al, 2000). IL-23 signalerer også gjennom et tokjede reseptorkompleks. Siden p40 subenheten er delt mellom IL-12 og IL-23, følger det at IL-12R β 1 kjeden også er delt mellom IL-12 og IL-23. Imidlertid er det IL-23p19 ligering av den andre komponenten av IL-23 reseptor komplekset, IL-23R, som meddeler IL-23 spesifikk intracellulær signalering (f.eks STAT3 fosforylering) og etterfølgende IL-17 produksjon med T celler (Parham et al, 2002; Aggarwal et al. 2003). Nylige studier har vist at de biologiske funksjonene til IL-23 er forskjellige fra de til IL-12, til tross for strukturlikheten mellom de to cytokinene (Langrish et al, 2005).

Unormal regulering av IL-12 og Th1 cellepopulasjoner har blitt assosiert med mange immun-medierte sykdommer siden nøytralisering av IL-12 ved antistoffer er effektive i å behandle dyremodeller for psoriasis, multipel sklerose (MS), reumatoid artritt, inflammatorisk mavesykdom, insulin-avhengig (type 1) diabetes mellitus, og uveitis
 5 (Leonard et al, 1995; Hong et al, 1999; Malfait et al, 1998; Davidson et al, 1998). Imidlertid siden disse studiene var målrettet mot den delte p40 subenheten, ble både IL-12 og IL-23 nøytralisert in vivo. Derfor var det uklart hvorvidt IL-12 eller IL-23 medierte sykdommen, eller hvis begge cytokiner trengte å bli inhibert for å oppnå sykdomssuppresjon. Nylige studier har bekreftet gjennom IL-23p19 defekte mus eller
 10 spesifikke antistoff som nøytraliserer IL-23 at IL-23 inhibering kan gi tilsvarende fordel som anti-IL-12p40 strategier (Cua et al, 2003, Murphy et al, 2003, Benson et al 2004). Derfor er det økende bevis for den spesifikke rollen til IL-23 i immun-mediert sykdom. Nøytralisering av IL-23 uten inhibering av IL-12 signalvei kan derfor gi effektiv terapi av immun-mediated sykdom med begreset påvirkning på viktige vertsforsvar immun
 15 mekanismer. Dette vil representere en signifikant forbedring over nåværende terapeutiske muligheter.

US 2004223969 og WO 2005108425 beskriver anti-p19 antistoffer

20 **SAMMENDRAG AV OPPFINNELSEN**

Den foreliggende oppfinnelse gir isolerte mammalske, inkludert, uten begrensning, humane antistoffer som binder til p19 subenheten av IL-23 , anti-IL-23p19 antistoffer (også referert til som IL-23p19 antistoffer), immunoglobuliner, fragmenter, kløyvings-
 25 produkter og andre spesifiserte deler og varianter derav, likeså som anti-IL-23p19 antistoff sammensetninger, kodende eller komplementære nukleinsyrer, vektorer, vertsceller, sammensetninger og fremgangsmåter for å lage og bruke dem, samt artikler.

Foreliggende oppfinnelse frembringer et isolert IL-23p19 antistoff, omfattende

- 30 (i) minst et lettkjedevariabelt område, der det lettkjede variable området omfatter: en komplementaritetsbestemmendeområde lettkjede 1 (CDRL1) aminosyresekvens selektert fra gruppen bestående av SEQ ID NO: 50; en CDRL2 aminosyresekvens selektert fra gruppen bestående av SEQ ID NO: 56; og en CDRL3 aminosyresekvens
 35 selektert fra gruppen bestående av SEQ ID NO: 73;
 og

(ii) minst et tungkjedevariabelt område, der det tungkjede variable området omfatter: en komplementaritetsbestemmendeområde tungkjede 1 (CDRH1) aminosyresekvens selektert fra gruppen bestående av SEQ ID NO: 5; en CDRH2 aminosyresekvens selektert fra gruppen bestående av SEQ ID NO: 20; og en CDRH3 aminosyresekvens
5 selektert fra gruppen bestående av SEQ ID NO: 44.

Den foreliggende oppfinnelse frembringer også en sammensetning omfattende minst ett isolert IL-23p19 antistoff ifølge oppfinnelsen, og minst en farmasøytisk akseptierbar bærer eller diluent.

10

Den foreliggende oppfinnelse frembringer også en sammensetning omfattende en effektiv mengde av minst ett antistoff ifølge oppfinnelsen for anvendelse ved behandling av en IL-23 relatert tilstand i en celle, vev, organ eller dyr, omfattende å bringe i kontakt eller administrere en sammensetning til cellen, vevet, organet eller
15 dyret, der den IL-23 relaterte tilstanden er valgt fra gruppen bestående av psoriasis, psoriatisk artritt, Crohn's sykdom, multippel sklerose, optisk neuritt, og klinisk isolert syndrom.

Den foreliggende oppfinnelse frembringer også en sammensetning omfattende en effektiv mengde av minst ett antistoff ifølge oppfinnelsen for anvendelse ved *in vivo* diagnostisering av en IL-23 relatert tilstand i en celle, vev, organ eller dyr, omfattende å bringe i kontakt eller administrere en sammensetning til cellen, vevet, organet eller dyret, der den IL-23 relaterte tilstanden er valgt fra gruppen bestående av psoriasis, psoriatisk artritt, Crohn's sykdom, multippel sklerose, optisk neuritt, og klinisk isolert
25 syndrom.

Den foreliggende oppfinnelse frembringer også en sammensetning omfattende en *in vitro* fremgangsmåte omfattende anvendelse av en effektiv mengde av en sammensetning omfattende minst ett antistoff ifølge oppfinnelsen for diagnostisering av
30 IL-23 relaterte tilstander.

Den foreliggende oppfinnelse frembringer også en artikkel frembragt for human farmasøytisk eller diagnostisk bruk omfattende et innpakningsmateriale og en beholder omfattende en løsning eller en lyofilisert form av et IL-23p19 antistoff ifølge
35 oppfinnelsen.

Den foreliggende oppfinnelse frembringer også et isolert nukleinsyremolekyl kodende for minst et isolert IL-23p19 antistoff ifølge oppfinnelsen.

Den foreliggende oppfinnelse frembringer også en isolert nukleinsyrevektor omfattende
5 det isolerte nukleinsyremolekylet ifølge oppfinnelsen.

Den foreliggende oppfinnelse frembringer også en prokaryotisk eller eukaryotisk vertscelle omfattende det isolerte nukleinsyremolekylet ifølge krav23.

10 Den foreliggende oppfinnelse frembringer også en *in vitro* fremgangsmåte for å produsere et isolert IL-23p19 antistoff ifølge oppfinnelsen omfattende å fremskaffe en vertscelle eller et ikke-humant transgent dyr eller en transgen plante eller plantecelle som er i stand til å uttrykke antistoffet i gjenvinnbare mengder.

15

BESKRIVELSE AV FIGURENE

20 Figur IA viser at humane IL-23p19 antistoffer binder spesifikt til hrIL-23 og ikke hrIL-12 eller hrp40 monomer. et anti-IL-12/IL-23 p40 antistoff er vist å binde IL-23, IL-12 og p40 monomeren.

Figur IB viser at humane IL-23p19 antistoffer binder til human IL-23, men ikke til
25 murin IL-23 eller dets subenheter.

Figur 2 viser IL-23 bindingen til to av de plate-immobiliserte IL-23p19 antistoffene ifølge oppfinnelsen.

30 Figur 3A viser at antistoffer MOR04083 og MOR04190 blokkerer normal IL-23/IL-23R binding.

Figur 3B viser at antistoffer MOR04083 og MOR04190 ikke blokkerer normal IL-23/IL-12Rβ1 binding.

35

Figur 3C viser at antistoffer MOR04083, MOR04190, og MOR04217 ikke inhiberer IL-12 binding til IL-12Rβ1-Fc binding.

Figur 4 viser at IL-23p19 antistoffene MOR04083 og MOR04190 ifølge oppfinnelsen inhiberer hrIL-23 mediert STAT 3 fosforylering.

- 5 Figur 5A viser at IL-23p19 antistoffene MOR04083 og MOR04190 ifølge oppfinnelsen inhiberer rekombinant hrIL-23 mediert IL- 17 produksjon.

Figur 5B viser at IL-23p19 antistoffene MOR04083 og MOR04190 ifølge oppfinnelsen inhibererativ hrIL-23 mediert IL-17 produksjon.

10

Figur 5C viser at IL-23p19 antistoffene MOR04083 og MOR04190 ifølge oppfinnelsen inhibererativ cynomologous ape IL-23 mediert IL- 17 produksjon.

- Figur 6 viser at IL-23p19 antistoffene MOR04083 og MOR04190 ifølge oppfinnelsen
15 ikke inhiberer hrIL-12 mediert IFN γ produksjon.

Figurene 7A-C viser at IL-23p 19 antistoffene MOR04083 , MOR04190 og MOR04217 ifølge oppfinnelsen krysskonkurrerer med hverandre for binding til huIL-23.

20

Figur 8 viser at IL-23p19 antistoffene MOR05028, 05038, 05040, 05042, 05045, 05049, og 05053 ifølge oppfinnelsen inhiberer rekombinant hrIL-23 mediert IL- 17 produksjon.

- Figur 9 viser at IL-23p19 antistoffene MOR05028, 05038, 05040, 05042, 05045, 05049,
25 og 05053 ifølge oppfinnelsen blokkerer normal IL-23/IL-23R binding.

- Figur 10 viser at IL-23p19 antistoffene 5040^{Q/EV} og 3759^{EQ/QS} ifølge oppfinnelsen binder spesifikt til hrIL-23 og ikke hrIL-12 eller hrp40 monomer, sammenliknet med anti-IL-23p19 murin monoklonalt antistoff, mAb23A. Anti-IL-12/IL-23p40 antistoff
30 mAb 12A er vist å binde IL-23, IL-12 og p40 monomeren.

Figur 11A viser at IL-23p19 antistoffene 5040^{Q/EV} og 3759^{EQ/QS} ifølge oppfinnelsen blokkerer normal IL-23/IL-23R binding.

- Figur 11B viser at IL-23p19 antistoffene 5040^{Q/EV} og 3759^{EQ/QS} ifølge oppfinnelsen
35 ikke blokkerer normal IL-23/IL-12R β l binding.

Figur 11C viser at IL-23p 19 antistoffene 5040^{Q/EV} og 3759^{EQ/QS} ifølge oppfinnelsen ikke inhiberer IL-12 binding til IL-12Rβ1-Fc binding.

Figur 12 viser at IL-23p19 antistoffene 5040^{Q/EV} og 3759^{EQ/QS} ifølge oppfinnelsen ikke
5 inhiberer IL-12 industert INFγ produksjon fra NK92MI celler.

Figur 13 viser at IL-23p19 antistoffene 5040^{Q/EV} og 3759^{EQ/QS} ifølge oppfinnelsen inhiberer rekombinant hrIL-23 mediert IL-17 produksjon.

10 Figur 14 viser at IL-23p19 antistoffene 5040^{Q/EV} og 3759^{EQ/QS} ifølge oppfinnelsen inhiberer nativ hrIL-23 mediert IL- 17 produksjon.

Figur 15 viser at IL-23p19 antistoffene 5040^{Q/EV} og 3759^{EQ/QS} ifølge oppfinnelsen inhiberer nativ cynomolog ape IL-23 mediert IL-17 produksjon.

15

Figur 16A viser at IL-23p19 antistoffene 5040^{Q/EV} og 3759^{EQ/QS} ifølge oppfinnelsen og mAb23A konkurrerer med bindingen til IL-23 til immobilisert mAb23A.

Figur 16B viser at IL-23p19 antistoffene 5040^{Q/EV} og 3759^{EQ/QS} ifølge oppfinnelsen og,
20 til en mindre grad, konkurrerer mAb23A med bindingen til IL-23 til immobilisert 5040^{Q/EV} mAb.

Figur 16C viser at IL-23p 19 antistoffene 5040^{Q/EV} og 3759^{EQ/QS} ifølge oppfinnelsen og mAb23A konkurrerer med bindingen til IL-23 til immobilisert 3759^{EQ/QS} mAb.

25

BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Den foreliggende oppfinnelse gir isolerte, rekombinant og/eller syntetisk anti-IL- 23p19
30 antistoffer, inkludert, uten begrensning, pattedyr (f.eks humane antistoffer) og sammensetninger og kodende nukleinsyre molekyler omfattende minst minst ett anti-IL-23p19 antistoff. Den foreliggende oppfinnelse inkluderer, men er ikke begrenset til, fremgangsmåter for å lage og benytte slike nukleinsyrer og antistoffer, inkludert diagnostiske og terapeutiske sammensetninger, fremgangsmåter og artikler.

35

Som benyttet heri inkluderer et "anti-IL-23p19 antistoff," "IL-23p19 antistoff," "anti-IL-23p19 antistoff del," eller "anti-IL-23p19 antistoff fragment" og/eller "anti-IL-23p19

- antistoff variant" og liknende et hvilket som helst protein eller peptide inneholdende molekyl som omfatter minst en del av et immunoglobulin molekyl, slik som, men ikke begrenset til, minst et komplementaritets bestemmende område (CDR) av en tung eller lett kjede eller en ligandbindende del derav, et tungkjede eller lettkjede variabelt område, et tungkjede eller lettkjede konstant område, et strukturområde, eller en hvilken
- 5 som helst del derav, eller minst en del av en IL-23 reseptor eller bindingsprotein, som kan bli inkorporert inn i et antistoff til den foreliggende oppfinnelse. Slikt antistoff kan videre valgfritt påvirke en spesifikk ligand, slik som men ikke begrenset til, hvor slikt antistoff modulerer, minker, øker, antagoniserer, agoniserer, demper, letter, blokerer,
- 10 inhiberer, opphever og/eller interfererer med minst en IL-23 aktivitet eller binding, eller med IL-23 reseptoraktivitet eller binding, in vitro, in situ og/eller in vivo. Som et ikke-begrensende eksempel kan et passende anti-IL-23p19 antistoff, spesifisert del eller variant av den foreliggende oppfinnelse binde minst et IL-23 molekyl, eller spesifiserte deler, varianter eller domener derav. Et passende anti-IL-23p19 antistoff, spesifisert
- 15 del, eller variant kan også valgfritt påvirke minst en av IL-23p19 aktivitet eller funksjon, slik som men ikke begrenset til, RNA, DNA eller proteinsyntese, IL-23 frigjøring, IL-23 reseptorsignaler, membran IL-23 kløyving, IL-23 aktivitet, IL-23 produksjon og/eller syntese.
- 20 Betegnelsen "antistoff" er videre ment å omfatte antistoffer, fordøyte fragmenter, spesifiserte deler og varianter derav, inkludert, uten begrensning, antistoff etterlikninger eller omfattende deler av antistoffer som etterlikner strukturen og/eller funksjonen til et antistoff eller spesifisert fragment eller del derav, inkludert, uten begrensning, enkeltkjede antistoffer, enkeltdomene antistoffer, og fragmenter derav. Funksjonelle
- 25 fragmenter inkluderer antigen-bindende fragmenter som binder til en human IL-23p19. For eksempel er antistoff fragmenter i stand til å binde til IL-23p19 eller deler derav, inkludert, men ikke begrenset til, Fab (f.eks ved papain fordøying), Fab' (f.eks ved pepsin fordøying og delvis reduksjon) og F(ab')₂ (f.eks ved pepsin fordøying), facb (f.eks ved plasmin fordøying), pFc' (f.eks ved pepsin eller plasmin fordøying), Fd (f.eks
- 30 ved pepsin fordøying, delvis reduksjon og reaggregering), Fv eller scFv (f.eks ved molekylær biologi teknikker) fragmenter, omfattet av oppfinnelsen (se f.eks Colligan, Immunology, supra).
- Slike fragmenter kan bli produsert ved enzymatisk kløyving, syntetiske eller teknikker,
- 35 som kjent innen fagfeltet og/eller som beskrevet heri. Antistoffer kan også bli produsert i et utvalg av trunkerte former ved å benytte antistoffgener i hvilket et eller flere stoppkodon har blitt introdusert oppstrøms for det naturlige stoppsetet. For eksempel kan

et kombinasjonsgen som koder for en $F(ab')_2$ tungkjededel bli designet til å inkludere DNA sekvenser som koder for CH_1 domene og/eller hengselsområde av den tunge kjeden. De ulike delene av antistoffer kan bli koplet sammen kjemisk ved konvensjonelle teknikker, eller kan bli fremstilt som et sammenhengende protein ved å
 5 benytte genetiske manipulasjonsteknikker.

Betegnelsen "human antistoff," som benyttet heri, er ment å inkludere antistoffer som har variable og konstante områder derivert fra eller nøyaktig matchende humane kimlinje immunoglobulin sekvenser. De humane antistoffene ifølge oppfinnelsen kan
 10 inkludere aminosyreenheter som ikke er kodet av humane kimlinje immunoglobulin sekvenser (f.eks mutasjoner introdusert ved tilfeldig eller setespesifikk mutagenese in vitro eller ved somatisk mutasjon in vivo). Derfor, som benyttet heri, refererer betegnelsen "human antistoff" til et antistoff i hvilket stort sett hver del av proteinet (f.eks CDR, struktur, C_L , C_H domer (f.eks C_{H1} , C_{H2} , C_{H3}), hengsel, (V_L , V_H)) er stort
 15 sett lik til et humant kimlinje antistoff. Humane antistoffer har blitt klassifisert inn i grupperinger basert på deres aminosyresekvens likheter, se f.eks <http://people.crysl.bbk.ac.uk/~ubcg07s/>. Derfor, ved å benytte et sekvenslikhetssøk, kan et antistoff med lik lineær sekvens bli valgt som et templat for å danne "humaniserte antistoffer."

20 "Humanisering" (også kalt omdanning eller CDR-transplantering) er nå en veletablert teknikk for å redusere immunogenisiteten til monoklonale antistoff (mAbs) fra xenogeneiske kilder (vanligvis gnager) og for å forbedre effektorfunksjonene (ADCC, komplementaktivering, Clq binding). Det manipulerede mAb er manipulert ved å benytte
 25 teknikker til molekylærbiologi, imidlertid medfører ofte enkel CDR-transplantasjon av gnagerkomplementaritet-bestemmelsesområdene (CDRer) inn i humane strukturer i tap av bindingsaffinitet og/eller spesifisitet av det opprinnelige mAb. For å humanisere et antistoff inkluderer designen av det humaniserte antistoffet variasjoner slik som conservative aminosyresubstitusjoner i enheter til CDRene, og tilbakesubstitusjoner av
 30 enheter fra ganger mAb inn i de humane strukturområdene (tilbakemutasjoner). Posisjonene kan bli oppdaget eller identifisert ved sekvenssammenlikning for strukturell analyse eller ved analyse av en homolog modell av de variable områders 3D struktur. Prosessen til affinitetsmodning har helt nylig benyttet fagbibliotek for å variere aminosyrene ved valgte posisjoner. På liknende måte har mange tilnærmelser blitt valgt for å
 35 velge de mest passende humane strukturene i hvilket man skal transplantere ganger CDRene. Etter hvert som dataseter til kjente parametre for antistoff strukturer øker, så gjør sofistikeringen og forbedringen av disse teknikker. Konsensus eller kimlinje

sekvenser fra et enkelt antistoff eller fragmenter av strukturekvenser innen hver lett teller tungkjedevariabelt område fra flere ulike humane mAbs kan bli benyttet. En annen tilnærming til humanisering er å modifisere kun overflateenheter til gnagersekvensen med de mer vanlige enhetene funnet i humane mAbs og har blitt betegnet

5 "reoverflating" eller "finering." Kjente humane Ig sekvenser er beskrevet, f.eks. www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi; www.ncbi.nlm.nih.gov/igblast; www.atcc.org/phage/hdb.html; www.kabatdatabase.com/top.html; www.antistoffresource.com/onlinecomp.html; www.appliedbiosystems.com; www.biodesign.com; antistoff.bath.ac.uk; www.unizh.ch; www.cryst.bbk.ac.uk/~ubcgO7s;

10 Kabat et al, Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S. Dept. Health (1983),. Ofte er det humane eller humaniserte antistoffet vesentlig ikke-immunogenisk i mennesker.

På liknende måte, antistoffer betegnet primate (ape, bavian, sjimpanse, etc.), gnager

15 (mus, rotte, kanin, marsvin, og liknende) og andre pattedyr betegner slike arter, sub-slekt, slekt, sub-familie, og familie spesifikke antistoff. Videre kan chimere antistoffer inkludere en hvilken som helst kombinasjon av det ovennevnte. Slike forandringer eller variasjoner kan valgfritt og fortrinnsvis holde igjen eller redusere immunogenisiteten til mennesker eller andre arter relativ til ikke-modifiserte antistoff. Derfor er et humant

20 antistoff distinkt fra et chimerisk eller humanisert antistoff.

Det er påpekt at et humant antistoff kan bli produsert ved en ikke-human dyre eller prokaryotisk eller euokaryotisk celle som er i stand til å uttrykke funksjonelle

rearrangerte humane immunoglobuliner (f.eks tungkjede og/eller lettkjede) gener.

25 Videre når et humant antistoff er en enkelkjede eller enkelt domene antistoff, kan det omfatte et koplingspeptid som ikke er funnet i native humane antistoff. For eksempel kan en Fv omfatte et koplingspeptid, slik som to til omtrent ate glysin eller andre aminosyreenheter, som kopler det variable området av tungkjeden og det variable området av lettkjeden. Slike koplingspeptider er antatt å være av human opprinnelse.

30 Bispesifikke, heterospesifikke, heterokonjugat eller liknende antistoff kan også bli benyttet som er monoklonale, fortrinnsvis, humane eller humaniserte, antistoff som har bindingsspesifisitet for minst to ulike antigen. I det foreliggende tilfellet er et av bindingsspesifisitetene for minst en IL-23p19 protein subenhet, den andre er for et

35 hvilket som helst annet antigen. Fremgangsmåter for å lage bispesifikke antistoff er kjent innen fagfeltet. Tradisjonelt er den rekombinante produksjonen av bispesifikke antistoff basert på kouttrykket av to immunoglobulin tungkjede-lettkjede par, hvor de to

tungkjedene har ulike spesifisiteter (Milstein og Cuello, Nature 305:537 (1983)). På grunn av det tilfeldige utvalget immunoglobulin tung og lettkjeder, produserer disse hybridomaene (quadromaer) en potensiell blanding av 10 ulike antistoff molekyler, av hvilket kun en har den korrekte bispesifikke strukturen. Opprensingen av det korrekte

5 molekylet er vanligvis gjort ved affinitetskromatografitrinn. Liknende fremgangsmåter er beskrevet, f.eks i WO 93/08829, US Patent Nos, 6210668, 6193967, 6132992, 6106833, 6060285, 6037453, 6010902, 5989530, 5959084, 5959083, 5932448, 5833985, 5821333, 5807706, 5643759, 5601819, 5582996, 5496549, 4676980, WO 91/00360, WO 92/00373, EP 03089, Traunecker et al., EMBO J. 10:3655 (1991),

10 Suresh et al, Methods in Enzymology 121:210 (1986).

Anti-IL-23p19 antistoff nyttige i fremgangsmåtene og sammensetningene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan valgfritt bli karakterisert ved høyaffinitetsbinding til IL-23p19 og, valgfritt og fortrinnsvis, og ha lav toksisitet. Spesielt er et antistoff, spesifisert

15 fragment eller variant av oppfinnelsen, hvor de individuelle komponentene, slik som det variable området, konstant område og struktur, individuelt og/eller samlet, valgfritt og fortrinnsvis innehar lav immunogenisitet, nyttige i den foreliggende oppfinnelse.

Antistoffene som kan bli benyttet ifølge oppfinnelsen er valgfritt karakterisert ved deres evne til å behandle pasienter for utstrakte perioder med målbare symptomlindringer og

20 lav og/eller aksepterbar toksisitet. Lav eller aksepterbar immunogenisitet og/eller høy affinitet, likeså som andre passende egenskaper, kan bidra til de terapeutiske resultatene opnådd. "Lav immunogenisitet" er definert heri som insidensen av titrerbare nivåer av antistoffer til anti-IL-23p19 antistoff i pasienter behandlet med anti-IL-23p19 antistoff som forekommende i mindre enn 25% av pasienter behandlet, fortrinnsvis, i mindre enn

25 10% av pasienter behandlet med den anbefalte dose for den anbefalte terapifremgangsmåten under behandlingsperioden.

De isolerte nukleinsyrene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan bli benyttet for produksjon av minst et anti-IL-23p19 antistoff eller spesifisert variant derav, som kan

30 bli benyttet for å måle eller bevirke i en celle, vev, organ eller dyr (inkludert pattedyr og mennesker), og diagnostisere, monitorere, modulere, behandle, lindre, hjelpe forebygge forekomsten av, eller redusere symptomene av, minst en IL-23 relatert tilstand, selektert fra, men ikke begrenset til, minst en av en immunforstyrrelse eller sykdom, en kardio-vaskulær forstyrrelse eller sykdom, en infektøs, ondartet, og/eller neuorlogisk

35 forstyrrelse eller sykdom, eller annen kjent eller spesifisert IL-23 relatert tilstand.

Slik en fremgangsmåte kan omfatte å administrere en effektiv mengde av en sammensetning eller en farmasøytisk sammensetning omfattende minst et anti-IL-23p19 antistoff til en celle, vev, organ, dyr eller pasient i behov av slik modulering, behandling, lindring, forebygging eller reduksjon i symptomer, effekter eller mekanismer. Den effektive mengden kan omfatte en mengde på omtrent 0.001 til 500 mg/kg per enkel (f.eks bolus), multipel eller kontinuerlig administrasjon, eller å oppnå en serumkonsentrasjon på 0.01-5000 µg/ml serum konsentrasjon per enkel, multipel eller kontinuerlig administrasjon, eller en hvilken som helst effektiv rekkevidde eller verdi deri, som gjort og bestemt ved å benytte kjente fremgangsmåter, som beskrevet heri eller kjent i de relevante fagfeltene.

Antistoffer ifølge den foreliggende oppfinnelse – produksjon og generering

Minst ett anti-IL-23p19 antistoff ifølge den foreliggende oppfinnelse kan valgfritt bli produsert av en cellelinje, en sammensatt cellelinje, en udødeliggjort celle eller klonal populasjon av udødeliggjorte celler, som velkjent innen fagfeltet, se f.eks Ausubel, et al, ed., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, Inc., NY, NY (1987-2001); Sambrook, et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd Edition, Cold Spring Harbor, NY (1989); Harlow og Lane, Antistoffer, a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, NY (1989); Colligan, et al., eds., Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, Inc., NY (1994-2001); Colligan et al., Current Protocols in Protein Science, John Wiley & Sons, NY, NY, (1997-2001).

Antistoffer som er spesifikke for human IL-23p19 protein eller fragmenter derav kan skaffes fra rekombinante humane antistoff bibliotek ved å benytte et passende antigen, slik som et isolert IL-23p19 protein og/eller en del derav (inkludert syntetiske molekyler, slik som syntetiske peptider). Andre spesifikke eller generelle antistoffer, inkludert, uten begrensning, mammalske antistoff, kan bli lagt på samme måte. Fremstilling av antigener, og isolering av antistoff fra human bibliotek kan bli utført ved å benytte en hvilken som helst passende teknikk.

I en tilnærming, er et rekombinant antistoff skaffet ved fagdisplay ved å benytte antistoff bibliotek (Hoogenboom HR. Overview of antistoff phage-display technology og its applications. Methods in Molecular Biology. 178:1-37, 2002). I en foretrukken tilnærmelse er et rekombinant humant Fab isolert fra HuCaI Gold™ bibliotek utviklet av MorphoSys, AG (Kretzschmar, 2002) og deretter forbedret i dets aktivitet ved CDR kassett forandring (Knappik et al., 2000; Krebs et al., 2001).

Rekombinante humane antistoff utvunnet fra fagdisplay bibliotek kan bli manipulert for å erstatte visse enheter med spesifikke aminosyrer korresponderende til konsensus eller spesifikke humane antistoff sekvenser. Disse sekvensene er identifisert ved sammenlikning til databaser og kjente human kimlinjer eller rearrangerte antistoffer.

Kjente humane Ig sekvenser er beskrevet, f.eks www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi; www.ncbi.nlm.nih.gov/igblast; www.atcc.org/phage/hdb.html; www.rfffc-cpe.cam.ac.uk/ALIGNMENTS.php; www.kabatdatabase.com/top.html; [ftp.ncbi.nlm.nih.gov/repository/kabat](ftp://ncbi.nlm.nih.gov/repository/kabat); www.imgt.cines.fr.8104/; www.biochem.unizh.ch/antistoff/index.html; www.sC1quest.com; www.abcam.com; www.antistoffresource.com/onlinecomp.html; www.public.iastate.edu/~pedro/research_tools.html; www.whfreeman.com/immunology/CH05/kuby05.htm; www.hhmi.org/grants/lectures/1996/vlab; www.path.cam.ac.uk/~mrc7/mikeimages.html; mcb.harvard.edu/BioLinks/Immunology.html; www.immunologylink.com; pathbox.wustl.edu/~hcenter/index.html; www.appliedbiosystems.com; www.nal.usda.gov/awic/pubs/antistoff; www.m.ehime-u.ac.jp/~yasuhito/Elisa.html; www.biodesign.com; www.cancerresearchuk.org; www.biotech.ufl.edu; www.isac-net.org; baserv.uci.kun.nl/~jraats/links1.html; www.recab.uni-hd.de/immuno.bme.nwu.edu; www.mrc-cpe.cam.ac.uk; www.ibt.unam.mx/vir/V_mice.html; http://www.bioinf.org.uk/abs; antistoff.bath.ac.uk; www.unizh.ch; www.cryst.bbk.ac.uk/~ubcgO7s; www.nimr.mrc.ac.uk/CC/ccaewg/ccaewg.html; www.path.cam.ac.uk/~rnrc7/humanisation/TAHHP.html; www.ibt.unam.mx/vir/structure/stat_aim.html; www.biosci.missouri.edu/smithgp/index.html; www.jerini.de; Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S. Dept. Health (1983).

Slike ersattede aminosyrer kan bli benyttet for å redusere immunogenisitet eller redusere, forsterke eller modifisere binding, affinitet, on-rate, off-rate, begjærighet, spesifisitet, halveringstid, eller en hvilken som helst annen passende karakteristikk, som kjent innen fagfeltet. Generelt er CDR residuene direkte og mest vesentlig involvert i påvirkning av antigenbinding.

Valgfritt kan humane antistoff bli manipulert med bibeholdelse av høyaffinitet for antigene og andre gunstige og biologiske egenskaper. For å oppnå dette målet kan de humane antistoffene valgfritt bli fremstilt ved en analyseprosess av de parenteralen

sekvensene og ulike begrepsmessige manipulerte produkter ved å benytte tredimensjonale modeller av de parenterale, manipulerte, og humane sekvensene. Tredimensjonale immunoglobulinmodeller er vanligvis tilgjengelig og er kjent for de trenet innen fagfeltet. Dataprogrammer er tilgjengelig som illustrerer og viser sannsynlige 5 tredimensjonale konformasjonsstrukturer av valgte kandidat immunoglobulin sekvenser. Inspeksjon av disse displayene tillater analyse av den sannsynlige rollen til enhetene i funksjonen til kandidat immunoglobulin sekvensen, dvs analysen av enhetene som påvirker evnen til kandidat immunoglobulinet og binde dets antigen. På denne måten kan residuene bli valgt og kombinert fra foreldre og referanse humane sekvenser slik at 10 det ønskede antistoff karakteristika, slik som affinitet for målantigenet(ene), er oppnådd. Alternativt, eller i tillegg til, de ovennevnte fremgangsmåter, kan manipulering bli utført empirisk ved CDR kassett variasjon og seleksjon for den ønskede aktivitet, slik som beskrevet for MorphoSys HuCAL system (Knappik et al, 2000; Krebs et al., 2001).

15 I tillegg kan IL-23p19 antistoffet ifølge den foreliggende oppfinnelse omfatte en human kimlinje lettkjede struktur. I bestemte utførelsesformer er lettkjede kimlinje sekvensen valgt fra human VK sekvenser inkludert, men ikke begrenset til, A1, A1O, A11, A14, A17, A18, A19, A2, A20, A23, A26, A27, A3, A30, A5, A7, B2, B3, L1, L1O, L11, L12, L14, L15, L16, L18, L19, L2, L20, L22, L23, L24, L25, L4/18a, L5, L6, L8, 19, 01, Oil, 20 012, 014, 018, 02, 04, og 08. I visse utførelsesformer er denne lettkjede humane kimlinje strukturen valgt fra V1-I1, V1-13, V1-16, V1-17, V1-18, V1-19, V1-2, V1-20, V1-22, V1-3, V1-4, V1-5, V1-7, V1-9, V2-1, V2-11, V2-13, V2-14, V2-15, V2-17, V2-19, V2-6, V2-7, V2-8, V3-2, V3-3, V3-4, V4-1, V4-2, V4-3, V4-4, V4-6, V5-1, V5-2, V5-4, og V5-6. Se PCT WO 2005/005604 for en beskrivelse av de ulike kimlinje 25 sekvensene.

I andre utførelsesformer kan IL-23 antistoffet ifølge den foreliggende oppfinnelse omfatte en human kimlinje tungkjede struktur. I bestemte utførelsesformer er denne tungkjede humane kimlinje strukturen valgt fra VH1-18, VH1-2, VH1-24, VH1-3, VH1- 30 45, VH1-46, VH1-58, VH1-69, VH1-8, VH2-26, VH2-5, VH2-70, VH3-11, VH3-13, VH3-15, VH3-16, VH3-20, VH3-21, VH3-23, VH3-30, VH3-33, VH3-35, VH3-38, VH3-43, VH3-48, VH3-49, VH3-53, VH3-64, VH3-66, VH3-7, VH3-72, VH3-73, VH3-74, VH3-9, VH4-28, VH4-31, VH4-34, VH4-39, VH4-4, VH4-59, VH4-61, VH5-51, VH6-1, og VH7-81. Se PCT WO 2005/005604 for en beskrivelse av de ulike 35 kimlinje sekvensene.

I bestemte utførelsesformer omfatter det lettkjede variable området og/eller tungkjede variable området et strukturområde eller minst en del av et strukturområde (f.eks inneholdende 2 eller 3 subområder, slik som FR2 og FR3). I visse utførelsesformer er minst FRL1, FRL2, FRL3 eller FRL4 fullstendig humant. I andre utførelsesformer er
 5 minst FRH1, FRH2, FRH3 eller FRH4 fullstendig humant. I noen utførelsesformer er minst FRL1, FRL2, FRL3 eller FRL4 en kimlinje sekvens (f.eks human kimlinje) eller omfatter humane konsensus sekvenser for den bestemte strukturen (lett tilgjengelig ved kildene for kjente humane Ig sekvenser beskrevet over). I andre utførelsesformer er minst FRH1, FRH2, FRH3 eller FRH4 en kimlinje sekvens (f.eks human kimlinje) eller
 10 omfatter humane konsensus sekvenser for den bestemte strukturen. I foretrukne utførlsesformer er strukturområdet et humant strukturområde.

Manipulering av antistoff ifølge den foreliggende oppfinnelse kan bli utført ved å benytte en hvilken som helst kjent fremgangsmåte, slik som men ikke begrenset til de
 15 beskrevet i Winter (Jones et al, Nature 321:522 (1986); Riechmann et al., Nature 332:323 (1988); Verhoeyen et al., Science 239:1534 (1988)), Sims et al., J. Immunol. 151: 2296 (1993); Chothia og Lesk, J. MoL Biol. 196:901 (1987), Carter et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:4285 (1992); Presta et al., J. Immunol. 151 :2623 (1993), US patent nr: 5723323, 5976862, 5824514, 5817483, 5814476, 5763192, 5723323,
 20 5,766886, 5714352, 6204023, 6180370, 5693762, 5530101, 5585089, 5225539; 4816567, PCT/: US98/16280, US96/18978, US91/09630, US91/05939, US94/01234, GB89/01334, GB91/01134, GB92/01755; WO90/14443, WO90/14424, WO90/14430, EP 229246,.

25 I visse utførelsesformer omfatter antistoffet et forandret (f.eks mutert) Fc område. For eksempel i noen utførelsesformer har Fc området blitt forandret for å redusere eller forsterke effektorfunksjonene til antistoffet. I noen utførelsesformer er Fc området en isotype valgt fra IgM, IgA, IgG, IgE, eller andre isotyper.

30 Alternativt eller ytterligere, kan det være nyttig å kombinere aminosyre modifikasjoner med en eller flere videre aminosyremodifikasjoner som forandrer C1q binding og/eller den komplement avhengige cytotoksitets (CDC) funksjonen til Fc området til et IL-23p19 bindingsmolekyl. Bindingspolypeptidet av bestemt interesse kan være et som binder til C1q og fremviser komplementavhengig cytotoksitet. Polypeptider med pre-
 35 eksisterende C1q bindingsaktivitet, som valgfritt videre har evnen til å mediere CDC kan bli modifisert slik at en eller begge av disse aktivitetene er forsterket. Aminosyre

modifikasjoner som forandrer C1q og/eller modifierer dets komplement avhengige cytotoksisitetsfunksjon er beskrevet, for eksempel, i WO/0042072.

Som beskrevet over, kan man designe et Fc område av IL-23p19 antistoffet til den foreliggende oppfinnelse med forandret effektorfunksjon, f.eks ved å modifisere C1q binding og/eller FcγR binding og derved forandre CDC aktivitet og/eller ADCC aktivitet. "Effektorfunksjoner" er ansvarlig for å aktivere eller redusere en biologisk aktivitet (f.eks hos et individ). Eksempler på effektorfunksjoner inkluderer, men er ikke begrenset til: C1q binding; komplementavhengig cytotoksisitet (CDC); Fc reseptor binding; antistoff-avhengig cellemediert cytotoksisitet (ADCC); fagocytose; ned-regulering av celleoverflate reseptorer (f.eks B cellereseptor; BCR), etc. Slike effektorfunksjoner kan kreve at Fc området blir kombinert med et bindingsområde (f.eks et antistoff variabelt område) og kan bli vurdert ved å benytte ulike assay (f.eks Fc binding assays, ADCC assays, CDC assays, etc.).

For eksempel kan man generere et variant Fc område av IL-23p19 antistoffet med forbedret C1q binding og forbedret FcγRIII binding (f.eks har både forbedret ADCC aktivitet og forbedret CDC aktivitet). Alternativt hvis det er ønskelig at effektorfunksjonen kan bli redusert eller fjernet, kan et variant Fc område bli manipulert med redusert CDC aktivitet og/eller redusert ADCC aktivitet. I andre utførelsesformer kan kun en av disse aktivitetene bli økt, og, valgfritt, også den andre aktiviteten redusert (f.eks å generere en Fc område variant med forbedret ADCC aktivitet, men redusert CDC aktivitet og vice versa).

Fc mutasjoner kan også bli introdusert og manipulert til å forandre deres interaksjon med den neonatale Fc reseptoren (FcRn) og forbedre deres farmakokinetikk egenskaper. En samling av humane Fc varianter med forbedret binding til FcRn har blitt beskrevet (Shields et al., (2001). Høyoppløselig kartlegging av bindingssetet på humant IgG1 for FcγRI, FcγRII, FcγRIII, og FcRn og design av IgG1 varianter med forbedret binding til FcγR, (J. Biol. Chem. 276:6591-6604).

En annen type av aminosyre substitusjon fungerer å forandre glykosyleringsmønsteret til Fc området av IL-23p19 antistoffet. Glykosylering av et Fc område er typisk enten N-koplet eller O-koplet. N-koplet refererer til festet av karbohydratenheten til sidekjeden av en asparagin enhet. O-kopet glykosylering refererer til festet av en av sukkerne N-aceylgalaktosamin, galaktose, eller xylose til en hydroksyaminosyre, oftest vanligvis serin eller treonin, selv om 5-hydroksyprolin eller 5-hydroksylysin også kan bli

benyttet. Gjenkjenningssekvensene for enzymatisk kopling av karbohydratenheten til asparagin sidekjede peptid sekvensene er asparagin-X-serin og asparagin-X-treonin, hvori X er en hvilken som helst aminosyre bortsett fra prolin. Derfor vil nærværet av en av disse peptid sekvensene i et polypeptide danne et potensielt glykosyleringssete.

5

Glykosyleringsmønsteret kan bli forandret, for eksempel ved å deletere et eller flere glykosylerings sete(er) funnet i polypeptidet, og/eller tilføye et eller flere glykosylerings sete(er) som ikke er tilstede i polypeptidet. Tilførsel av glykosylerings seter til Fc område til et IL-23p19 antistoff er lettest gjennomført ved å forandre aminosyre

10 sekvensen slik at det inneholder en eller flere av de ovennevnte beskrevne tripeptid sekvensene (for N-koplet glykosylerings seter). En glykosylerings variant som kan fungere som eksempel har en aminosyresubstitusjon av enhetene Asn 297 av tungkjeden. Forandringen kan også bli gjort ved tilførselen av, eller substitusjonen av, en eller flere serin eller treonin enheter til sekvensen av det opprinnelige polypeptidet (for

15 O-koplet glykosylerings seter). I tillegg kan en forandring av Asn 297 til Ala fjerne en av glykosylerings setene.

I visse utførelsesformer er IL-23p19 antistoffet ifølge den foreliggende oppfinnelse uttrykt i celler som uttrykker beta (1,4)-N-acetylglukosaminyltransferase III (GnT III),

20 slik at GnT III tilføyer GlcNAc til IL-23p 19 antistoffet. Fremgangsmåter for å produsere antistoffer på en slik måte er gitt i WO/9954342, WO/03011878, patent publikasjon 20030003097A1, og Umana et al, Nature Biotechnology, 17:176-180, Feb. 1999.

25 Å screene antistoffer for spesifikk binding til like proteiner eller fragmenter kan lett oppnås ved å benytte peptid display bibliotek. Denne fremgangsmåten involverer screeningen av en stor samling av peptider for individuelle medlemmer som har den ønskede funksjon eller struktur. Antistoff screening av peptid display biobliotek er velkjent innen fagfeltet. De fremviste peptidsekvensene kan være fra 3 til 5000 eller

30 flere aminosyrer i lengde, oftest fra 5-100 aminosyrer lange, og ofte fra omtrent 8 til 25 aminosyrer lange. I tillegg til direkte kjemiske syntetiske fremgangsmåter for å generere peptid bibliotek, har flere rekombinante DNA fremgangsmåter blitt beskrevet. En type involverer displayet av en peptidsekvens på overflaten av en bakteriofag eller celle. Hver bakteriofag eller celle inneholder nukleotid sekvensen som koder for den bestemte

35 fremviste peptidsekvensen. Slike fremgangsmåter er beskrevet i PCT Patent publikasjon nr 91/17271 , 91/18980, 91/19818, og 93/08278.

Andre system for å lage peptidbibliotek har aspekter av både in vitro kjemisk syntese og rekombinante fremgangsmåter. Se PCT Patent publikasjon nr 92/05258, 92/14843, og 96/19256. Se også U.S. Patent nr 5,658,754; og 5,643,768. Peptid display bibliotek, vektor og screening kit er kommersielt tilgjengelig fra slike leverandører som Invitrogen (Carlsbad, CA), og Cambridge Antibody Technologies (Cambridgeshire, UK). Se f.eks U.S. Patent nr 4704692, 4939666, 4946778, 5260203, 5455030, 5518889, 5534621, 5656730, 5763733, 5767260, 5856456, anvist til Enzon; 5223409, 5403484, 5571698, 5837500, anvist til Dyax, 5427908, 5580717, anvist til Affymax; 5885793, anvist til Cambridge Antibody Technologies; 5750373, anvist til Genentech, 5618920, 5595898, 5576195, 5698435, 5693493, 5698417, anvist til Xoma, Colligan, supra; Ausubel, supra; eller Sambrook, supra.

Antistoffer ifølge den foreliggende oppfinnelse kan også bli fremstilt ved å benytte minst en anti-IL-23p 19 antistoff kodende nukleinsyre for å gi transgene dyr eller pattedyr, slik som geiter, kyr, hester, sauer, kaniner og liknende, som produserer slike antistoffer i sin melk. Slike dyr kan skaffes ved å benytte kjente fremgangsmåter. Se f.eks, men ikke begrenset til, US Patent nr 5,827,690; 5,849,992; 4,873,316; 5,849,992; 5,994,616; 5,565,362; 5,304,489, og liknende.

Antistoffer ifølge den foreliggende oppfinnelse kan ytterligere bli fremstilt ved å benytte minst en anti-IL-23p19 antistoff kodende nukleinsyre for å skaffe transgene planter og dyrkede planteceller (f.eks men ikke begrenset til, tobakk og mais) som produserer slike antistoffer, spesifiserte deler eller varianter i plantedelene eller i celler dyrket derfra. Som et ikke-begrensende eksempel har transgene tobakkblader som uttrykker rekombinante proteiner blitt benyttet med godt resultat for å skaffe store mengder av rekombinant proteiner, f.eks ved å benytte en induserbar promoter. Se f.eks Cramer et al., Curr. Top. Microbol. Immunol. 240:95-118 (1999) . Også transgene mais har blitt benyttet for å uttrykke mammalske proteiner ved kommersielle produksjonsnivåer, med biologiske aktiviteter lik til de produsert i andre rekombinante systemer eller rensset fra naturlige kilder. Se f.eks Hood et al., Adv. Exp. Med. Biol. 464:127-147 (1999). Antistoffer har også blitt produsert i store mengder fra transgene plantefrø inkludert antistoff fragmenter, slik som enkeltkjede antistoffer (scFv'er), inkludert tobakkfrø og potetknoller. Se f.eks Conrad et al., Plant Mol. Biol. 38:101-109 (1998). Derfor kan antistoffer til den foreliggende oppfinnelse også bli produsert ved å benytte transgene planter, ifølge kjente fremgangsmåter. Se også f.eks Fischer et al., Biotechnol. Appl. Biochem. 30:99-108 (Oct., 1999), Ma et al., Trends Biotechnol.

13:522-7 (1995); Ma et al., *Plant Physiol.* 109:341-6 (1995); Whitlam et al., *Biochem. Soc. Trans.* 22:940-944 (1994).

Antistoffene ifølge oppfinnelsen kan binde human IL-23p19 med et stort utvalg av
 5 affinititeter (K_D). I en foretrukket utførelsesform kan minst et mAb av den foreliggende
 oppfinnelse valgfritt binde human IL-23p19 med høy affinitet. For eksempel kan et
 humant eller annet mAb binde human IL-23p19 med en K_D lik eller mindre enn omtrent
 10^{-7} M, slik som men ikke begrenset til, 0.1-9.9 (eller en hvilken som helst rekkefølge
 eller verdi deri) $\times 10^{-7}$, 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} , 10^{-12} , 10^{-13} , 10^{-14} , 10^{-15} eller en hvilken som
 10 helst rekkevidde eller verdi deri, som bestemt ved overflate plasma resonans eller ved
 Kinexa fremgangsmåten, som utført av de trenet innen fagfeltet. I en utførelsesform
 binder antistoffene ifølge oppfinnelsen human IL-23p19 med en K_D mellom omtrent 4
 og omtrent 4400pM.

15 Affiniteten eller aviditeten til et antistoff for et antigen kan bli bestemt eksperimentelt
 ved å benytte en hvilken som helst passende fremgangsmåte. (Se for eksempel,
 Berzofsky, et al, "Antistoff-Antigen Interactions," In *Fundamental Immunology*, Paul,
 W. E., Ed., Raven Press: New York, NY (1984); Kubly, Janis *Immunology*, W. H.
 Freeman og Company: New York, NY (1992); og fremgangsmåter beskrevet heri). Den
 20 målte affiniteten til en bestemt antistoff-antigen interaksjon kan variere hvis målt under
 ulike betingelser (f.eks salt konsentrasjon, pH). Derfor er malinger av affinitet eller
 andre antigen-bindende parameter (f.eks K_D , K_{on} , K_{off}) fortrinnsvis gjort med
 standardløsninger til antistoff og antigen, og en standardisert buffer, slik som bufferen
 beskrevet heri.

25 Konkurrans assay kan bli utført med antistoffet til den foreliggende oppfinnelse for å
 bestemme hvilke protein, antistoff og andre antagonister som konkurrerer for binding til
 IL-23p19 med antistoffet til den foreliggende oppfinnelse og/eller dele epitop området.
 Disse assayene er velkjent for de med vanlige evner innen fagfeltet for å evaluere
 30 konkurransen mellom antagonister eller ligander for et begrenset antall av bindingssteder
 på et protein, f.eks p19. Proteinet og/eller antistoffet er immobiliserer teller insolubilisert
 før eller etter konkurransen og prøven bundet til p19 subenheten er adskilt fra den
 ubundne prøven, for eksempel ved dekantering (hvor proteinet/antistoffet ble
 preinsolubilisert) eller ved sentrifugering (hvor proteinet/antistoffet ble presipitert etter
 35 konkurranse reaksjonen). Også kan konkurransebindingen bli bestemt ved hvorvidt
 funksjonen er forandret ved binding eller mangel på binding av antistoffet til proteinet,
 f.eks hvorvidt antistoff molekyl inhiberer eller potensierte enzymaktiviteten til, for

eksempel, et merke. ELISA og andre funksjonelle assay kan bli benyttet, som velkjent innen fagfeltet.

Visse utførelsesformer av anti-IL-23p19 antistoffene ifølge oppfinnelsen har sekvensene vist i sekvenstabellene under. For eksempel har et anti-IL-23p19 antistoff ifølge oppfinnelsen en av lettkjede CDR1 sekvensene til SEQ ID NO:46-51; en av lettkjede CDR2 sekvensene av SEQ ID NO:52-57; en av lettkjede CDR3 sekvensene til SEQ ID NO: 58-79; en av tungkjede CDR1 sekvensene SEQ ID NO:1-6; en av tungkjede CDR2 sekvensene SEQ ID NOS:7- 39 og 146; og/eller en av tungkjede CDR3 sekvensene SEQ ID NO:40-45.

Nukleinsyre molekyler

Ved å benytte informasjonen gitt heri, for eksempel nukleotidsekvensene som koder for minst 70-100% av de sammenhengende aminosyrene til minst et av lettkjede variable områdene til antistoffene ifølge oppfinnelsen (f.eks SEQ ID NO:136-138 og 142-144) og minst et av tungkjedevariable områdene til antistoffene ifølge oppfinnelsen (f.eks SEQ ID NO:133-135 og 139-141), spesifiserte fragmenter, varianter eller konsensus sekvenser derav, eller en innskutt vektor omsatt med minst en av disse sekvensene, kan et nukleinsyre molekyl av den foreliggende oppfinnelse som koder for minst et anti-IL-23p19 antistoff skaffes ved å benytte fremgangsmåtene beskrevet heri eller som kjent innen fagfeltet.

Nukleinsyremolekyler ifølge den foreliggende oppfinnelse kan være i form av RNA, slik som mRNA, hnRNA, tRNA eller en hvilken som helst annen form, eller i form av DNA, inkludert, men ikke begrenset til, cDNA og genomisk DNA skaffet ved kloning eller produsert syntetisk, eller en hvilken som helst kombinasjon derav. DNA kan være trippeltrådet, dobbeltrådet eller enkeltrådet, eller en hvilken som helst kombinasjon derav. En hvilken som helst del av minst en tråd av DNA eller RNA kan være den kodende tråden, også kjent som sense tråden, eller det være den ikke-kodende tråden, også referert til som anti-sense tråden.

Isolerte nukleinsyremolekyler ifølge den foreliggende oppfinnelse kan inkludere nukleinsyremolekyler omfattende en åpen leseramme (ORF), valgfritt med en eller flere introns, f.eks men ikke begrenset til, minst en spesifisert del av minst en CDR, slik som CDR1, CDR2 og/eller CDR3 av minst lettkjede (SEQ ID NO: 46-51, 52-57, eller 58-79) eller minst en tungkjede (SEQ ID NO: 1-6, 7-39, eller 40-45); nukleinsyre molekyler

omfattende den kodende sekvensen for anti-IL-23p19 antistoff eller variabelt område (f.eks lett kjede variable områder av SEQ ID NO: 82-85, 93-98, 100, 102, 113- 116, og 128-132 og tungkjede variable områder av SEQ ID NOS: 80, 81, 86-92, 99, 101, 103-112, 117-127, og 147); og nukleinsyre molekyler som omfatter en nukleotidsekvens

5 vesentlig forskjellig fra de beskrevet over men som, på grunn av degenerasjon av den genetiske koden, fremdeles koder for minst et anti-IL-23p19 antistoff som beskrevet heri og/eller som kjent innen fagfeltet. Selvfølgelig er den genetiske koden velkjent innen fagfeltet. Derfor vil det være rutine for en trenet innen fagfeltet å generere slike degenererte nukleinsyrevarianter som koder for spesifikke anti-IL-23p19 antistoff ifølge

10 den foreliggende oppfinnelse. Se f.eks Ausubel, et al., supra, og slike nukleinsyre varianter er inkludert i den foreliggende oppfinnelse.

Som indikert heri kan nukleinsyremolekyler ifølge den foreliggende oppfinnelse som omfatter en nukleinsyre som koder for et anti-IL-23p19 antistoff inkludere, men er ikke

15 begrenset til, de som koder for aminosyresekvensen til et antistoff fragment, ved seg selv; den kodende sekvensen for hele antistoffet eller en del derav; den kodende sekvensen for et antistoff, fragment eller del, likeså som ytterligere sekvenser, slik som den kodende sekvensen for minst en signalleder eller fuskjonspeptid, med eller uten de allerede nevnte ytterligere kodende sekvenser, slik som minst et intron, sammen med

20 ytterligere, ikke-kodende sekvenser, inkludert men ikke begrenset til, ikke-kodende 5' og 3' sekvenser, slik som transkriberte, ikke-translaterte sekvenser som spiller en rolle i transkripsjon, mRNA prosessering, inkludert spleising og polyadenyleringssignaler (for eksempel, ribosombinding og stabilitet av mRNA); en ytterligere kodende sekvens som koder for ytterligere aminosyrer, slik som de som skaffer ytterligere funksjonaliteter.

25 Derfor kan sekvensen som koder for et antistoff bli fusjonert til en markørsekvens, slik som en sekvens som koder for et peptid som fremmer opprensing av det fusjonerte antistoffet omfattende et antistoff fragment eller del.

Polynukleotider som selektivt hybridiserer til et polynukleotid som beskrevet heri

30 Den foreliggende oppfinnelse gir isolerte nukleinsyrer som hybridiserer under selektive hybridiseringsbetingelser til et polynukleotid beskrevet heri. Derfor kan polynukleotidene til denne utførelsesformen bli benyttet for å isolere, detektere og/eller kvantifisere nukleinsyrer omfattende slike polynukleotider. For eksempel kan polynukleotidene bli

35 benyttet for å identifisere, isolere, eller amplifisere delvise eller fullengde kloner i et avsatt bibliotek. I noen utførelsesformer er polynukleotidene genomiske eller cDNA

sekvenser isolert, eller på andre måter komplementære til, et cDNA fra et menneske eller pattedyr nukleinsyre bibliotek.

Fortrinnsvis omfatter cDNA biblioteket minst 80% fullengde sekvenser, fortrinnsvis, 5 minst 85% eller 90% fullengde sekvenser, og, mer fortrinnsvis, minst 95% fullengde sekvenser. cDNA bibliotekene kan bli normalisert for å øke representasjonen av skjeldne sekvenser. Lave eller moderate stringens hybridiserings betingelser er typisk, men ikke utelukkende, benyttet med sekvenser som har en redusert sekvensidentitet relativ til komplementaritet sekvenser. Moderate og høy stringens betingelser kan 10 valgfritt bli benyttet for sekvenser med større identitet. Lave stringensbetingelser tillater selektiv hybridisering av sekvenser som har omtrent 70 % sekvensidentitet og kan bli benyttet for å identifisere ortologe eller paraloge sekvenser.

Valgfritt vil polynukleotidene kode for minst en del av et antistoff kodende av 15 polynukleotidene beskrevet heri. Polynukleotidene omfatter nukleinsyresekvenser som kan bli benyttet for selektiv hybridisering til et polynukleotid som koder for et antistoff ifølge den foreliggende oppfinnelse. Se f.eks Ausubel, supra; Colligan, supra.

Konstruksjon av nukleinsyrer

20

De isolerte nukleinsyrene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan bli lagd ved å benytte (a) rekombinante fremgangsmåter, (b) syntetiske teknikker, (c) opprensningsteknikker, og/eller (d) kombinasjoner derav, som velkjent innen fagfeltet.

25 Nukleinsyrene kan beleilig omfatte sekvenser i tillegg til et polynukleotid . For eksempel kan et multi kloningssete omfattende en eller flere endonukleoase restriksjonssetter bli insertert inn i nukleinsyren for å hjelpe i isoleringen av polynukleotidet. Også translaterbare sekvenser kan bli insertert for å hjelpe i isoleringen av det translaterte polynukleotidet . For eksempel gir en heksahistidin markørsekvens en 30 bekvem måte å rense proteinet . Nukleinsyren ifølge den foreliggende oppfinnelse med unntak av den kodende sekvensen, er valgfritt en vektor, adapter, eller linker for kloning og/eller ekspresjon av et polynukleotid.

Ytterligere sekvenser kan bli tilført til slike klonings og/eller ekspresjonssekvenser for å 35 optimalisere deres funksjon i kloning og/eller ekspresjon, for å hjelpe i isolering av polynukleotidet, eller for å forbedre introduksjonen av polynukleotidet inn i en celle.

Bruk av kloningsvektorer, ekspresjonsvektorer, adaptore, og linkere er velkjent innen fagfeltet. (Se f.eks Ausubel, supra; eller Sambrook, supra)

Rekombinante fremgangsmåter for konstruksjon av nukleinsyrer

5

De isolerte nukleinsyre sammensetningen til denne oppfinnelsen, slik som RNA, cDNA, genomisk DNA, eller en hvilken som helst kombinasjon derav, kan skaffes fra biologiske kilder ved å benytte et hvilket som helst antall av kloningsmetode læringer kjent for de trenet innen fagfeltet. I noen utførelsesformer er oligonukleotid prober som selektivt hybridiserer, under stringente betingelser, til polynukleotidene benyttet for å identifisere den ønskede sekvens i et cDNA eller genomisk DNA bibliotek. Isoleringen av RNA, og konstruksjonen av cDNA og genomiske bibliotek, er velkjent for de med vanlige evner innen fagfeltet. (Se f.eks Ausubel, supra; eller Sambrook, supra)

15

Nukleinsyre screening og isoleringsfremgangsmåter

Et cDNA eller genomisk bibliotek kan ble sceenet ved å benytte en probe basert på sekvensen til et polynukleotid , slik som de beskrevet her. Prober kan bli benyttet for å hybridisere med genomisk DNA eller cDNA sekvenser for å isolere homologe gener i den samme ulike organismer. De som er trenet innen fagfeltet vil verdsette at ulike grader av hybridiserings stringens kan bli benyttet i assayet; og enten hybridiseringen eller vaskemediet kan være stringent. Ettersom betingelsene for hybridisering blir mer stringent, må det være en store grad av komplementarier mellom proben og målet for at dupleksdannelse skal skje. Graden av stringens kan bli kontrollert ved en eller flere av temperature, ionestyrke, pH og nærværet av et delvis denaturerende løsningsmiddel, slik som formamid. For eksempel er stringensen til hybridiseringen bevent variert ved å forandre polariteten av reaktantløsningen gjennom, for eksempel, å manipulere konsentrasjonen av formamid innen rekkevidden på 0% til 50%. Graden av komplementaritet (sekvensidentitet) påkrevd for detekterbar binding vill variere i samsvar med stringensen til hybridiseringsmediet og/eller vaskemediet. Graden av komplementaritet vil optimalt være 100%, eller 70-100%, eller en hvilken som helst rekkevidde eller verdi der. Imidlertid bør det være forstått at små sekvensvariasjoner i probene og primerne kan bli kompensert for ved å redusere stringensen til hybridiseringen og/eller vaskemedium.

35

Fremgangsmåter for amplifisering av RNA eller DNA er velkjent innen fagfeltet og kan bli benyttet ifølge den foreliggende oppfinnelse uten overdreven eksperimentering, basert på læringen og veiledningen presentert heri.

- 5 Kjente metoder DNA eller RNA amplifikasjon inkluderer, men er ikke begrenset til, polymerase kjedereaksjon (PCR) og relaterte amplifikasjonsprosesser (se f.eks U.S. Patent nr 4,683,195, 4,683,202, 4,800,159, 4,965,188, til Mullis, et al.; 4,795,699 og 4,921,794 to Tabor, et al; 5,142,033 to Innis; 5,122,464 til Wilson, et al.; 5,091,310 til Innis; 5,066,584 til Gyllensten, et al; 4,889,818 til Gelfand, et al; 4,994,370 til Silver, et al; 4,766,067 til Biswas; 4,656,134 til Ringold) og RNA mediert amplifikasjon som benytter anti-sense RNA til målsekvensen som et templat for dobbelttrådet DNA syntese (U.S. Patent nr 5,130,238 til Malek, et al, med varenavnet NASBA)men. (Se f.eks Ausubel, supra; eller Sambrook, supra.)
- 15 For eksempel kan polymerase kjedereaksjon (PCR) teknologi bli benyttet for å amplifisere sekvensene av polynukleotider og relaterte gener direkte fra genomsik DNA eller cDNA bibliotek. PCR og andre in vitro amplifikasjons fremgangsmåter kan også være nyttige, for eksempel, for å klonе nukleinsyre sekvenser som koder for proteiner som skal uttrykkes, for å lage nukleinsyrer for bruk som prober for å detektere nærværet av det ønskede mRNA i prøver, for nukleinsyre sekvensering, eller for andre formål. Eksempler på teknikker tilstrekkelig til å instruere personer med evner gjennom in vitro amplifikasjonsfremgangsmåter er funnet i Berger, supra, Sambrook, supra, og Ausubel, supra, så vel som Mullis, et al., U.S. Patent nr 4,683,202 (1987); og Innis, et al., PCR Protocols A Guide to Methods and Applications, Eds., Academic Press Inc., San Diego, CA (1990). Kommersielt tilgjengelig kit for genomisk PCR amplifikasjon er kjent innen fagfeltet. Se, f.eks Advantage-GC Genomic PCR Kit (Clontech). Ytterligere kan, f.eks T4 gen 32 proteinet (Boehringer Mannheim) bli benyttet for å forbedre utbyttet av lange PCR produkt.

30 **Syntetiske fremgangsmåter for å konstruere nukleinsyrer**

- De isolerte nukleinsyrer ifølge den foreliggende oppfinnelse kan også bli fremstilt ved direkte kjemisk syntese ved kjente fremgangsmåter (se, f.eks Ausubel, et al, supra). Kjemisk syntese produserer generelt en enkelttrådet oligonukleotid, som kan bli omdannet over til dobbelttrådet DNA ved hybridisering med en komplementær sekvens, eller ved polymerisering med en DNA polymerase ved å benytte enkelttråden som et templat. En med evne innen fagfeltet vil gjenkjenne at mens kjemisk syntese av DNA

kan bli begrenset til sekvenser på omtrent 100 eller flere baser, kan lengre sekvenser skaffes ved ligering av kortere sekvenser.

Rekombinante ekspresjonskassetter

5

Det beskrives videre rekombinante ekspresjonskassetter som omfatter en nukleinsyre ifølge den foreliggende oppfinnelse. En nukleinsyre sekvens ifølge den foreliggende oppfinnelse, for eksempel en a cDNA eller en genomisk sekvens som koder for et antistoff ifølge den foreliggende oppfinnelse, kan bli benyttet for å konstruere en rekombinant ekspresjonskassett som kan bli introdusert inn i minst en ønsket vertcelle. En rekombinant ekspresjonskassett vil typisk omfatte et polynukleotid som er koplet til transkripsjonell initieringsregulatoriske sekvenser som vil dirigere transkripsjonen av polynukleotidet i den tilsiktede vertscellen. Både heterologe og ikke-heterologe (dvs endogene) promotere kan bli benyttet for å dirigere ekspresjonen av nukleinsyrene ifølge den foreliggende oppfinnelse.

15

I noen utførelsesformer kan isolerte nukleinsyrer som fungerer som promoter, enhancer, eller andre elementer bli introdusert i den passende posisjon (oppstrøms, nedstrøms eller i intronet) til en ikke-heterolog form av et polynukleotid slik at det opp eller nedregulerer ekspresjonen av et polynukleotid . For eksempel kan endogene promotere bli forandret in vivo eller in vitro ved mutasjon, delesjon og/eller substitusjon.

20

Vektorer og vertsceller

Den foreliggende oppfinnelse relaterer også til vektorer som inkluderer isolerte nukleinsyremolekyler ifølge den foreliggende oppfinnelse, vertsceller som er genetisk manipulert med rekombinante vektorer, og produksjonen av minst et anti-IL-23p19 antistoff ved rekombinante teknikker, som er velkjent innen fagfeltet. Se, f.eks Sambrook, et al., supra; Ausubel, et al., supra.

30

Polynukleotider kan valgfritt bli koplet til en vektor som inneholder en selekterbar markør for propagering i en vert. Generelt er en plasmidvektor indusert i et presipitat, slik som et kalsiumfosfat presipitat, eller et kompleks med et ladet lipid. Hvis vektoren er et virus, kan det bli pakket in vitro ved å benytte en passende pakke cellelinje og så transdusert inn i vertsceller.

35

DNA insertet bør være operativt koplet til en passende promoter. Ekspresjonskonstruktene vil videre inneholder seter for transkripsjonsinitiering, terminering og, i det transkriberte området, et ribosom bindingssete for translasjon. Den kodende delen av de modne transkriptene uttrykt ved konstruktene vil fortrinnsvis inkludere en
 5 translasjonsinitiering ved begynnelsen og et termineringskodon (f.eks UAA, UGA eller UAG) passende posisjonert ved enden av mRNA som skal translateres, med UAA og UAG foretrukket for mammalsk eller eukaryotisk celleekspresjon.

Ekspresjonsvektorer vil fortrinnsvis men valgfritt inkludere minst en selekterbar markør.
 10 Slike markører inkluderer, f.eks men er ikke begrenset til, metotreksat (MTX), dihydrofolat reduktase (DHFR, US Pat. nr 4,399,216; 4,634,665; 4,656,134; 4,956,288; 5,149,636; 5,179,017, ampicillin, neomycin (G418), mycofenolsyre eller glutamin syntetase (GS, US Pat. nr 5,122,464; 5,770,359; 5,827,739) resistent for eukaryotisk cellekultur, og tetracyclin eller ampicillin resistensgener for dyrkning i E. coli og andre
 15 bakterier eller prokaryoter . Passende dyrkingsmedier og betingelser for de ovenfor beskrevne vertsceller er kjent innen fagfeltet. Passende vektorer vil være lett synlig til den trenede fagperson. Introduksjon av et vektorkonstrukt inn i en vertscelle kan bli utført ved kalsiumfosfat transfeksjon, DEAE-dekstran mediert transfeksjon, kationisk lipid-mediert transfeksjon, elektroporering, transduksjon, infeksjon eller andre kjente
 20 fremgangsmåter. Slike fremgangsmåter er beskrevet i fagfeltet, slik som Sambrook, supra, kapitlene 1-4 og 16- 18; Ausubel, supra, Chapters 1, 9, 13, 15, 16.

Minst ett antistoff ifølge den foreliggende oppfinnelse kan bli uttrykt i en modifisert form, slik som et fusjonsprotein, og kan inkludere ikke bare sekresjonssignaler, men
 25 også ytterligere heterologe funksjonelle områder. For eksempel kan et område av ytterligere aminosyrer, delvis ladete aminosyrer, bli tilsatt til N-terminus av et antistoff for å forbedre stabilitet og vedholdenhet i vertscellen, under rensing, eller under etterfølgende håndtering og lagring. Også peptidenheter kan bli tilføyet til et antistoff av den foreliggende oppfinnelse for å fremme opprensing. Slike områder kan bli fjernet før
 30 endelig fremstilling av et antistoff eller minst et fragment derav. Slike fremgangsmåter er beskrevet i mange standard laboratoriemanualer, slik som Sambrook, supra, kapitler 17.29-17.42 og 18.1-18.74; Ausubel, supra, kapitler 16, 17 og 18.

De med vanlige evner innen fagfeltet er kyndige i de uttallige ekspresjonssystemene
 35 tilgjengelige for ekspresjon av en nukleinsyre som koder for et protein av den foreliggende oppfinnelse. Alternativt kan nukleinsyrer ifølge den foreliggende oppfinnelse bli uttrykt i en vertscelle ved å skru på (ved manipulering) i en vertscelle som

inneholder et endogent DNA som koder for et antistoff ifølge den foreliggende oppfinnelse. Slike fremgangsmåter er velkjente innen fagfeltet, f.eks som beskrevet i US patent nr 5,580,734, 5,641,670, 5,733,746, og 5,733,761.

- 5 Illustrerende for cellekulturer nytteige for fremstilling av antistoffene, spesifiserte deler eller varianter derav, er mammalske celler. Mammalske celle system vil ofte være i form av monolayere av celler selv om mammalske cellesuspensjoner eller bioreaktorer også kan bli benyttet. En rekke passende vertceller i stand til å uttrykke intakte glykosylerte proteiner har blitt utviklet innen fagfeltet, og inkluderer COS-I (f.eks
- 10 ATCC CRL 1650), COS-7 (f.eks ATCC CRL-1651), HEK293, BHK21 (f.eks ATCC CRL-10), CHO (f.eks ATCC CRL 1610) og BSC-I (f.eks ATCC CRL-26) cellelinjer, Cos-7 celler, CHO celler, hep G2 celler, P3X63Ag8.653, SP2/0-Ag14, 293 celler, HeLa celler og liknende, som er lett tilgjengelig fra, for eksempel, American Type Culture Collection, Manassas, Va (www.atcc.org). Foretrukne vertsceller inkluderer celler av
- 15 lymphoid opprinnelse slik som myeloma og lymfoma celler. Spesielt foretrukne vertsceller er P3X63Ag8.653 celler (ATCC Accession nummer CRL-1580) og SP2/0-Ag14 celler (ATCC Accession nummer CRL-1851). I en spesielt foretrukket utførelses-former er den rekombinante cellen en P3X63Ab8.653 eller en SP2/0-Ag14 celle.
- 20 Ekspresjonsvektorer for disse cellene kan inkludere en eller flere av de følgende ekspresjons kontrollsekvenser, slik som men ikke begrenset til en replikasjonsstart; en promoter (f.eks sen eller tidlig SV40 promoter, CMV promoter (US Pat nr 5,168,062; 5,385,839), en HSV tk promoter, en pgk (fosfoglyserat kinase) promoter, en EF-1 alfa promoter (US Pat. nr 5,266,491), minst en human immunoglobulin promoter; en
- 25 enhancer, og/eller bearbeidings informasjonsseter, slik som ribosom bindingsseter, RNA spleiseseter, polyadenyleringsseter (f.eks et SV40 stort T Ag poly A adderings-sete), og transkripsjonell terminator sekvenser. Se, f.eks Ausubel et al, supra; Sambrook, et al., supra. Andre celler nyttige for produksjon av nukleinsyrer eller proteiner ifølge den foreliggende oppfinnelse er kjent og/eller tilgjengelig, for eksempel,
- 30 fra the American Type Culture Collection Catalogue of Cell Lines og Hybridomas (www.atcc.org) eller andre kjente eller kommersielle kilder.

Når eukaryote vertsceller er benyttet er polyadenylering eller transkripsjons terminator sekvenser typisk inkorporert inn i vektoren. Et eksempel på en terminator sekvens er

35 polyadenyleringssekvensen fra det bovine vektor veksthormonet. Sekvenser for nøyaktig spleising av transkriptet kan også bli inkludert. Et eksempel på en spleise-sekvens er VPI intron fra SV40 (Sprague, et al., J. Virol. 45:773-781 (1983)). I tillegg

kan gensekvenser for å kontrollere replikasjon i vertscellen bli inkorporert inn i vektoren, som kjent innen fagfeltet.

Opprensning av et antistoff

5

Et anti-IL-23p19 antistoff kan bli utvunnet og opprenset fra rekombinante cellekulturer ved velkjente fremgangsmåter inkludert, men ikke begrenset til, protein A opprensing, ammonium sulfat eller etanol presipitering, syreekstraksjon, anion eller kation utbytte kromatografi, fosfocellulose kromatografi, hydrofobisk interaksjon kromatografi, 10 affinitets kromatografi, hydroksylapatitt kromatografi og lectin kromatografi. Høytytelses væske kromatografi ("HPLC") kan også bli benyttet for opprensning. Se, f.eks Colligan, Current Protocols in Immunology, eller Current Protocols in Protein Science, John Wiley & Sons, NY, NY, (1997-2001), f.eks Chapters 1, 4, 6, 8, 9, 10.

15 Antistoffer ifølge den foreliggende oppfinnelse inkluderer naturlige opprensede produkter, produkter av kjemisk syntetiske fremgangsmåter, og produkter produsert ved rekombinante teknikker fra en eukaryotisk vert, inkludert for eksempel, gjær, høyere planter, insekt og mammalske celler. Avhengig av verten benyttet i en rekombinant produksjonsfremgangsmåte kan antistoffet ifølge den foreliggende oppfinnelse bli 20 glykosylert eller kan være ikke-glykosylert, med glykosylert foretrukket. Slike fremgangsmåter er beskrevet i mange standard laboratoriemanualer, slik som Sambrook, supra, paragrafene 17.37-17.42; Ausubel, supra, kapitler 10, 12, 13, 16, 18 og 20, Colligan, Protein Science, supra, kapitler 12-14.

25 Anti-IL-23p19 antistoffer

Et anti-IL-23p19 antistoff beskrevet heri inkluderer et hvilket som helst protein eller peptid inneholdende molekyl som omfatter minst en del av et immunoglobulin molekyl, slik som men ikke begrenset til, minst en ligand bindings del (LBP), slik som men ikke 30 begrenset til, et komplementaritetens bestemmende område (CDR) til en tung eller lettkjede eller en ligand bindingsdel derav, et tungkjede eller lettkjede variabelt område, et strukturområde (f.eks FR1, FR2, FR3, FR4 eller fragment derav, videre valgfritt omfattende minst en substitusjon, insersjon eller delesjon), et tungkjede eller lettkjede konstant område, (f.eks omfattende minst en CH1, helgse11, hengsel2, hengsel3, 35 hengsel4, CH2 eller CH3 eller fragment derav, videre valgfritt omfattende minst en substitusjon, insersjon eller delesjon), eller en hvilken som helst del derav, som kan bli inkorporert inn i et antistoff ifølge den foreliggende oppfinnelse. Et antistoff ifølge

oppfinnelsen kan inkludere eller være derivert fra et hvilket som helst pattedyr, slik som men ikke begrenset til, et menneske, en mus, en kanin, en rotte, gnager, et prima teller en hvilken som helst kombinasjon derav, og liknende.

- 5 De isolerte antistoffene omfatter antistoff aminosyre sekvensene beskrevet heri kodet av en hvilken som helst passende polynukleotid, eller et hvilket som helst isolert eller fremstilt antistoff. Fortrinnsvis binder det humane antistoffet eller antigen-bindende fragmentet human IL-23p19 og, dermed, delvis eller vesentlige nøytraliserer minst en biologisk aktivitet til proteinet. Et antistoff, eller spesifisert del eller variant derav, som
10 delvis eller fortrinnsvis vesentlig nøytraliserer minst en biologisk aktivitet av minst et IL-23 protein eller fragment kan binde proteinet eller fragmentet og derved inhibere aktiviteter mediert gjennom bindingen av IL-23 til IL-23 reseptoren eller gjenn om andre IL-23-avhengige eller medierte mekanismer. Som benyttet heri refererer betegnelsen "nøytraliserende antistoff" til et antistoff som kan inhibere en IL-23-
15 avhengig aktivitet ved omtrent 20-120%, fortrinnsvis ved minst omtrent 10, 20, 30, 40, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% eller mer avhengig av assayet. Kapasiteten av et anti-IL-23p19 antistoff til å inhibere en IL-23-avhengig aktivitet er fortrinnsvis bedømt ved minst et passende IL-23 protein eller reseptor assay, som beskrevet heri og/eller som kjent innen fagfeltet. Et humant
20 antistoff ifølge oppfinnelsen kan være av hvilken som helst klasse (IgG, IgA, IgM, IgE, IgD, etc.) eller isotype og kan omfatte enkappa eller lambda lettjede. I en utførelsesform omfatter det humane antistoffet en IgG tungkjede eller definert fragment, for eksempel, minst en av isotypene, IgG1, IgG2, IgG3 eller IgG4 (f.eks $\gamma 1$, $\gamma 2$, $\gamma 3$, eller $\gamma 4$). Antistoffer av denne type kan bli fremstilt ved å benytte en transgen mus eller andre
25 transgene ikke-humane pattedyr omfattende minst en human lettjede (f.eks IgG, IgA, og IgM) transgener som beskrevet heri og/eller som kjent innen fagfeltet. En annen utførelsesform omfatter anti-human IL-23p19 antistoffet en IgG1 tungkjede og en IgG1 lettjede.
- 30 Minst et antistoff beskrevet heri binder minst en spesifisert epitope spesifikk for minst et IL-23p19 protein, subenhet, fragment, del eller en hvilken som helst kombinasjon derav. Den minst ene epitopen kan omfatte minst et antistoff bindingsområde som omfatter minst en del av protein, hvilken epitop er fortrinnsvis omfattet av minst en ekstracellulær, løselig hydrofil, ekstern eller cytoplasmisk del av proteinet. Den minst
35 ene spesifiserte epitopen kan omfatte en hvilken som helst kombinasjon av minst en aminosyresekvens av minst 1-3 aminosyrer til den fullstendige spesifiserte delen av sammenhengende aminosyrer av aminosyreresiduene 93-105 av SEQ ID NO:145 (som

inneholder den initielle 19 aminosyre signal sekvensen for pi 9 protein subenheten) (eller aminosyre residuene 74-86 av p19 sekvensen uten inklusjon av signalsekvensen), for eksempel, aminosyre residuene 93, 93-94, 93-95, 93-96, 97-99, 100-102 til SEQ ID NO: 145, etc. som inkluderer hvilke som helst deler eller kombinasjoner av disse
5 sekvenser.

Generelt vil antistoffet eller antigen-bindingsfragmentet beskrevet heri omfatte minst et antigen-bindende område som omfatter minst et komplementaritets bestemmende område (CDR1, CDR2 og CDR3) eller variant av minst et tungkjede variabelt område
10 og minst et komplementaritets bestemmende område (CDR1, CDR2 og CDR3) eller variant av minst et lettkjede variabelt område. Valgfritt kan CDR sekvensene være derivert fra humane kimlinje sekvenser eller matcher nært kimlinje sekvensene. For eksempel kan CDRer fra et syntetisk bibliotek derivert fra de opprinnelige muse CDRe bli benyttet. Som ikke-begrensende eksempel kan den antistoff eller antigen-bindende
15 delen eller varianten omfatte minst en av tungkjede CDR3, f.eks valgt fra SEQ ID NOS: 1-6, 7-39 og 146, eller 40-45, og/eller en lettkjede CDR3, f.eks valgt fra SEQ ID NOS: SEQ ID NOS: 46-51, 52-57, eller 58-79. I en bestemt utførelsesform kan antistoffet eller antigen-bindende fragmentet ha et antigenbindende område som omfatter minst en del av minst en tungkjede CDR (dvs, CDR1, CDR2 og/eller CDR3) (f.eks de beskrevet
20 heri). I en annen bestemt utførelsesform, kan antistoffet eller antigenbindende delen eller varianten ha et antigen-bindende område som omfatter minst en del av minst en lettkjede CDR (dvs CDR1, CDR2 og/eller CDR3) (f.eks de beskrevet heri).

I en foretrukket utførelsesform kan de tre tungkjede CDRe og de tre lettkjede CDRne
25 til antistoffet eller antigenbindende fragmentet bli fremstilt ved kjemisk å kople sammen de ulike delene (f.eks CDRe, struktur) av antistoffet ved å bruke konvensjonelle teknikker, ved å fremstille og uttrykke et (dvs en eller flere) nukleinsyremolekyl som koder for antistoffet ved å benytte konvensjonelle teknikker av rekombinant DNA teknologi eller ved å benytte en hvilken som helst annen passende fremgangsmåte.

30 Anti-IL-23p19 antistoffet kan omfatte minst en av et tung eller lett kjede variabelt område som har en definert aminosyresekvens. For eksempel i en foretrukket utførelsesform omfatter anti-IL-23p19 antistoffet minst en av minst et tungkjede variabelt område valgfritt selektert fra SEQ ID NOS : 80, 81, 86-92, 99, 101, 103-112,
35 117-127, og 147 og/eller minst et lettkjede variabelt område valgfritt selektert fra SEQ ID NOS: 82-85, 93-98, 100, 102, 113-116, og 128-132. Antistoff som binder til human

IL-23p19 og som omfatter et definert tungt eller lettkjede variabelt område kan bli fremstilt ved å benytte passende fremgangsmåter. Antistoffet, spesifiserte deler eller varianter kan bli uttrykt ved å benytte den kodende nukleinsyren eller deler derav i en passende vertscelle.

5

Aminosyre koder

Aminosyrene som utgjør anti-IL-23p19 antistoffene ifølgel den foreliggende oppfinnelse er ofte forkortet. Aminosyrebetegnelse kan bli indikert ved å angi aminosyren ved dets enkeltbokstav kode, trebokstav kode, navn, eller tre nukleotid kodon(er) som er vel forstått innen fagfeltet (se Alberts, B., et al., *Molecular Biology of The Cell*, Third Ed., Garland Publishing, Inc., New York, 1994). Et anti-IL-23p19 antistoff kan inkludere en eller flere aminosyre substitusjoner, delesjoner eller addisjoner, enten fra naturlige mutasjoner eller humane manipulasjoner, som spesifisert heri. Aminosyrene i anti-IL-23p19 antistoffet ifølge den foreliggende oppfinnelse som er essensielle for funksjon kan bli identifisert ved fremgangsmåter kjent innen fagfeltet, slik som setedirigert mutagenese eller alanin-scanning mutagenese (f.eks Ausubel, supra, Chapters 8, 15; Cunningham og Wells, *Science* 244:1081-1085 (1989)). Sistnevnte fremgangsmåte introduserer enkle alanin mutasjoner ved hver residue i molekylet. De resulterende mutante molekylerne er så testet for biologisk aktivitet, slik som, men ikke begrenset til, minst en IL-23 nøytraliserende aktivitet. Seter som er kritiske for antistoff binding kan også bli identifisert ved strukturell analyse, slik som krystallisering, kjernemagnetisk resonans eller fotoaffinitetsmerking (Smith, et al., *J. Mol. Biol.* 224:899-904 (1992) og de Vos, et al., *Science* 255:306-312 (1992)).

25

Anti-IL-23p19 antistoffer beskrevet heri kan inkludere, men er ikke begrenset til, minst en del, sekvens eller kombinasjon selektert fra 5 til alle av de sammenhengende aminosyrene av de variable områdesekvensene til SEQ ID NOS: 82-85, 93-98, 100, 102, 113-116, og 128-132 og SEQ ID NOS: 80, 81, 86-92, 99, 101, 103-112, 117-127, og 147.

30

Ikke-begrensede varianter som kan forsterke eller opprettholde minst en av de noterte aktivitetene inkluderer, men er ikke begrenset til, en hvilken som helst av de ovennevnte polypeptider, videre omfattende minst en mutasjon korresponderende til minst en substitusjon i residuene variert blant de beskrevne variant aminosyre sekvensene.

35

Et anti-IL-23p19 antistoff kan videre valgfritt omfatte et polypeptid med en aminosyre sekvens som varierer fra sekvensene beskrevet heri (f.eks en eller flere konservative substusjoner fra sekvensene gitt heri). Mer spesifikt beskrives også heri varianter av aminosyresekvensen til et lett kjede variabelt område av SEQ ID NOS: 82-85, 93-98, 100, 102, 113-116, og 128- 132 eller aminosyre sekvensen til et tungkjede variabelt område av SEQ ID NOS: 80, 81, 86-92, 99, 101, 103-112, 117-127, og 147.

Som fagpersonen vil forstå inkluderer den foreliggende oppfinnelse minst et biologisk aktivt antistoff av den foreliggende oppfinnelse. Biologisk aktive antistoffer har en spesifikk aktivitet på minst 20%, 30%, eller 40%, og, fortrinnsvis, minst 50%, 60%, eller 70%, og, mest foretrukket, minst 80%, 90%, eller 95%-1000% eller mer til det native (ikke-syntetiske), endogene eller relaterte og kjente antistoff. Fremgangsmåter for assaying og kvantifiseringsmål av enzymatisk aktivitet og substrat spesifisitet er velkjent for de trenet innen fagfeltet.

I et annet aspekt beskrives humane antistoff og antigen bindende fragmenter, som beskrevet heri, som er modifiserte ved kovalent feste av en organisk enhet. Slike modifikasjoner kan produsere et antistoff eller antigen bindende fragment med forbedrede farmakokinetikk egenskaper (f.eks økt in vivo serum halveringstid).

Den organiske delen kan være en lineær eller forgrenet hydrofil polymerisk gruppe, fettsyregruppe, eller fettsyreester gruppe. I bestemte utførelsesformer kan den hydrofile polymeriske gruppen ha en molekylærvekt på omtrent 800 til omtrent 120,000 Daltons og kan være et polyalkan glykol (f.eks polyetylen glykol (PEG), polypropylen glykol (PPG)), karbohydrat polymer, aminosyre polymer eller polyvinyl pyrrolidon, og fettsyren eller fettsyreester gruppen kan omfatte fra omtrent åtte til omtrent førti karbonatomer.

De modifiserte antistoffene og antigenbindende fragmentene kan omfatte en eller flere organiske enheter som er kovalent bundet, direkte eller indirekte, til antistoffet. Hver organisk enhet som er bundet til et antistoff eller antigenbindende fragment kan uavhengig være en hydrofil polymerisk gruppe, en fettsyregruppe eller en fettsyreester gruppe. Som benyttet heri omfatter betegnelsen "fettsyre" mono-karboksylsyrer og di-karboksylsyrer. En "hydrofil polymerisk gruppe," som betegnelsen er brukt heri, refererer til en organisk polymer som er mer løselig i vann enn i oktan. For eksempel er polylysin mer løselig i vann enn i oktan. Derfor er et antistoff modifisert ved det kovalente festet av polylysine omfattet av oppfinnelsen. Hydrofile polymerer passende for å modifisere antistoff i kan være lineære eller forgrenede og inkluderer, for

eksempel, polyalkan glykoler (f.eks PEG, monometoksy-polyetylen glykol (mPEG), PPG og liknende), karbohydrater (f.eks dekstran, cellulose, oligosakkarider, polysakkarider og liknende), polymerer av hydrofile aminosyrer (f.eks polylysin, polyarginin, polyaspartat og liknende), polyalkan oksider (f.eks polyetylenoksid, polypropylenoksid og liknende) og polyvinyl pyrrolidon. Fortrinsvis har den hydrofile polymeren som modifierer antistoffet en molekylvekt på omtrent 800 til omtrent 150,000 Daltons som en separat molekylær enhet. For eksempel kan PEG₅₀₀₀ og PEG_{20,000}, hvori den senkede skriften er den gjennomsnittlige molekylvekten av polymeren i Daltons, bli benyttet. Den hydrofile polymeriske gruppen kan bli erstattet med en til omtrent seks alkyl, fettsyre eller fettsyreester grupper. Hydrofile polymerer som erstattet med en fettsyre eller fettsyreester gruppe kan bli fremstilt ved å benytte passende fremgangsmåter. For eksempel kan en polymer omfattende en amingruppe bli koplet til et karboksylat av fettsyren eller fettsyreesteren, og en aktivert karboksylat (f.eks aktivert med N-karbonyl diimidazol) på en fettsyre eller fettsyreester kan bli koplet til en hydroksylgruppe på en polymer.

Fettsyrer og fettsyreestere passende for å modifisere antistoff ifølge oppfinnelsen kan være mettet eller kan inneholde en eller flere umettede enheter. Fettsyrer som er passende for å modifisere antistoff inkluderer, for eksempel, n- dodecanoat (C₁₂, laurat), n-tetradecanoat (C₁₄, myristat), n-octadecanoat (Cis, stearat), n-eicosanoat (C₂₀, arachidat), n-docosanoat (C₂₂, behenat), n-triacontanoat (C₃₀), n-tetracontanoat (C₄₀), cw-Δ⁹-oktadecanoat (C₁₈, oleat), alle cis-Δ^{5,8,11,14}-eicosatetraenoat (C₂₀, arachidonat), oktansyre, tetradekansyre, oktadekansyre, docosansyre, og liknende. Passende fettsyreestere inkluderer mono-estere av dikarboksylysyrer som omfatter en lineær eller forgrenet lavere alkylgruppe. Den lavere alkylgruppen kan omfatte fra en til omtrent tolv, fortrinnsvis, en til omtrent seks, karbonatomer.

De modifiserte humane antistoffene og antigenbindende fragmentene kan bli fremstilt ved å benytte passende fremgangsmåter, slik som ved reaksjon med en eller flere modifieringsvirkemidler. Et "modifieringsvirkemiddel" som betegnelsen er benyttet heri, refererer til en passende organisk gruppe (f.eks hydrofilisk polymer, en fettsyre, en fettsyreester) som omfatter en aktiverende gruppe. En "aktiverende gruppe" er en kjemisk enhet eller funksjonell gruppe som kan, under passende betingelser, reagere med en andre kjemisk gruppe og derved danne en kovalent binding mellom det modifierende virkemidlet og den andre kjemiske gruppen. For eksempel inkluderer aminreaktive aktiveringsgrupper elektrofile grupper, slik som tosylat, mesylat, halo (kloro, bromo, fluoro, iodo), N-hydroksysuksinimidyl estere (NHS), og liknende.

Aktiverende grupper som kan reagere med tioler inkluderer, for eksempel, maleimid, iodoacetyl, akryloyl, pyridyl disulfider, 5-tiol-2-nitrobenzosyretiol (TNB-tiol), og liknende. En aldehyd funksjonell gruppe kan bli koplet til amin- eller hydrazid-inneholdende molekyler, og en azidgruppe kan reagere med en trivalent fosforgruppe for å danne fosforamidat eller fosforimid koplinger. Passende fremgangsmåter for å introdusere aktiverende grupper over på molekyler er kjent innen fagfeltet (se for eksempel, Hermanson, G. T., *Bioconjugate Techniques*, Academic Press: San Diego, CA (1996)). En aktiverende gruppe kan bli bundet direkte den organiske gruppen (f.eks hydrofilisk polymer, fettsyre, fettsyreester), eller gjennom en koplingsenhet, for eksempel, en divalent C₁-C₁₂ gruppe hvori en eller flere karbonatomer kan bli erstattet med et heteroatom, slik som oksygen, nitrogen eller svovel. Passende koplingsenheter inkluderer, for eksempel, tetraetylen glykol, - (CH₂)S-, -NH-(CH₂)₆-NH-, -(CH₂)₂-NH- og -CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-NH-. Modifiserende virkemidler som omfatter en koplingsenhet kan bli produsert, for eksempel ved å reagere en mono-Boc-alkyldiamin (f.eks mono-Boc-etylendiamin, mono-Boc-diaminoheksan) med en fettsyre i nærværet av l-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl) karbodiimid (EDC) for å danne en amid binding mellom det frie aminet og fettsyre karboksylatet. Boc beskyttende gruppen kan fjernes fra produktet ved behandling med trifluoreddiksyre (TFA) for å eksponere en primær amin som kan bli koplet til et annet karboksylat, som beskrevet, eller kan bli reagert med maleinsyreanhydrid og det resulterende produktet cyclisert for å produsere et aktivert maleimido derivat av fettsyren. (Se for eksempel, Thompson, et al, WO 92/16221.)

De modifiserte antistoffene ifølge oppfinnelsen kan bli produsert ved å reagere et humant antistoff eller antigenbindende fragment med et modifiserende virkemiddel. For eksempel kan de organiske enhetene bli bundet til antistoffet på en ikke-setespesifikk måte ved å benytte et aminreaktivt modifiseringsmiddel, for eksempel, en NHS ester av PEG. Modifiserte humane antistoff eller antigenbindende fragmenter kan også bli fremstilt ved å redusere disulfidbindinger (f.eks intra-kjede disulfidbindinger) av et antistoff eller antigenbindende fragment. Det reduserte antistoffet eller antigenbindende fragmentet kan så reageres med et tiol-reaktivt modifiserende virkemiddel for å produsere det modifiserte antistoffet ifølge oppfinnelsen. Modifiserte humane antistoff og antigenbindende fragmenter omfattende en organisk enhet som er bundet til spesifikke seter av et antistoff ifølge den foreliggende oppfinnelse kan bli fremstilt ved å benytte passende fremgangsmåter, slik som revers proteolyse (Fisch et al., *Bioconjugate Chem.*, 3:147- 153 (1992); Werlen et al, *Bioconjugate Chem.*, 5:411-417 (1994); Kumaran et al., *Protein ScL* 6(10):2233-2241 (1997); Itoh et al, *Bioorg. Chem.*,

24(1): 59-68 (1996); Capellas et al, Biotechnol. Bioeng., 56(4):456-463 (1997)), og fremgangsmåtene beskrevet i Hermanson, G. T., Bioconjugate Techniques, Academic Press: San Diego, CA (1996).

5 **Anti-idiotypisk antistoff til anti-IL-23p19 antistoffsammensetninger**

I tillegg til monoklonale anti-IL-23p19 antistoff, beskrives også et anti-idiotypisk (anti-Id) antistoff spesifikk for slike antistoff ifølge oppfinnelsen. Et anti-Id antistoff er et antistoff som gjenkjenner unike determinanter generelt assosiert med antigen-bindende område til et annet antistoff. Anti-Id kan bli fremstilt ved å immunisere et dyr av den samme art og genetisk type (f.eks musestamme) som kilden til Id antistoffet med antistoffet eller et CDR inneholdende område derav. Det immuniserte dyret vil gjenkjenne og respondere mot de the idiotypiske determinantene av det immuniserende antistoff og produsere et anti-Id antistoff. anti-Id antistoff kan også bli benyttet som et "immunogen" for å indusere en immunrespons i enda et annet dyr, dvs å produsere et såkalt anti-anti-Id antistoff.

Det beskrives også minst en anti-IL-23p19 antistoff sammensetning omfattende minst en, minst to, minst tre, minst fire, minst fem, minst seks eller flere anti-IL-23p19 antistoff derav, som beskrevet heri og/eller som kjen innen fagfeltet som er gitt i en ikke-naturlige forekommende sammensetning, blanding eller form. Slike sammensetninger omfatter ikke-naturlig forekommende sammensetninger omfattende minst en eller to fullengde, C- og/eller N-terminalt deleterte varianter, domener, fragmenter eller spesifiserte varianter, av anti-IL-23p19 antistoff aminosyre sekvensen selektert fra gruppen bestående av 70-100% av de sammenhengende aminosyrene av SEQ ID NOS:1-132, 146, og 147, eller spesifiserte fragmenter, domener eller varianter derav. Foretrukkede anti-IL-23p19 antistoff sammensetninger inkluderer minst en eller to fullengde, fragmenter, domener eller varianter av minst en CDR eller LBP inneholdende deler av anti-IL-23p19 antistoff sekvens beskrevet heri, for eksempel, 70-100% av SEQ ID NOS:1-132, 146, og 147, eller spesifiserte fragmenter, domener eller varianter derav. Videre foretrukkede sammensetninger omfatter, for eksempel, 40-99% av minst en av 70-100% av SEQ ID NOS:1-132, 146, og 147, eller spesifiserte fragmenter, domener eller varianter derav. Slike sammensetnings prosentandeler er ved vekt, volum, konsentrasjon, molaritet, eller molalitet som væske eller tørrløsninger, blandinger, suspensjoner, emulsjoner, partikler, pulver, eller kolloider som kjent innen fagfeltet eller som beskrevet heri.

Antistoff sammensetninger omfattende videre terapeutisk aktive ingredienser

Antistoff sammensetningene ifølge oppfinnelsen kan valgfritt videre omfatte en effektiv mengde av minst en sammensetning eller protein valgt fra minst en av et anti-
 5 infeksjonsmedikament, et kardiovaskulært (CV) system legemiddel, et sentralnerve-
 system (CNS) medikament, et autonomisk nervesystem (ANS) medikament, et luftveis-
 medikament, et gastrointestinal (GI) medikament, et hormonelt medikament, et
 medikament for væske eller elektrolyttbalanse, et hematologisk medikament, et anti-
 neoplastisk, et immunomoduleringsmedikament, et oftalmisk, otisk eller nasalt
 10 medikament, et topisk medikament, et ernæringsmedikament eller liknende. Slike
 medikamenter er velkjente innen fagfeltet, inkludert formuleringer, indikasjoner,
 dosering og administrasjon for hver presentert heri (se, f.eks Nursing 2001 Handbook of
 Drugs, 21st edition, Springhouse Corp., Springhouse, PA, 2001; Health Professional's
 Drug Guide 2001, ed., Shannon, Wilson, Stang, Prentice-Hall, Inc, Upper Saddle River,
 15 NJ; Pharmacotherapy Handbook, Wells et al., ed., Appleton & Lange, Stamford, CT).

Det anti-infeksiøsemedikamentet kan være minst en selektert fra amebicider eller minst en av antiprotozoaler, ormemiddel, antifungale, antimalaria, antituberkulose eller minst et antileprotisk, aminoglykosider, penicilliner, cefalosporiner, tetracykliner,
 20 sulfonamider, fluorokinoloner, antiviraler, makrolid anti-infeksiøse, og diverse anti-
 infeksiøse. CV medikamentet kan være minst et selektert fra inotrofer,
 antiarrhythmikaer, antianginaler, antihypertensive, antilipemics, og diverse kardio-
 vaskulære medikamenter. CNS medikamenter kan være minst en selektert fra ikke-
 narkotiske smertestillende eller minst en selektert fra feberstillende, ikke-steroidal anti-
 25 betennelses medikamenter, narkotikum eller minst en opioid smertestillende,
 beroligende-hypnotisk, antikonvulsive, antidepressive, antiangst medikamenter,
 antipsykotika, sentralnervesystem stimulanter, antiparkinsons medikamenter, og diverse
 sentralnervesystem medikamenter. ANS medikament kan være minst en selektert fra
 kolinergika (parasympathomimetics), antikolinergika, adrenergika (sympathomimetics),
 30 adrenerge blokkere (sympatolytika), skjelettmuskel avslappende, og neuromuskulære
 blokkere. Luftveismedikamentet kan være minst en selektert fra antihistaminer,
 bronkiodilatorer, ekspektoranter eller minst en antitussiv, og diverste luftveis-
 medikamenter. Fordøyelseskanal medikamenter kan være minst en selektert fra
 antacider eller minst en adsorbent eller minst en antiflatulent, fordøyelses enzym eller
 35 minst en gallestensoppløser, antidiarrè, avføringsmidler, antimetika, og anti-magesår
 medikamenter. Det hormonelle medikamentet kan være minst et selektert fra kortiko-
 steroider, androgener eller minst et anabolsk steroid, østrogen eller minst en progestin,

gonadotropin, antidiabetisk medikament eller minst et glukagon, tyroid hormon, tyroid hormon antagonist, hypofyse hormon, og paratyroid-liknende medikament.

Medikamentet for væske og elektrolytt balanse kan være minst en selektert fra diuretika, elektrolytter eller minst en erstatningsløsning, syredanner eller minst en alkaliserings-
 5 danner. Det hematologiske medikamentet kan være minst et selektert fra hematinika, antikoagulanter, blodderivater, og trombolytiske enzymer. Antineoplastika kan være minst et selektert fra alkylerende medikamenter, antimetabolitter, antibiotika antineoplastika, antineoplastika som forandrer hormonbalanse, og diverse antineoplastika. Det immunomodulerende medikamentet kan være minst et selektert fra
 10 immunosuppressanter, vaksiner eller minst et toksoid, antitoksin eller minst et antivenin, immun serum, og biologisk respons modifikator. Øye, otic, og nese medikamenter kan være minst en selektert fra øye anti-infektiver, øye anti-betennelses legemidler, miotika, mydriatika, øye vasokonstriktorer, diverse øye, otics, og nese medikamenter. Det topiske medikamentet kan være minst et selektert fra lokale anti-
 15 infektive, scabicider eller minst et pediculicid eller topisk kortikosteroid. Ernæringsmedikamenter kan være minst et selektert fra vitaminer, mineraler eller calories. Se, f.eks innhold av Nursing 2001 Drug Handbook, supra.

Det minst ene amebicidet eller antiprotozoa legemidlet kan være minst et selektert fra
 20 atovaquone, kloroquine hydroklorid, kloroquine fosfat, metronidazol, metronidazol hydroklorid, og pentamidin isetionat. Det minst ene antelmintika kan være minst et selektert fra mebendazol, pyrantel pamoat, og tiabendazol. Det minst ene antifungale kan være minst et selektert fra amphotericin B, amphotericin B kolesteryl sulfat kompleks, amphotericin B lipid kompleks, amphotericin B liposomal, fluconazol, flucytosin,
 25 griseofulvin mikrostørrelse, griseofulvin ultramikrostørrelse, itraconazol, ketoconazol, nystatin, og terbinafin hydroklorid. Det minst ene antimalaria medikamentet kan være minst et selektert fra kloroquin hydroklorid, kloroquin fosfat, doksycyklin, hydroksykloroquin sulfat, mefloquin hydroklorid, primaquin fosfat, pyrimetamin, og pyrimetamin med sulfadoksin. Det minste ene antituberkulotika eller antileprotika kan
 30 være minst et selektert fra clofazimin, cycloserin, dapson, etambutol hydroklorid, isoniazid, pyrazinamid, rifabutin, rifampin, rifapentin, og streptomycin sulfat. Det minst ene aminoglykosidet kan være minst et selektert fra amikacin sulfat, gentamicin sulfat, neomycin sulfat, streptomycin sulfat, og tobramycin sulfat. Det minst ene penicillin medikamentet kan være minst et selektert fra amoxicillin/clavulanat kalium, amoxicillin
 35 trihydrat, ampicillin, ampicillin natrium, ampicillin trihydrat, ampicillin natrium/sulbactam natrium, cloxacillin natrium, dicloxacillin natrium, mezlocillin natrium, nafcillin natrium, oxacillin natrium, penicillin G benzathin, penicillin G

- kalium, penicillin G procaine, penicillin G natrium, penicillin V kalium, piperacillin natrium, piperacillin natrium/tazobactam natrium, ticarcillin dinatrium, og ticarcillin dinatrium/clavulanat kalium. Det minst ene cefalosporin medikamentet kan være minst et selektert fra cefaclor, cefadroxil, cefazolin natrium, cefdinir, cefepim hydroklorid, cefixim, cefinetazol natrium, cefonicid natrium, cefoperazon natrium, cefotaxim natrium, cefotetan dinatrium, cefoxitin natrium, cefpodoxime proxetil, cefprozil, ceftazidim, ceftibuten, ceftizoksime natrium, ceftriaksone natrium, cefuroksim axetil, cefuroksim natrium, cefaleksine hydroklorid, cefaleksine monohydrat, cephradin, og loracarbef. Det minst ene tetracyklinet kan være minst et selektert fra demeclocyklin hydroklorid, doksycyklin kalsium, doksycyklin hyclat, doksycyklin hydroklorid, doksycyklin monohydrat, minocyklin hydroklorid, og tetracyklin hydroklorid. Det minst ene sulfonamidet kan være minst et selektert fra ko-trimoksazol, sulfadiazin, sulfametoksazol, sulfisoxazol, og sulfisoksazol acetyl. Det minst ene fluoroquinolonet kan være minst et selektert fra alatrofloxacin mesylat, ciprofloxacin, enoxacin, levofloxacin, lomefloxacin hydroklorid, nalidixic syre, norfloxacin, ofloxacin, sparfloxacin, og trovafloxacin mesylat. Det minst ene fluoroquinolonet kan være minst et selektert fra alatrofloxacin mesylat, ciprofloxacin, enoxacin, levofloxacin, lomefloxacin hydroklorid, nalidixinsyre, norfloxacin, ofloxacin, sparfloxacin, og trovafloxacin mesylat. Det minst ene antiviralet medikamentet kan være minst et selektert fra abacavir sulfat, acyclovir natrium, amantadin hydroklorid, amprenavir, cidofovir, delavirdin mesylat, didanosin, efavirenz, famciclovir, fomivirsene natrium, foscarnet natrium, ganciclovir, indinavir sulfat, lamivudin, lamivudin/zidovudin, nelfinavir mesylat, nevirapin, oseltamivir fosfat, ribavirin, rimantadin hydroklorid, ritonavir, saquinavir, saquinavir mesylat, stavudin, valacyclovir hydroklorid, zalcitabine, zanamivir, og zidovudin. Det minst ene makrolin anti-infektiva kan være minst et selektert fra azithromycin, clarithromycin, dirithromycin, erythromycin base, erythromycin estolat, erythromycin etylsuksinat, erythromycin lactobionat, og erythromycin stearat. Det minst ene diverse anti-infektiva kan være minst et selektert fra aztreonam, bacitracin, kloramfenicol natrium suksinat, clindamycin hydroklorid, clindamycin palmitat hydroklorid, clindamycin fosfat, imipenem og cilastatin natrium, meropenem, nitrofurantoin makrokrystaller, nitrofurantoin mikrokrystaller, quinupristin/dalfopristin, spectinomycin hydroklorid, trimetoprim, og vancomycin hydroklorid. (Se, f.eks pp. 24-214 av Nursing 2001 Drug Handbook.)
- Det minst ene inotrofiske medikamentet kan være minst et selektert fra amrinon laktat, digoxin, og milrinon laktat. Det minst ene antiarrhythmika medikamentet kan være minst et selektert fra adenosin, amiodaron hydroklorid, atropin sulfat, bretylium tosylat,

- diltiazem hydroklorid, disopyramid, disopyramid fosfat, esmolol hydroklorid, flecainid
 acetat, ibutilid fumarat, lidokain hydroklorid, mexiletin hydroklorid, moricizin
 hydroklorid, fenytoin, fenytoin natrium, procainamid hydroklorid, propafenon
 hydroklorid, propranolol hydroklorid, quinidin bisulfat, quinidin glukonat, quinidin
 5 polygalakturonat, quinidin sulfat, sotalol, tokainid hydroklorid, og verapamil
 hydroklorid. Det minst ene antianginale medikamentet kan være minst et selektert fra
 amlodipidin besylat, amyl nitritt, bepridil hydroklorid, diltiazem hydroklorid, isosorbid
 dinitrat, isosorbid mononitrat, nadolol, nikardipin hydroklorid, nifedipin, nitroglyserin,
 propranolol hydroklorid, verapamil, og verapamil hydroklorid. Det minst ene
 10 antihypertensiva kan være minst et selektert fra acebutolol hydroklorid, amlodipin
 besylat, atenolol, benazepril hydroklorid, betaxolol hydroklorid, bisoprolol fumarat,
 candesartan cilexetil, captopril, carteolol hydroklorid, carvedilol, clonidin, clonidin
 hydroklorid, diazoxid, diltiazem hydroklorid, doxazosin mesylat, enalaprilat, enalapril
 maleat, eprosartan mesylat, felodipin, fenoldopam mesylat, fosinopril natrium,
 15 guanabenz acetat, guanadrel sulfat, guanfacin hydroklorid, hydralazin hydroklorid,
 irbesartan, isradipin, labetalol hydroklorid, lismopril, losartan kalium, metyldopa,
 metyldopat hydroklorid, metoprolol suksinat, metoprolol tartrat, minoxidil, moexipril
 hydroklorid, nadolol, nicardipin hydroklorid, nifedipin, nisoldipin, nitroprussid natrium,
 penbutolol sulfat, perindopril erbumin, fentolamin mesylat, pindolol, prazosin
 20 hydroklorid, propranolol hydroklorid, quinapril hydroklorid, ramipril, telmisartan,
 terazosin hydroklorid, timolol maleat, trandolapril, valsartan, og verapamil hydroklorid.
 Det minst ene antilipemika kan være minst et selektert fra atorvastatin kalsium,
 cerivastatin natrium, kolestyramin, colestipol hydroklorid, fenofibrat (mikronisert),
 fluvastatin natrium, gemfibrozil, lovastatin, niacin, pravastatin natrium, og simvastatin.
 25 Det minst ene diverse CV medikamentet kan være minst et selektert fra abciximab,
 alprostadil, arbutamin hydroklorid, cilostazol, clopidogrel bisulfat, dipyridamol,
 eptifibatid, midodrin hydroklorid, pentoxifyllin, ticlopidin hydroklorid, og tirofiban
 hydroklorid. (Se, f.eks pp. 215-336 av Nursing 2001 Drug Handbook.)
- 30 Det minst ene ikke-narkotiske smertestillende eller feberstillende medikamentet kan
 være minst et selektert fra acetaminofen, aspirin, cholin magnesium trisalicylat,
 diflunisal, og magnesium salicylat. Det minst ene ikke-steroidale anti-betennselses
 medikamentet kan være minst et selektert fra celecoxib, diclofenac kalium, diclofenac
 natrium, etodolac, fenoprofen kalsium, flurbiprofen, ibuprofen, indomethacin,
 35 indomethacin natrium trihydrat, ketoprofen, ketorolac trometamin, nabumeton,
 naproxen, naproxen natrium, oksaprozin, piroxicam, rofecoxib, og sulindac. Det minst
 ene narkotiske eller opiod smertestillende medikamentet kan være minst et selektert fra

alfentanil hydroklorid, buprenorfin hydroklorid, butorphanol tartrat, kodein fosfat, kodein sulfat, fentanyl citrat, fentanyl transdermal system, fentanyl transmukosal, hydromorfon hydroklorid, meperidin hydroklorid, metadon hydroklorid, morfin hydroklorid, morfin sulfat, morfin tartrat, nalbufin hydroklorid, oksykodon hydroklorid, 5 oksykodon pectinat, oksymorfon hydroklorid, pentazocin hydroklorid, pentazocin hydroklorid og naloxon hydroklorid, pentazocin laktat, propolsyfen hydroklorid, propoksyfen napsylat, remifentanil hydroklorid, sufentanil citrat, og tramadol hydroklorid. Det minst ene beroligende sovemiddel kan være minst et selektert fra kloral hydrat, estazolam, flurazepam hydroklorid, pentobarbital, pentobarbital natrium, 10 fenobarbital natrium, secobarbital natrium, temazepam, triazolam, zaleplon, og zolpidem tartrat. Det minst ene antikonvulsiva kan være minst et selektert fra acetazolamid natrium, karbamazepin, klonazepam, klorazepat dikalium, diazepam, divalproex natrium, etosuksimid, fosfenytoin natrium, gabapentin, lamotrigin, magnesium sulfat, fenobarbital, fenobarbital natrium, fenytoin, fenytoin natrium, 15 fenytoin natrium (forlenget), primidon, tiagabin hydroklorid, topiramat, valproat natrium, og valproisk syre. Det minst ene antidepressiva kan være minst et selektert fra amitriptylin hydroklorid, amitriptylin pamoat, amoxapin, bupropion hydroklorid, citalopram hydrobromid, klomipramin hydroklorid, desipramin hydroklorid, doxepin hydroklorid, fluoksetin hydroklorid, imipramin hydroklorid, imipramin pamoat, 20 mirtazapin, nefazodon hydroklorid, nortriptylin hydroklorid, paroksetin hydroklorid, fenelzin sulfat, sertralin hydroklorid, tranlycypromin sulfat, trimipramin maleat, og venlafaxin hydroklorid. Det minst ene antiangst medikamentet kan være minst et selektert fra alprazolam, buspiron hydroklorid, klordiazepoksid, klordiazepoksid hydroklorid, clorazepat dikalium, diazepam, doxepin hydroklorid, hydroksyzin 25 embonat, hydroksyzin hydroklorid, hydroksyzin pamoat, lorazepam, mefrobamat, midazolam hydroklorid, og oksazepam. Det minst ene antipsykotiske medikamentet kan være minst et selektert fra klorpromazin hydroklorid, clozapin, flufenazin decanoat, flufenazin enanthat, flufenazin hydroklorid, haloperidol, haloperidol decanoate, haloperidol laktat, loxapin hydroklorid, loxapin suksinat, mesoridazin besylat, molindon 30 hydroklorid, olanzapin, perfenazin, pimozid, proklorperazin, quetiapin fumarat, risperidon, thioridazin hydroklorid, thiothiksen, thiothiksen hydroklorid, og trifluoperazin hydroklorid. Det minst ene sentralnervesystem stimulerende medikament kan være minst et selektert fra amfetamin sulfat, kaffein, dekstroamfetamin sulfat, doksapram hydroklorid, metamfetamin hydroklorid, metylfenidat hydroklorid, 35 modaftnil, pemolin, og fentermin hydroklorid. Det minst ene antiparkinson medikamentet kan være minst et selektert fra amantadin hydroklorid, benztropin mesylat, biperiden hydroklorid, biperiden laktat, bromocriptin mesylat, karbidopa-

- levodopa, entacapon, levodopa, pergolid mesylat, pramipeksol dihydroklorid, ropinirol hydroklorid, selegilin hydroklorid, tolcapon, og triheksyfenidyl hydroklorid. Det minst ene diverse sentralnerv system medikamentet kan være minst et selektert fra bupropion hydroklorid, donepezil hydroklorid, droperidol, fluvoksamin maleat, litium karbonat, 5 litium citrat, naratriptan hydroklorid, nikotin polacrilex, nikotin transdermal system, propofol, rizatriptan benzoat, sibutramin hydroklorid monohydrat, sumatriptan suksinat, tacrin hydroklorid, og zolmitriptan. (Se, f.eks pp. 337-530 av Nursing 2001 Drug Handbook.)
- 10 Det minst ene cholinergika (f.eks parasymathomimetic) kan være minst et selektert fra bethanechol klorid, edrofonium klorid, neostigmin bromid, neostigmin metylsulfat, fysostigmin salicylat, og pyridostigmin bromid. Det minst ene anticholinergika kan være minst et selektert fra atropin sulfat, dicyklomin hydroklorid, glykopyrrolat, hyoscyamin, hyoscyamin sulfat, propanthelin bromid, scopolamin, scopolamin 15 butylbromid, og scopolamin hydrobromid. Det minst ene adrenergiske (sympathomimetics) kan være minst et selektert fra dobutamin hydroklorid, dopamin hydroklorid, metaraminol bitartrat, norepinephrine bitartrat, fenylefrin hydroklorid, pseudoefedrin hydroklorid, og pseudoefedrin sulfat. Det minst ene adrenergiske blokke medikamentet (sympatolytiske) kan være minst et selektert fra dihydroergotamin 20 mesylat, ergotamin tartrat, metysergid maleat, og propranolol hydroklorid. Det minst ene skjelettmuskel avspenningsmedikamentet kan være minst et selektert fra baclofen, carisoprodol, klorzoxazon, cyklobenzaprin hydroklorid, dantrolen natrium, metokarbamol, og tizanidin hydroklorid. Det minst ene neuromukulære blokke medikamentet kan være minst et selektert fra atracurium besylat, cisatracurium besylat, 25 doksacurium klorid, mivacurium klorid, pancuronium bromid, pipecuronium bromid, rapacuronium bromid, rocuronium bromid, suksinylcholin klorid, tubocurarin klorid, og vecuronium bromid. (Se, f.eks pp. 531 -84 av Nursing 2001 Drug Handbook.)
- Det minst ene antihistaminet kan være minst et selektert fra bromfeniramin maleat, 30 cetirizin hydroklorid, klorfeniramin maleat, clemastin fumarat, cyproheptadin hydroklorid, difenhydramin hydroklorid, feksofenadin hydroklorid, loratadin, promethazin hydroklorid, promethazin theoclat, og triprolidin hydroklorid. Det minst ene bronkodilator medikamentet kan være minst et selektert fra albuterol, albuterol sulfat, aminophyllin, atropin sulfat, efedrin sulfat, epinefrin, epinefrin bitartrat, epinefrin 35 hydroklorid, ipratropium bromid, isoproterenol, isoproterenol hydroklorid, isoproterenol sulfat, levalbuterol hydroklorid, metaproterenol sulfat, okstrifyllin, pirbuterol acetat, salmeterol xinafoat, terbutalin sulfat, og theofyllin. Det minst ene ekspektorantia

- medikamentet eller antitussiva medikamentet kan være minst et selektert fra benzonatat, kodein fosfat, kodein sulfat, dekstrametorfan hydrobromid, difenhydramin hydroklorid, guaifenesin, og hydromorfon hydroklorid. Det minst ene diverse åndedretts medikamentet kan være minst et selektert fra acetylcystein, beclomethason dipropionat, beractant, budesonid, calfactant, cromolyn natrium, dornase alfa, epoprostenol natrium, flunisolid, fluticason propionat, montelukast natrium, nedocromil natrium, palivizumab, triamcinolon acetonid, zafirlukast, og zileuton. (Se, f.eks pp. 585-642 av Nursing 2001 Drug Handbook.)
- 10 Det minst ene antacidet, adsorbent, eller antiflatulent medikamentet kan være minst et selektert fra aluminum karbonat, aluminum hydroksid, kalsium karbonat, magaldrat, magnesium hydroksid, magnesium oksid, simethicon, og natrium bikarbonat. Det minst ene fordøyelses enzym eller gallestens oppløsningsmedikament kan være minst et selektert fra pancreatin, pancrelipase, og ursodiol. Det minst ene antidiarrè
- 15 medikamentet kan være minst et selektert fra attapulgit, bismuth subsalicylat, kalsium polykarbofil, difenoksyilat hydroklorid og atropin sulfat, loperamid, oktreotid acetat, opium tinktur, og opium tinktur (kamforert). Det minst ene avføringsmedikamentet kan være minst et selektert fra bisocodyl, kalsium polykarbofil, cascara sagrada, cascara sagrada aromatisk væskeekstrakt, cascara sagrada væskeekstrakt, lakserolje, docusat
- 20 kalsium, docusat natrium, glyserin, laktulose, magnesium citrat, magnesium hydroksid, magnesium sulfat, metylcellulose, mineralolje, polyetylen glykol eller elektrolytt løsning, psyllium, senna, og natrium fosfater. Det minst ene antiemetika medikamentet kan være minst et selektert fra klorpromazin hydroklorid, dimenhydrinat, dolasetron mesylat, dronabinol, granisetron hydroklorid, meclizin hydroklorid, metokloproamid
- 25 hydroklorid, ondansetron hydroklorid, perfenazin, proklorperazin, proklorperazin edisylat, proklorperazin maleat, prometazin hydroklorid, scopolamin, thietylperazin maleat, og trimethobenzamid hydroklorid. Det minst ene antimagesår medikamentet kan være minst et selektert fra cimetidin, cimetidin hydroklorid, famotidin, lansoprazol, misoprostol, nizatidin, omeprazol, rabeprozol natrium, rantidin bismuth citrat, ranitidin
- 30 hydroklorid, og sucralfat. (Se, f.eks pp. 643-95 av Nursing 2001 Drug Handbook.)
- Det minst ene kortikosteroid medikamentet kan være minst et selektert fra betametason, betametason acetat eller betametason natrium fosfat, betametason natrium fosfat, kortison acetat, deksametason, deksametason acetat, deksametason natrium fosfat,
- 35 fludrokortison acetat, hydrokortison, hydrokortison acetat, hydrokortison cypionat, hydrokortison natriumfosfat, hydrokortison natrium suksinat, metylprednisolon, metylprednisolon acetat, metylprednisolon natrium suksinat, prednisolon, prednisolon

acetat, prednisolon natrium fosfat, prednisolon tebutat, prednison, triamcinolon, triamcinolon acetonid, og triamcinolon diacetat. Det minst ene androgen eller anaboliske steroidet kan være minst et selektert fra danazol, fluoksymesteron, metyltestosteron, nandrolon decanoat, nandrolon fenpropionat, testosteron, testosteron cypionat, testosteron enanthat, testosteron propionat, og testosteron transdermal system. 5 Det minst ene estrogen eller progestin medikamentet kan være minst et selektert fra esterifiserte estrogener, estradiol, estradiol cypionat, estradiol/noretindron acetat transdermal system, estradiol valerat, estrogener (konjugerte), estropipat, etinyl estradiol, etinyl estradiol og desogestrel, etinyl estradiol og etynodiol diacetat, etinyl estradiol og desogestrel, etinyl estradiol og etynodiol diacetat, etinyl estradiol og 10 levonorgestrel, etinyl estradiol og noretindron, etinyl estradiol og noretindron acetat, etinyl estradiol og norgestimat, etinyl estradiol og norgestrel, etinyl estradiol og noretindron og acetat og jernfumarat, levonorgestrel, medroksyprogesteron acetat, mestranol og noretindron, noretindron, noretindron acetat, norgestrel, og progesteron.

15

Det minst ene gonadotropin medikament kan være minst et selektert fra ganirelix acetat, gonadorelin acetat, histrelin acetat, og menotropiner. Det minst ene antidiabetika eller glucaon kan være minst et selektert fra acarbose, klorpropamid, glimepirid, glipizid, glucagon, glyburid, insuliner, metformin hydroklorid, miglitol, pioglitazon 20 hydroklorid, repaglinid, rosiglitazon maleat, og troglitazon. Det minst ene tyroid hormon medikamentet kan være minst et selektert fra levotyrosin natrium, liotyronin natrium, liotrix, og tyroid. Det minst ene tyroid hormon antagonist medikamentet kan være minst et selektert fra metimazol, kalium iodid, kalium iodid (mettet løsning), propyltiouracil, radioaktiv iod (natrium iod ^{131}I), og sterk iodløsning. Det minst ene 25 hypofyse hormon medikamentet kan være minst et selektert fra kortikotropin, kosyntropin, desmopressin acetat, leuprolid acetat, oppbevarings kortikotropin, somatrem, somatropin, og vasopressin. Det minst ene paratyroid-liknende medikamentet kan være minst et selektert fra kalsifediol, kalsitonin (menneske), kalsitonin (laks), kalsitriol, dihydrotachysterol, og etidronat dinatrium. (Se, f.eks pp. 30 696-796 av Nursing 2001 Drug Handbook.)

Det minst ene diuretika kan være minst et selektert fra acetazolamid, acetazolamid natrium, amilorid hydroklorid, bumetanid, klortalidon, etacrynat natrium, etacryn syre, furosemid, hydroklorothiazid, indapamid, mannitol, metolazon, spironolakton, torsemid, 35 triamteren, og urea. Det minst ene elektrolytt eller erstatningsløsning kan være minst et selektert fra kalsium acetat, kalsium karbonat, kalsium klorid, kalsium citrat, kalsium glubionat, kalsium gluceptat, kalsium glukonat, kalsium laktat, kalsium fosfat

(dibasisk), kalsium fosfat (tribasisk), dekstran (høy-molekylekt), dekstran (lav-molekylvekt), hetastivelse, magnesium klorid, magnesium sulfat, kalium acetat, kalium bikarbonat, kalium klorid, kalium glukonat, Ringer's injeksjon, Ringer's injeksjon (laktert), og natrium klorid. Det minst ene syredanneren eller alkaliseringsdanneren kan
 5 være minst en selektert fra natrium bikarbonat, natrium laktat, og trometamin. (Se, f.eks pp. 797-833 av Nursing 2001 Drug Handbook).

Det minst ene hematinika kan være minst et selektert fra ferro fumarat, ferro glukonat, ferro sulfat, ferro sulfat (tørket), jerndekstran, jernsorbitol, polysakkarid-jernkompleks,
 10 og natrium ferrio glukonat kompleks. Den minst ene antikoagulanten kan være minst en selektert fra ardeparin natrium, dalteparin natrium, danaparoid natrium, enoksaparin natrium, heparin kalsium, heparin natrium, og warfarin natrium. Det minst ene blod derivatet kan være minst en selektert fra albumin 5%, albumin 25%, antihemofilisk faktor, anti-inhibitor koagulant kompleks, antitrombin III (human), faktor IX (human),
 15 faktor IX kompleks, og plasma protein fraksjoner. Det minst ene trombolytiske enzymey kan være minst et selektert fra alteplase, anistreplase, reteplase (rekombinant), streptokinase, og urokinase. (Se, f.eks pp. 834-66 av Nursing 2001 Drug Handbook.)

Det minst ene alkyliserende medikamentet kan være minst et selektert fra busulfan,
 20 carboplatin, carmustin, klorambucil, cisplatin, cyklofosfamid, ifosfamid, lomustin, mekloretamin hydroklorid, melfalan, melfalan hydroklorid, streptozocin, temozolomid, og thiotepa. Det minst ene antimetabolitt medikamentet kan være minst et selektert fra capecitabin, cladribin, cytarabin, floksuridin, fludarabin fosfat, fluorouracil, hydroksyurea, merkaptopurin, metotreksat, metotreksat natrium, og thioguanin. Det
 25 minst ene antibiotiske antineoplastika kan være minst et selektert fra bleomycin sulfat, dactinomycin, daunorubicin citrat liposomal, daunorubicin hydroklorid, doksorubicin hydroklorid, doksorubicin hydroklorid liposomal, epirubicin hydroklorid, idarubicin hydroklorid, mitomycin, pentostatin, plicamycin, og valrubicin. Det minst ene antineoplastika som forandrer hormonbalanse kan være minst et selektert fra anastrozol,
 30 bicalutamid, estramustin fosfat natrium, exemestan, flutamid, goserelin acetat, letrozol, leuprolid acetat, megestrol acetat, nilutamid, tamoxifen citrat, testolacton, og toremifen citrat. Det minst ene diverse antineoplastika kan være minst et selektert fra asparaginas, bacillus Calmette-Guerin (BCG) (levende intravesical), dacarbazin, docetaxel, etoposid, etoposid fosfat, gemcitabin hydroklorid, irinotecan hydroklorid, mitotan, mitoksantron
 35 hydroklorid, paclitaxel, pegaspargase, porfimer natrium, procarbazin hydroklorid, rituximab, teniposid, topotecan hydroklorid, trastuzumab, tretinoin, vinblastin sulfat,

vincristin sulfat, og vinorelbin tartrat. (Se, f.eks pp. 867-963 av Nursing 2001 Drug Handbook)

Det minst ene immunosuppressant medikamentet kan være minst et selektert fra

5 azathioprin, basiliximab, cyclosporin, daclizumab, lymfocytt immune globulin, muromonab-CD3, mycofenolat mofetil, mycofenolat mofetil hydroklorid, sirolimus, og tacrolimus. Det minst ene vaksine eller toksoid kan være minst et selektert fra BCG vaksine, kolera vaksine, difteria og tetanus toksoider (adsorberte), difteria og tetanus toksoider og acellulær pertussis vaksine adsorbent, difteria og tetanus toksoider og hel-

10 celle pertussis vaksine, Haemophilus b konjugerte vaksiner, hepatitt A vaksine (inaktivert), hepatitt B vaksine (rekombinant), influensa virus vaksine 1999-2000 trivalente typer A & B (renset overflate antigen), influensa virus vaksine 1999-2000 trivalente typer A & B (subvirion eller renset subvirion), influensa virus vaksine 1999-2000 trivalent typer A & B (hele virion), japansk encephalitt virus vaksine (inaktivert),

15 Lyme sykdoms vaksine (rekombinant OspA), meslinger og kuma og rubella virus vaksine (levende), meslinger og kuma og rubella virus vaksine (live attenuert), meslinge virus vaksine (levende attenuert), meningococc polysakkarid vaksine, kuma virus vaksine (levende), pestvaksine, pneumococc vaksine (polyvalent), poliovirus vaksine (inaktivert), poliovirus vaksine (levende, oral, trivalent), rabies vaksine

20 (adsorbent), rabies vaksine (human diploid celle), rubella og kuma virus vaksine (levende), rubella virus vaksine (levende, attenuert), tetanus toksoid (adsorbent), tetanus toksoid (væske), tyfus vaksine (oral), tyfys vaksine (parenteral), tyfys Vi polysakkarid vaksine, vannkopp virus vaksine, og gulfeber vaksine. Det minst ene antitoksin eller antivenin medikamentet kan være minst et selektert fra svart enke ederkopp antivenin,

25 Crotalidae antivenom (polyvalent), difteria antitoksin (equine), og Micrurus fulvius antivenin. Det minst ene immun serum medikamentet kan være minst et selektert fra cytomegalovirus immune globulin (intravenøs), hepatitt B immun globulin (menneske), immun globulin intramuskulær, immun globulin intravenøs, rabies immun globulin (human), åndedretts syncytial virus immun globulin intravenøs

30 (menneske), Rh₀(D) immun globulin (menneske), Rh₀(D) immune globulin intravenøs (menneske), tetanus immun globulin (menneske), og varicella-zoster immun globulin. Den minst ene biologiske respons modifikator kan være minst et selektert fra aldesleukin, epoetin alfa, filgrastim, glatiramer acetat for injeksjon, interferon alfacon-1, interferon alfa-2a (rekombinant), interferon alfa-2b (rekombinant), interferon beta-1a,

35 interferon beta-1b (rekombinant), interferon gamma-1b, levamisol hydroklorid, oprelvekin, og sargramostim. (Se, f.eks pp. 964-1040 av Nursing 2001 Drug Handbook.)

Det minst ene øye anti-infektiva kan være selektert fra bacitracin, kloramfenicol, ciprofloxacin hydroklorid, erythromycin, gentamicin sulfat, ofloxacin 0.3%, polymyxin B sulfat, sulfacetamid natrium 10%, sulfacetamid natrium 15%, sulfacetamid natrium 30%, tobramycin, og vidarabin. Det minst ene øye anti-betennelses medikament kan være minst et selektert fra dexametason, dexametason natrium fosfat, diclofenac natrium 0.1%, fluorometholone, flurbiprofen natrium, ketorolac tromethamin, prednisolon acetat (suspensjon) og prednisolon natrium fosfat (løsning). Det minst ene miotiske medikament kan være minst et selektert fra acetylkinolin klorid, carbachol (intraokulær), carbachol (topisk), echothiophat iodid, pilocarpin, pilocarpin hydroklorid, og pilocarpin nitrat. Det minst ene mydriatika kan være minst et selektert fra atropin sulfat, cyclopentolat hydroklorid, epinefrin hydroklorid, epinefryl borat, homatropin hydrobromid, fenylefrin hydroklorid, scopolamin hydrobromid, og tropicamid. Det minst ene øye vaskokonstriktor medikamentet kan være minst et selektert fra naftazolin hydroklorid, oksymetazolin hydroklorid, og tetrahydrozolin hydroklorid. Det minst ene diverse øyemedikament kan være minst et selektert fra apraklonidin hydroklorid, betaxolol hydroklorid, brimonidin tartrat, carteolol hydroklorid, dipivefrin hydroklorid, dorzolamid hydroklorid, emedastin difumarat, fluorescein natrium, ketotifen fumarat, latanoprost, levobunolol hydroklorid, metipranolol hydroklorid, natrium klorid (hypertonisk), og timolol maleat. Det minst ene otiske medikament kan være minst et selektert fra borsyre, karbamid peroksid, kloramfenicol, og trietanolamin polypeptid oleat-kondensat. Det minst ene nesemedikament kan være minst et selektert fra beclometason dipropionat, budesonid, efedrin sulfat, epinefrin hydroklorid, flunisolid, fluticason propionat, nafazolin hydroklorid, oksymetazolin hydroklorid, fenylefrin hydroklorid, tetrahydrozolin hydroklorid, triamcinolon acetonid, og xylometazolin hydroklorid. (Se, f.eks pp. 1041-97 av Nursing 2001 Drug Handbook.)

Det minst ene lokale anti-infektiva kan være minst et selektert fra acyclovir, amfotericin B, azelaisk syre krem, bacitracin, butoconazol nitrat, clindamycin fosfat, clotrimazol, econazol nitrat, erythromycin, gentamicin sulfat, ketoconazol, mafenid acetat, metronidazol (topisk), miconazol nitrat, mupirocin, naftifin hydroklorid, neomycin sulfat, nitrofurazon, nystatin, sølv sulfadiazin, terbinafin hydroklorid, terconazol, tetracyklin hydroklorid, tioconazol, og tolnaftat. Det minst ene skab eller luse medikament kan være minst et selektert fra crotamiton, lindan, permethrin, og pyrethrin. Det minst ene topiske kortikosteroid kan være minst et selektert fra betametason dipropionat, betametason valerat, clobetasol propionat, desonid, desoximetason, dexametason, dexametason natrium fosfat, diflorason diacetat, fluocinolon acetonid,

fluocinonid, flurandrenolid, fluticason propionat, halcionid, hydrokortison, hydrokortison acetat, hydrokortison butyrat, hydrokortison valerat, mometason furoat, og triamcinolon acetonid. (Se, f.eks pp. 1098-1136 av Nursing 2001 Drug Handbook)

- 5 Det minst ene vitaminet eller mineralet kan være minst et selektert fra vitamin A, vitamin B kompleks, cyanocobalamin, folsyre, hydroksocobalamin, leucovorin kalsium, niacin, niacinamid, pyridoksin hydroklorid, riboflavin, thiamin hydroklorid, vitamin C, vitamin D, cholecalciferol, ergocalciferol, vitamin D analog, doxercalciferol, paricalcitol, vitamin E, vitamin K analog, fytonadion, natrium fluorid, natrium fluorid
10 (topisk), sporelementer, krom, kobber, iod, mangan, selenium, og sink. Det minst ene kaloriske medikament kan være minst et selektert fra aminosyre infusjoner (krystallinske), aminosyre infusjoner i dekstrose, aminosyre infusjoner med elektrolytter aminosyre infusjoner med elektrolytter i dekstrose, aminosyre infusjoner for leversvikt, aminosyre infusjoner for høyt metabolsk stress, aminosyre infusjoner for nyresvikt,
15 dekstrose, fett emulsjoner, og medium-kjede triglyserider. (Se, f.eks pp. 1137-63 av Nursing 2001 Drug Handbook.)

- Anti-IL-23p19 antistoff sammensetninger beskrevet heri kan videre omfatter minst et av en hvilken som helst passende og effektiv mengde av en sammensetning eller
20 farmasøytisk sammensetning omfattende minst et anti-IL-23p19 antistoff kontaktet eller administrert til en celle, vev, organ, dyr eller pasient i behov av slik modulering, behandling eller terapi, valgfritt videre omfattende minst en selektert fra minst en TNF antagonist (f.eks men ikke begrenset til TNF kjemisk eller protein antagonist, TNF monoklonal eller polyklonal antistoff eller fragment, en løselig TNF reseptor (f.eks p55, p70 eller p85) eller fragment, fusjons polypeptider derav, eller en liten molekyl TNF
25 antagonist, f.eks TNF bindingsprotein I eller II (TBP-I eller TBP-II), nerelimonmab, infliximab, etanercept, CDP-571, CDP-870, afelimomab, lenercept, og liknende), et antirheumatisk (f.eks metotreksat, auranofin, aurotioglukose, azatioprin, etanercept, gull natrium tiomalat, hydroksykloroquin sulfat, leflunomid, sulfasalzin), et
30 muskelavslappende medikament, et narkotikum, et ikke-steroid anti-betennelses medikament (NSAID), et smertestillende, et anestetika, et beroligende, et lokalt anestetika, en neuromuskulær blokker, en antimikrobial (f.eks aminoglykosid, et antifungal, et antiparasitisk, et antiviral, en carbapenem, cefalosporin, et flurorquinolon, en makrolid, en penicillin, et sulfonamid, et tetracyklin, andre antimikrobielle), et
35 antipsoriatika, et kortikosteroid, et anabolsk steroid, et diabetes relatert virkemiddel, et mineral, et ernæringsmiddel, et tyroid virkemiddel, envitamin, et kalsium relatert hormon, et antidiarettisk medikament, et antitussivt medikament, et antiemetika, et anti-

magesår, et avføringsmiddel, en antikoagulant, en erythropoietin (f.eks epoetin alfa), en filgrastim (f.eks G-CSF, Neupogen), en sargramostim (GM-CSF, Leukine), en immunisering, en immunoglobulin, et immunosuppressiva (f.eks basiliximab, cyclosporin, daclizumab), et veksthormon, et hormon erstatnings medikament, en
 5 østrogen reseptor modulator, en mydriatika, et cycloplegika, et alkylrende virkemiddel, en antimetabolitt, en en mitotisk inhibitor, en radiofarmasøytika, et antidepressiva, antimanisk virkemiddel, et antipsykotisk, et anxiolytika, et hypnotika, et sympathomimetika, en stimulant, donepezil, tacrin, en astma medisiner, en beta agonist, en inhalert steroid, en leukotrien inhibitor, a metylxanthin, et cromolyn, en
 10 epinefrin eller analog, dornase alfa (Pulmozyme), et cytokin eller en cytokin antagonist. Ikke-begrensede eksempler på slike cytokiner inkluderer, men er ikke begrenset til et hvilket som helst av IL-1 til IL-28 (f.eks IL-1, IL-2, etc.). Passende doseringer er velkjent innen fagfeltet. Se, f.eks Wells et al., eds., Pharmacotherapy Handbook, 2nd Edition, Appleton og Lange, Stamford, CT (2000); PDR Pharmacopoeia, Tarascon
 15 Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, CA (2000).

Slike anti-kreft eller anti-infektiva kan også inkludere toksin molekyler som er assosiert, bundet, ko-formulert eller ko-administrert med minst ett antistoff ifølge den
 20 foreliggende oppfinnelse. Toksinet kan valgfritt fungere og selektivt drepe den patologiske cellen eller vevet. Den patologiske cellen kan være en kreft eller annen celle. Slike toksiner kan være, men er ikke begrenset til, rensede eller rekombinante toksiner eller toksin fragmenter omfattende minst et funksjonelt cytotoxisk domene av toksinet, f.eks selektert fra minst en av ricin, diphtheria toksin, en venom toksin, eller et
 25 bakterielt toksin. Betegnelsen toksin inkluderer også både endotoksiner og eksotoksiner produsert av en hvilken som helst naturlig forekommende mutant eller rekombinant bakterie eller virus som kan forårsake en hvilken som helst patologisk tilstand i mennesker eller andre pattedyr, inkludert toksinsjokk, som kan resultere i død. Slike toksiner kan inkludere, men er ikke begrenset til, enterotoksogene E. coli varme-labil
 30 enterotoksin (LT), varme-stabilt enterotoksin (ST), Shigella cytotoxin, Aeromonas enterotoksiner, toksiske sjokk syndrom toksin-1 (TSST-I)₅ Staphylococcal enterotoksin A (SEA), B (SEB), eller C (SEC), Streptococcal enterotoksiner og liknende. Slike bakterier inkluderer, men er ikke begrenset til, stammer av en slekt av enterotoksigenisk E. coli (ETEC), enterohemorragic E. coli (f.eks stammer av serotype 0157:H7),
 35 Staphylococcus arter (f.eks Staphylococcus aureus, Staphylococcus pyogenes), Shigella arter (f.eks Shigella dysenteriae, Shigella flexneri, Shigella boydii, og Shigella sonnei), Salmonella arter (f.eks Salmonella typhi, Salmonella cholerae-suis, Salmonella

enteritidis), *Clostridium* arter (f.eks *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Clostridium botulinum*), *Camphlobacter* arter (f.eks *Camphlobacter jejuni*, *Camphlobacter fetus*), *Helicobacter* arter, (f.eks *Helicobacter pylori*), *Aeromonas* arter (f.eks *Aeromonas sobria*, *Aeromonas hydrophila*, *Aeromonas caviae*), *Pleisomonas* shigelloides, *Yersina enterocolitica*, *Vibrios* arter (f.eks *Vibrios cholerae*, *Vibrios parahemolyticus*), *Klebsiella* arter, *Pseudomonas aeruginosa*, og *Streptococci*. Se, f.eks Stein, ed., *INTERNAL MEDICINE*, 3rd ed., pp 1-13, Little, Brown og Co., Boston, (1990); Evans et al, eds., *Bacterial Infections of Humans: Epidemiology og Control*, 2d. Ed., pp 239-254, Plenum Medical Book Co., New York (1991); Mandell et al, Principles og Practice of Infectious Sykdoms, 3d. Ed., Churchill Livingstone, New York (1990); Berkow et al, eds., *The Merck Manual*, 16th edition, Merck og Co., Rahway, NJ., 1992; Wood et al, *FEMS Microbiology Immunology*, 76:121-134 (1991); Marrack et al, *Science*, 248:705- 711 (1990).

Anti-IL-23p19 antistoff preparat, sammensetninger eller kombinasjoner kan videre omfatte minst en av en hvilken som helst passende hjelpemidler, slik som, men ikke begrenset til, fortynningsmiddel, bindemiddel, stabilisator, buffere, salter, lipofiliske løsningsmidler, konserveringsmidler, hjelpemidler eller liknende. Farmasøytisk aksepterbare hjelpemidler er foretrukket. Ikke-begrensede eksempler på, og fremgangsmåter for å fremstille slike sterile løsninger er velkjent innen fagfeltet, slik som, men ikke begrenset til, Gennaro, Ed., *Remington 's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition, Mack Publishing Co. (Easton, PA) 1990. Farmasøytisk aksepterbare bærere kan rutinemessig bli valgt som er passende for administrasjonsmåten, løseligheten og/eller stabiliteten av anti-IL-23p19 antistoffet, fragmentet eller variant sammensetningen som velkjent innen fagfeltet eller som beskrevet heri.

Farmasøytiske eksipienter og tilsetningsstoffer nyttige i den foreliggende sammensetning inkluderer, men er ikke begrenset til, proteiner, peptider, aminosyrer, lipider, og karbohydrater (f.eks sukkere, inkludert monosakkarider, di-, tri-, terra-, og oligosakkarider; derivatiserte sukkere, slik som alditoler, aldoniske syrer, estrifiserte sukkere og liknende; og polysakkarider eller sukkerpolymerer), som kan være tilstede enkeltvis eller i kombinasjon, omfattende alene eller i kombinasjon 1-99.99% ved vekt eller volum. Eksempler på protein eksipienter inkluderer serum albumin, slik som human serum albumin (HSA), rekombinant human albumin (rHA), gelatin, casein, og liknende. Representative amino syre/antistoff sammensetninger, som også kan fungere i en buffringskapasitet, inkluderer alanin, glysin, arginin, betain, histidin, glutaminsyre,

asparaginsyre, cystein, lysin, leucin, isoleucin, valin, methionin, fenylalanin, aspartam, og liknende. En foretrukket aminosyre er glysin.

Karbohydrat eksipienter passende for bruk i oppfinnelsen inkluderer, for eksempel,
 5 monosakkarider, slik som fruktose, maltose, galaktose, glukose, D-mannose, sorbose, og liknende; dissakkarider, slik som laktose, sukrose, trehalose, cellobiose, og liknende; polyssakkarider, slik som raffmose, melezitose, maltodekstriner, dekstraner, stivelser, og liknende; og alditoler, slik som mannitol, xylitol, maltitol, laktitol, xylitol sorbitol (glucitol), myoinositol og liknende. Foretrukne karbohydrat eksipienter for bruk i den
 10 foreliggende oppfinnelse er mannitol, trehalose, og raffmose.

Anti-IL-23p19 antistoff sammensetninger kan også inkludere en buffer eller et pH-justerende virkemiddel; typisk, er bufferen et salt fremstilt fra en organisk syre eller base. Representative bufferer inkluderer organiske syresalter, slik som salter av sitron-
 15 syre, ascorbinsyre, glukonisk syre, karbonsyre, tartarsyre, butansyre, eddiksyre, eller ftalsyre; Tris, trometamin hydroklorid, eller fosfat buffere. Foretrukne buffere for bruk i de foreliggende sammensetninger er organiske syresalter, slik som citrat.

Ytterligere kan anti-IL-23p19 antistoff sammensetninger inkludere polymeriske
 20 eksipienter/tilsetningsstoffer, slik som polyvinylpyrrolidoner, ficoller (et polymerisk sukker), dekstrater (f.eks cyclodekstriner, slik som 2-hydroksypropyl- β -cyclodekstrin), polyetylen glykoler, smaksvirkemidler, antimikrobielle virkemidler, søtningsstoffer, antioksidanter, antistatiske virkemidler, overflateaktive virkemidler (f.eks polysorbater, slik som "TWEEN 20" og "TWEEN 80"), lipider (f.eks fosforlipider, fettsyrer),
 25 steroider (f.eks kolesterol), og chelaterende virkemidler (f.eks EDTA).

Disse og ytterligere kjente farmasøytiske eksipienter og/eller tilsetningsstoffer passende for bruk i anti-IL-23p19 antistoff, del eller variant sammensetninger ifølge den foreliggende oppfinnelse er kjent innen fagfeltet, f.eks som listet i "Remington: The Science
 30 & Practice of Pharmacy", 19th ed., Williams & Williams, (1995), og i "Physician's Desk Reference", 52nd ed., Medical Economics, Montvale, NJ (1998). Foretrukne bærere eller eksipientmaterialer er karbohydrater (f.eks sakkarider og alditoler) og bufferer (f.eks citrat) eller polymeriske virkemidler. Et eksempel på et bærermolekyl er mucopolysakkarid, hyaluronisk syre, som kan være nyttige for intraartikulær levering.

35

Formuleringer

Som notert over frembringer oppfinnelsen stabile formuleringer, som fortrinnsvis omfatter en saltholdig fosfat buffer eller et valgt salt, likeså som konserverte løsninger og formuleringer som inneholder konserveringsmiddel likeså som multibruk konserverte formuleringer passende for farmasøytiske eller veterinær bruk, omfattende

5 minst et anti-IL-23p19 antistoff ifølge oppfinnelsen i en farmasøytisk akseptert formulering. Konserverte formuleringer inneholdende minst et kjent konserveringsmiddel eller valgfritt selektert fra gruppen bestående av minst en fenol, m-cresol, p-cresol, o-cresol, klorocresol, benzyl alkohol, fenylmerkurnitritt, fenoksyetanol, formaldehyd, klorobutanol, magnesium klorid (f.eks heksahydrat), alkylparaben (metyl,

10 etyl, propyl, butyl og liknende), benzalkonium klorid, benzetonium klorid, natrium dehydroacetat og timerosal, polymerer, eller blandinger derav i en vannholdig fortynningsmiddel. En hvilken som helst passende konsentrasjon eller blanding kan bli benyttet som kjent innen fagfeltet, slik som omtrent 0.0015%, eller en hvilken som helst rekkevidde, verdi, eller fraksjon deri. Ikke-begrensede eksempler inkluderer, ingen

15 konserveringsmidler omtrent 0.1-2% Tricresol (f.eks 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.9, 1.0%), omtrent 0.1-3% benzyl alkohol (f.eks 0.5, 0.9, 1.1, 1.5, 1.9, 2.0, 2.5%), omtrent 0.001-0.5% thimerosal (f.eks 0.005, 0.01), omtrent 0.001- 2.0% fenol (f.eks 0.05, 0.25, 0.28, 0.5, 0.9, 1.0%), 0.0005-1.0% alkylparaben(er) (f.eks 0.00075, 0.0009, 0.001, 0.002, 0.005, 0.0075, 0.009, 0.01, 0.02, 0.05, 0.075, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.5, 0.75, 0.9, 1.0%), og

20 liknende.

Som notert over frembringer oppfinnelsen en artikkel , omfattende pakkemateriale og minst en ampulle omfattende en løsning av minst et anti-IL- 23p19 antistoff ifølge oppfinnelsen med de foreskrevne bufferer og/eller konserveringsmidler, valgfritt en

25 vannholdig oppløsningsvæske, hvori pakkematerialet omfatter en merkelapp som indikerer at slik løsning kan bli holdt over en periode på 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 18, 20, 24, 30, 36, 40, 48, 54, 60, 66, 72 timer eller mer. Oppfinnelsen omfatter videre en frembragt artikkel , omfattende pakkemateriale, en første ampulle omfattende lyofilisert minst et anti-IL-23p19 antistoff ifølge oppfinnelsen, og en andre ampulle omfattende en

30 vannholdig oppløsningsvæske av forordnet buffer eller konserveringsmiddel, hvori pakkematerialet omfatter en merkelapp som instruerer en pasient å rekonstituere det minste ene anti-IL-23p 19 antistoffet vandig oppløsningsvæske for å danne en løsning som kan bli holdt over en periode på 24 timer eller mer.

35 Det minst ene anti-IL-23p19 antistoffet benyttet i samsvar med den foreliggende oppfinnelse kan bli produsert ved rekombinante midler, inkludert fra mammalske celler

eller transgene fremstillinger, eller kan bli rensset fra andre biologiske kilder, som beskrevet heri eller som kjent innen fagfeltet.

Mengdeområdet til det minst ene anti-IL-23p19 antistoff i formuleringen inkluderer
 5 mengder som gir ved rekonstituering, hvis det er i våt/tørt system, konsentrasjoner fra omtrent 1.0 µg/ml til omtrent 1000 mg/ml, selv om lavere og høyere konsentrasjoner er anvendelige og er avhengig av den tilsiktede leveringsvehikkelen, f.eks løsningsformuleringer vil variere fra transdermal lapp, pulmonær, transmucosal, eller osmotisk eller mikropumpe fremgangsmåter.

10

Helst omfatter videre det vandige fortynningsmiddelet valgfritt et farmasøytisk aksepterbart konserveringsmiddel. Foretrukkede konserveringsmidler inkluderer de selektert fra gruppen bestående av fenol, m-cresol, p-cresol, o-cresol, klorocresol, benzyl alkohol, alkylparaben (metyl, etyl, propyl, butyl og liknende), benzalkonium
 15 klorid, benzethonium klorid, natrium dehydroacetat og thimerosal, eller blandinger derav. Konsentrasjonen av konserveringsmiddel benyttet i formuleringen er en konsentrasjon tilstrekkelig til å gi en anti-mikrobiell effekt. Slike konsentrasjoner er avhengig av konserveringsmidlet valgt og er lett valgt av den trenede fagperson.

20 Andre eksipienter, f.eks, isotoniske virkemidler, bufferer, antioksidanter og konserveringsforsterkere, kan valgfritt fortrinnsvis bli tilsatt fortynningsmiddelet. Et isotonisk virkemiddel, slik som glyserin, er vanligvis benyttet ved kjente konsentrasjoner. En fysiologisk tolerert buffer er fortrinnsvis tilsatt for å gi forbedret pH kontroll. Formuleringene kan dekke et stort område av pH, slik som fra omtrent pH 4
 25 til omtrent pH 10, og foretrukkede rekkevidder fra omtrent pH 5 til omtrent pH 9, og en mest foretrukket rekkevidde på omtrent 6.0 til omtrent 8.0. Fortrinnsvis har formuleringene en pH mellom omtrent 6.8 og omtrent 7.8. Foretrukkede buffere inkluderer fosfatbuffere, mest foretrukket, natrium fosfat, spesielt, fosfat buffret saltløsning (PBS).

30

Andre tilsetningsstoffer, slik som farmasøytisk aksepterbare oppløsere lik Tween 20 (polyoksyetylen (20) sorbitan monolaurat), Tween 40 (polyoksyetylen (20) sorbitan monopalmitat), Tween 80 (polyoksyetylen (20) sorbitan monooleat), Pluronic F68 (polyoksyetylen polyoksypropylen blokkerings kopolymerer), og PEG (polyetylen
 35 glykol) eller ikke-ioniske overflateaktive stoffer, slik som polysorbat 20 eller 80 eller poloksamer 184 eller 188, Pluronic® polyler, andre blokkerings kopolymerer, og chelatorer, slik som EDTA og EGTA, kan valgfritt bli tilsatt i formuleringene eller

sammensetningene for å redusere aggregering. Disse tilsetningsstoffene er spesielt nyttige hvis en pumpe eller plastikk container er benyttet for å administrere formuleringen. Nærværet av farmasøytiske aksepterbare overflateaktive stoffer døyver tilbøyeligheten for protein å aggregere.

5

Formuleringene kan bli fremstilt ved en prosess som omfatter å blande minst ett anti-IL-23p19 antistoff og et konserveringsmiddel selektert fra gruppen bestående av fenol, m-cresol, p-cresol, o-cresol, klorocresol, benzyl alkohol, alkylparaben, (metyl, etyl, propyl, butyl og liknende), benzalkonium klorid, benzetonium klorid, natrium dehydroacetat og thimerosal eller blandinger derav i en vannholdig diluent. Blanding av det minst ene anti-IL-23p19 antistoffet og konserveringsmiddel i en vannholdig diluent er utført ved å benytte konvensjonell oppløsning og blandingsfremgangsmåter. For å fremstille en passende formulering er for eksempel en målt mengde av minst et anti-IL-23p19 antistoff i buffret løsning kombinert med det ønskede konserveringsmiddel i en buffret løsning i en mengde tilstrekkelig for å gi proteinet og konserveringsmidlet de ønskede konsentrasjoner. Variasjoner av denne prosessen vil være gjenkjent av en med vanlige evner innen fagfeltet. For eksempel er rekkefølgen som komponentene tilsettes, hvorvidt ytterligere tilsetningsstoffer er benyttet, temperaturen og pH ved hvilken formuleringen er fremstilt, alle faktorer som kan bli optimalisert for konsentrasjonen og administrasjonsmidlene benyttet.

Formuleringene kan bli gitt til pasienter som klare løsninger eller som doble ampuller omfattende en ampulle av lyofilisert av minst et anti-IL-23p19 antistoff som er rekonstituert med en andre ampulle inneholdende vann, et konserveringsmiddel og/eller eksipienter, fortrinnsvis en fosfat buffer og/eller saltløsning og et valgt salt, i en vannholdig diluent. Den ene enkle løsningsampullen eller doble ampullen som krever rekonstitusjon kan bli gjenbrukt flere ganger og kan være nok for en enkel eller multiple sykler av pasientbehandling og kan derfor gi et mer passende behandlingsregime enn det som for tiden er tilgjengelig.

30

De frembragteartiklene er nyttige for administrasjon over en periode som rekker fra øyeblikkelig til 24 timer eller mer. Følgelig gir de foreliggende fremstillingsartiklene signifikante fordeler til pasienten. Formuleringer kan valgfritt bli trygt laget ved romtemperatur av fra omtrent 20°C til omtrent 40°C og bibeholde den biologiske aktiviteten til proteinet for forlengede tidsperioder, og tillater derfor en pakningsvedlegg som indikerer at løsningen kan bli oppbevart og/eller benyttet over en periode å 6, 12,

35

18, 24, 36, 48, 72, eller 96 timer eller mer. Hvis konserververt diluent er benyttet kan slik merkelapp inkludere bruk opptil 1-12 måneder, et halvt, et og et halvt, og/eller to år.

Løsningene av minst et anti-IL-23p19 antistoff ifølge oppfinnelsen kan bli fremstilt ved
 5 en prosess som omfatter å blande minst et antistoff i en vannholdig diluent. Blanding er utført ved å benytte konvensjonelle oppløsnings og blandingsfremgangsmåter. For å fremstille en passende diluent er for eksempel en målt mengde av minst et antistoff i vann eller buffer kombinert i mengder tilstrekkelig for å gi proteinet og, valgfritt et konserveringsmiddel eller buffer ved de ønskede konsentrasjoner. Variasjoner av denne
 10 prosessen vil være kjent for en med vanlige evner innen fagfeltet. For eksempel er rekkefølgen som komponentene tilsettes i, hvorvidt ytterligere tilsetningsstoffer er benyttet, temperauren og pH ved hvilken formuleringen er fremstilt, alle faktorer som kan bli optimalisert for konsentrasjonen og administrasjonsmidlene benyttet.

15 Sammensetningene kan bli gitt til pasienter som klare løsninger eller som doble ampuller omfattende en ampulle av lyofilisert av minst et anti-IL-23p19 antistoff som er rekonstituert med en andre ampulle inneholdende den vannholdige fortynningsmiddelet. Den klare løsningen i dette tilfellet kan være opptil 1 liter eller til og med større i størrelse, noe som gir et stort reservoar fra hvilket mindre deler av minst en antistoff
 20 oppløsning kan bli gjenvunnet en eller flere ganger for overføring over i mindre ampuller og gitt av apoteket eller klinikken til sine kunder og/eller pasienter.

Anerkjente anordninger omfattende enkle ampullesystemer inkludert penn-injeksjons anordninger for levering av en løsning, slik som BD Pens, BD Autojector[®],
 25 Humaject[®] NovoPen[®], B- D[®] Pen, AutoPen[®], og OptiPen[®], GenotropinPen[®], Genotronorm Pen[®], Humatro Pen[®], Reco-Pen[®], Roferon Pen[®], Biojector[®], Iject[®], J-tip Needle-Free Injector[®], Intraject[®], Medi-Ject[®], f.eks som lagd eller utviklet av Becton Dickensen (Franklin Lakes, NJ, www.bectondickenson.com), Disetronic (Burgdorf, Switzerland, www.disetronic.com; Bioject, Portland, Oregon (www.bioject.com);
 30 National Medical Products, Weston Medical (Peterborough, UK, www.weston-medical.com), Medi-Ject Corp (Minneapolis, MN, www.mediject.com), og liknende passende anordninger. Anerkjente anordninger omfattende et dobbelt ampullesystem inkluderer de penn-injeksjonssystemer for å rekonstituere et lyofilisert medikament i en patron for levering av en rekonstituerte løsningen, slik som HumatroPen[®]. Eksempler på
 35 andre anordninger passende inkluderer pre-fylte sprøyter, auto-injektorer, nålfrie injektorer og nålfrie IV infusjonssett.

Artiklene inkluderer pakkemateriale. Pakkematerialet gir, i tillegg til informasjonen krevet av myndighetene, betingelsene under hvilke produktet kan bli benyttet.

Pakkematerialet til den foreliggende oppfinnelse gir instruksjoner til pasienten og rekonstituere minst et anti-IL- 23p19 antistoff i en vannholdig diluent for å danne en
5 løsnings og bruke løsningen over en periode på 2-24 timer eller mer for de to ampullene våt/tørr, produkt. For den ankle ampullen, løsningsprodukt, indikerer merkelappen at slik løsning kan bli benyttet over en periode på 2-24 timer eller mer. De umiddelbare krevende produkter er nyttige for human farmasøytisk produktbruk.

- 10 Sammensetningene ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan bli fremstilt ved en prosess som omfatter å blande minst et anti-IL- 23p19 antistoff ifølge oppfinnelsen og en utvalgt buffer, fortrinnsvis en fosfatbuffer som inneholder en saltløsning eller et valgt salt. Blandingen av det minst ene anti-IL-23p19 antistoffet som buffer i en vannholdig diluent er utført ved å benytte konvensjonell oppløsning og blandingsfremgangsmåter.
- 15 For å fremstille en passende formulering er for eksempel en målt mengde av minst et antistoff i vann eller buffer kombinert med det ønskede buffervirkemidlet i vann i mengder tilstrekkelig for å gi proteinet og bufferen ved de ønskede konsentrasjoner. Variasjoner av denne prosessen vil være gjenkjent av en trenet innen fagfeltet. For eksempel kan rekkefølgen av hvordan komponentene tilsettes, hvorvidt ytterligere
20 tilsetningsstoffer er benyttet, temperaturen og pH ved hvilken formuleringen er fremstilt, alle faktorer som kan bli optimalisert for konsentrasjonen og administrasjonsmidlene benyttet.

- De stabile eller konserverte formuleringene kan bli forsynt til pasienter som klare
25 løsninger eller som doble ampuller omfattende en ampulle av lyofilisert minst et anti-IL-23p19 antistoff som er rekonstituert med en andre ampulle inneholdende et konserveringsmiddel eller buffer og eksipienter i en vannholdig diluent. Enten en enkel løsningsampulle eller dobbel ampulle krevende rekonstitusjon kan bli gjenbrukt flere ganger og kan være nok for en enkel eller flere sykler av pasientbehandling og gir
30 derved et mer bekvemt behandlingsregime enn det som for tiden er tilgjengelig.

- Andre formuleringer eller fremgangsmåter for å stabilisere anti-IL-23p19 antistoffet kan resultere i andre enn en klar løsning av lyofilisert pulver omfattende antistoffet. Blant ikke-klare løsninger er formuleringer omfattende partikulære suspensjoner,
35 partikulatene er en sammensetning inneholdende anti-IL-23p19 antistoff i en struktur av variabel dimensjon og kjent under mange forskjellige navn som en mikrosfære, mikro-partikkel, nanopartikkel, nanosfære, eller liposom. Slike relativt homogene, essensielt

sfæriske, partikulære formuleringer inneholdende et aktivt virkemiddel kan bli dannet ved å kontakte en vandig fase inneholdende det aktive virkemidlet og en polymer og en ikke-vandig fase etterfulgt ved fordamping av den ikke-vandige fasen til å forårsake sammensmeltningen av partikler fra den vandige fasen som lært i US 4,589,330. Porøse mikropartikler kan bli dannet ved å benytte en første fase som inneholder det aktive virkemidlet og en polymer dispergert i et kontinuerlig løsningsmiddel og fjerne løsningsmidlet fra suspensjonen ved fryse-tørking eller fortynnings-ekstraksjon-presipitering som lært i US 4,818,542. Foretrukne polymerer for slike fremstillinger er naturlige eller syntetiske kopolymerer eller polymerer selektert fra gruppen bestående av gelatin agar, stivelse, arabinogalactan, albumin, kollagen, polyglykolsk syre, polymelkesyre, glykolid-L(-) laktid poly(episilon-kaprolakton, poly(epsilon-kaprolakton-CO-melkesyre), poly(epsilon-kaprolakton-CO-glykolsyre), poly(beta-hydroksy butyrsyre), polyetylenoksid, polyetylen, poly(alkyl-2-cyanoakrylat), poly(hydroksyetyl metakrylat), polyamider, poly(aminosyrer), poly(2-hydroksyetyl DL-aspartamid), poly(ester urea), poly(L-fenylalanin/etylen glykol/1, 6-diisocyanatoheksan) og poly(metyl metakrylat). Spesielt foretrukne polymerer er polyestere, slik som polyglykolsyre, polymelkesyre, glykolid-L(-) laktid poly(episilon-kaprolakton, poly(epsilon-kaprolakton-CO-melkesyre), og poly(epsilon-kaprolakton-CO-glykolsyre). Løsningsmidler nyttige for å løse polymeren og/eller det aktive inkluderer: vann, heksafluoroisopropanol, metylenklorid, tetrahydrofuran, heksan, benzen, eller heksafluoroacetone sesquihydrat. Prosessen for å dispergere den aktive inneholdende fasen med en andre fase kan inkludere trykkdrivning av den første fasen gjennom en runding i en dyse for å påvirke dråpedannelse.

Tørrpulverformuleringer kan resultere fra prosesser andre enn lyofilisering, slik som ved spraytørking eller løsningssekstraksjon ved fordamping eller ved presipitering av en krystallinsk sammensetning etterfulgt av et eller flere trinn for å fjerne vandig eller ikke-vandig løsningsmiddel. Fremstilling av en spray-tørket antistoff preparering er lært i US 6,019,968. De antistoff-baserte tørrpulver sammensetningene kan være produsert ved å spraytørke løsninger eller slam av antistoffet og, valgfritt, eksipenter, i et løsningsmiddel under betingelser som gir et tørt pulver som kan innåndes. Løsningsmidler kan inkludere polare sammensetninger, slik som vann og etanol, som kan lett bli tørket. Antistoff stabilitet kan bli forsterket ved å utføre spraytørking fremgangsmåtene i fravær av oksygen, slik som under et nitrogenteppes eller ved å benytte nitrogen som tørkegassen. En annen relativt tørr formulering er en dispersjon av et utall av perforerte mikrostrukturer dispergert i et suspensjonsmedium som typisk omfatter en hydrofluoralkan drivgass som lært i WO 9916419. De stabiliserte dispersjonene kan bli

administrert til lugen til en pasient ved å benytte dosert doseinhalator. Utstyr nyttig i den kommersielle fremstillingen av spraytørkede medikamenter er fremstilt av Buchi Ltd. eller Niro Corp.

- 5 Minst et anti-IL-23p19 antistoff i enten de stabile eller konserverte formuleringene eller løsningsene beskrevet heri, kan bli administrert til en pasient via et utvalg av leveringsfremgangsmåter inkludert SC eller IM injeksjon; transdermal, pulmonær, transmukosal, implantat, osmotisk pumpe, kassett, mikropumpe, eller andre midler verdsatt av den trenede fagperson, som velkjent innen fagfeltet.

10

Terapeutiske anvendelser

- En fremgangsmåte for å modulere eller behandle minst en IL-23 relatert sykdom, i en celle, vev, organ, dyr, eller pasient, som kjent innen fagfeltet eller som beskrevet heri, ved å benytte minst et IL-23p19 antistoff ifølge den foreliggende oppfinnelse, f.eks ved 15 å administrere eller kontakte cellen, vevet, organet, dyret, eller pasienten med en terapeutisk effektiv mengde av IL-23p19 antistoffet ifølge oppfinnelsen. En fremgangsmåte for å modulere eller behandle minst en IL-23 relatert sykdom, i en celle, vev, organ, dyr, eller pasient inkludert, men ikke begrenset til, minst en overvekt, en 20 immunrelatert sykdom, en kardiovaskulær sykdom, en infeksiøs sykdom, en ondartet sykdom eller en neurologisk sykdom er beskrevet heri.

- En fremgangsmåte for å modulere eller behandle minst en IL-23 relatert immunrelatert sykdom, i en celle, vev, organ, dyr, eller pasient inkludert, men ikke begrenset til, minst 25 en av reumatoid artritt, juvenil reumatoid artritt, systemisk begynnende ungdoms reumatoid artritt, psoriatisk artritt, ankylosing spondylitt, mavesår, seronegative arthropathier, osteoartritt, osteolyse, aseptisk løsning av ortopediske implantater, inflammatorisk mavesykdom, ulcerativ kolitt, systemisk lupus erythematosus, antifosfolipid syndrom, iridocyclitt/uveitis/optic neuritt, idiopatisk pulmonær fibrose, 30 systemisk vasculitt/wegener's granulomatosis, sarcoidosis, orchitt/vasektomi reverserende fremgangsmåter, allergiske/atopiske sykdommer, astma, allergisk rhinitt, eksempel, allergisk kontakt dermatitt, allergisk conjunctivititt, hypersensitiv pneumonitt, transplantater, organ transplantat avstøtelse, graft-versus-vert sykdom, systemisk betennelses respons syndrom, sepsis syndrom, gram positiv sepsis, gram 35 negativ sepsis, dyrknings negativ sepsis, sopp sepsis, neutropenisk feber, urosepsis, meningococcemia, traume/blodstyrning, brannskader, ioniserende strålings eksponering, akutt pancreatitt, voksen åndedrettsnød syndrom, reumatoid artritt, alkohol

indusert hepatitt, kronisk betennelseshepatier, sarkoidose, Crohn's patologi, sikt celle anemi, diabetes, nefrose, atopiske sykdommer, hypersensitive reaksjoner, allergisk rhinititt, høyfeber, flerårig rhinititt, øyekatarr, endometriose, astma, urticaria, systemisk anafylaksis, dermatitt, pernicios anemi, hemolytisk sykdom, trombocytopeni,

5 transplantasjonsavstøtelse av et hvilket som helst organ eller vev, nyretransplantasjons avstøtelse, hjertetransplantasjons avstøtelse, levertransplantasjons avstøtelse, bukspyttkjerTELtransplantasjons avstøtelse, lungetransplantasjons avstøtelse, benmargs-transplantasjons (BMT) avstøtelse, hud allograft avstøtelse, brusktransplantasjons avstøtelse, bentransplantasjons avstøtelse, tynntarmtransplantasjons avstøtelse, foster

10 tymus implant avstøtelse, parathyroid transplantasjons avstøtelse, xenograft avstøtelse av et hvilket som helst organ eller vev, allograft avstøtelse, anti-reseptor hypersensitive reaksjoner, Graves sykdom, Raynaud's sykdom, type B insulin-resistent diabetes, astma, myasthenia gravis, antistoff-mediert cytotoxiskitet, type III hypersensitive reaksjoner, POEMS syndrom (polyneuropati, organomegali, endocrinopati, monoklonal

15 gammopati, og hudforandrings syndrom), polyneuropati, organomegali, endocrinopati, monoklonal gammopati, hudforandrings syndrom, antifosfolipid syndrom, pemphigus, scleroderma, blandet bindevev sykdom, idiopatisk Addison's sykdom, diabetes mellitus, kronisk aktiv hepatitt, primær galle cirrhose, vitiligo, vasculitt, post-MI kardiotori syndrom, type IV hypersensitivitet, kontakt dermatitt, hypersensitiv pneumonitt,

20 allograft avstøtelse, granulomar på grunn av intracellulære organismser, medikament sensitivitet, metabolsk/idiopatisk, Wilson's sykdom, hemachromatose, alfa- -antitrypsin mangel, diabetisk retinopati, hashimoto's thyroiditt, osteoporose, hypothalamisk-hypofyse-adrenal akse evaluering, primær galle cirrhose, thyroiditt,

25 encephalomyelititt, cachexia, cystisk fibrose, neonatal kronisk lunge sykdom, kronisk obstruktiv pulmonær sykdom (COPD), familiær hematofagocytisk lymfocytose, dermatologiske tilstander, psoriasis, alopecia, nefrotisk syndrom, nefrititt, glomerular nefrititt, akutt nyresvikt, hemodialyse, uremia, toksisitet, preeklampsi, okt3 terapi, anti-cd3 terapi, cytokin terapi, kjemterapi, strålingsterapi (f.eks inkludert men ikke begrenset til asthenia, anemi, cachexia, og liknende), kronisk salicylatert forgiftning, og liknende

30 er beskrevet heri. Se, f.eks the Merck Manual, 12th-17th Editions, Merck & Company, Rahway, NJ (1972, 1977, 1982, 1987, 1992, 1999), Pharmacotherapy Handbook, Wells et al., eds., Second Edition, Appleton og Lange, Stamford, Conn. (1998, 2000).

En fremgangsmåte for å modulere eller behandle minst en kardiovaskulær sykdom i en

35 celle, vev, organ, dyr eller pasient, inkludert, men ikke begrenset til, minst en av hjerte elektrosyndrom, myokardialt infarkt, overbelastet hjertesvikt, slag, ischemisk slag, blodstyrning, akutt hjertesvikt syndrom, arteriosklerose, atherosklerose, restenose,

diabetisk aterosklerotisk sykdom, hypertensjon, arteriell hypertensjon, renovaskulær hypertensjon, syncope, sjokk, syfilis av det kardiovaskulære systemet, hjertesvikt, cor pulmonale, primær pulmonær hypertensjon, hjerte arrhythmi, atrial ectopiske slag, atrial banking, atrial flimring (vedvarende eller anfall), post perfusjon syndrom,

5 kardiopulmonær bypass betennelses respons, kaotisk eller multifokal atrial tachycardia, regulær nær QRS tachycardia, spesifikk arrhythmi, ventrikulær flimner, His bunt arrhythmi, atrioventrikulær blokkering, bunt forgrenings blokkering, myokardiale iskemiske forstyrrelser, koronar artiere sykdom, angina pectoris, myokardialt infarkt, kardiomyopati, forstørret kongestiv kardiomyopati, innskrenket kardiomyopati, ventil

10 hjerte sykdommer, endocarditt, pericardial sykdom, hjerte tumorer, aordiske og perifere aneurysmer, aortisk disseksjon, betennelse av aorta, lukking av den abdominale aorta og dets forgreninger, perifere vaskulære forstyrrelse, lukkede arterielle forstyrrelser, perifer arterosklerotisk sykdom, tromboangitt obliterans, funksjonell perifer arterie forstyrrelser, Raynaud's fenomen og sykdom, acrocyanose,

15 erythromelalgia, venøse sykdommer, venøs trombose, åreknute vener, arteriovenøs fistula, lymfederma, lipedema, ustabil angina, ettervirkningsskade, post pumpe syndrome, iskemisk-ettervirkningsskade, og liknende er beskrevet heri. Slike fremgangsmåter kan valgfritt omfatte å administrere en effektiv mengde av en sammensetning eller farmasøytisk sammensetning omfattende minst et anti-IL-23p19

20 antistoff til en celle, vev, organ, dyr eller pasient i behov av slik modulering, behandling eller terapi.

En fremgangsmåte for å modulere eller behandle minst en IL-23 relatert infektøs sykdom i en celle, vev, organ, dyr eller pasient, inkludert, men ikke begrenset til, minst

25 en av: akutt eller kronisk bakteriell infeksjon, akutte eller kroniske parasitiske eller infektøse prosesser, inkludert bakterielle, virale og soppinfeksjoner, HIV infeksjon/HIV neuropati, meningitt, hepatitt (f.eks A, B eller C, eller liknende), septisk artritt, peritonitt, pneumoni, epiglottitt, e. coli 0157:h7, hemolytisk uremisk syndrom/trombolytisk trombocytopenisk purpura, malaria, dengue blødningsfeber,

30 leishmaniasis, spedalskhet, toksisk sjokk syndrom, streptococcal myositt, gass koldbrann, mycobacterium tuberculosis, mycobacterium avium intracellulare, Pneumocystis carinii pneumonia, bekkenbetennelses sykdom, orkitt/epididymitt, legionella, lyme sykdom, influensa a, epstein-barr virus, viral-assosiert hemafagocytisk syndrom, viral encephalitt/aseptisk meningitt, og liknende er beskrevet heri.

35

En fremgangsmåte for å modulere eller behandle minst en IL-23 relatert ondartet sykdom i en celle, vev, organ, dyr eller pasient, inkludert, men ikke begrenset til, minst

- en av: leukemi, akutt leukemi, akutt lymfoblastisk leukemi (ALL), akutt lymfocytisk leukemi, B-celle, T-celle eller FAB ALL, akutt myeloid leukemi (AML), akutt myelogen leukemi, kronisk myelocytisk leukemi (CML), kronisk lymfocytisk leukemi (CLL), hårcelle leukemi, myelodyplastisk syndrom (MDS), et lymfom, Hodgkin's
- 5 sykdom, et ondartet lymfom, ikke-hodgkin's lymfom, Burkitt's lymfom, mutlippel myelom, Kaposi's sarkom, kolorektal karsinom, pancreatisk karsinom, nasopharyngeal karsinom, ondartet histiocytose, paraneoplastisk syndrom/hypercalsemi av ondartethet, faste tumorer, blærekreft, brystkreft, kolorektal kreft, endometiral kreft, hodekreft, nakkekreft, arvelig ikke-polypose kreft, Hodgkin's lymfom, leverkreft, lungekreft, ikke-
- 10 småcellet lungekreft, ovarian kreft, bukspyttkjertel kreft, prostatakreft, nyrecelle karsinoma, testikulær kreft, adenokarsinomaer, sarkomaer, ondartet melanom, hemangiom, metastatisk sykdom, kreftrelatert benresorpsjon, kreftrelatert bensmerte, og liknende er beskrevet heri.
- 15 En fremgangsmåte for å modulere eller behandle minst en IL-23 relatert neurologisk sykdom i en celle, vev, organ, dyr eller pasient, inkludert, men ikke begrenset til, minst en av: neurodegenerative sykdommer, multippel sklerose, migrene hodepine, AIDS dement kompleks, demyeliniserings sykdommer, slik som multippel sklerose og akutt transvers myelititt; ekstrapyramidal og cerebellar forstyrrelser, slik som lesjoner av
- 20 kortikospinal systemet; forstyrrelser av basal ganglia; hyperkinetikk bevegelsesforstyrrelser, slik som Huntington's Chorea og senil chorea; medikamentindusert bevegelsesforstyrrelser, slik som de indusert med medikamenter som blokkerer CNS dopamin reseptorer; hypokinetisk bevegelsesforstyrrelser, slik som Parkinson's sykdom; progressiv supranucleo lammelse; strukturelle lesjoner av
- 25 cerebellum; spinocerebellar degenereringer, slik som spinal ataxia, Friedreich's ataxia, cerebellar kortikal degenereringer, flersystems degenereringer (Mencel, Dejerine-Thomas, Shi-Drager, og Machado-Joseph); systemiske forstyrrelser (Refsum's sykdom, abetalipoproteinemia, ataxia, telangiectasia, og mitokondriell multi-system forstyrrelse); demyeliniserings kjerneforstyrrelser, slik som multippel sklerose, akutt transvers
- 30 myelititt; og forstyrrelser av motorenheten, slik som neurogeniske muskulære atrofier (foranliggende horn celle degenerering, slik som amyotrofisk lateral sklerose, barne spinal muskulær atrofi og ungdoms spinal muskulær atrofi); Alzheimer's sykdom; Down's syndrom i middelalder; Diffuse Lewy kroppssykdom; senil dementia av Lewy kroppstype; Wernicke-Korsakoff syndrom; kronisk alkoholisme; Creutzfeldt-Jakob
- 35 sykdom; subakutt scleroserende panencephalititt, Hallerorden-Spatz sykdom; Dementia pugilistica; neurotraumatisk skade (f.eks ryggmargsskade, hjerneskade, hjernerystelse, gjentakende hjernerystelse); smerte; betennelsessmerte; autisme; depresjon; slag;

kognitive forstyrrelser; epilepsi; og liknende. Slike fremgangsmåter kan valgfritt omfatte å administrere en effektiv mengde av en sammensetning eller farmasøytisk sammensetning omfattende minst et TNF antistoff eller spesifisert del eller variant til en celle, vev, organ, dyr eller pasient i behov av slik modulering, behandling eller terapi er
 5 beskrevet heri. Se, f.eks the Merck Manual, 16th Edition, Merck & Company, Rahway, NJ (1992).

En fremgangsmåte for å modulere eller behandle minst et IL-23 relatert sår, traume eller vevsskade eller relatert kronisk tilstand, i en celle, vev, organ, dyr eller pasient,
 10 inkludert, men ikke begrenset til, minst en av: kroppsskade eller et traume assosiert med oral kirurgi inkludert periodontal kirurgi, tannekstraksjon(er), endodontitt behandling, insersjon av tannimplantater, anvendelse og bruk av tannproteser; eller hvori såret er selektert fra gruppen bestående av sterile sår, kvestet sår, snittsår, opprevne sår, ikke-penetrerende sår, åpne sår, penetrerende sår, perforerende sår, punkterte sår, septiske
 15 sår, infarkt og subkutane sår; eller hvori såret er selektert fra gruppen bestående av iskemiske ulcere, trykksår, fistler, alvorlige bitt, termiske brennmerker og donorsete sår; eller hvori såret er et aphthous sår, et traumatisk sår eller et herpes assosiert sår er beskrevet heri.

20 Sår og/eller ulcere er normalt funnet utstående fra huden eller på en slimoverflate eller som et resultat av et infarkt i et organ ("slag"). Et sår kan være et resultat av en bløtvevs defekt eller en lesjon eller av en underliggende tilstand. I den foreliggende sammenheng relaterer betegnelsen "hud" til den ytterste overflaten av kroppen til et dyr, inkludert et menneske, og omslutter intakt eller nesten intakt hud likeså som skadet
 25 hudoverflate. Betegnelsen "slim" relaterer til uskadet eller skadet slim hos et dyr, slik som et menneske, og kan være oralt, bukalt, auralt, nasalt, lung, øye, gastrointestinalt, vaginalt, eller rektalt slim.

I den foreliggende sammenheng betegner betegnelsen "sår" en kroppslig skade med
 30 ødeleggelse av den normale integriteten av vevstrukturer. Betegnelsen er også ment å omfatte betegnelse "sår," "lesjon," "nekrose," og "ulcer." Normalt er betegnelsen "sår" en populær betegnelse for nesten en hvilken som helst lesjon av huden eller slimhinne membranene og betegnelsen "ulcer" er en lokal defekt, eller utgravning, på overflaten av et organ eller vev, som er produsert ved utvasking av nekrotisk vev.
 35 Lesjon relaterer generelt til en hvilken som helst vevsdefekt. Nekrose er relatert til dødt vev resulterende fra infeksjon, skade, betennelse eller infarkt.

Betegnelsen "sår" benyttet i den foreliggende sammenhengen betegner et hvilket som helst sår (se under for en klassifisering av sår) og en hvilken som helst spesielt trinn i helbredelsesprosessen, inkludert trinnet før noe som helst helbredelse har initiert eller selv før et spesifikt sår blir slik et kirurgisk snitt er gjort (profylaktisk behandling).

Eksempler på sår som kan bli forebygget og/eller behandlet i samsvarende med den foreliggende oppfinnelse er, f.eks. aseptiske sår, kvestede sår, snittsår, opprevne sår, ikke-penetrerende sår (dvs sår hvor det ikke er noen ødeleggelse av huden men det er skade på underliggende strukturer), åpne sår, penetrerende sår, perforerende sår, punkterte sår, septiske sår, subkutane sår, etc. Eksempler på sår er sengesår, verkesår, kromsår, kuldesår, trykksår, etc. Eksempler på ulcerer er, f.eks. en en fordøyelses ulcer, tolvfingertarm ulcer, mage ulcer, giktaktig ulcer, diabetisk ulcer, høyt blodtrykks ischemisk ulcer, stasis ulcer, ulcus cruris (venøs ulcer), sublingual ulcer, submucosa ulcer, symptomatisk ulcer, trofisk ulcer, tropikal ulcer, og venerale ulcer, f.eks. forårsaket av gonorrè (inkludert urethrititt, endocervicititt og proctitt). Tilstander relatert til skader eller sår som kan være behandlet med godt resultat er brannskader, anthrax, tetanus, gass gangrene, scarlatina, erysipelas, sycosis barbae, folliculitt, impetigo contagiosa, eller impetigo bullosa, etc. Det er ofte et visst overlapp mellom bruken av betegnelsene "skade" og "ulcer" og "skade" og "sår" og, videre, betegnelsene er ofte benyttet tilfeldig. Derfor som nevnt over omfatter i den foreliggende sammenhengen betegnelsen "skade" betegnelsene "ulcer," "lesjon," "sår" og "infarkt," og betegnelsene er tilfeldig benyttet hvis ikke annet er indikert.

25 Typer av skader som skal bli behandlet inkluderer også (i) generelle skader, slik som, f.eks kirurgiske, traumatiske, infektive, iskemiske, termale, kjemiske og bullous skader; (ii) skader spesifikke for munnhulen, slik som, f.eks post-ekstraksjons skader, endodontiske skader spesielt i sammenheng med behandling av cyster og byller, ulcere og lesjoner av bakteriell, viral eller autoimmunologisk opphav, mekanisk, kjemisk, termal, infektiv og lichenoid skader; herpes ulcer, stomatitt aphthosa, akutt nekrotiserende ulcerativ gingivitt og brennende munn syndrom er spesifikke

30 eksempler; og (iii) skader på huden, slik som, f.eks neoplasme, brannskader (f.eks kjemisk, termal), lesjoner (bakteriell, viral, autoimmunologisk), bitt og kirurgiske snitt. En annen måte å klassifisere skadene er som (i) små vevstap grunnet kirurgiske snitt, mindre skrubbsår og mindre bitt, eller som (ii) signifikant vevstap. Den sistnevnte gruppen inkluderer iskemiske ulcere, trykksår, fistler, opprivinger, alvorlige bitt, termale brennmerker og donorste sår (i bløt og harde vev) og infarkt.

35

Andre sår som er av viktighet er sår slik som iskemiske ulcere, trykksår, fistler, alvorlige bitt, termale brannskader og donorsete skader. Iskemiske ulcere og trykksår er skader som normalt kun leger veldig og spesielt i slike tilfeller er en forbedret og mer rask helbredelsesprosess selvfølgelig av stor viktighet for pasienten. Videre er

5 kostnadene involvert i behandlingen av pasienter som lider av slike skader markert redusert når helbredelsen er forbedret og skjer mye raskere.

Donorsete skader er skader som, f.eks. skjer i sammenheng med fjerning av hardt vev fra en del av kroppen til en annen del av kroppen, f.eks. i sammenheng med transplantasjon.

10 Skadene resulterende fra slike operasjoner er veldig smertefulle og en forbedret helbredelse er derfor veldig verdifull. Betegnelsen "hud" er benyttet i et veldig vidt omfang omfattende det epidermale laget av huden og — i de tilfellene hvor hudoverflaten er mer eller mindre skader — også det dermale laget av huden. Bortsett fra stratum corneum, er det epidermale laget til huden det ytre (epiteliale) laget og det

15 dypere bindevevslaget til huden er kalt dermis.

Det beskrives også en fremgangsmåte for å modulere eller behandle psoriasis, psoriatisk artritt, Crohn's sykdom, multippel sklerose, og optisk neuritt, blant de andre sykdommene nevnt over som IL-23 relaterte, i en celle, vev, organ, dyr, eller pasient

20 inkludert, men ikke begrenset til, minst en av immun relatert sykdom, kardiovaskular sykdom, infektøs, ondartet og/eller neurologisk sykdom. Slik en fremgangsmåte kan valgfritt omfatte å administrere en effektiv mengde av minst en sammensetning eller farmasøytisk sammensetning omfattende minst et anti-IL-23p19 antistoff til en celle, vev, organ, dyr eller pasient i behov av slik modulerings, behandling eller terapi.

25 En hvilken som helst fremgangsmåte beskrevet heri kan omfatte å administrere en effektiv mengde av en sammensetning eller farmasøytisk sammensetning omfattende minst et anti-IL-23p19 antistoff til en celle, vev, organ, dyr eller pasient i behov av slik modulerings, behandling eller terapi. Slik en fremgangsmåte kan valgfritt videre omfatte

30 koadministrasjon eller kombinasjonsterapi for behandling av slike sykdommer eller forstyrrelser, hvori administrasjonen av minst det ene anti-IL-23p19 antistoffet, spesifisert del eller variant derav, videre omfatter å administrere, før, samtidig og/eller etter, minst en selektert fra minst en TNF antagonist (f.eks. men ikke begrenset til, en TNF kjemisk eller protein antagonist, TNF monoklonalt eller polyklonalt antistoff eller

35 fragment, en løselig TNF reseptor (f.eks. p55, p70 eller p85) eller fragment, fusjonspolypeptider derav, eller et lite molekyl TNF antagonist, f.eks. TNF bindingsprotein I eller II (TBP-I eller TBP-II), nerelimonmab, infliximab, etanercept

(Enbrel™), adalimumab (Humira™), CDP-571, CDP-870, afelimomab, lenercept, og liknende), en antireumatisk (f.eks metotreksat, auranofm, aurothioglukose, azatioprin, gull natrium tiomalat, hydroksykloroquine sulfat, leflunomid, sulfasalzin), en muskelavslapper, et narkotikum, et ikke-steroid antibetennelses medikament (NSAID), et smertestillende, et bedøvende, et beroligende, et lokalbedøvende, en neuromuskulær blokker, et antimikrobiell (f.eks aminoglykosid, et antifungal, et antiparasitisk, et antiviralt, et carbapenem, cefalosporin, et flurorquinolon, et makrolide, et penicillin, et sulfonamid, et tetracyklin, andre antimikrobielle), et antipsoriatisk, et kortikosteroid, et anabolisk steroid, et diabetesrelatert virkemiddel, et mineral, et ernæringsstoff, et tyroid virkemiddel, et vitamin, et kalsium relatert hormon, et antidiarrea, et antitussiv, et antiemetika, et antiulcer, et avføringsmiddel, en antikoagulant, en erythropoietin (f.eks epoetin alfa), et filgrastim (f.eks G-CSF, Neupogen), et sargramostim (GM-CSF, Leukine), en immunisering, et immunoglobulin, et immunosuppressiva (f.eks basiliximab, cyclosporin, daclizumab), et veksthormon, et hormon erstatnings medikament, en østrogen reseptor modulator, en mydriatika, et cycloplegika, et alkylende virkemiddel, et antimetabolitt, en mitotisk inhibitor, en radiofarmasøytika, et antidepressiva, antimanisk virkemiddel, et antipsykotika, et anxiolytika, et hypnotisk, et sympathomimetisk, en stimulant, donepezil, tacrin, en astma medisiner, et beta agonist, et inhalert steroid, en leukotrien inhibitor, en metylxanthin, et cromolyn, en epinefrin eller analog, dornase alfa (Pulmozyme), et cytokin eller en cytokin antagonist. Passende doseringer er velkjent innen fagfeltet. Se, f.eks Wells et al., eds., Pharmacotherapy Handbook, 2nd Edition, Appleton og Lange, Stamford, CT (2000); PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, CA (2000); Nursing 2001 Handbook of Drugs, 21st edition, Springhouse Corp., Springhouse, PA, 2001; Health Professional's Drug Guide 2001, ed., Shannon, Wilson, Stang, Prentice- Hall, Inc, Upper Saddle River, NJ. .

TNF antagonister passende for sammensetninger, kombinasjonsterapi, koadministrasjon, anordninger og/eller fremgangsmåter til den foreliggende oppfinnelse (videre omfattende minst et antistoff, spesifisert del eller variant derav, av den foreliggende oppfinnelse), inkluderer, men er ikke begrenset til, anti-TNF antistoff (f.eks minst en TNF antagonist som definert over), antigen-bindende fragmenter derav, og reseptormolekyler som binder spesifikt til TNF; stoffer som forebygger og/eller inhiberer TNF syntese, TNF frigjøring eller dets virkning på målceller, slik som thalidomid, tenidap, fosfodiesterase inhibitorer (f.eks pentoksifyllin og rolipram), A2b adenosin reseptor agonister og A2b adenosiner reseptor forsterkere; stoffer som forebygger og/eller inhiberer TNF reseptor signalering, slik som mitogen aktivert protein

(MAP) kinase inhibitorer; stoffer som blokkerer og/eller inhiberer membran TNF kløyving, slik som metalloproteinase inhibitorer; stoffer som blokkerer og/eller inhiberer TNF aktivitet, slik som angiotensin omdannende enzym (ACE) inhibitorer (f.eks captopril); og stoffer som blokkerer og/eller inhiberer TNF produksjon og/eller syntese, slik som MAP kinase inhibitorer.

Som benyttet heri vil et "tumor nekrose faktor antistoff," "TNF antistoff," "TNF α antistoff," eller fragment og liknende minke, blokkere, inhibere, oppheve eller interfare med TNF α aktivitet in vitro, in situ og/eller, fortrinnsvis, in vivo. For eksempel kan et passende TNF humant antistoff binde TNF α og inkluderer anti-TNF antistoffer, antigen-bindende fragmenter derav, og spesifiserte mutanter eller domener derav som binder spesifikt til TNF α . Et passende TNF antistoff eller fragment kan også minke, blokkere, oppheve, interfare, forebygge og/eller inhibere TNF PvNA, DNA eller protein syntese, TNF frigjøring, TNF reseptor signalering, membran TNF kløyving, TNF aktivitet, TNF produkt og/eller syntese.

Et eksempel på et TNF antistoff eller antagonist er det chimere antistoffet cA2. Ytterligere eksempler på monoklonale anti-TNF antistoffer som kan bli benyttet er beskrevet innen fagfeltet (se, f.eks U.S. Patent No. 5,231,024; Möller, A. et al, Cytokin 2(3):162-169 (1990); U.S. Application No. 07/943,852 (arkivert September 11, 1992); Rathjen et al, International Publication No. WO 91/02078 (publisert February 21, 1991); Rubin et al, EPO Patent Publication No. O 218 868 (publisert April 22, 1987); Yone et al., EPO Patent Publication No. O 288 088 (October 26, 1988); Liang, et al, Biochem. Biophys. Res. Comm. /57:847-854 (1986); Meager, et al, Hybridoma 6:305-311 (1987); Fendly et al, Hybridoma 6:359-369 (1987); Bringman, et al, Hybridoma (5:489-507 (1987); og Hirai, et al, J. Immunol. Meth. 96:57-62 (1987).

TNF reseptor molekyler

Foretrukne TNF reseptor molekyler nyttige i den foreliggende oppfinnelse er de som binder til TNF α med høy affinitet (se, f.eks Feldmann et al, internasjonal publikasjons nr WO 92/07076 (publisert April 30, 1992); Schall et al, Cell 61:361-370 (1990); og Loetscher et al, Cell (57:351-359 (1990)) og valgfritt innehar lav immunogenisitet. Spesielt er 55 kDa (p55 TNF-R) og 75 kDa (p75 TNF-R) TNF celleoverflate reseptorer nyttige. Trunkerte former av disse reseptorene, omfattende de ekstracellulære domenene (ECD) av reseptorene eller funksjonelle deler derav (se, f.eks Corcoran et al, Eur. J.

Biochem. 223:831-840 (1994)), er også nyttige i den foreliggende oppfinnelse.

Trungekrte former av TNF reseptorene, omfattende ECD, har blitt detektert i urin og serum som 30 kDa og 40 kDa TNF α inhibitoriske bindende proteiner (Engelmann, H. et al, J. Biol. Chem. 2(55:1531-1536 (1990)). TNF reseptor multimeriske molekyler og
 5 TNF immunoreseptor fusjonsmolekyler, og derivater og fragmenter eller deler derav, er ytterligere eksempler på TNF reseptor molekyler som er nyttige i fremgangsmåter og sammensetninger av den foreliggende oppfinnelse.

TNF reseptor multimeriske molekyler omfatter alle eller en funksjonell del av ECD av
 10 to eller flere TNF reseptorer koblet via en eller flere polypeptid linkere eller andre ikke-peptid linkere, slik som polyetylen glykol (PEG). Et eksempel på slikt TNF immunoreseptor fusjonsmolekyl er TNF reseptor/IgG fusjonsprotein. TNF immunoreseptor fusjonsmolekyler og fremgangsmåter for deres produksjon har blitt beskrevet innen fagfeltet (Lesslauer et al, Eur. J. Immunol. 27:2883-2886 (1991);
 15 Ashkenazi et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:10535-10539 (1991); Peppel et al, J. Exp. Med. 177:1483-1489 (1991); Rolls et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:215-219 (1994); Butler et al, Cytokine 6:616-623 (1994); Baker et al, Eur. J. Immunol. 24:2040-2048 (1994); Beutler et al, U.S. Patent No. 5,447,851; og US søknad nr 08/442,133 (arkivert May 16, 1995)). Fremgangsmåter for å produsere immunoreseptor
 20 fusjonsmolekyler kan også bli funnet i Capon et al, U.S. Patent No. 5,116,964; Capon et al, U.S. Patent No. 5,225,538; og Capon et al, Nature 337:525-531 (1989).

Cytokiner inkluderer et hvilket som helst kjent cytokin. Se, f.eks

CopewithCytokins.com. Cytokinantagonister inkluderer, men er ikke begrenset til, et

25 hvilket som helst antistoff, fragment eller mimetic, en hvilken som helst løselig reseptor, fragment eller mimetic, en hvilken som helst liten molekyl antagonist, eller en hvilken som helst kombinasjon derav.

Terapeutiske behandlinger

30

En hvilken som helst fremgangsmåte beskrevet heri kan omfatte en fremgangsmåte for å behandle en IL- 23 mediert forstyrrelse, omfattende å administrere en effektiv mengde av en sammensetning eller farmasøytisk sammensetning omfattende minst et anti-IL- 23p19 antistoff til en celle, vev, organ, dyr eller pasient med behov for slik modulering,
 35 behandling eller terapi. Slik en fremgangsmåte kan valgfritt videre omfatte koadministrasjon eller kombinasjonsterapi for å behandle slike sykdommer eller forstyrrelser, hvori administrasjonen av minst det ene anti- IL-23p19 antistoffet,

spesifisert del eller variant derav, videre omfatter å administrere før, samtidig, og/eller etter, minst en valgt fra et anti-infeksiøst medikament, et kardiovaskulært (CV) system medikament, et sentral nervesystem (CNS) medikament, et autonomisk nerve system (ANS) medikament, et luftveiskanal medikament, et fordøyelseskanal (GI) medikament, et hormonelt medikament, et medikament for væske eller elektrolytt balanse, et hematologisk medikament, et antineoplastika, et immunomodulerings medikament, et øyen, otisk eller nese medikament, et topisk medikament, et ernæringsmedikament eller liknende, minst en TNF antagonist (f.eks men ikke begrenset til et TNF antistoff eller fragment, en løselig TNF reseptor eller fragment, fusjonsproteiner derav, eller et lite molekyl TNF antagonist), et antireumatika (f.eks metotreksat, auranofim, aurothioglukose, azatioprin, etanercept, gull natrium tiomalat, hydroksykloroquin sulfat, leflunomid, sulfasalzin), et muskelavslappende medikament, et narkotikum, et ikke-steroid antbetennelses medikament (NSAID), et smertestillende, et bedøvende, et beroligende, et lokalbedøvende, en neuromuskulær blokker, et antimikrobia (f.eks aminoglykosid, et antifungal, et antiparasitisk, et antiviralt, et carbapenem, cephalosporin, et flurorquinolon, et makrolid, et penicillin, et sulfonamid, et tetracyklin, en annen antimikrobia), et antipsoriatika, et kortikosteriod, et anabolsk steroid, et diabetes relatert virkemiddel, et mineral, et ernæringsvirkemiddel, et thyroid virkemiddel, et vitamin, et kalsium relatert hormon, et antidiarrhea, et antitussiva, et antiemetika, et antiulcer, et avføringsmiddel, en antikoagulant, en erythropoietin (f.eks epoetin alfa), et filgrastim (f.eks G-CSF, Neupogen), et sargramostim (GM-CSF, Leukine), en immunisering, et immunoglobulin, et immunosuppressiva (f.eks basiliximab, cyclosporin, daclizumab), et veksthormon, et hormon erstatnings medikament, en østrogen reseptor modulator, en mydriatika, en cykloplegika, et alkylerende virkemiddel, en antimetabolitt, en mitotisk inhibitor, et radiofarmasøytika, et antidepressiva, antimanisk virkemiddel, et antipsykotika, et anxiolytika, et hypnotisk, et sympatomimetika, en stimulant, donepezil, tacrin, en astma medisiner, en beta agonist, en inhalert steroid, en leukotrien inhibitor, en metylxantin, et cromolyn, en epinefrin eller analog, dornase alfa (Pulmozyme), et cytokin eller en cytokin antagonist.

Slike medikamenter er velkjent innen fagfeltet, inkludert formuleringer, indikasjoner, dosering og administrasjon for hver presentert heri (se., f.eks Nursing 2001 Handbook of Drugs, 21st edition, Springhouse Corp., Springhouse, PA, 2001; Health Professional's Drug Guide 2001, ed., Shannon, Wilson, Stang, Prentice-Hall, Inc, Upper Saddle River, NJ; Pharmacotherapy Handbook, Wells et al, ed., Appleton & Lange, Stamford, CT).

35

Typisk er behandling av patologiske tilstander avviklet ved å administrere en effektiv mengde eller dose av minst en anti-IL-23p19 antistoff sammensetning som summerer,

gjennomsnitt, en rekkevidde fra minst omtrent 0.01 til 500 milligram av minst et anti-IL-23p19 antistoff per kilogram av pasient per dose, og, fortrinnsvis, fra minst omtrent 0.1 til 100 milligram antistoff/kilogram av pasient per enkel eller multipl administrasjon, avhengig av den spesifikke aktiviteten av det aktive virkemidlet inneholdt i sammensetningen. Alternativt kan den effektive serum konsentrasjonen omfatte 0.1-5000 µg/ml serum konsentrasjon per enkel eller multipl administrasjon. Passende doseringer er kjent til medisinske utøvere og vil selvfølgelig avhenge av den bestemte sykdomstilstanden, spesifikk aktivitet av sammensetningen som blir administrert, og spesielt pasienten som gjennomgår behandlingen. I noen tilfeller kan det være nødvendig for å oppnå den ønskede terapeutiske mengde å gi gjentatt administrasjon, dvs, gjentatte individuelle administrasjoner av en bestemt monitorert eller målt dose, hvor de individuelle administrasjonene er gjentatt inntil den ønskede daglige dose eller effekt er oppnådd.

Foretrukkede doser kan valgfritt inkludere omtrent 0.1-99 og/eller 100-500 mg/kg/administrasjon, eller en hvilken som helst rekkevidde, verdi eller fraksjon derav, eller å oppnå en serumkonsentrasjon av omtrent 0.1-5000 µg/ml serum konsentrasjon per enkel eller multipl administrasjon, eller en hvilken som helst rekkevidde, verdi eller fraksjon derav. En foretrukket doseringsrekkevidde for anti-IL-23p19 antistoffet til den foreliggende oppfinnelse er fra omtrent 1 mg/kg, opptil omtrent 3, omtrent 6 eller omtrent 12 mg/kg av kroppsvekt til pasienten.

Alternativt kan dosen administrert variere avhengig av kjente faktorer, slik som farmakodynamikk karakteristika til det bestemte virkemidlet, og dets måte og administrasjonsrute; alder, helse, og vekt av resipienten; natur og omfang av symptomer, type pågående behandling, behandlingsfrekvens, og effekt ønsket. Vanligvis kan en dose av den aktive ingrediensen være omtrent 0.1 til 100 milligram per kilogram av kroppsvekt. Vanligvis er 0.1 til 50, og, fortrinnsvis, 0.1 to 10 milligram per kilogram per administrasjon eller i vedvarende frigjøringsform effektiv for å oppnå ønskede resultater.

Som et ikke-begrensende eksempel kan behandling av mennesker eller dyr bli gitt som en engangs eller periodisk dosering av minst et antistoff av den foreliggende oppfinnelse omtrent 0.1 til 100 mg/kg eller en hvilken som helst rekkevidde, verdi eller fraksjon derav per dag, på minst en av dag 1-40, eller, alternativt eller ytterligere, på minst en av uke 1-52, eller, alternativt eller ytterligere ved minst en av 1-20 år, eller en

hvilken som helst kombinasjon derav, ved å benytte enkel, infusjon eller repeterte doseringer.

Doseringsformer (sammensetninger) passende for intern administrasjon inneholder generelt fra omtrent 0.001 milligram til omtrent 500 milligram av aktiv ingrediens per enhet eller container. I disse farmasøytiske sammensetningene vil den aktive ingrediensen vanligvis være tilstede i en mengde av omtrent 0.5-99.999% ved vekt basert på den totale vekten av sammensetningen.

For parenteral administrasjon kan antistoffet bli formulert som en løsning, suspensjon, emulsjon, partikkel, pulver, eller lyofilisert pulver i assosiasjon, eller separat gitt, med en farmasøytisk akseptert parenteral vehikkel. Eksempler på slike vehikler er vann, saltløsning, Ringer's løsning, dekstroseløsning, og omtrent 1-10% human serum albumin. Liposomer og ikke-vandige vehikler, slik som stivnede oljer, kan også bli benyttet. Vehikkelen eller lyofilisert pulver kan inneholde tilsetningsstoffer som opprettholder isotonisitet (f.eks natriumklorid, mannitol) og kjemisk stabilitet (f.eks buffere og konserveringsmidler). Formuleringen er sterilisert ved kjente eller passende teknikker.

Passende farmasøytiske bærere er beskrevet i den aller nyeste versjonen av Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol, en standard referansetekst i dette feltet.

Alternativ administrasjon

Mange kjente og utviklede måter kan bli benyttet for å administrere farmasøytiske effektive mengder av minst et anti-IL-23p19 antistoff ifølge den foreliggende oppfinnelse. Mens lungeadministrasjon er benyttet i den følgende beskrivelse, kan andre administrasjonsmåter bli benyttet med overensstemmende resultater. IL-23p19 antistoffer til den foreliggende oppfinnelse kan bli levert i en bærer, som en løsning, emulsjon, kolloid, eller suspensjon, eller som et tørt pulver, ved å benytte en hvilken som helst av et utvalg av anordninger og fremgangsmåter passende for administrasjon ved inhalering eller andre måter beskrevet her inne eller kjent innen fagfeltet.

Parenterale formuleringer og administrasjon

Formuleringer for parenteral administrasjon kan inneholde som vanlige eksipienter sterilt vann eller saltløsning, polyalkylen glykoler, slik som polyetylen glykol, oljer av vegetabilsk opprinnelse, hydrogenerte naftalener og liknende. Vandige eller olje-suspensjoner for injeksjon kan bli fremstilt ved å benytte passende emulgator eller

5 fukter og et suspenderingsvirkemiddel, ifølge kjente fremgangsmåter. Virkemidler for injeksjon kan være et ikke-toksisk, ikke-oralt administrerbart fortynnings virkemiddel, slik som en vandig løsning, en steril injiserbar løsning eller suspensjon i et løsningsmiddel. Som den brukbare vehikkel eller løsningsmiddel er vann, Ringer's løsning, isotonisk saltløsning, etc. tillatt; som et vanlig løsningsmiddel eller suspenderende

10 løsningsmiddel, kan sterile ikke-flyktige oljer bli benyttet. For disse formålene kan en hvilken som helst type av ikke-flyktige oljer og fettsyrer bli benyttet, inkludert naturlige eller syntetiske eller semi-syntetiske fettoljer eller fettsyrer; naturlige eller syntetiske eller semi-syntetiske mono- eller di- eller tri-glyserider. Parental administrasjon er kjent innen fagfeltet og inkluderer, men er ikke begrenset til, konvensjonelle injeksjonsmåter,

15 en gasstrykk isolert nålløs injeksjonsanordning som beskrevet i US Pat. nr 5,851,198, og en laser perforator anordning som beskrevet i US Pat. nr 5,839,446 .

Alternativ avlevering

20 Beskrivelsen angår videre administrasjon av minst et anti-IL-23p19 antistoff ved parenteral, subkutan, intramuskulær, intravenøs, intraartikular, intrabronkial, intra-abdominal, intrakapsular, intrabrusk, intrakavitar, intracelial, intracerebellar, intracerebroventrikular, intrakolisk, intracervical, intragastrisk, intrahepatisk, intramyokardial, intraosteal, intrapelvisk, intraperikardial, intraperitoneal, intrapleural,

25 intraprostatisk, intrapulmonær, intrarektal, intrarenal, intraretinal, intraspinal, intrasynovial, intratoraks, intrauterin, intravesikal, intralesjonal, bolus, vaginal, rektal, bukkal, sublingual, intranasal, eller transdermale måter. Minst en anti-IL-23p19 antistoff sammensetning kan bli fremstilt for bruk for parenteral (subkutan, intramuskulær eller intravenøs) eller en hvilken som helst annen administrasjon spesielt i

30 form av væskeløsninger eller suspensjoner; for bruk i vaginal eller rektal administrasjon spesielt i semifaste former, slik som men ikke begrenset til, kremer og stikkpiller; for bukkal, eller sublingual administrasjon, slik som, men ikke begrenset til, i formen av tabletter eller kapsler; eller intranasalt, slik som men ikke begrenset til, formen av pulvere, nesedråper eller aerosols eller visse virkemidler; eller transdermalt, slik som,

35 men ikke begrenset til en gel, salve, lotion, suspensjon eller lapp leveringssystem med kjemiske forsterkere slik som dimetylsulfoksid for enten å modifisere hudstrukturen eller for å øke medikamentkonsentrasjonen i den transdermale lappen (Junginger, et al.

In "Drug Permeation Enhancement;" Hsieh, D. S., Eds., pp. 59-90 (Marcel Dekker, Inc. New York 1994), eller med oksiderende virkemidler som muliggjør anvendelsen av formuleringene inneholdende proteiner og peptider på huden (WO 98/53847), eller anvendelser av elektriske felt for å danne midlertidige transportveier, slik som elektroporering, eller for å øke mobiliteten av ladete medikamenter gjennom huden, slik som iontoforese, eller anvendelse av ultralyd, slik som sonoforese (U.S. Pat. nr 4,309,989 og 4,767,402).

Lunge/nese administrasjon

For lungeadministrasjon er fortrinnsvis minst anti-IL-23p19 antistoff sammensetning levert i en partikkelstørrelse effektiv for å nå de nedre luftveier av lungen eller bihulene. Minst et anti-IL-23p19 antistoff kan bli levert ved en hvilken som helst av et utvalg av inhalerings eller nese anordninger kjent innen fagfeltet for adminstrasjon av et terapeutisk virkemiddel ved inhalasjon. Disse anordningene i stand til å deponere aerosoliserte formuleringer i bihulen eller alveoli hos en pasient inkluderer doserte doseinhalatorer, forstøver, tørrpulver generatorer, sprayer og liknende. Andre anordninger passende for å rette luge eller nese administrasjon av antistoffer er også kjent innen fagfeltet. Alle slike anordninger kan benytte formuleringer passende for adminstrasjonen for utdelingen av antistoff i en aerosol. Slike aerosoler kan bli bestående av enten løsninger (både vandige og ikke-vandige) eller faststoff partikler.

Doserte doseinhalatorer lik Ventolin[®] dosert doseinhalator, bruker typisk en drivstoff gass og krever drivkraft under inspirasjon (Se, f.eks WO 94/16970, WO 98/35888).

Tørrpulver inhalatorer lik Turbuhaler[™] (Astra), Rotahaler[®] (Glaxo), Diskus[®] (Glaxo), Spiros[™] inhaler (Dura), anordninger markedsført av Inhale Therapeutics, og Spinhaler[®] pulverinhalator (Fisons), bruker pustdrivkraft av et blandet pulver (US 4668218 Astra, EP 237507 Astra, WO 97/25086 Glaxo, WO 94/08552 Dura, US 5458135 Inhale, WO 94/06498 Fisons). Forstøvere lik AERx[™] Aradigm, Ultravent[®] forstøver (Mallinckrodt), og Acorn II[®] forstøver (Marquest Medical Products) (US 5404871 Aradigm, WO 97/22376), produserer aerosoler fra løsninger, mens doserte doseinhalatorer, tørrpulver inhalatorer, etc genererer småpartikkel aerosoler. Disse spesifikke eksemplene på kommersielt tilgjengelige inhalasjonsanordninger er ment å være representative for spesifikke anordninger.

Fortrinnsvis er en sammensetning omfattende minst et anti-IL-23p19 antistoff levert ved en tørrpulver inhalator eller en sprayboks. Det er flere ønskelige egenskaper til en

inhalasjonsanordning for å administrere minst et antistoff til den foreliggende oppfinnelse. For eksempel er levering ved inhalasjonsanordning fordelaktig pålitelig, reproduserbar og nøyaktig. Inhalasjonsanordningen kan valgfritt levere små tørre partikler, f.eks mindre enn omtrent 10 μm , fortrinnsvis omtrent 1-5 μm , for god
 5 innånding.

Administrasjon av IL-23p19 antistoff sammensetninger som en spray

En spray inkludert IL-23p19 antistoff sammensetningen kan bli produsert ved å tvinge
 10 en suspensjon eller løsning av minst et anti-IL-23p19 antistoff gjennom en dyse under trykk. Dysestørrelsen og konfigurasjonen, det tilførte trykket, og væsketilførsels hastigheten kan bli valgt for å oppnå den ønskede produktmengde og partikkelstørrelse. En elektrospray kan bli produsert f.eks ved et elektrisk felt i sammenheng med en kapillær eller dyse mating. Fordelaktig har partikler av minst en anti-IL-23p19 antistoff
 15 sammensetning levert ved en sprayboks med partikkelstørrelser mindre enn omtrent 10 μm , helst i rekkevidden av omtrent 1 μm til omtrent 5 μm , og aller helst, omtrent 2 μm til omtrent 3 μm .

Formuleringer av minst en anti-IL-23p19 antistoff sammensetning passende for bruk
 20 med en sprayboks inkluderer typisk antistoff sammensetninger i en vandig løsning ved en konsentrasjon av omtrent 0.1 mg til omtrent 100 mg av minst en anti-IL-23p19 antistoff sammensetning per ml av løsning eller mg/gm, eller en hvilken som helst rekkevidde, verdi, eller fraksjon deri. Formuleringen kan inkludere virkemidler, slik som en eksipient, en buffer, et isotonisk virkemiddel, et konserveringsmiddel, et
 25 overflateaktivt virkemiddel, og fortrinnsvis sink. Formuleringen kan også inkludere en eksipient eller virkemiddel for stabilisering av antistoff sammensetningen, slik som en buffer, et reduserende virkemiddel, et bulkprotein, eller et karbohydrat. Bulkproteiner nyttige i formulering av antistoff sammensetninger inkluderer albumin, protamin, eller liknende. Typiske karbohydrater nyttige i formulering av antistoff sammensetninger
 30 inkluderer sukrose, mannitol, laktose, trehalose, glukose, eller liknende. Antistoff sammensetning formuleringen kan også inkludere et overflateaktivt stoff, som kan redusere eller forebygge overflate induert aggregering av antistoff sammensetningen forårsaket ved atomisering av løsningen i formingen av en aerosol. Ulike konvensjonelle overflateaktive stoffer kan benyttes, slik som polyoksyetylen fettsyre
 35 estere og alkoholer, og polyoksyetylen sorbitol fettsyre estere. Mengder vil generelt være i rekkevidden mellom 0.001 og 14% ved vekt av formuleringen. Spesielt foretrukkede overflateaktive stoffer er polyoksyetylen sorbitan monooleat, polysorbat 80,

polysorbat 20, eller liknende. Ytterligere virkemidler kjent innen fagfeltet for formuleringen av et protein, slik som IL-23p19 antistoff, eller spesifiserte deler eller varianter, kan også bli inkludert i formuleringen.

5 Administrasjon av IL-23p19 antistoff sammensetninger ved en forstøver

Antistoffsammensetninger kan bli administrert ved en forstøver, slik som jetforstøver eller en ultrasonisk forstøver. Typisk er en komprimert luftkilde benyttet i en jetforstøver for å lage en høyhastighets luftjet gjennom en åpning. Når gassen ekspanderer på den andre siden av munningen, blir lavtrykksområdet dannet, som drar en løsning av antistoff sammensetning gjennom en kapillær tube koplet til et væskereservoar. Væsketrømmen fra kapillær tuben er delt inn i ustabile filamenter og små dråper da det forlater røret, noe som danner aerosolen. En rekke konfigurasjoner, strømningshastigheter, og strømningsavbøyer typer kan bli benyttet for å oppnå de ønskede ytelseskarakteristika fra en gitt jetforstøver. I en ultrasonisk forstøver er høyfrekvent elektrisk energi benyttet for å danne vibrasjons, mekanisk energi, typisk ved å benytte en piezoelektrisk omformer. Denne energien er overført til formuleringen av antistoff sammensetningen enten direkte eller gjennom en koplingsvæske, noe som danner en aerosol inkludert antistoff sammensetningen. Fordelaktig har partiklene av antistoff sammensetningen levert ved en forstøver en partikkelstørrelse mindre enn omtrent 10 µm, helst, i rekkevidden av omtrent 1 µm til omtrent 5 µm, og aller helst, omtrent 2 µm til omtrent 3 µm.

Formuleringer av minst et anti-IL-23p19 antistoff passende for bruk med en forstøver, enten jet eller ultrasonisk, inkluderer typisk en konsentrasjon av omtrent 0.1 mg til omtrent 100 mg av minst et anti-IL-23p19 antistoff protein per ml løsning. Formuleringen kan inkludere virkemidler, slik som en eksipient, en buffer, et isotonisk virkemiddel, et konserveringsmiddel, et overflateaktivt virkemiddel, og fortrinnsvis sink. Formuleringen kan også inkludere en eksipient eller virkemiddel for stabilisering av minst en anti-IL-23p19 antistoff sammensetning, slik som en buffer, et reduserende virkemiddel, et bulkprotein, eller et karbohydrat. Bulkproteiner nyttige i formuleringen av minst en anti-IL-23p19 antistoff sammensetning inkluderer albumin, protamin, eller liknende. Typiske karbohydrater nyttige i formuleringen av minst et anti-IL-23p19 antistoff inkluderer sukrose, mannitol, laktose, trehalose, glukose, eller liknende. Det minst ene anti-IL-23p19 antistoff formuleringen kan også inkludere et overflateaktivt virkemiddel, som kan redusere eller forebygge overflateindusert aggregering av minst et anti-IL- 23p19 antistoff forårsaket av atomisering av løsningen i formingen av en

aerosol. Ulike konvensjonelle overflateaktive virkemidler kan bli benyttet, slik som polyoksyetylen fettsyreestere og alkoholer, og polyoksyetylen sorbital fettsyreestere. Mengder vil generelt være i området mellom omtrent 0.001 og 4% ved vekt av formuleringen. Spesielt foretrukkede overflateaktive virkemidler for formålet til denne oppfinnelsen er polyoksyetylen sorbitan mono-oleat, polysorbat 80, polysorbat 20, eller liknende. Ytterligere virkemidler kjent innen fagfeltet for formulering av et protein, slik som antistoff protein, kan også bli inkludert i formuleringen.

Administrasjon av IL-23p19 antistoff sammensetning med en dosert tilsetningsinhalator

I en dosert tilsetningsinhalator (MDI), er en drivgass, minst et anti-IL-23p19 antistoff, og hvilke som helst eksipienter eller andre tilsetningsstoffer inneholdt i en beholder som en blanding inkludert en flytende komprimert gass. Drivkraft av den doserte ventilen frigjør blandingen som en aerosol, fortrinnsvis inneholdende partikler i størrelsesrekkevidden av mindre enn omtrent 10 μm , helst, omtrent 1 μm til omtrent 5 μm , og aller helst, omtrent 2 μm til omtrent 3 μm . Den ønskede aerosol partikkelstørrelse kan skaffes ved å benytte en formulering av antistoff sammensetningen produsert ved ulike fremgangsmåter kjent for de trenet innen fagfeltet, inkludert jet-fresing, spraytørking, kritisk pumpkondensering, eller liknende. Foretrukkede doserte tilsetningsinhalatorer inkluderer de fremstilt av 3M eller Glaxo og som benytter en hydrofluorokarbon drivgass. Formuleringer av minst et anti-IL-23p19 antistoff for bruk med en dosert tilsetningsinhalator anordning vil generelt inkludere et fint oppdelt pulver inneholdende minst et anti-IL-23p19 antistoff som en suspensjon i et ikke-vandig medium, for eksempel suspendert i en drivgass ved hjelp av et overflateaktivt virkemiddel. Drivgassen kan være et hvilket som helst konvensjonelt materiale benyttet for dette formålet, slik som klorofluorokarbon, et hydroklorofluorokarbon, et hydrofluorokarbon, eller et hydrokarbon, inkludert triklorofluorometan, diklorodifluorometan, diklorotetrafluoroetanol og 1,1,1,2-tetrafluoretan, HFA-134a (hydrofluroalkan-134a), HFA-227 (hydrofluroalkan-227), eller liknende. Helst er drivgassen en hydrofluorokarbon. Det overflateaktive virkemidlet kan bli valgt for å stabilisere minst et anti-IL-23p19 antistoff som en suspensjon i drivgassen, for å beskytte det aktive virkemidlet mot kjemisk degradering, og liknende. Passende overflateaktive virkemidler inkluderer sorbitan trioleat, soya lecithin, oljesyre, eller liknende. I noen tilfeller er løsningsaerosoler foretrukket ved å benytte løsningsmidler, slik som etanol. Ytterligere virkemidler kjent innen fagfeltet for formuleringen av et protein kan også bli inkludert i formuleringen. En med vanlig evne innen fagfeltet vil gjenkjenne at fremgangsmåten til

den nåværende oppfinnelsen kan bli oppnådd ved lungeadministrasjon av minst en anti-IL- 23p19 antistoff sammensetning via anordninger ikke beskrevet heri.

Orale formuleringer og administrasjon

5

Formuleringer for oral administrasjon avhenger av koadministrasjon av hjelpemidler (f.eks resorcinoler og ikke-ioniske overflateaktive virkemidler, slik som polyoksyetylen oleyl eter og n-heksadecylpolyetylen eter) for å øke den kunstige permeabiliteten av tarmveggene, likeså som koadministrasjon av enzymatiske inhibitorer (f.eks bukspyttkjertel trypsin inhibitorer, diisopropylfluorofosfat (DFF) og trasylol) for å inhibere enzymatisk degradering. Formuleringer for levering av hydrofile virkemidler inkludert proteiner og antistoffer og en kombinasjon av minst to overflateaktive virkemidler ment for oral, bukal, mukosal, nasal, pulmonær, vaginal transmembran, eller rektal administrasjon er lært i U.S. 6,309,663. Det aktive bestanddel stoffet av faststoff type doseringsform for oral administrasjon kan bli blandet med minst et tilsetningsstoff, inkludert sukrose, laktose, cellulose, mannitol, trehalose, raffinose, maltitol, dekstran, stivelser, agar, arginater, chitiner, chitosanr, pectiner, gummi tragacanth, arabisk gummi, gelatin, kollagen, casein, albumin, syntetisk eller semisyntetisk polymer, og glyserid. Disse doseringsformene kan også inneholde andre type(er) av tilsetningsstoffer, f.eks inaktiv fortynningsvirkemiddel, smøremiddel, slik som magnesium stearat, paraben, konserveringsvirkemiddel, slik som sorbinsyre, ascorbinsyre, alfa-tokoferol, antioksidanter slik som cystein, disintegrator, bindemiddel, fortykningsmiddel, buffer virkemiddel, søtningsvirkemiddel, smaksvirkemiddel, duftvirkemiddel etc.

Tabletter og piller kan videre bli prossesert inn i enterisk belagte prepareringer. Væskeprepareringer for oral administrasjon inkluderer emulsjon, sirup, eliksir, suspensjon og løsningsfremstillinger tillatt for medisinsk bruk. Disse fremstillingene kan inneholde inaktive fortynningsvirkemidler vanligvis benyttet i feltet, f.eks, vann. Liposomer er også blitt beskrevet som medikament leveringssystem for insulin og heparin (U.S. Pat. nr 4,239,754). Mer nylig har mikrosfærer av kunstige polymerer av blandete aminosyrer (proteinoider) blitt benyttet for å levere legemidler (U.S. Pat. nr 4,925,673). Videre er bærerkomponenter beskrevet i U.S. Pat. nr 5,879,681 og U.S. Pat. nr 5,587,1753 og benyttet for å levere biologisk aktive virkemidler oralt kjent innen fagfeltet.

35 **Slimhinneformuleringer og administrasjon**

En formulering for oral administrering av bioaktivt virkemiddel innkapslet i en eller flere biokompatibel polymer eller kopolymer eksipienter, helst, en biodegraderbar polymer eller kopolymer, noe som tillater mikrokapsler som grunnet den riktige størrelsen av de resulterende mikrokapslene resulterer i at virkemidlet når å bli tatt opp av folliculi lymphatic aggregati, ellers kjent som "Peyer's plakk," eller "GALT" av dyret uten tap av effektivitet på grunn av virkemidlet som har passert gjennom fordøyelseskanalen. På liknende måte kan folliculi lymphatic aggregati bli funnet i bronkierørene (BALT) og i tykktarmen. De ovenfor beskrevne vev er referert til generelt som slimhinne assosiert lymforetikulære vev (MALT). For absorpsjon gjennom slimoverflater, inkluderer sammensetninger og fremgangsmåter for administrasjon av minst et anti-IL-23p19 antistoff en emulsjon omfattende et flertall av submikron partikler, et slimklebende makromolekyl, et bioaktivt peptid, og en vandig kontinuerlig fase, som fremmer absorpsjon gjennom slimoverflater ved å oppnå slimklebing av emulsjonspartiklene (U.S. Pat. nr 5,514,670). Slimoverflater passende for anvendelse av emulsjoner av den foreliggende oppfinnelse kan inkludere hornhinne, konjunktival, bukal, sublingual, nasal, vaginal, pulmonal, stomakisk, intestinal, og rektale administrasjonsruter. Formuleringer for vaginal eller rektal administrasjon, f.eks stikkpiller, kan inneholde som eksipienter for eksempel polyalkyleneglykoler, vaselin, kakaosmør, og liknende. Formuleringer for intranasal administrasjon kan være fast stoff og inneholde som eksipienter for eksempel, laktose eller kan være vandige eller oljeløsninger av nesedråper. For bukal administrasjon inkluderer eksipienter sukkere, kalsiumstearat, magnesiumstearat, pregelatinert stivelse, og liknende (U.S. Pat. nr 5,849,695).

Transdermale formuleringer og administrasjon

For transdermal administrasjon er minst et anti-IL-23p19 antistoff innkapslet i en leveringsanordning, slik som et liposom eller polymeriske nanopartikler, mikropartikkel, mikrokapsel, eller mikrosfærer (referert til kollektivt som mikropartikler hvis ikke annet er erklært). En rekke passende anordninger er kjent, inkludert mikropartikler lagd av syntetiske polymerer, slik som polyhydroksysyrer, slik som polymelkesyre, polyglykolsyre og kopolymerer derav, polyortoestere, polyanhydrider, og polyfosfazener, og naturlige polymerer, slik som kollagen, polyaminosyrer, albumin og andre proteiner, alginat og andre polyssakkarider, og kombinasjoner derav (U.S. Pat. No. 5,814,599).

Forlenget administrasjon og formuleringer

Det kan være ønskelig å avlevere sammensetningene ifølge den foreliggende oppfinnelse til individet over forlengede tidsperioder for eksempel for en periode av en uke til et år fra en enkelt administrasjon. Ulike sakte frigjørings, depot eller implantat doseringsformer kan bli benyttet. For eksempel kan en doseringsform inneholde et

5 farmasøytisk aksepterbart ikke-toksisk salt av sammensetningen som har en lavere grad av løselighet i kroppsvæsker, for eksempel, (a) et syretilsatt salt med en polybasisk syre, slik som fosforsyre, svovelsyre, sitronsyre, tartarsyre, garvesyre, pamoinsyre, algininsyrer, polyglutaminsyre, naftalen mono- eller di-sulfoniske syrer,

10 polygalakturonsyre, og liknende; (b) et salt med et polyvalent metallkation, slik som sink, kalsium, bismuth, barium, magnesium, aluminum, kobber, kobolt, nikkel, kadmium og liknende, eller med et organisk kation dannet fra f.eks N,N'-dibenzyl-etylendiamin eller etylendiamin; eller (c) kombinasjoner av (a) og (b), f.eks et sinktannat salt. I tillegg kan sammen av den foreliggende oppfinnelse eller, helst,

15 relativt uløselig salt, slik som de akkurat beskrevet bli formulert i en gel, for eksempel, en aluminum monostearat gel med, f.eks sesamolje, passende for injeksjon. Spesielt foretrukkede salter er sinksalter, sinktannat salter, pamoat salter, og liknende. En annen type av sakte frigjørings depot formulering for injeksjon ville inneholde preparatet eller saltet dispergert for innkapsling i en sakte degraderende, ikke-toksisk, ikke-antigenisk

20 polymer, slik som en polymelkesyre/ polyglykolsyre polymer for eksempel som beskrevet i U.S. Pat. nr 3,773,919. Sammensetningene, eller, helst, relativt uløselige salter, slik som de beskrevet over, kan også bli formulert i kolesterolmatriks silastiske pellets, spesielt for bruk i dyr. Ytterligere sakte frigjøring, depot eller implantatformuleringer, f.eks gass eller væske liposomer, er kjent i litteraturen (U.S.

25 Pat. No. 5,770,222 og "Sustained og Controlled Release Drug Delivery Systems", J. R. Robinson ed., Marcel Dekker, Inc., N.Y., 1978).

Etter å ha beskrevet oppfinnelsen på en generell måte, vil det samme bli lettere forstått ved henvisning til de følgende eksempler, som presenteres for å illustrere.

30

Eksempler

Eksempel 1 – Isolering av humane anti-human IL-23 spesifikke antistoff ved phage

35 display

Generelle fremgangsmåter er blitt beskrevet for seleksjon av antigen-spesifikke antistoffer fra HuCAL™ bibliotek fremstilt ved MorphoSys (Knappik et al., 2000; Krebs et al., 2001; Rauchenberger et al, 2003). Vh område spesifikke sub-pooler av HuCAL Gold™ Fab bibliotek (Kretzschmar & von Ruden, 2002) ble benyttet for
 5 seleksjon av antistoff mot rekombinant humant IL-23 (hrIL-23). Flere ulike seleksjonsstrategier ble benyttet og inkluderer:

1. Seleksjon mot rekombinant hIL-23 protein som var immobilisert direkte på plastikk, med eller uten preadsorpsjon av biblioteket på rekombinant human IL- 12 protein (hrIL-
 10 12) også adsorbert direkte på plastikk. Rekombinant hIL-23 og hIL-12 proteiner ble produsert ved Centocor.
2. Seleksjon med rekombinant human IL-23 protein i løsning, etterfulgt av gjenvinning av den bundne phag partikkelen ved oppfangning av hIL-23 proteinet på en immobilisert
 15 hrIL-12p40 mAb. Seleksjon ble utført med eller uten preadsorpsjon av biblioteket på rekombinant hrIL-12 protein fanget med det samme mAb.
3. Seleksjon med kjemisk biotinyllert hrIL-23 protein i løsning, etterfulgt av oppfangning av den bundne phag partikkel med SA-belagt magnetiske kuler. Seleksjoner ble utført
 20 med eller uten hrIL-12 protein i molart overskudd som en konkurrent.

Gjenvunnet phagemid DNA ble omdannet en masse over i en Fab ekspresjonsvektor og individuelle kloner etter transformasjon ble screenet for binding til hrIL-23 og ikke til hrIL-12. Sekvensering av de positive klonene identifiserte 76 unike Faber.

25

Eksempel 2 – Karakterisering av Faber

- Positive Faber ble produsert og renset som tidligere beskrevet (Knappik et al., 2000; Krebs et al., 2001; Rauchenberger et al, 2003) og bekreftet for bindingsspesifisitet til
 30 hrIL-23 men ikke til hrIL-12 eller til p40 subenheten av hrIL-12 (hrp40) i assays lik de beskrevet i eksempel 3 under. Bekreftede Fabs ble testet for (1) inhibering av hrIL-23 binding til human IL-23 reseptor (hIL-23R) eller til human IL-12 reseptor β 1 (hIL-12R β 1), (2) mangel på inhibering av hrIL-12 binding til IL-12RIL β 1, (3) inhibering av
 35 hrIL-23 binding til TALL-104 celler naturlig uttrykkende IL-23R og IL- 12R β 1, og (4) bindingsaffinitet til hrIL-23, hrIL-12 og hrp40 subenhet. Bindingsspesifisitet og affinitet er oppsummert i tabell 1 og inhiberingen av hrIL-23 binding til hIL-23R er oppført i

tabell 2. Fab12A i tabell 1 er en referansestandard som er derivert fra et IL-12p40 spesifikt niAb. IL-23R-Fc i tabell 2 er en referansestandard korresponderende til det ekstracellulære domenet av human IL-23R fusjonert til en human Fc.

- 5 Generelt var reseptorinhibering assayene lik til de beskrevet under i eksempel 4 for mAb derivatene av disse Faber. Et ytterligere assay er å måle inhiberingen av rhIL-23 binding til TALL 104 celler. Disse cellene uttrykker både human IL-23 og IL-12 R beta 1 reseptorer. 10 av de 13 kandidat Fabene hadde den ønskede aktivitetprofilen av ingen reaktivitet med human IL-12 eller p40 proteiner i noen som helst assay og minst delvis
- 10 inhibering av hrIL-23 binding til IL-23 reseptor. CDR sekvensene av seks av Fabene (4083, 4190, 4205, 4217, 4649, og 4658) er vist i tabell 4 (fet font). De fullstendige V-områdesekvensene for disse Fabene er vist i tabell 8.

Produksjon av Fabene i et humant IgG1 format

15

- Kandidat Fabene ble klonet inn i human IgG1 / kappa eller lambda mAb format vektorer og produsert ved transient transfeksjon i HEK293 celler for videre analyse som niAbs. Totalt viste 11 av de 13 aktive Fabene en ønsket profil som mAbene. De er spesifikke for IL-23 og minst delvis inhiberte human IL-23 binding til det humane IL-
- 20 23R-Fc fusjonsprotein (tabell 3). Assayet og resultatene er sitert i eksemplene som følger.

Eksempel 3 – Subenhet spesifisitet av hIL-23p19 mAb-er derivert fra antistoff phage display.

25

- Rensede mus anti-hIL-23 mAb-er ble evaluert i cytokin innfanget ELISA for å bestemme deres antigen subenhet spesifisitet. Kort ble IL-23 mAbs belagt på plater og inkubert med henholdsvis 100 ng/ml hrIL-23, hrIL-12, og hrp40, respektivt. Etter
- 30 inkubering med biotinyllert anti-p40 mAb, ble bindingen detektert ved å benytte HRP – konjugert streptavidin. Et anti-p40 mAb og et anti-IL-12 mAb (20C2, Katalog nr 555065, BD Pharmingen, San Diego, CA) med kjent spesifisitet ble benyttet som kontroller.

- 35 Figurene IA og IB viser bindingsspesifisiteten for to av disse mAb-er, MOR04083 (samme som 4083) og MOR04190 (samme som 4190). Figur IA viser at mAb-er binder spesifikt hrIL-23 og ikke hrIL-12 eller hrp40 monomer. Fordi IL- 23p19 subenheten må

være kovalent assosiert med p40 for å bli utskilt fra mammalske celler, må IL-23 mAb-er som ikke gjenkjenner p40 monomeren enten binde IL-23p19 subenheten alene eller i en felles epitope av p19-p40 heterodimeren. Derfor er disse IL-23 mAb-er referert til som IL-23p19 mAb-er. Til sammenlikning binder alle 3 proteiner (hrIL-23, hrIL-12 og hrp40) til mAb 12A, et nøytraliserende anti-humant p40 spesifikt antistoff. Figur 1B viser at de samme mAb-er ikke binder til murin IL-23 eller til murin p40. I et reversert format har de immobiliserte mAb-er samme bindingskurver til hrIL-23 i løsning (Figur 2), i samsvar med deres sammenliknbare bindingaffinitet som Faber (tabell 1). Bindingsspesifisiteten av disse og andre kandidat mAb-er er oppsummert i tabell 3.

10

Eksempel 4 - Inhibering av IL-23 reseptorbinding ved IL-23p19 mAb-er

For å vise at IL-23p19 mAb-er er nøytraliserende antistoff mot p19 subenheten, ble mAb-er testet for deres inhibering av IL-23 og IL-23R binding. I dette eksperimentet ble et humant IL-23R-Fc fusjonsprotein immobilisert på en plate. Dette fusjonsproteinet består av det ekstracellulære domenet av human IL-23 reseptor fusjonert til et humant Fc segment. Biotinylert hrIL-23 ble tilsatt til platen enten alene eller etter preinkubering med individuelle IL-23p19 mAb-er. Løselige IL-23R (IL-23R-Fc) ble benyttet som en positiv kontroll. IL-23 binding ble detektert med HRP-konjugert streptavidin. Som vist i Figur 3 A, forebygger mAb-ene MOR04083 og MOR04190 IL-23/IL-23R binding med en kraft omtrent tre ganger svakere enn løselig IL-23R-Fc. Det var ingen inhibering av B21M, et mAb med urelatert spesifisitet. I motsetning når IL-12Rβ1 ble immobilisert på en plate, inhiberte disse mAb-ene ikke IL-23/IL-12Rβ1 binding (Figur 3B)). IL-23 binding ble inhibert av p40 nøytraliserende mAb CNTO 1275 (samme som mAb 12A), som forventet. På liknende måte blokkerte disse mAb-ene ikke IL-12/IL-12Rβ1 binding (Figur 3C). CNTO 1275 fungerte igjen som en positiv kontroll. Den selektive inhiberingen av IL-23/IL-23R binding og mangelen av interferens med IL-12 eller IL-23 binding til IL-12Rβ1 viste videre at disse IL-23p19 mAb-ene ikke binder p40 subenheten og derfor er nøytraliserende anti-human IL-23p19 antistoff. Reseptor inhibering studier med disse mAb-ene er oppsummert i tabell 3.

35

Eksempel 5 – Nøytralisering av IL-23 biologisk funksjon ved IL-23p19 mAb-er

IL-23 er kjent for å indusere intracellulær STAT3 fosforylering og IL-17 produksjon av T celler. Derfor ble IL-23p19 mAber testet for deres evne til å inhibere disse biologiske funksjonene av human IL-23.

- 5 I et eksperiment ble naturlige drepe (NKL) celler stimulert med hrIL-23 enten alene eller etter preinkubasjon med MOR04083 og MORO 190 mAber ved henholdsvis 20 ug/ml og 10 ug/ml. MAb 12A (1 ug/ml) var den positive kontrollen og C8.3 (10 ug/ml), et ikke-nøytraliserende anti-human p40 mAb, var negativ kontrollen. Behandlede celler ble farget med fluorkrom-konjugert anti-fosfo STAT3 antistoff og analysert ved
- 10 intracellulær flow cytometry (Figur 4). Disse mAber inhiberte fullstendig STAT3 fosforylering, skjønt med lavere potens enn det nøytraliserende anti-p40 mAb 12A. Den lavere potensen av IL-23p19 mAber reflekterer sannsynligvis deres relativt svake affinitet.
- 15 I et annet eksperiment ble nyisolerte murine splenocytter behandlet med hrIL-23 preinkubert med titrert IL-23p19 mAber eller kontroll mAber. hrIL-23 med ingen antistoff preinkubasjon ble benyttet som den positive kontrollen. Etter 3 dager i kultur ble celledsupernatanter samlet og assayet ved ELISA ved å benytte et IL-17 ELISA duo sett (R&D Systems). Som vist i Figur 5A, inhiberte IL-23p19 mAber MOR04083 og
- 20 MOR04190 hrIL-23 mediert IL- 17 produksjon. Disse mAber inhiberte også IL-17 produksjon indusert ved nativ IL-23 produsert av menneske (Figur 5B) og cynomolog ape (Figur 5C) PBMCer.

- Til sammenlikning ble IL-23p19 mAber testet for deres evne til å inhibere hrIL-12
- 25 indusert IFN γ produksjon. I korte trekk ble NK92MI celler behandlet med IL- 12 preinkubert med titrert IL-23p19 mAber eller kontroll mAber (Figur 6). IL-12 med ingen antistoff preinkubasjon ble benyttet som den negative kontrollen og CNTO 1275 som den positive kontrollen. ELISA analyse utført 24 timer post-stimulering viste ingen effekt av IL-23p19 mAber MOR04083 og 4190 på IL-12 indusert IFN γ produksjon noe
- 30 som viser at antistoffene ikke binder og nøytraliserer p40 subenheten delt av IL-12 og IL-23. Resultatene av disse assayene er oppsummert i tabell 3.

Eksempel 6 – Epitop identifikasjon av IL-23p19 mAber

35

Konkurranse bindingsanalyse ble utført for å bestemme om de nøytraliserende IL-23p19 mAb binder til like eller forskjellige IL-23p19 epitoper. Resultatene for mAber,

MOR04083, MOR04190 og MOR04217, er vist i Figur 7. IL-23 mAb-er ble individuelt belagt på ELISA plater. Konkurrerende mAb-er ble tilsatt, etterfulgt av tilsetning av biotinyleret hrIL-23. For positiv kontroll ble det samme mAb for belegning benyttet som konkurranse mAb ("selv-konkurranse"). IL-23 binding ble detektert ved å benytte streptavidin. Alle tre mAb-er viste kryss-konkurranse i varierende omfang, noe som indikerer binding til plasseringsrelaterte seter.

Eksempel 7 – Affinitetsmodning av kandidatnøytraliserende Faber

Faber MOR04083, 04190, 04649 og 04658 ble selektert for uavhengig affinitetsmodning basert på den ovennevnte karakteriseringen av både Fab og mAb formater. Ved å utnytte kassetteegenskapen til HuCal™ systemet (Knappik et al., 2000), ble to forskjellige phage bibliotek konstruert for hver Fab, en for CDR3 av det lettkjede variable området (VL) og det andre for CDR2 av det tungkjede variable området (VH). Disse bibliotekene ble selektert mot biotinyleret hrIL-23 i løsning under varierende stringenser av vask og antigen konsentrasjon. 35 unike Faber ble gjenvunnet, hver viser forbedret bindingsaktivitet relativt til det opprinnelige parentale Fab. Deretter ble tre ytterligere Faber (5267, 5268, og 5269; alle VL-CDR3 varianter av 4083) selektert i en andre screeningsrunde. CDR sekvensene av de parentale Fabene, de modne derivatene fra VL-CDR3 eller VH-CDR2 bibliotekene, og varianter av de sekvensene er vist i tabellene 4A og B. De fullstendige V-områdesekvensene er vist i tabell 8.

Eksempel 8 – Produksjon og karakterisering av affinitetsmodnede Faber

De 38 valgte Fabene ble produsert, rensert og karakterisert essensielt som beskrevet i eksemplene 2 – 4 over. Ti av Fabene ga dårlig utbytte og/eller viste heterogene mønstre i størrelseseksklusions kromatografi og ble ekskludert fra videre analyse. De gjenværende 28 Fabene ble analysert for spesifisitet av binding, affinitet, og inhibering av reseptorbinding. Alle av Fabene var spesifikke for IL-23p19 og hadde 10-500 ganger høyere affiniteter for hrIL-23 enn den korresponderende parentale Fab (tabellene 5 og 6). Alle viste forbedrede IC50 verdier for inhibering av hrIL-23 binding til IL-23R Fc fusjonsproteinet og, lik de parentale Fabene inhiberte verken IL-23 eller IL-12 binding til IL-12Rb1 reseptor Fc fusjonsprotein (tabellene 5 og 6). Som forventet fra disse resultatene, inhiberte ingen av Fabene hrIL-23 binding til TALL-104 celler som målt

ved flowcytometri, samsvarende med den liknende mangel på inhibering av de parentale Fabene.

5 Eksempel 9 – Produksjon og karakterisering av de affinitetsmodnede Abene i et mAb format

34 av de 35 valgte Fabene ble klonet inn i humane IgG1 / kappa eller lambda mAb format vektorer og produsert som mAb-er ved transient transfeksjon i HEK293 celler for
10 videre analyse. Alle antistoffene ble evaluert for inhibering av IL-17 produksjon som beskrevet i eksempel 5, over (tabell 7). I de fleste tilfeller, var hver av de modnede derivatene mer potent enn dets korresponderende forelder, med forbedring i IC₅₀ opp til 200 ganger. De biokjemiske egenskapene til de 34 mAb-ene ble evaluert ved SDS-PAGE og størrelseseksklusions kromatografi for indikasjoner på aggregering, kjede-
15 heterogenitet, og ufullstendig disulfid bindingsdannelse mellom de tunge og lette kjedene og i hengselsregionen.

Fra den kombinerte aktivitet og biokjemiske analysen, ble 7 mAb-er valgt for mer detaljert analyse, minst en fra hvert opprinnelige parentale antistoff. Antistoffer
20 MOR05058 og 05059, derivert fra VL CDR3 forskjellig bibliotek av MOR04649, ble ekskludert fra dette sett (se eksempler 10 og 11). Alle valgte kandidater inhiberte IL-17 produksjon induert vedativ IL-23 fra menneske (Figur 8) og cynomolog ape PBM-Cer (ikke vist). Som forventet inhiberte alle hrIL-23 binding til hrIL-23R Fc fusjonsprotein med en potens større enn den til kontroll mAb IL-23A (Figur 9). Med det mulige
25 unntaket av MOR05053, inhiberte disse mAb-er ikke nativ IL-12 bioaktivitet (ikke vist), konsistent med mangelen av binding av de tilgjengelige smø Faber til hrIL-12 protein.

Eksempel 10 – Produksjon og karakterisering av krysskjede kombinasjon mAb-er

30 Forelder Fabene MOR04190, 04649, og 4658 ga opphav til forbedrede Fabene fra både VH CDR2 og VL CDR3 forskjellige bibliotek. Fabene derivert fra MOR04649 var av spesiell interesse på grunn av deres relativt potente aktivitet fra begge typer bibliotek. Imidlertid inneholder parentale MOR04649 Fab en forutsatt, men potensielt ugunstig,
35 N-koplet glykosyleringssete i VH CDR2 som ikke er tilstede i noen av de 6 forbedrede Fabene derivert fra VH CDR2 biblioteket. For å eliminere dette glykosyleringssete og teste for potensiell forbedret aktivitet, ble tungkjedene MOR05042 og 05045 uttrykt

med lettkjedene av MOR05058 og 5059 i HEK293 celler (tabell 4C – mAber 42-58, 42-59, 45-58, og 45-59). Ingen av kombinasjonene var mer potente antagonister (IL-17 produksjon og inhibering IL-23 binding til IL-23R) enn de respektive donor kjede mAbne og hver viste en større tendens mot aggregering ved størrelseseksklusjons kromatografi (ikke vist).

Eksempel 11 – Substitusjonsmutagenese av utvalgte modne mAb-er og deres karakterisering

Aminosyresubstitusjoner ble introdusert inn i utvalgte mAb-er for å eliminere det predikerte N-koplete glykosyleringssete og/eller tilpasse aminoenden av variable områder med deres nærmeste predikerte humane kimlinje V-områdesekvens. Det predikerte N-koplete glykosyleringssete i Vh av 5058 og 5059 ("NYS" i CDR2, samme som i forelder Vh av MOR04649) ble eliminert ved substitusjon av arginin (4649r) eller asparaginsyre (4649d) for asparagin ved posisjon 59 (direkte nummerering). CDR-sekvensene av disse VH områdene er vist i tabell 4A og de fullstendige V-områdesekvensene er gitt i tabell 8. Disse variantene ble produsert ved transient ekspresjon i HEK 293 celler og renset ved Protein A affinitets kromatografi. Disse mAb-ene viste forbedret potens relativ til de parentale antistoffene i deres inhibering av IL-17 produksjon. Arginin substitusjon i MOR05059 hadde den beste profilen basert på aktivitet og biokjemisk karakterisering og ble kalt mAb 3759 (tabell 4C).

mAb-er 5040 og 3759 ble valgt som toppledende basert på deres aktivitet og biokjemiske karakterisering. Aminosyresubstitusjonene ble introdusert for konformitet med human kimlinje antistoff sekvens og en enkelt aminosyre substitusjon ble gjort i = 5040 VL område for å vende om en strukturmutasjon tilbake til kimlinjen, ved å substituere en valin for treonin ved posisjon 86.

Aminosyresekvensene forandret fra det opprinnelige mAb formatet var som følger:

Antistoff	VH	VL
5040 E(3) til Q	D(I) to E, T(86) til V	
3759	Q(I)E(3) til EQ	D(I)I(2) to QS

E3 til Q forandring i VH av begge antistoff er reversjon av en E substitusjon introdusert ved kloning av Fab inn i mAb format vektoren. Q var tilstede ved denne posisjonen i de

opprinnelige Fabene og kan bli benyttet som en variant til E substitusjonen i ulike mAb-er.

Disse variantene er betegnet 5040^{Q/EV} og 3759^{EQ/QS}. Komponent V-områdene av 5040^{Q/EV} er 5040 VH og 4190^{EV} VL (tabell 4C). Komponent V-områdene av 3759^{EQ/QS} er 4649^E VH og 5059^{QS} VL (tabell 4C). Sekvensene av CDRe og fullstendige V-områder av komponentkjedene til begge antistoffene er vist i henholdsvis tabellene 4 og 8. Liknende substitusjoner kan bli identifisert for et hvilket som helst av kandidatene ved sammenlikning med deres predikerte humane kimlinje sekvenser.

mAb-er 5040^{Q/EV} og 3759^{EQ/QS} ble produsert ved transient ekspresjon i HEK 293 celler og renses ved Protein A affinitetskromatografi. Disse mAb-ene bibeholder fullstendig spesifisitet for human IL-23 relativ til IL-12 og p40, som vist i Figur 10. Disse mAb-ene inhiberer bindingen av rekombinant human IL-23 til IL-23R-Fc og er mer potent enn referansen, mAb23A (Figur 1 IA). Som forventet fra deres spesifisitetsprofil, inhiberer de ikke IL-23 (Figur 1 IB) eller IL-12 (Figur HC) binding til IL-12Rβ1. I samsvar med dette mønstret av reseptor inhibering, inhiberer disse mAb-ene ikke IL-12 indust IFNγ produksjon fra NK92MI celler (Figur 12), men inhiberer både rekombinant (Figur 13) og nativ (Figur 14) IL-23 indust produksjon av IL-17 fra murine splenocytter. Disse mAb-er viser også veldig sterk inhibering av IL-17 induksjon ved nativ IL-23 fra cynomolog ape (Figur 15), noe som viser en høy grad av kryssreaktivitet med IL-23 fra cynomolog ape. Disse mAb-ene inhiberte også STAT3 fosforylering indust i humane NK celler ved rekombinant human IL-23 (ikke vist).

mAb-ene 5040^{Q/EV} og 3759^{EQ/QS} gjenkjenner nært posisjonerte epitoper på IL-23 som vist ved deres inhibering av mAb23A binding (Figur 16A) og deres gjensidige konkurranse med hverandre (Figurer 16B og 16C). Epitope av mAb23A har blitt kartlagt på human p19 i området rundt I93-G105:

I₉₃HQGLIFYEKL₁₀₅G.

Konkurranseresultatene viser at epitoper for mAb-er 5040^{Q/EV} og 3759^{EQ/QS} ligger i det samme området.

Eksempel 12 – Kodende sekvensvarianter av mAb-er 5040^{Q/EV} og 3759^{EQ/QS} og deres karakterisering.

Den kodende sekvens av de variable områdene av antistoffene ble manipulert inn i tre ulike kodende sekvensvarianter for å evaluere innvirkningen på ekspresjon av disse proteiner. Den første varianten benytter kodonene som skaffet fra det opprinnelige bibliotek, med et par nukleotidsubstitusjoner for å fjerne konsensus mRNA spleiseseter. Den andre varianten, ble kimlinje kodonutveksling (GCE), designet ved å stille opp de variable aminosyresekvens områdene med germlin gener, identifisere det nærmeste matchende kimlinje genet og erstatte kodonene i den opprinnelig kodende sekvensen med synonyme kodon som er benyttet i kimlinje genet. Ved posisjoner hvor aminosyre residuen ikke hadde en match med kimlinje gener, ble kodonet som er benyttet ved den høyeste frekvens i høyt uttrykte humane proteiner erstattet med det opprinnelige kodon. Den tredje kodonvarianten ble designet ved å erstatte start antistoff kodonet med kodonet som er benyttet ved den høyeste frekvensen i høyt uttrykte humane proteiner. Hver kodonvariant uttrykte som målt ved transient transfeksjon i HEK 293 celler og CHO celler. Dette resultatet viser at stabile cellelinje transfektanter kan bli etablert i disse, og sannsynligvis andre vertsceller og den høyest uttrykkende varianten kan bli benyttet for utviklingen av en produksjons cellelinje. mAb er evaluert som beskrevet i eksempel 11, i tillegg til andre funksjonelle og biokjemiske og biofysiske egenskapsanalyser. Tabell 9 viser de variable tunge og lettkjede nukleotidsekvensene for 5040^{Q/EV} og 3759^{EQ/QS} mAb variantene.

For formålene til denne oppfinnelsen er 70-100% aminosyre eller nukleotidsekvens identitet (dvs 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100 eller en hvilken som helst rekkevidde eller verdi deri) bestemt ved å benytte en passende dataalgoritme, som kjent innen fagfeltet.

Tabell 1 : Bindingsspesifisitet av kandidat Faber

	Spesifisert ELISA: antigener som skal immobiliseres					Biacore (Fab innfangning) KD	
	IL- CNT	IL-R&	IL- CNT	IL-R&	P4 R&	IL- CNT	IL-CNT
MOR0							
408	+	n	-	n	n	1	nei
408	+	n	-	n	n	3	ingen binding
418	+	n	-	n	n	7	nei

419	+	n	-	n	n	1	nei
420	+	+	-	-	-	14	svak
421	+	+	-	-	-	4	svak
423	+	+	-	-	-	6	svak
440	+	+	-	-	-	19	nei
464	+	+	-	-	-	1	nei
464	+	+	-	-	-	7	nei
485	+	+	-	-	-	16	nei
485	+	+	-	-	-	6	nei
485	+	+	-	-	-	1	nei
Fab12	+	+	-	-	-	1	0

Table 2: IC50 av kandidat Faber i ML-23 / hIL-23R Assay

MOR0#	IC50 (nM)
4038	4,6 +/-
4086	ingen fullsentid inhibering
4186	280
4190	4,6 +/- 2
4205	38
4217	16
4286	190
4491	10 ~ 50 % inhibisjon
4647	2,1
4649	0,2 +/- 0,2
4651	36
4655	286
4658	0,7
IL-23R-Fc	1,8 +/- 1,8

Tabell 3: Karakterisering av de parenterale antistoffene i et mAb format.

mAb	IL-23 binding	biokjemiske reseptor bindingssassy			pSTAT3 assay	IL-12 bioassay i NK92MI	IL-23 induisert IL-17 produksjonssassy		
MOR#	hrIL-23 subenhet spesifisitet	IL-12/IL-12Rb1	IL-23/IL-12Rb1	IL-23/IL-23R	Resultater ved notert konsentrasjon	IFN γ i NK92MI celler	hrIL-17 nøytralisering	nativ human IL-23 nøytralisering	nativ cyno IL-23 nøytralisering
4083 (K)	p19	-	-	+	+/- ved 10 + ved 20	-	+	+	+
4190 (K)	p19	-	-	+	+ ved 10	-	+	+	+
4946 (A)	p19	-	-	+	+/- ved 1 + ved 10	-	+	+	+
4658 (A)	p19	-	-	+/-	+/- ved 10	-	-/+	+	+
4205	p19	-	-	-/+	+ ved 10	n/d	-	n/d	n/d
4217	p19	-	-	-/+	- ved 10	n/d	-/+	n/d	n/d
4185	p19	-	-	-/+	- ved 7	n/d	-	n/d	n/d
4235	p19	-	-	-/+	- ved 10	n/d	-	n/d	n/d
4090	p19	-	-	-	n/d	n/d	-	n/d	n/d
4647	p19	-	-	+/-	- ved 10	-	-	n/d	n/d
4491	p19	-	-	+/-	- ved 10	-	-	n/d	n/d
4651	p19	-	-	+/-	- ved 10	-	-	n/d	n/d
4085	p19*	-	-	-	- ved 3	-	-	n/d	n/d
4086	p19*	-	-	-	- ved 5	n/d	+***	n/d	n/d
MOR#	hrIL-23 subenhet spesifisitet	IL-12/IL-12Rb1	IL-23/IL-12Rb1	IL-23/IL-23R	Resultater ved notert konsentrasjon	IFN γ i NK92MI celler	hrIL-17 nøytralisering	nativ human IL-23 nøytralisering	nativ cyno IL-23 nøytralisering
4655	p19*	-	-	-	- ved 10	-	+***	n/d	n/d
4193	IL-12/IL23p40	-	-	-/+	- ved 6	+	+	n/d	n/d
4201	IL-12/IL23p40	-	+, in titrering	-/+	n/d	+	+	n/d	n/d
4704	IL-12/IL23p40	-/+**	-/+	-/+	+ ved 10	+	+	n/d	n/d

Symbol	Beskrivelse
-	ingen inhibering
-/+	svak inhibering
+/-	svak, ufullstendig inhibering
+	inhibering
*	bandt ikke til koplet rhIL-23 med ingen His-tag (fra R&D Systems)
**	bedre inhiberer R&D IL-12, enn CNTO IL-12
***	Forårsaket celledød ved høy konsentrasjon
n/d	ikke gjort

Tabell 4A: Hc V-område CDR sekvenser av kandidat antistoff

Klon #	VH	H-CRD1 (SEQ ID NO:)	H-CDR2 (SEQ ID NO:)	H-CDR3 (SEQ ID NO:)	Kommentarer
4083	1A	NYAIS (1)	GIIPMFGYANYAQKFQG (7)	DIYAGMDV (40)	primære treff
5028			GIIPVFGHTHYAQKFQG (8)		affinitets modning
4190	1A	SNYIS (2)	GIIPIFGHANYAQKFQG (9)	SKKGMYYGG WTYPLMMFD L (41)	primære treff
5033			IIIPIGNAWYAQKFQG (10)		affinitets modning
5034			LIPDNFGGAYYAQKFQG (11)		affinitets modning
5036			LIDPVFGGAYYAQKFQG (12)		affinitets modning
5037			LIDPMFGGAYYAQKFQG (13)		affinitets modning
5038			-INAHLGGTWYAQKFQG (14)		affinitets modning
5040			ISPGYGINAYYAQKFQG (15)		affinitets modning
4190x			Z ₁ Z ₂ Z ₃ Z ₄ Z ₅ Z ₆ Z ₇ Z ₈ Z ₉ Z ₁₀ YAQ KFQG!! (16)		forutsatt
4205	5	NYWIS (3)	WIRPGDS TRYSPSFEG (17)	HYYGDMY (42)	primære treff
4217	3	1.1.1.1.1 sywit (4)	VSYISSSGSSTYYADSVKG (18)	GTFWSFGNY FAN (43)	primære treff
4649	5	NYWIG (5)	IIDPSNSYTN <u>Y</u> SPSFQG (19)	WYYKPDFDV (44)	primære treff
4649r			IIDPSNSYTRYSPSFQG (20)		Δ glykosylerings sete

4649 ^{rE}			IIDPSNSYTRYSPSFQG		pluss E1 substitusjoner
4049d			IIDPSNSYTDYSPSFQG (22)		affinitets modning
5041			IISPTGSVTWYSPSFQG (23)		affinitets modning
5042			FISPDGSHTWYSPSFQG (24)		affinitets modning
5043			IISPSGSTTWYSPSFQG (25)		affinitets modning
5044			IISPSTGSATWYSPSFQG (26)		affinitets modning
5045			IIDPVSSWTKYSPSFQG (27)		affinitets modning
5046			IIX ₁ PX ₂ X ₃ SX ₄ TX ₅ YSPSFQG ** (28)		forutsatt
4649 _x			NISSSGSS— TYYADSVKG (29)		primært treff
4658	5	SFGMS (6)	NIEHKYLNATYYAASVK G (30)	YWGTPYLMQ FDN (45)	affinitets modning
5039			NIEHKYLGATSYAASVK G (146)		affinitets modning
5047			NIEHKFMGYTTYAAGVK G (31)		affinitets modning
5048			GIEHKYLSYTTTHYAASVK G (32)		affinitets modning
5049			SIEHKYTGYTTYAAPVK G (33)		affinitets modning
5050			QIEHKYTGYTTYAAPVK G (33)		affinitets modning
5051			QIEHKYLSYTTLYAASVK G (34)		affinitets modning
5052			SIEHKYLSYTTFYAASVKG (35)		affinitets modning
5053			NIEGKYTSYTTYAASVK G (36)		affinitets modning

5054			GIEHKYLSYATLYAASVK G (37)		affinitets modning
5055			NIEHKYLGATVYAASVK G (38)		affinitets modning
5056			SIEHKYLSYATYYAAGVK G (39)		affinitets modning

Alle antistoff uttrykt som Faber har Q ved residue 3 i Vh, mens når uttrykt som mAb_{er}, har flesteparten E ved residue 3.

5

**X₁ er D eller S; X₂ er S, V, D eller T; X₃ er N, S eller G; X₄ er Y, W, T, H, V, S, eller A; X₅ er N, D, R, K eller W

!! Z₁ er G, I eller L; Z₂ er I eller S; Z₃ er I, P, N eller D; Z₄ er P, G eller A; Z₅ er I, M, P, T, H, N eller V; Z₆ er F, I, G eller L; Z₇ er G eller I; Z₈ er H, Y, N eller G; Z₉ er A eller T; Z₁₀ er N, W eller Y.

10

++ a₁ er S eller A; a₂ er T eller G; a₃ er P eller L; a₄ er S eller N; a₅ er S, M eller L; a₆ er I eller V.

15

b₁ er T, F, D, eller S; b₂ er S, I, A, T, R, eller L; b₃ er N, T, L, S, eller G; b₄ er T, Y, S, eller I; b₅ er P eller L; b₆ er F eller P.

Tabell 4B: Lc V-område CDR sekvenser av kandidat antistoff

Klon #	VL	L-CDR1 (SEQ ID NO:)	L-CDR2 (SEQ ID NO:)	L-CDR3 (SEQ ID NO:)	Kommentarer
4083	κ3	RASQSVLGNYLA	GASSRAT (52)	HQYGSISTT (58)	primært treff
5267				QQYSHLLIT (59)	affinitets modning
5268				QQYSHISLT (60)	affinitets modning
5269				QQFAHILLT (61)	affinitets modning
4190	κ3	RASQSVSSNYLA (47)	YASRRAT (53)	QQTSTNPFT (62)	primært trff
4190 ^{EV}				QQTSTNPFT	pluss E1 & V86 substitusjoner
5029				QQFITYLPT (63)	affinitets modning
5030				QQDALSPFT (64)	affinitets modning
5031				QQDRGTPFT (65)	affinitets modning
5032				QQSLNIPFT (66)	affinitets modning
5057				QQDTSSPFT (67)	affinitets modning
4190x				QQb ₁ b ₂ b ₃ b ₄ b ₅ b ₆ FT## (68)	forutsatt
4205	λ1	SGSSSNIGSYVVN (48)	GNTHRPS (54)	QTYASLGPGEV (69)	primært treff
4217	κ1	RASQSIFYNLA (49)	GASNRAT (55)	QQYSSEPVT (70)	primært treff
4649	λ1	TGSSSNIGSYGDVH (50)	GNSKRPS (50)	SSWT - - PSSVV (71)	primært treff
5058				SSWTDTPNMIV (72)	affinitets modning

5059				ASWTDGLSLVV (73)	affinitets modning
5059 ^{QS}				ASWTDGLSLVV	pluss Q1, S2 substitusjoner
4619 _x				a ₁ SWTDa ₂ a ₃ a ₄ a ₅ a ₆ V++ (74)	forutsatt
4658	λ_2			SSYDTNKPLVV (75)	primært treff
5060				GSYDVYGRFYV (76)	affinitets modning
5061				SSYYFYLQRIV (77)	affinitets modning
5062				QTYYSYSGPV (78)	affinitets modning
5063				GSWDPIFSYEV (79)	affinitets modning

Tabell 4C: Antistoff produsert, renset og evaluert

Ab navn	VH	VL	Fab ^{**}	Mab [*]	kommentarer
4083	4083	4083	x	x	
5028	5028	4083	x	x	
5267**	4083	5267	x	under utarbeidelse	
5268**	4083	5268	x	under utarbeidelse	
5269**	4083	5269	x	x	
4190	4190	4190	x	x	
5033	5033	4190		x	
5034	5034	4190	x	x	
5036	5036	4190	x	x	
5037	5037	4190		x	
5038	5038	4190	x	x	
5040	5040	4190		x	
5040 ^{Q/EV}	5040	4190 ^{EV}		x	Vh-Q3 tilbakesubstitusjon i mAb
5029**	4190	5029		x	
5030**	4190	5030		x	
5031**	419	5031		x	
5032**	4190	5032		x	
5057**	4190	5057		x	
4205	4205	4205	x	x	
4217	4217	4217	x	x	
4649	4649	4649	x	x	
5041	5041	4649	x	x	
5042	5042	4649	x	x	
42-58	5042	5058		x	Par 5058 VL med VH mangler CDR2 glykosylerlingssete
42-59	5042	5059		x	Par 5059 VL med VH mangler CDR2 glykosylerlingssete
5043	5043	4649	x	x	
5044	5044	4649	x	x	
5045	5045	4649	x	x	

45-58	5045	5058		x	Par 5058 VL med VH mangler CDR2 glykosyleringssete
45-59	5045	5059		x	Par 5059 VL med VH mangler CDR2 glykosyleringssete
5046	5046	4649	x	x	
5058	4649	5058	x	x	
5059	4649	5058	x	x	
3758	4649r	5058		x	
3759	4649r	5059		x	
3759 ^{EQ/QS}	4649 ^{rE}	5059 ^{QS}		x	Vh-Q3 substitsjon i mAb
3658	4649d	5058		x	
3659	4649d	5059		x	
4658	4658	4658	x	x	
5039	5039	4658	x	x	
5047	5047	4658	x	x	
5048	5048	4658	x	x	
5049	5049	4658	x	x	
5050	5050	4658	x	x	
5051	5051	4658		x	
5052	5052	4658	x	x	
5053	5053	4658	x	x	
5054	5054	4658		x	
5055	5055	4658	x	x	
5056	5056	4658	x	x	
5060	4658	5060	x	x	
5061	4658	5061	x	x	
5062	4658	5062	x	x	
5063	4658	5063	x	x	

* Bortsett som indikert i "kommentar" boks, var posisjon 3 i den tunge kjeden Q i Fabene og E i mAbene.

** De affinitetsmodnede kappa lette kjedene av 4083 og 4190 inneholder en T til V substitsjon relativ til foreldre i F W3 (FAVYYC). V er en kimlinje residue ved denne posisjonen.

Flere Faber listet som "affinitetsmodnet" viste noen aggregering under opprensing og ble derved ikke evaluert. De var tidligere evaluert som treff som ubearbeidede prøver.

Tabell 5: Karakterisering av affinitets-modnede Faber: spesifisitet, reseptor nøytralisering, og affinitet.

MOR#	Library	K _D [pM] SET (n: 1)	IL -23/ IL -23R	IL -23/ IL -12R b1	IL -12 (R&D)/ IL -12R b1	Specificity ELISA	FACS (TALL -104)
			IC ₅₀ [nM] (n: 1 -4)				
4033	-	1500	7.1 ± 8.3	O.K.	O.K.	O.K.	-
5028	H-CDR2	133	0.43 ± 0.58	O.K.	O.K.	O.K.	-
5267	L-CDR3	2000	0.14	O.K.	O.K.	n.d.	n.d.
5268		660	0.15	O.K.	O.K.	n.d.	n.d.
5269		960	0.2	O.K.	O.K.	n.d.	n.d.
4190	-	4400	1.3 ± 1.5	O.K.	O.K.	O.K.	-
5034	H-CDR2	126	0.4 ± 0.15	O.K.	O.K.	O.K.	-
5036		32	0.32 ± 0.02	O.K.	O.K.	O.K.	-
5038		38	0.17 ± 0.05	O.K.	O.K.	O.K.	-
4649	-	1160	1.2	O.K.	O.K.	O.K.	-
5041	H-CDR2	41	0.07 ± 0.04	O.K.	O.K.	O.K.	-
5042		4	0.06 ± 0.03	O.K.	O.K.	O.K.	-
5043		18	0.05 ± 0.03	O.K.	O.K.	O.K.	-
5044		43	0.05 ± 0.04	O.K.	O.K.	O.K.	-
5045		9	0.05 ± 0.02	O.K.	O.K.	O.K.	-
5046		23	0.08 ± 0.01	O.K.	O.K.	O.K.	-
5058	L-CDR3	33	0.11 ± 0.08	O.K.	O.K.	O.K.	-
5059		93	0.69 ± 0.72	O.K.	O.K.	O.K.	-

Tabell 6: Karakterisering av affinitetsmodnede Faber: spesifisitet, reseptor nøytralisering, og affinitet.

[illegible]

Tabell 7: Karakterisering av affinitetsmodnede antistoff i mAb format:

Inhibering av IL-17 produksjon.

Inhibering av hrIL-23 binding til immobilisert IL-23R-Fc fusjonsprotein. IC50 verdier fra titteringskurver.

- 5 mAb (se tabell 4C) er listet for å minke potensen. De modnede antistoff er gruppert ifølge deres respektive forelder: rosa (5028 er fra 4083); (5040, 5038, 5029, 5030, 5057, 5036, 5032, 5034, 5033, og 5037 er med 4190); (5042, 5045, 5058, 5041, 5059, 5044, 5043, 5046, og 4083 er med 4649); (5054, 5053, 5049, 5048, 5052, 5047, 5050, 5051, 5055, 5056, 5039, 5063, 5062, og 5061 er med 4658). MAb 23A er en referanse murin
- 10 anti-human IL-23 mAb

mAb	IC50, µg/ml
5042	0.00127
5045	0.001396
5040	0.002641
5058	0.002847
5041	0.003007
5054	0.003227
5053	0.00493
5059	0.01062
5044	0.01414
5043	0.01439
5049	0.01616
5048	0.01624
5052	0.0178
5047	0.02342
5050	0.02766
5038	0.02815
5046	0.04281
5029	0.04907
mAb23A	0.05415
5030	0.06458
5051	0.0663
5055	0.09155
5056	0.09198
5028	0.1039
5057	0.1103
5039	0.1606
5036	0.1702
5032	0.1716
5034	0.1854
5063	0.1981
5062	0.1989
5031	0.2149
4190	0.218
5058	0.2288
5033	0.2834
5061	0.3087
5037	0.3364
4083	0.455
4649	0.552

Tabell 8. Sekvens av initiell IL-23p19 mAb-er og deres modnede og manipulerede derivater.

MOR04083 Familie

(SEQ ID NOS: 80 & 81)

1
117
4083 Vh (1)
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSNYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIIPMPGYANYAQKFGGRVTITADFSTSTA
YMEISSLRSEDTAVYYCARDIYAGMDVWGQGTILVTVSS
5028 Vh (1)
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSNYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIIPVPGFthYAQKFGGRVTITADESTSTA
YMEISSLRSEDTAVYYCARDIYAGMDVWGQGTILVTVSS

(SEQ ID NOS: 82-85)

1
108
4083 Vh (1)
DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVLGNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISL
EPEDFAVYYCHQYGSISTTFGQGTKEIK
5268 Vh (1)
DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVLGNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISL
EPEDFAVYYCqYshISLTFGQGTKEIK
5267 Vh (1)
DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVLGNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISL
EPEDFAVYYCqYshliITFGQGTKEIK
5269 Vh (1)
DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVLGNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISL
EPEDFAVYYCqYfahillITFGQGTKEIK

MOR04190 Familie

(SEQ ID NOS: 86-92)

1
127
4190 Vh (1)
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSNYISWVRQAPGQGLEWMGGIIIPFGHANYAQKFGGRVTITADESTSTA
YMEISSLRSEDTAVYYCARSKKGMYGWYPLMMFDLWGQGTILVTVSS
5033 Vh (1)
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSNYISWVRQAPGQGLEWMGIIIPpIGnAwYAKKFGGRVTITADESTSTA
YMEISSLRSEDTAVYYCARSKKGMYGWYPLMMFDLWGQGTILVTVSS
5040 Vh (1)
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSNYISWVRQAPGQGLEWMGIsppgtginAyyAQKFGGRVTITADESTSTA
YMEISSLRSEDTAVYYCARSKKGMYGWYPLMMFDLWGQGTILVTVSS
5038 Vh (1) QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSNYISWVRQAPGQGLEWMG-
InahlggtwYAKKFGGRVTITADESTSTAYMEISSLRSEDTAVYYCARSKKGMYGWYPLMMFDLWGQGTILVTVSS
5034 Vh (1)
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSNYISWVRQAPGQGLEWMGIIdPnFGgAyyAQKFGGRVTITADESTSTA
YMEISSLRSEDTAVYYCARSKKGMYGWYPLMMFDLWGQGTILVTVSS
5036 Vh (1)
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSNYISWVRQAPGQGLEWMGIIdPvFGgAyyAQKFGGRVTITADESTSTA
YMEISSLRSEDTAVYYCARSKKGMYGWYPLMMFDLWGQGTILVTVSS
5037 Vh (1)
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSNYISWVRQAPGQGLEWMGIIdPnFGgAyyAQKFGGRVTITADESTSTA
YMEISSLRSEDTAVYYCARSKKGMYGWYPLMMFDLWGQGTILVTVSS

(SEQ ID NOS: 93-98)

1

108

4190 Vk (1)DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYYASRRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISL
EPEDFATYYCQQTSTNTPFTFGQGTKVEIK4190^{EV}Vk (1)EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYYASRRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISL
EPEDFAVYYCQQTSTNTPFTFGQGTKVEIK

5029 Vk (1)

DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYYASRRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISL
EPEDFAVYYCQQfitylpTFTFGQGTKVEIK

5030 Vk (1)

DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYYASRRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISL
EPEDFAVYYCQQdalsPFTFGQGTKVEIK

5031 Vk (1)

DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYYASRRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISL
EPEDFAVYYCQQdrgTFTFGQGTKVEIK

5032 Vk (1)

DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYYASRRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISL
EPEDFAVYYCQQslNiPFTFGQGTKVEIK

MOR04205

(SEQ ID NO: 99)

1

116

4205 Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWISWVRQAPGKGLEWMGWIRPGDS~~SD~~TRYSPSFEGQVTISADKSISTA
 YLQWSSLKASDTAMYYCARHY~~YGMDY~~WGQGT~~LV~~TVSS

(SEQ ID NO: 100)

1

110

4205 V1 (1)

DIVLTQPPSVSGAPGQRTISCSGSSSNIGSYVNWYQQLPGTAPKLLIYG~~N~~THRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGL
 QSEDEADYYCQTYASLGPEVFGGGTKLTVL

MOR04217

(SEQ ID NO: 101)

1

121

4217 Vh (1)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWITWVRQAPGKGLEWVSYISSSGSSSTYYADSVKGRFTISRDNKNTL
 YLQMNSLRAEDTAVYYCARGTFWSFGNYFANWGQGT~~LV~~TVSS

(SEQ ID NO: 102)

1

107

4217 Vx (1)

DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSI~~FYN~~LAWYQQKPGQAPRLLIYGASNRA~~T~~GVPARFSGSGSGTDFTLTISSE
 PEDFATYYCQYSSSEFVTFGGGTKVEIK

MOR04649 Familie

(SEQ ID NOS: 103-112)

1

117

4649 Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPSNSYTNYS~~PS~~FQGGQVTISADKSISTA
 YLQWSSLKASDTAMYYCARWY~~YKPF~~DVWGQGT~~LV~~TVSS

4649d Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWICWVRQMPCKCLEWMCIIDPSNSYTDYSPSFQGGQVTISADKSISTA
 YLQWSSLKASDTAMYYCARWY~~YKPF~~DVWGQGT~~LV~~TVSS

4649r Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPSNSYTrYSPSFQGGQVTISADKSISTA
 YLQWSSLKASDTAMYYCARWY~~YKPF~~DVWGQGT~~LV~~TVSS

4649r² Vh (1)

eVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPSNSYTrYSPSFQGGQVTISADKSISTA
 YLQWSSLKASDTAMYYCARWY~~YKPF~~DVWGQGT~~LV~~TVSS

5046 Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPvsSwTkYSPSFQGGQVTISADKSISTA
 YLQWSSLKASDTAMYYCARWY~~YKPF~~DVWGQGT~~LV~~TVSS

5044 Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIPsSgStTwYSPSFQGGQVTISADKSISTA
 YLQWSSLKASDTAMYYCARWY~~YKPF~~DVWGQGT~~LV~~TVSS

5043 Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWIGWVRQMPGKGLEWMGfIsPdgShTwYSPSFQGGQVTISADKSISTA
 YLQWSSLKASDTAMYYCARWY~~YKPF~~DVWGQGT~~LV~~TVSS

5041 Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIsPtgSvTwYSPSFQGGQVTISADKSISTA
 YLQWSSLKASDTAMYYCARWY~~YKPF~~DVWGQGT~~LV~~TVSS

5042 Vh (1)
 QVQLVQSGAEVKKPGEESLKISCKGSGYSFSNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIsPtgSsTwYSPSFQGQVTISADKSISTA
 YLQWSSSLKASDTAMYYCARWYYKPPFDVWGQGTILTVSS

5045 Vh (1)
 QVQLVQSGAEVKKPGEESLKISCKGSGYSFSNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIsPtgSaTwYSPSFQGQVTISADKSISTA
 YLQWSSSLKASDTAMYYCARWYYKPPFDVWGQGTILTVSS

* Konsensus N-koblet glykosyleringssete i 4649 Vh

(SEQ ID NOS: 113-116)

1

111

4649 VL (1)
 DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGSGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITG
 LQSEDEADYYC~~SSWT--PSSV~~VFGGGTKLTVL

5058 VL (1)
 DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGSGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITG
 LQSEDEADYYC~~SSWT~~dPnmiVFGGGTKLTVL

5059 VL (1)
 DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGSGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITG
 LQSEDEADYYCaSWTdglSlVVFGGGTKLTVL

5059^{qs}VL (1)
 qsvLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGSGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITG
 LQSEDEADYYCaSWTdglSlVVFGGGTKLTVL

MOR04658 Familie

(SEQ ID NOS: 117-127)

1

123

4658 Vh (1) QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSNISSS--
 GSSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWGTPYLMQFDNWGQGT LVTVSS

5048 Vh (1)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSNIehkfmGytTYYAagVKGRFTISRDN SKN
 TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWGTPYLMQFDNWGQGT LVTVSS

5050 Vh (1)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSNIehkylGytTYYAapVKGRFTISRDN SKN
 TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWGTPYLMQFDNWGQGT LVTVSS

5053 Vh (1)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSNIehkytsytTYYAaSVKGRFTISRDN SKN
 TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWGTPYLMQFDNWGQGT LVTVSS

5039 Vh (1)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSNIehkylnyaTYYAaSVKGRFTISRDN SKN
 TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWGTPYLMQFDNWGQGT LVTVSS

5055 Vh (1)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSNIehkylGyaTvYAaSVKGRFTISRDN SKN
 TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWGTPYLMQFDNWGQGT LVTVSS

5056 Vh (1)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSNIehkylsyaTYYAagVKGRFTISRDN SKN
 TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWGTPYLMQFDNWGQGT LVTVSS

5052 Vh (1)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSNIehkylsyTIfYAaSVKGRFTISRDN SKN
 TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWGTPYLMQFDNWGQGT LVTVSS

5049 Vh (1)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSNIehkylsyThYAaSVKGRFTISRDN SKN
 TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWGTPYLMQFDNWGQGT LVTVSS

5051 Vh (1)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSNIehkylsyTlYAaSVKGRFTISRDN SKN
 TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWGTPYLMQFDNWGQGT LVTVSS

5054 Vh (1)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSNIehkylsyaTlYAaSVKGRFTISRDN SKN
 TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWGTPYLMQFDNWGQGT LVTVSS

(SEQ ID NO: 147)

5047 Vh (1)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSNIehkylGyaTsYAaSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL
 RAEDTAVYYCARYWGTPYLMQFDNWGQGT LVTVSS

(SEQ ID NOS: 128-132)

1

111

4658 VL (1)

DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKAPKLMISVSSRPSGVSNNRFGSGKSGNTASLTISG
 LQAED EADYYC SSYDTNKPLVVFPGGGTKLTVL

5061 VL (1)

DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKAPKLMISVSSRPSGVSNNRFGSGKSGNTASLTISG
 LQAED EADYYC SSYfyfqlqriVFGGGTKLTVL

5062 VL (1)

DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKAPKLMISVSSRPSGVSNNRFGSGKSGNTASLTISG
 LQAED EADYYC qtYyfsysgpfVFGGGTKLTVL

5060 VL (1)

DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKAPKLMISVSSRPSGVSNNRFGSGKSGNTASLTISG
 LQAED EADYYC gSYDvygrfyVFGGGTKLTVL

5063 VL (1)

DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKAPKLMISVSSRPSGVSNNRFGSGKSGNTASLTISG
 LQAED EADYYC gSwDpifsyeVFGGGTKLTVL

Tabell 9- Nukleotid sekvenser

IL-23 p19 5040^{Q/ev}

VH-GCE (SEQ ID NO:133): (VH aminosyresekvens er 5040 Vh)

```

      Q V Q L V Q S G A E V K K P G S S .
1  CAGGTGCAGC TGGTGCAGTC TGGGGCTGAG GTGAAGAAGC CTGGGTCCTC
   GTCCACGTCG ACCACGTCAG ACCCCGACTC CACTTCTTCG GACCCAGGAG

                                     CDR1
      . V K V S C K A S G G T F S S N Y I .
51 GGTGAAGGTC TCCTGCAAGG CTTCTGGAGG CACCTTCAGC AGCAACTACA
   CCACCTCCAG AGGACGTTCC GAAGACCTCC GTGGAAGTCG TCGTTGATGT

      ~~~~~
      . S W V R Q A P G Q G L E W M G I
101 TCAGCTGGGT GCGACAGGCC CCTGGACAAG GGCTTGAGTG GATGGGGATC
   AGTCGACCCA CGCTGTCCGG GGACCTGTTC CCGAACTCAC CTACCCCTAG

                                     CDR2
      ~~~~~
      S P G T G I N A Y Y A Q K F Q G R .
151 AGCCCTGGCA CCGGTATCAA CGCATACTAC GCACAGAAGT TCCAGGGCAG
   TCGGGACCGT GGCCATAGTT GCGTATGATG CGTGTCTTCA AGGTCCCGTC

      . V T I T A D E S T S T A Y M E L S .
201 AGTCACGATT ACCGCGGACG AATCCACGAG CACAGCCTAC ATGGAGCTGA
   TCAGTGCTAA TGGCGCCTGC TTAGGTGCTC GTGTCGGATG TACCTCGACT

                                     CDR3
      . S L R S E D T A V Y Y C A R S K
251 GCAGCCTGAG ATCTGAGGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC GAGAAGCAAG
   CGTCGGACTC TAGACTCCTG TGCCGGCACA TAATGACACG CTCTTCGTTC

                                     CDR3
      ~~~~~
      K G M Y G G W T Y P L M M F D L W .
301 AAGGGCATGT ACGGCGGCTG GACCTACCCC CTGATGATGT TCGACCTGTG
   TTCCCGTACA TGCCGCCGAC CTGGATGGGG GACTACTACA AGCTGGACAC

      . G Q G T L V T V S S
351 GGGCCAGGGC ACCCTGGTGA CCGTGAGCAG C
   CCCGGTCCCG TGGGACCACT GGCATCGTC G

```

IL-23 p19 5040^{Q/EV}

VH-HCO (SEQ ID NO:134): (VH aminosyresekvens er 5040 Vh)

```

      Q V Q L V Q S G A E V K K P G S S .
1  CAGGTGCAGC TGGTGCAGAG CGGCGCCGAG GTGAAGAAGC CCGGCAGCAG
   GTCCACGTCG ACCACGTCTC GCCGCGGCTC CACTTCTTCG GGCCGTCGTC

                                     CDR1
                                     ~~~~~
      . V K V S C K A S G G T F S S N Y I .
51 CGTGAAGGTG AGCTGCAAGG CCAGCGGCGG CACCTTCAGC AGCAACTACA
   GCACTTCAC TCGACGTTCC GGTGCGCGCC GTGGAAGTCG TCGTTGATGT

      ~~~~~
      . S W V R Q A P G Q G L E W M G I
101 TCAGCTGGGT GCGCCAGGCC CCCGGCCAGG GCCTGGAGTG GATGGGCATC
   AGTCGACCCA CGCGGTCCGG GGGCCGGTCC CGGACCTCAC CTACCCGTAG

                                     CDR2
                                     ~~~~~
      S P G T G I N A Y Y A Q K F Q G R .
151 AGCCCCGGCA CCGGCATCAA CGCCTACTAC GCCCAGAAGT TCCAGGGCCG
   TCGGGGCCGT GGCCGTAGTT GCGGATGATG CGGGTCTTCA AGGTCCCGGC

      . V T I T A D E S T S T A Y M E L S .
201 CGTGACCATC ACCGCCGACG AGAGCACCAG CACCGCCTAC ATGGAGCTGA
   GCACTGGTAG TGGCGGCTGC TCTCGTGGTC GTGGCGGATG TACCTCGACT

                                     ~~~~~
      . S L R S E D T A V Y Y C A R S K
251 GCAGCCTGCG CAGCGAGGAC ACCGCCGTGT ACTACTGCGC CCGCAGCAAG
   CGTCGGACGC GTCGCTCCTG TGGCGGCACA TGATGACGCG GGCGTCGTTC

                                     CDR3
                                     ~~~~~
      K G M Y G G W T Y P L M M F D L W .
301 AAGGGCATGT ACGGCGGCTG GACCTACCCC CTGATGATGT TCGACCTGTG
   TTCCCGTACA TGCCGCCGAC CTGGATGGGG GACTACTACA AGCTGGACAC

      . G Q G T L V T V S S
351 GGGCCAGGGC ACCCTGGTGA CCGTGAGCAG C
   CCCGGTCCCG TGGGACCACT GGCACGTC G

```

IL-23 p19 5040^{Q/EV}

VH-MOR (SEQ ID NO:135): (VH aminosyresekvens er 5040 Vh)

```

      Q V Q L V Q S   G A E   V K K P   G S S .
1  CAGGTGCAAT TGGTTCAGTC TGGCGCGGAA GTGAAAAAAC CGGGCAGCAG
   GTCCACGTTA ACCAAGTCAG ACCGCGCCTT CACTTTTTTG GCCCGTCGTC

                                     CDR1
                                     ~~~~~~
      . V K V   S C K A   S G G   T F S   S N Y I .
51 CGTGAAAGTG AGCTGCAAAG CCTCCGGAGG CACTTTTTCT TCTAATTATA
   GCACTTTCAC TCGACGTTTC GGAGGCCTCC GTGAAAAAGA AGATTAATAT

      ~~~~~~
      . S W V   R Q A   P G Q G   L E W   M G I
101 TTTCTTGGGT GCGCCAAGCC CCTGGGCAGG GTCTCGAGTG GATGGGCATT
   AAAGAACCCA CGCGGTTCGG GGACCCGTCC CAGAGCTCAC CTACCCGTAA

                                     CDR2
      ~~~~~~
      S P G T   G I N   A Y Y   A Q K F   Q G R .
151 TCTCCTGGTA CTGGTATTAA TGCTTATTAT GCTCAGAAGT TTCAGGGTCG
   AGAGGACCAT GACCATAATT ACGAATAATA CGAGTCTTCA AAGTCCCAGC

      . V T I   T A D E   S T S   T A Y   M E L S .
201 GGTGACCATT ACCGCGGATG AAAGCACCAG CACCGCGTAT ATGGAACCTGA
   CCACTGGTAA TGGCGCCTAC TTTCTGTGGTC GTGGCGCATA TACCTTGACT

      ~~~~~~
      . S L R   S E D   T A V Y   Y C A   R S K
251 GCAGCCTGCG TAGCGAAGAT ACGGCCGTGT ATTATTGCGC GCGTTCTAAG
   CGTCGGACGC ATCGCTTCTA TGCCGGCACA TAATAACGCG CGCAAGATTC

                                     CDR3
      ~~~~~~
      K G M Y   G G W   T Y P   L M M F   D L W .
301 AAGGGTATGT ATGGTGGTTG GACTTATCCT CTTATGATGT TTGATCTTTG
   TTCCCATACA TACCACCAAC CTGAATAGGA GAATACTACA AACTAGAAAC

      . G Q G   T L V T   V S S
351 GGGCCAAGGC ACCCTGGTGA CGGTTAGCTC A
   CCCGGTTCCG TGGGACCACT GCCAATCGAG T

```

IL-23 p19 5040^{Q/ev}VK-HCO (SEQ ID NO:136): (VK aminosyresekvens er 4190^{EV})

E I V L T Q S P A T L S L S P G E .
 1 GAGATCGTGC TGACCCAGAG CCCCGCCACC CTGAGCCTGA GCCCCGGCGA
 CTCCTAGCACG ACTGGGTCTC GGGGCGGTGG GACTCGGACT CGGGGCCGCT

CDR1

~~~~~  
 . R A T L S C R A S Q S V S S N Y L .  
 51 GCGCGCCACC CTGAGCTGCC GCGCCAGCCA GAGCGTGAGC AGCAACTACC  
 CGCGCGGTGG GACTCGACGG CGCGGTCGGT CTCGCACTCG TCGTTGATGG

~~~~~  
 . A W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y
 101 TGGCCTGGTA CCAGCAGAAG CCCGGCCAGG CCCCCGCCT GCTGATCTAC
 ACCGGACCAT GGTCTCTCTC GGGCCGGTCC GGGGGGCGGA CGACTAGATG

CDR2

~~~~~  
 Y A S R R A T G V P A R F S G S G .  
 151 TACGCCAGCC GCCGCGCCAC CGGCGTGCCC GCCCGCTCA GCGGCAGCGG  
 ATGCGGTTCGG CGGCGCGGTG GCCGCACGGG CGGGCGAAGT CGCCGTCGCC  
 . S G T D F T L T I S S L E P E D F .  
 201 CAGCGGCACC GACTTCACCC TGACCATCAG CAGCCTGGAG CCCGAGGACT  
 GTCGCCGTGG CTGAAGTGGG ACTGGTAGTC GTCGGACCTC GGGCTCCTGA

## CDR3

~~~~~  
 . A V Y Y C Q Q T S N T P F T F G
 251 TCGCCGTGTA CTA CTGCCAG CAGACCAGCA ACACCCCTT CACCTTCGGC
 AGCGGCACAT GATGACGGTC GTCTGGTCGT TGTGGGGGAA GTGGAAGCCG
 Q G T K V E I K
 301 CAGGGCACCA AGGTGGAGAT CAAG
 GTCCCGTGGT TCCACCTCTA GTTC

IL-23 p19 5040^{Q/ev}

VK-HCO (SEQ ID NO:137): (VK aminosyre sekvens er 4190^{EV})

E I V L T Q S P A T L S L S P G E .
 1 GAAATTGTGT TGACACAGTC TCCAGCCACC CTGTCTTTGT CTCCAGGGGA
 CTTTAACACA ACTGTGTCAG AGGTCGGTGG GACAGAAACA GAGGTCCCCT

CDR1

· R A T L S C R A S Q S V S S N Y L ·
 51 AAGAGCCACC CTCTCCTGCA GGGCCAGTCA GAGTGTTAGC AGCAACTACT
 TTCTCGGTGG GAGAGGACGT CCCGGTCAGT CTCACAATCG TCGTTGATGA

~~~~~  
 · A W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y  
 101 TAGCCTGGTA CCAACAGAAA CCTGGCCAGG CTCCCAGGCT CCTCATCTAT  
 ATCGGACCAT GGTGTCTTT GGACCGGTCC GAGGGTCCGA GGAGTAGATA

#### CDR2

~~~~~  
 Y A S R R A T G V P A R F S G S G ·
 151 TACGCATCCC GCAGGGCCAC TGGCGTGCCA GCCAGGTTCA GTGGCAGTGG
 ATGCGTAGGG CGTCCCGGTG ACCGCACGGT CGGTCCAAGT CACCGTCACC
 · S G T D F T L T I S S L E P E D F ·
 201 GTCTGGGACA GACTTCACTC TCACCATCAG CAGCCTAGAG CCTGAAGATT
 CAGACCCTGT CTGAAGTGAG AGTGGTAGTC GTCGGATCTC GGACTTCTAA

CDR3

~~~~~  
 · A V Y Y C Q Q T S N T P F T F G  
 251 TTGCAGTTTA TTACTGTCAG CAGACTTCTA ATACTCCTTT TACCTTTGGC  
 AACGTCAAAT AATGACAGTC GTCTGAAGAT TATGAGGAAA ATGGAAACCG  
 Q G T K V E I K  
 301 CAGGGTACGA AAGTTGAAAT TAAA  
 GTCCCATGCT TTCAACTTTA ATTT

IL-23 p19 5040<sup>Q/EV</sup>

VK-HCO (SEQ ID NO:138): (VK aminosyresekvens er 4190<sup>EV</sup>)

E I V L T Q S P A T L S L S P G E .  
1 GAGATCGTGC TGACCCAGAG CCCGGCGACC CTGAGCCTGT CTCGGGGCGA  
CTCTAGCACG ACTGGGTCTC GGGCCGCTGG GACTCGGACA GAGGCCCGCT

#### CDR1

~~~~~  
· R A T L S C R A S Q S V S S N Y L ·
51 ACGTGGCACC CTGAGCTGCA GAGCGAGCCA GTCTGTTTCT TCTAATTATC
TGCACGCTGG GACTCGACGT CTCGCTCGGT CAGACAAAGA AGATTAATAG

~~~~~  
· A W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y  
101 TGGCTTGGTA CCAGCAGAAA CCAGGTCAAG CACCGCGTCT ATTAATTTAT  
ACCGAACCAT GGTCGTCTTT GGTCCAGTTC GTGGCGCAGA TAATTAAATA

#### CDR2

~~~~~  
Y A S R R A T G V P A R F S G S G ·
151 TATGCTTCTC GTCGTGCAAC TGGGGTCCCG GCGCGTTTTA GCGGCTCTGG
ATACGAAGAG CAGCACGTTG ACCCGAGGGC GCGCAAAAT CGCCGAGACC
· S G T D F T L T I S S L E P E D F ·
201 ATCCGGCAGC GATTTTACCC TGACCATTAG CAGCCTGGAA CCTGAAGACT
TAGGCCGTGC CTAAATGGG ACTGGTAATC GTCGGACCTT GGACTTCTGA

CDR3

~~~~~  
· A V Y Y C Q Q T S N T P F T F G  
251 TTGCGGTGTA TTATTGCCAG CAGACTTCTA ATACTCCTTT TACCTTTGGC  
AACGCCACAT AATAACGGTC GTCTGAAGAT TATGAGGAAA ATGGAAACCG  
Q G T K V E I K  
301 CAGGGTACGA AAGTTGAAAT TAAA  
GTCCCATGCT TTCAACTTTA ATTT

IL-23 p19 3759<sup>52/95</sup>VH-GCE (SEQ ID NO:139) : (VH aminosyresekvens er 4649r<sup>F</sup>)

```

      E V Q L V Q S G A E V K K P G E S .
1  GAGGTGCAGC TGGTGCAGTC TGGAGCAGAG GTGAAAAAGC CCGGGGAGTC
   CTCCACGTCG ACCACGTCAG ACCTCGTCTC CACTTTTTCG GGCCCTCAG

                                     CDR1
                                     ~~~~~~
 . L K I S C K G S G Y S F S N Y W I .
51 TCTGAAGATC TCCTGTAAGG GTTCTGGATA CAGCTTtagc AACTACTGGA
 AGACTTCTAG AGGACATTCC CAAGACCTAT GTCGAAATCG TTGATGACCT

      ~~~~~~
      . G W V R Q M P G K G L E W M G I
101 TCGGCTGGGT GCGCCAGATG CCCGGGAAAG GCCTGGAGTG GATGGGGATC
   AGCCGACCCA CGCGGTCTAC GGGCCCTTTC CGGACCTCAC CTACCCCTAG

                                     CDR2
                                     ~~~~~~
 I D P S N S Y T R Y S P S F Q G Q .
151 ATCGACCCTA GCAACTCTTA CACCAGATAC AGCCCGTCCT TCCAAGGCCA
 TAGCTGGGAT CGTTGAGAAT GTGGTCTATG TCGGGCAGGA AGGTTCCGGT

 . V T I S A D K S I S T A Y L Q W S .
201 GGTCAACATC TCAGCCGACA AGTCCATCAG CACCGCCTAC CTGCAGTGGA
 CCAGTGGTAG AGTCGGCTGT TCAGGTAGTC GTGGCGGATG GACGTCACCT

      ~~~~~~
      . S L K A S D T A M Y Y C A R W Y
251 GCAGCCTGAA GGCCTCGGAC ACCGCCATGT ATTACTGTGC GAGATGGTAC
   CGTCGGACTT CCGGAGCCTG TGGCGGTACA TAATGACACG CTCTACCATG

                                     CDR3
                                     ~~~~~~
 Y K P F D V W G Q G T L V T V S S .
301 TACAAGCCCT TCGACGTGTG GGGCCAGGGC ACCCTGGTGA CCGTGAGCAG
 ATGTTGCGGA AGCTGCACAC CCCGGTCCCG TGGGACCACT GGCACTCGTC

 . S
351 C
 G

```

IL-23 p19 3759<sup>EQ/OS</sup>VH-HCO (SEQ ID NO:140): (VH aminosyresekvens er 4649<sup>rE</sup>)

```

 E V Q L V Q S G A E V K K P G E S .
1 GAGGTGCAGC TGGTGCAGAG CGGCGCCGAG GTGAAGAAGC CCGGCGAGAG
 CTCCACGTCG ACCACGTCTC GCCGCGGCTC CACTTCTTCG GGCCGCTCTC

 CDR1
                                     ~~~~~
      . L K I S C K G S G Y S F S N Y W I .
51 CCTGAAGATC AGCTGCAAGG GCAGCGGCTA CAGCTTCAGC AACTACTGGA
   GGACTTCTAG TCGACGTTCC CGTCGCCGAT GTCGAAGTCG TTGATGACCT

      ~~~~~
 . G W V R Q M P G K G L E W M G I
101 TCGGCTGGGT GCGCCAGATG CCCGGCAAGG GCCTGGAGTG GATGGGCATC
 AGCCGACCCA CGCGGTCTAC GGGCCGTTCC CGSACCTCAC CTACCCGTAG

 CDR2
                                     ~~~~~
      I D P S N S Y T R Y S P S F Q G Q .
151 ATCGACCCCA GCAACAGCTA CACCCGCTAC AGCCCCAGCT TCCAGGGCCA
   TAGCTGGGGT CGTTGTCGAT GTGGGCGATG TCGGGGTCGA AGGTCCCGGT

      . V T I S A D K S I S T A Y L Q W S .
201 GGTGACCATC AGCGCCGACA AGAGCATCAG CACCGCCTAC CTGCAGTGGA
   CCACTGGTAG TCGCGGCTGT TCTCGTAGTC GTGGCGGATG GACGTCACCT

      ~~~~~
 . S L K A S D T A M Y Y C A R W Y
251 GCAGCCTGAA GGCCAGCGAC ACCGCCATGT ACTACTGCGC CCGCTGGTAC
 CGTCGGAATT CCGGTCGCTG TGCGGGTACA TGATGACGCG GCGGACCATG

 CDR3
                                     ~~~~~
      Y K P F D V W G Q G T L V T V S S .
301 TACAAGCCCT TCGACGTGTG GGGCCAGGGC ACCCTGGTGA CCGTGAGCAG
   ATGTTCCGGA AGCTGCACAC CCCGGTCCCG TGGGACCACT GGCACGCTC

      . S
351 C
   G

```

IL-23 p19 3759<sup>EQ/95</sup>VH-MOR (SEQ ID NO:141): (VH aminosyresekvens er 4649r<sup>E</sup>)

```

      E V Q L V Q S G A E V K K P G E S .
1  GAGGTGCAAT TGGTTCAGAG CGGCGCGGAA GTGAAAAAAC CGGGCGAAAG
   CTCCACGTTA ACCAAGTCTC GCCGCGCCTT CACTTTTTTG GCCCGCTTTC

                                     CDR1
      . L K I S C K G S G Y S F S N Y W I .
51 CCTGAAAATT AGCTGCAAAG GTTCCGGATA TTCCTTTTCT AATTATTGGA
   GGACTTTTAA TCGACGTTTC CAAGGCCTAT AAGGAAAAGA TTAATAACCT

      ~~~~~
 . G W V R Q M P G K G L E W M G I
101 TTGGTTGGGT GCGCCAGATG CCTGGGAAGG GTCTCGAGTG GATGGGCATT
 AACCAACCCA CGCGGTCTAC GGACCCTTCC CAGAGCTCAC CTACCCGTAA
 CDR2
      ~~~~~
      I D P S N S Y T R Y S P S F Q G Q .
151 ATCGATCCGT CTAATAGCTA TACCGGTAT TCTCCGAGCT TTCAGGGCCA
   TAGCTAGGCA GATTATCGAT ATGGGCGATA AGAGGCTCGA AAGTCCCGGT

      . V T I S A D K S I S T A Y L Q W S .
201 GGTGACCATT AGCGCGGATA AAAGCATTAG CACCGCGTAT CTTCAATGGA
   CCACTGGTAA TCGCGCCTAT TTTCGTAATC GTGGCGCATA GAAGTTACCT

      ~~~~~
 . S L K A S D T A M Y Y C A R W Y
251 GCAGCCTGAA AGCGAGCGAT ACGGCCATGT ATTATTGCGC GCGTTGGTAT
 CGTCGGACTT TCGCTCGCTA TGCCGGTACA TAATAACGCG CGCAACCATA

 CDR3
      ~~~~~
      Y K P F D V W G Q G T L V T V S S .
301 TATAAGCCTT TTGATGTTTG GGGCCAAGGC ACCCTGGTGA CGGTTAGCTC
   ATATTTCGGAA AACTACAAAC CCCGGTTCCG TGGGACCACT GCCAATCGAG

      . S
351 A
   T

```

IL-23 p19 3759<sup>EC/OS</sup>VL-GCE (SEQ ID NO:142) : (VL aminosyresekvens er 5059<sup>OS</sup>)

```

      Q S V L T Q P P S V S G A P G Q R .
1  CAGTCTGTGC TGACGCAGCC GCCCTCAGTG TCTGGGGCCC CAGGGCAGAG
   GTCAGACACG ACTGCGTCGG CGGGAGTCAC AGACCCCGGG GTCCCGTCTC

                                CDR1
                                ~~~~~
 . V T I S C T G S S S N I G S G Y D .
51 GGTCACCATC TCCTGCACTG GGAGCAGCTC CAACATCGGG AGCGGTTATG
 CCAGTGGTAG AGGACGTGAC CCTCGTCGAG GTTGTAGCCC TCGCCAATAC

      ~~~~~
      . V H W Y Q Q L P G T A P K L L I
101 ATGTACACTG GTACCAGCAG CTTCCAGGAA CAGCCCCCAA ACTCCTCATC
   TACATGTGAC CATGGTCGTC GAAGGTCCTT GTCGGGGGTT TGAGGAGTAG

                                CDR2
                                ~~~~~
 Y G N S K R P S G V P D R F S G S .
151 TATGGTAACA GCAAGCGGCC CTCAGGGGTC CCGACCGAT TCTCTGGCTC
 ATACCATTGT CGTTCGCCGG GAGTCCCCAG GGA CTGGCTA AGAGACCGAG

 . K S G T S A S L A I T G L Q S E D .
201 CAAGTCTGGC ACCTCAGCCT CCCTGGCCAT CACTGGGCTC CAGAGCGAGG
 GTTCAGACCG TGGAGTCGGA GGGACCGGTA GTGACCCGAG GTCTCGCTCC

 CDR3
                                ~~~~~
      . E A D Y Y C A S W T D G L S L V
251 ATGAGGCTGA TTATTACTGC GCCAGCTGGA CCGACGGCCT GAGCCTGGTG
   TACTCCGACT AATAATGACG CGGTCGACCT GGCTGCCGGA CTCGGACCAC

      ~~~
 V F G G G T K L T V L G
301 GTGTTTCGGC GCGGCACCAA GCTGACCGTG CTGGGC
 CACAAGCCGC CGCCGTGGTT CGACTGGCAC GACCCG

```

IL-23 p19 3759<sup>50/05</sup>VL-HCO (SEQ ID NO:143) : (VL aminosyresekvens er 5059<sup>05</sup>)

```

 Q S V L T Q P P S V S G A P G Q R .
1 CCGGACGTGC TGACCCAGCC CCCCAGCGTG AGCGGCGGCC CCGGCCAGCG
 GGTTCACG ACTGGGTCGG GGGGTCGCAC TCGCCGCGGG GGCCGGTCGC

 CDR1
                                ~~~~~
      . V T I S C T G S S S N I G S G Y D .
51  CGTGACCATC AGCTGCACCG GCAGCAGCAG CAACATCGGC AGCGGCTACG
   GCACTGGTAG TCGACGTGGC CGTCGTCGTC GTTGTAGCCG TCGCCGATGC

      ~~~~~
 . V H W Y Q Q L P G T A P K L L I
101 ACGTGCACTG GTACCAGCAG CTGCCCGGCA CCGCCCCCAA GCTGCTGATC
 TGCACGTGAC CATGGTCGTC GACGGGCCGT GCGGGGGGTT CGACGACTAG

 CDR2
                                ~~~~~
      Y G N S K R P S G V P D R F S G S .
151 TACGGCAACA GCAAGCGCCC CAGCGGCGTG CCCGACCGCT TCAGCGGCAG
   ATGCCGTGTG CGTTCGCGGG GTCGCCGCAC GGGCTGGCGA AGTCGCCGTC
      . K S G T S A S L A I T G L Q S E D .
201 CAAGAGCGGC ACCAGCGCCA GCCTGGCCAT CACCGGCCTC CAGAGCGAGG
   GTTCTCGCCG TGGTCGCGGT CGGACCGGTA GTGGCCGGAG GTCTCGCTCC

                                CDR3
                                ~~~~~
 . E A D Y Y C A S W T D G L S L V
251 ACGAGGCCGA CTACTACTGT GCCAGCTGGA CCGACGGCCT GAGCCTGGTG
 TGCTCCGGCT GATGATGACA CGGTCGACCT GGCTGCCGGA CTCGGACCAC

      ~~~
      V F G G G T K L T V L G
301 GTGTTGCGCG GCGGCACCAA GCTGACCGTG CTGGGC
   CACAAGCCGC CGCCGTGGTT CGACTGGCAC GACCCG

```

IL-23 p19 3759<sup>RO/OS</sup>VL-MOR (SEQ ID NO:144) : (VL aminosyresekvens er 5059<sup>OS</sup>)

```

      Q S V L T Q P P S V S G A P G Q R .
1  CAGBSCGTGC TGACCCAGCC GCCTTCAGTG AGTGGCGCAC CAGGTCAGCG
   SECRCGCACG ACTGGGTCGG CGGAAGTCAC TCACCGCGTG GTCCAGTCGC

                                CDR1
                                ~~~~~
 . V T I S C T G S S S N I G S G Y D .
51 TGTGACCATC TCGTGTACGG GCAGCAGCAG CAACATTGGT TCTGGTTATG
 ACACTGGTAG AGCACATGCC CGTCGTCGTC GTTGTAACCA AGACCAATAC

      ~~~~~
      . V H W Y Q Q L P G T A P K L L I
101 ATGTGCATTG GTACCAGCAG TTGCCCGGGA CGGCGCCGAA ACTTCTGATT
   TACACGTAAC CATGGTCGTC AACGGGCCCT GCCGCGGCTT TGAAGACTAA

                                CDR2
                                ~~~~~
 Y G N S K R P S G V P D R F S G S .
151 TATGGTAATT CTAAGCGTCC CTCAGGCGTG CCGGATCGTT TTAGCGGATC
 ATACCATTAA GATTTCGAGG GAGTCCGCAC GGCCTAGCAA AATCGCCTAG
 . K S G T S A S L A I T G L Q S E D .
201 CAAAAGCGGC ACCAGCGCGA GCCTTGCAT TACGGGCCTG CAAAGCGAAG
 GTTTTCGCCG TGGTCGCGCT CGGAACGCTA ATGCCCGGAC GTTTCGCTTC

 CDR3
                                ~~~~~
      . E A D Y Y C A S W T D G L S L V
251 ACGAAGCGGA TTATTATTGC GCTTCTTGA CTGATGGTCT TTCTCTTGT
   TGCTTCGCCT AATAATAACG CGAAGAACCT GACTACCAGA AAGAGAACAA

      ~~~
 V F G G G T K L T V L G
301 GTGTTTGGCG GCGGCACGAA GTTAACCGTT CTTGGC
 CACAAACCGC CGCCGTGCTT CAATTGGCAA GAACCG

```

Tabell 10

## SEQ ID NO: 145 (human IL-23p19 subenhet)

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Met | Leu | Gly | Ser | Arg | Ala | Val | Met | Leu | Leu | Leu | Leu | Leu | Pro | Trp | Thr |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Ala | Gln | Gly | Arg | Ala | Val | Pro | Gly | Gly | Ser | Ser | Pro | Ala | Trp | Thr | Gln |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Cys | Gln | Gln | Leu | Ser | Gln | Lys | Leu | Cys | Thr | Leu | Ala | Trp | Ser | Ala | His |
|     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |
| Pro | Leu | Val | Gly | His | Met | Asp | Leu | Arg | Glu | Glu | Gly | Asp | Glu | Glu | Thr |
|     |     | 50  |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |
| Thr | Asn | Asp | Val | Pro | His | Ile | Gln | Cys | Gly | Asp | Gly | Cys | Asp | Pro | Gln |
| 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |
| Gly | Leu | Arg | Asp | Asn | Ser | Gln | Phe | Cys | Leu | Gln | Arg | Ile | His | Gln | Gly |
|     |     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |
| Leu | Ile | Phe | Tyr | Glu | Lys | Leu | Leu | Gly | Ser | Asp | Ile | Phe | Thr | Gly | Glu |
|     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |
| Pro | Ser | Leu | Leu | Pro | Asp | Ser | Pro | Val | Ala | Gln | Leu | His | Ala | Ser | Leu |
|     |     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |
| Leu | Gly | Leu | Ser | Gln | Leu | Leu | Gln | Pro | Glu | Gly | His | His | Trp | Glu | Thr |
|     |     | 130 |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |
| Gln | Gln | Ile | Pro | Ser | Leu | Ser | Pro | Ser | Gln | Pro | Trp | Gln | Arg | Leu | Leu |
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     | 160 |     |
| Leu | Arg | Phe | Lys | Ile | Leu | Arg | Ser | Leu | Gln | Ala | Phe | Val | Ala | Val | Ala |
|     |     |     | 165 |     |     |     |     |     | 170 |     |     |     | 175 |     |     |
| Ala | Arg | Val | Phe | Ala | His | Gly | Ala | Ala | Thr | Leu | Ser | Pro |     |     |     |
|     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     |     |     |     |

P a t e n t k r a v

1.

Isolert IL-23p19 antistoff, k a r a k t e r i s e r t v e d at det  
5 omfatter

(i) minst et lettkjedevariabelt område, der det lettkjede variable området omfatter:

en komplementaritetsbestemmende område lettkjede 1 (CDRL1) aminosyresekvens  
10 selektert fra gruppen bestående av SEQ ID NO: 50;

en CDRL2 aminosyresekvens selektert fra gruppen bestående av SEQ ID NO: 56; og

en CDRL3 aminosyresekvens selektert fra gruppen bestående av SEQ ID NO: 73;  
15 og

(ii) minst et tungkjedevariabelt område, der det tungkjede variable området omfatter:

en komplementaritetsbestemmende område tungkjede 1 (CDRH1) aminosyresekvens  
20 selektert fra gruppen bestående av SEQ ID NO: 5;

en CDRH2 aminosyresekvens selektert fra gruppen bestående av SEQ ID NO: 20; og

en CDRH3 aminosyresekvens selektert fra gruppen bestående av SEQ ID NO: 44.  
25

2.

Isolert IL-23p19 antistoff ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t  
v e d at det videre omfattende minst et humant strukturområde tilstøtende til minst  
30 ett komplementaritets-bestemmede område.

3.

Isolert IL-23p19 antistoff ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t  
35 v e d at det omfatter et lettkjede variabelt område omfattende en aminosyresekvens  
ifølge SEQ ID NO: 116

4.

Isolert IL-23p19 antistoff ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter et tungkjede variabelt område omfattende en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 106.

5

5.

Isolert IL-23p19 antistoff ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d det omfatter et tungkjede variabelt område omfattende en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 106 og et tungkjede variabelt område omfattende en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 106.

10

6.

IL-23p19 antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 5, k a r a k t e r i s e r t v e d at antistoffet binder IL-23p19 med minst en affinitet valgt fra minst  $10^{-9}$ M, minst  $10^{-10}$  M, minst  $10^{-11}$  M, og minst  $10^{-12}$  M, minst  $10^{-13}$  M, minst  $10^{-14}$  M og minst  $10^{-15}$  M, som bestemt ved overflate plasmon resonans eller ved Kinexa fremgangsmåten.

15

7.

IL-23p19 antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 5, k a r a k t e r i s e r t v e d at antistoffet modulerer en aktivitet til minst ett IL-23 polypeptid, der aktivitetet er selektert fra IL-23p19 ligering av IL-23 reseptoren (IL-23R), induksjon av STAT3-fosorylering og IL-17-produksjon.

20

8.

Sammensetning, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter minst et isolert IL-23p19 antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 5, og minst en farmasøytisk aksepterbar bærer eller fortynningsmiddel.

25

9.

Sammensetning ifølge krav 8, k a r a k t e r i s e r t v e d at den videre omfatter minst en forbindelse eller et polypeptid selektert fra en detekterbar markør eller reporter, en TNF antagonist, et anti-infektiøst medikament, et kardivaskulært system (CV) medikament, et sentralnerve system (CNS) medikament, et autonomt nervesystem (ANS) medikament, et luftveiskanal medikament, et fordøyelseskanal (GI) medikament, et hormonelt medikament, et medikament for væske eller elektrolyttbalanse, et hematologisk medikament, et antineoplastisk medikament, et

30

35

immunomodulerende medikament, et oftalmisk medikament, otisk eller nesemedikament, et topisk medikament, et ernæringsmedikament, et cytokin, og en cytokin antagonist.

5 10.

Isolert IL-23p19 antistoff ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter en lettkjede variabel område aminosyresekvens som kodes av nukleotidsekvensen selektert fra gruppen bestående av SEQ ID NO: 142-144.

10 11.

Isolert IL-23p19 antistoff ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter en tungkjede variabel område aminosyresekvens som kodes av nukleotidsekvensen selektert fra gruppen bestående av SEQ ID NO: 139-141.

15 12.

Isolert IL-23p19 antistoff ifølge krav 11, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter en lettkjede variable område sekvens som kodes av nukleotidsekvensen selektert fra gruppen bestående av SEQ ID NO: 142-144 og en tungkjede variable område aminosyresekvensen som kodes av nukleotidsekvensen selektert fra gruppen bestående av SEQ ID NO: 139-141.

13.

IL-23p19 antistoff ifølge krav 12, k a r a k t e r i s e r t v e d at antistoffet binder IL-23p19 med minst en affinitet valgt fra minst  $10^{-9}$ M, minst  $10^{-10}$  M, minst  $10^{-11}$  M, og minst  $10^{-12}$  M, minst  $10^{-13}$  M, minst  $10^{-14}$  M og minst  $10^{-15}$  M, som bestemt ved overflate plasmon resonans eller ved Kinexa fremgangsmåten.

14.

IL-23p19 antistoff ifølge krav 13, k a r a k t e r i s e r t v e d at antistoffet modulerer en aktivitet til minst ett IL-23 polypeptid, der aktivitetet er selektert fra gruppen bestående av binding til IL-23 reseptoren (IL-23R), induksjon av STAT3-fosforylering og IL-17-produksjon.

15.

35 Sammensetning, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter en effektiv mengde av minst ett antistoff ifølge krav 1-5 og 10-14 for anvendelse ved behandling av en IL-23 relatert tilstand i en celle, vev, organ eller dyr, omfattende å

bringe i kontakt eller administrere en sammensetning til cellen, vevet, organet eller dyret, der den IL-23 relaterte tilstanden er valgt fra gruppen bestående av psoriasis, psoriatisk artritt, Crohn's sykdom, multippel sklerose, optisk neuritt, og klinisk isolert syndrom.

5

16.

Sammensetning, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter en effektiv mengde av minst ett antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5 og 10-14 for anvendelse ved *in vivo* diagnostisering av en IL-23 relatert tilstand i en celle, vev, organ eller dyr, omfattende å bringe i kontakt eller administrere en sammensetning til cellen, vevet, organet eller dyret, der den IL-23 relaterte tilstanden er valgt fra gruppen bestående av psoriasis, psoriatisk artritt, Crohn's sykdom, multippel sklerose, optisk neuritt, og klinisk isolert syndrom.

15

17.

*In vitro* fremgangsmåte, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter anvendelse av en effektiv mengde av en sammensetning omfattende minst ett antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5 og 10-14 for diagnostisering av IL-23 relaterte tilstander.

20

18.

Sammensetning for anvendelse innen terapi ifølge krav 15, eller for anvendelse i en fremgangsmåte for *in vivo* diagnostisering ifølge krav 16, der fremgangsmåten videre omfatter administrering, før, samtidig eller etter kontaktbringelsen eller administreringen av minst en sammensetning omfattende en effektiv mengde av minst en forbindelse eller et polypeptid selektert fra en detekterbar markør eller reporter, eller anti-infektiøst medikament, et kardiovaskulært system (CV) medikament, et sentralnervesystem (CNS) medikament, et autonom nervesystem (ANS) medikament, et luftveiskanal medikament, et fordøyelseskanal (GI) medikament, et hormonelt medikament, et medikament for væske eller elektrolyttbalanse, et hematologisk medikament, et antineoplastisk medikament, et immunomodulerende medikament, et oftalmisk medikament, otisk eller nesemedikament, et topisk medikament, et ernæringsmedikament, et cytokin, og en cytokin antagonist.

35

19.

Artikkel frembragt for human farmasøytisk eller diagnostisk bruk, k a r a k t e r i s e r t v e d den omfatter et pakkemateriale og en beholder

omfattende en løsning eller en lyofilisert form av et IL-23p19 antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 5 og/eller 10-14.

20.

- 5 Artikkelen ifølge krav 19, k a r a k t e r i s e r t v e d a t  
beholderen er en komponent i en parenteral, subkutan, intramuskulær, intravenøs,  
intraartikular, intrabronkial, intraabdominal, intrakapsular, intrakartilaginøs,  
intrakavitorisk, intracelial, intracerebellar, intracerebroventrikulær, intrakolisk,  
intracervical, intragastrisk, intrahepatisk, intramyokardial, intraosteal, intrapelvisk,  
10 intraperikardial, intraperitoneal, intraplaural, intraprostatisk, intrapulmonær, intrarektal,  
intrarenal, intraretinal, intraspinal, intrasynovial, intratorakal, intrauterin, intravesikal,  
intralesjonale, bolus, vaginal, rektal, bukal, sublingual, intranasal eller transdermal  
avleveringsanordning eller -system.

15 21.

Isolert nukleinsyremolekyl kodende for minst et isolert IL-23p19 antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7 og 10-14.

22.

- 20 Isolert nukleinsyremolekyl ifølge krav 21, omfattende minst en av:

en lett kjedevariabelområde nukleotidsekvens selektert fra gruppen bestående av SEQ ID NO: 142-144; og

- 25 en tung kjedevariabelområde nukleotidsekvens selektert fra gruppen bestående av SEQ ID NO: 139-141.

23.

- Isolert nukleinsyrevektor omfattende det isolerte nukleinsyremolekylet ifølge kravene  
30 21 eller 22.

24.

- Prokaryotisk eller eukaryotisk vertscelle k a r a k t e r i s e r t  
v e d a t den omfatter det isolerte nukleinsyremolekylet ifølge krav 23.

35

25.

Vertscellen ifølge krav 24, k a r a k t e r i s e r t v e d at  
nevnte vertscelle mints er selektert fra COS-1, COS-7, HEK293, BHK21, CHO, BSC-1,  
Hep G2, 653, SP2/0, 293, HeLa, myelom- eller lymfomceller, eller en hvilken som helst  
avledning, udødeliggjort eller transformert celle derav.

5

26.

*In vitro* fremgangsmåte for å produsere et isolert IL-23p19 antistoff ifølge et hvilket  
som helst av kravene 1-7 og 10-14, k a r a k t e r i s e r t v e d  
at den omfatter å fremskaffe en vertscelle eller et ikke-humant transgent dyr eller en  
10 transgen plante eller plantecelle som er i stand til å uttrykke antistoffet i gjenvinnbare  
mengder.

27.

Sammensetning for anvendelse ifølge krav 15 eller 16, k a r a k t e r i -  
15 s e r t v e d at den effektive mengden er 0,001 – 50 mg/kilogram av cellene,  
vevet, organet eller dyret.

20

Tabell 8. Sekvens av initiell IL-23p19 mAb-er og deres modnede og manipulerede derivater.

MOR04083 Familie

(SEQ ID NOS: 80 & 81)

1

117

4083 Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSNYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIIPMGYANYAQKFGGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDIYAGMDVWGQGTTLTVSS

5028 Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSNYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIIPVFGfthYAQKFGGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDIYAGMDVWGQGTTLTVSS

(SEQ ID NOS: 82-85)

1

108

4083 Vh (1)

DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVLGNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSEPEDFAVYYCHQYGSISTTFGQGTKEIK

5268 Vh (1)

DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVLGNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSEPEDFAVYYCqYshISLTFGQGTKEIK

5267 Vh (1)

DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVLGNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSEPEDFAVYYCqYshliITFGQGTKEIK

5269 Vh (1)

DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVLGNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSEPEDFAVYYCqQfahillITFGQGTKEIK

MOR04190 Familie

(SEQ ID NOS: 86-92)

1

127

4190 Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSNYISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGHANYAQKFGGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSKKGMYGWITYPLMMFDLWGQGTTLTVSS

5033 Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSNYISWVRQAPGQGLEWMGGIIIPiGnAWYAQKFGGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSKKGMYGWITYPLMMFDLWGQGTTLTVSS

5040 Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSNYISWVRQAPGQGLEWMGIsptgInAYYAQKFGGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSKKGMYGWITYPLMMFDLWGQGTTLTVSS

5038 Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSNYISWVRQAPGQGLEWMG-InahlggtwYAQKFGGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSKKGMYGWITYPLMMFDLWGQGTTLTVSS

5034 Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSNYISWVRQAPGQGLEWMGIIdPnFGgAYYAQKFGGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSKKGMYGWITYPLMMFDLWGQGTTLTVSS

5036 Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSNYISWVRQAPGQGLEWMGIIdPvFGgAYYAQKFGGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSKKGMYGWITYPLMMFDLWGQGTTLTVSS

5037 Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSNYISWVRQAPGQGLEWMGIIdPmFGgAYYAQKFGGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSKKGMYGWITYPLMMFDLWGQGTTLTVSS

(SEQ ID NOS: 93-98)

1

108

4190 V<sub>k</sub> (1)  
 DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYYASRRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSL  
 EPEDFATYYCQQTSTNTPTFTFGQGTKVEIK  
 4190<sup>EV</sup>V<sub>k</sub> (1)  
 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYYASRRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSL  
 EPEDFAVYYCQQTSTNTPTFTFGQGTKVEIK  
 5029 V<sub>k</sub> (1)  
 DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYYASRRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSL  
 EPEDFAVYYCQQfitylpTFTFGQGTKVEIK  
 5030 V<sub>k</sub> (1)  
 DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYYASRRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSL  
 EPEDFAVYYCQQdalsPFTFTFGQGTKVEIK  
 5031 V<sub>k</sub> (1)  
 DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYYASRRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSL  
 EPEDFAVYYCQQdrgTPFTFTFGQGTKVEIK  
 5032 V<sub>k</sub> (1)  
 DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYYASRRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSL  
 EPEDFAVYYCQQslNlPFTFTFGQGTKVEIK

## MOR04205

(SEQ ID NO: 99)

1

116

4205 Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWISWVRQAPGKGLEWMGWIRPGDSDTRYSPSFEGQVTISAOKSISTA  
 YLQWSSLKASDTAMYYCARHYYGMDYWGQGTTLTVSS

(SEQ ID NO: 100)

1

110

4205 V1 (1)

DIVLTQPPSVSGAPGQRTISCSGSSSNIGSYVNWYQQLPGTAPKLLIYGNTHRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGL  
 QSEDFADYYCQTYASLGPEVFGGGTKLTVL

## MOR04217

(SEQ ID NO: 101)

1

121

4217 Vh (1)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWITWVRQAPGKGLEWVSYISSSGSSSTYYADSVKGRFTISRDNKNTL  
 YLQMNSLRAEDTAVYYCARGTFWSFGNYFANWGQGTTLTVSS

(SEQ ID NO: 102)

1

107

4217 Vh (1)

DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSIIFYNLAWYQOKPGQAPRLLIYGASNRAATGVFARFSGSGSGTDFTLTISSE  
 PEDFATYYCQQYSSEPFVTFGQGTKVEIK

## MOR04649 Familie

(SEQ ID NOS: 103-112)

1

117

4649 Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPSNSYTNYSFQGGQVTISAOKSISTA  
 YLQWSSLKASDTAMYYCARWYYPFDVWGQGTTLTVSS

4649d Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWIGWVRQMPCKCLEWMCIIDPSNSYTDYSPSFQGGQVTISAOKSISTA  
 YLQWSSLKASDTAMYYCARWYYPFDVWGQGTTLTVSS

4649r Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPSNSYTrYSPSFQGGQVTISADKSISTA  
 YLQWSSLKASDTAMYYCARWYYPFDVWGQGTTLTVSS

4649r<sup>2</sup> Vh (1)

eVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPSNSYTrYSPSFQGGQVTISADKSISTA  
 YLQWSSLKASDTAMYYCARWYYPFDVWGQGTTLTVSS

5046 Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPvsSwTkYSPSFQGGQVTISADKSISTA  
 YLQWSSLKASDTAMYYCARWYYPFDVWGQGTTLTVSS

5044 Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIPsGStTwYSPSFQGGQVTISADKSISTA  
 YLQWSSLKASDTAMYYCARWYYPFDVWGQGTTLTVSS

5043 Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWIGWVRQMPGKGLEWMGfIsPdGShTwYSPSFQGGQVTISADKSISTA  
 YLQWSSLKASDTAMYYCARWYYPFDVWGQGTTLTVSS

5041 Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIPtgSvTwYSPSFQGGQVTISADKSISTA  
 YLQWSSLKASDTAMYYCARWYYPFDVWGQGTTLTVSS

5042 Vh (1)  
 QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIsPtgSsTwYSPSFQGGQVTISADKSISTA  
 YLQWSSLKASDTAMYICARWYYKPFDVWGQGTILTVSS

5045 Vh (1)  
 QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIsPtgSaTwYSPSFQGGQVTISADKSISTA  
 YLQWSSLKASDTAMYICARWYYKPFDVWGQGTILTVSS

\* Konsensus N-koblet glykosyleringssete i 4649 Vh

(SEQ ID NOS: 113-116)

1

111

**4649 VL** (1)  
 DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGSGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITG  
 LQSEDEADYYC~~SSWT~~--PSSVVFGGGTKLTVL

5058 VL (1)  
 DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGSGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITG  
 LQSEDEADYYC~~SSWT~~dtPnmIVFGGGTKLTVL

5059 VL (1)  
 DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGSGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITG  
 LQSEDEADYYCaSWTdqlSlVVFGGGTKLTVL

5059<sup>Qs</sup>VL (1)  
 qsvLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGSGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITG  
 LQSEDEADYYCaSWTdqlSlVVFGGGTKLTVL

## MOR04658 Familie

(SEQ ID NOS: 117-127)

1

123

4658 Vh (1) QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSNISSS--  
 GSSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWGTPLYMQFDNWGQGT LVTVSS

5048 Vh (1)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSNIEhkfmGytTYYAagVKGRFTISRDN SKN  
 TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWGTPLYMQFDNWGQGT LVTVSS

5050 Vh (1)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIEhkylGytTYYAapVKGRFTISRDN SKN  
 TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWGTPLYMQFDNWGQGT LVTVSS

5053 Vh (1)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSNIEhkylsyTYYAaSVKGRFTISRDN SKN  
 TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWGTPLYMQFDNWGQGT LVTVSS

5039 Vh (1)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSNIEhkylnyaTYYAaSVKGRFTISRDN SKN  
 TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWGTPLYMQFDNWGQGT LVTVSS

5055 Vh (1)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSNIEhkylGyaTvYAaSVKGRFTISRDN SKN  
 TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWGTPLYMQFDNWGQGT LVTVSS

5056 Vh (1)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIEhkylsyaTYYAagVKGRFTISRDN SKN  
 TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWGTPLYMQFDNWGQGT LVTVSS

5052 Vh (1)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIEhkylsyTYYAaSVKGRFTISRDN SKN  
 TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWGTPLYMQFDNWGQGT LVTVSS

5049 Vh (1)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSgIEhkylsyThYAaSVKGRFTISRDN SKN  
 TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWGTPLYMQFDNWGQGT LVTVSS

5051 Vh (1)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSqIEhkylsyTLYAaSVKGRFTISRDN SKN  
 TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWGTPLYMQFDNWGQGT LVTVSS

5054 Vh (1)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSgIEhkylsyaTLYAaSVKGRFTISRDN SKN  
 TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWGTPLYMQFDNWGQGT LVTVSS

(SEQ ID NO: 147)

5047 Vh (1)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSNIEhkylGyaTsYAaSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL  
 RAEDTAVYYCARYWGTPLYMQFDNWGQGT LVTVSS

(SEQ ID NOS: 128-132)

1

111

4658 VL (1)

DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKAPKLMYISVSSRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISG  
 LQAEDEADYYCSDYDNKPLVVFVGGGTKLTVL

5061 VL (1)

DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKAPKLMYISVSSRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISG  
 LQAEDEADYYCSDYfyfqlqriVFGGGTKLTVL

5062 VL (1)

DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKAPKLMYISVSSRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISG  
 LQAEDEADYYCqYyfsysgpVFGGGTKLTVL

5060 VL (1)

DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKAPKLMYISVSSRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISG  
 LQAEDEADYYCgSYDvygrfyVFGGGTKLTVL

5063 VL (1)

DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKAPKLMYISVSSRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISG  
 LQAEDEADYYCgSwDpifsyeVFGGGTKLTVL

## Tabell 9- Nukleotid sekvenser

IL-23 p19 5040<sup>Q/ev</sup>

VH-GCE (SEQ ID NO:133): (VH aminosyresekvens er 5040 Vh)

```

 Q V Q L V Q S G A E V K K P G S S .
1 CAGGTGCAGC TGGTGCAGTC TGGGGCTGAG GTGAAGAAGC CTGGGTCCTC
 GTCCACGTCG ACCACGTCAG ACCCGGACTC CACTTCTTCG GACCCAGGAG

 CDR1
                                     ~~~~~~
      . V K V S C K A S G G T F S S N Y I .
51 GGTGAAGGTC TCCTGCAAGG CTTCTGGAGG CACCTTCAGC AGCAACTACA
   CCACTTCCAG AGGACGTTCC GAAGACCTCC GTGGAAGTCG TCGTTGATGT

      ~~~~~~
 . S W V R Q A P G Q G L E W M G I
101 TCAGCTGGGT GCGACAGGCC CCTGGACAAG GGCTTGAGTG GATGGGGATC
 AGTCGACCCA CGCTGTCCGG GGACCTGTTC CCGAACTCAC CTACCCCTAG

 CDR2
      ~~~~~~
      S P G T G I N A Y Y A Q K F Q G R .
151 AGCCCTGGCA CCGGTATCAA CGCATACTAC GCACAGAAGT TCCAGGGCAG
   TCGGGACCGT GGCCATAGTT GCGTATGATG CGTGTCTTCA AGGTCCCGTC

      . V T I T A D E S T S T A Y M E L S .
201 AGTCACGATT ACCGCGGACG AATCCACGAG CACAGCCTAC ATGGAGCTGA
   TCAGTGCTAA TGGCGCCTGC TTAGGTGCTC GTGTCGGATG TACCTCGACT

                                     CDR3
                                     ~~~~~~
 . S L R S E D T A V Y Y C A R S K
251 GCAGCCTGAG ATCTGAGGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC GAGAAGCAAG
 CGTCGGACTC TAGACTCCTG TGCCGGCACA TAATGACAG CTCTTCGTTC

 CDR3
      ~~~~~~
      K G M Y G G W T Y P L M M F D L W .
301 AAGGGCATGT ACGGCGGCTG GACCTACCCC CTGATGATGT TCGACCTGTG
   TTCCCGTACA TGCCGCCGAC CTGGATGGGG GACTACTACA AGCTGGACAC

      . G Q G T L V T V S S
351 GGGCCAGGGC ACCCTGGTGA CCGTGAGCAG C
   CCCGGTCCCG TGGGACCACT GGCACCTCGTC G

```

IL-23 p19 5040<sup>Q/EV</sup>

VH-HCO (SEQ ID NO:134): (VH aminosyresekvens er 5040 Vh)

Q V Q L V Q S G A E V K K P G S S .  
 1 CAGGTGCAGC TGGTGCAGAG CGGCGCCGAG GTGAAGAAGC CCGGCAGCAG  
 GTCCACGTCG ACCACGTCTC GCCGCGGCTC CACTTCTTCG GGCCGTCGTC

CDR1

. V K V S C K A S G G T F S S N Y I .  
 51 CGTGAAGGTG AGCTGCAAGG CCAGCGGCGG CACCTTCAGC AGCAACTACA  
 GCACTTCCAC TCGACGTTCC GGTGCGCGCC GTGGAAGTCG TCGTTGATGT

. S W V R Q A P G Q G L E W M G I .  
 101 TCAGCTGGGT GCGCCAGGCC CCCGGCCAGG GCCTGGAGTG GATGGGCATC  
 AGTCGACCCA CGCGGTCCGG GGGCCGGTCC CGGACCTCAC CTACCCGTAG

CDR2

S P G T G I N A Y Y A Q K F Q G R .  
 151 AGCCCCGGCA CCGGCATCAA CGCCTACTAC GCCCAGAAGT TCCAGGGCCG  
 TCGGGGCCGT GGCCGTAGTT GCGGATGATG CGGGTCTTCA AGGTCCCGGC

. V T I T A D E S T S T A Y M E L S .  
 201 CGTGACCATC ACCGCCGACG AGAGCACCAG CACCGCCTAC ATGGAGCTGA  
 GCACTGGTAG TGGCGGCTGC TCTCGTGGTC GTGGCGGATG TACCTCGACT

. S L R S E D T A V Y Y C A R S K .  
 251 GCAGCCTGCG CAGCGAGGAC ACCGCCGTGT ACTACTGCGC CCGCAGCAAG  
 CGTCGGACGC GTCGCTCCTG TGGCGGCACA TGATGACGCG GGCGTCGTTC

CDR3

K G M Y G G W T Y P L M M F D L W .  
 301 AAGGGCATGT ACGGCGGCTG GACCTACCCC CTGATGATGT TCGACCTGTG  
 TTCCCGTACA TGCCGCCGAC CTGGATGGGG GACTACTACA AGCTGGACAC

. G Q G T L V T V S S  
 351 GGGCCAGGGC ACCCTGGTGA CCGTGAGCAG C  
 CCCGGTCCCG TGGGACCACT GGCACCTCGTC G

IL-23 p19 5040<sup>Q/ev</sup>

VH-MOR (SEQ ID NO:135): (VH aminosyresekvens er 5040 Vh)

Q V Q L V Q S G A E V K K P G S S .  
 1 CAGGTGCAAT TGGTTCAGTC TGGCGCGGAA GTGAAAAAAC CGGGCAGCAG  
 GTCCACGTTA ACCAAGTCAG ACCGCGCCTT CACTTTTTTG GCCCGTCGTC

## CDR1

· V K V S C K A S G G T F S S N Y I .  
 51 CGTGAAAGTG AGCTGCAAAG CCTCCGGAGG CACTTTTTCT TCTAATTATA  
 GCACTTTCAC TCGACGTTTC GGAGGCCTCC GTGAAAAAGA AGATTAAATAT

· S W V R Q A P G Q G L E W M G I  
 101 TTTCTTGGGT GCGCCAAGCC CCTGGGCAGG GTCTCGAGTG GATGGGCATT  
 AAAGAACCCA CGCGGTTTCGG GGACCCGTCC CAGAGCTCAC CTACCCGTAA

## CDR2

S P G T G I N A Y Y A Q K F Q G R .  
 151 TCTCCTGGTA CTGGTATTAA TGCTTATTAT GCTCAGAAGT TTCAGGGTCG  
 AGAGGACCAT GACCATAATT ACGAATAATA CGAGTCTTCA AAGTCCCAGC  
 · V T I T A D E S T S T A Y M E L S .  
 201 GGTGACCATT ACCGCGGATG AAAGCACCAG CACCGCGTAT ATGGAACCTGA  
 CCACTGGTAA TGGCGCCTAC TTTCGTGGTC GTGGCGCATA TACCTTGACT

· S L R S E D T A V Y Y C A R S K  
 251 GCAGCTGCG TAGCGAAGAT ACGGCCGTGT ATTATTGCGC GCGTTCTAAG  
 CGTCGGACGC ATCGCTTCTA TGCCGGCACA TAATAACGCG CGCAAGATTG

## CDR3

K G M Y G G W T Y P L M M F D L W .  
 301 AAGGGTATGT ATGGTGGTTG GACTTATCCT CTTATGATGT TTGATCTTTG  
 TTCCCATACA TACCACCAAC CTGAATAGGA GAATACTACA AACTAGAAAC  
 · G Q G T L V T V S S  
 351 GGGCCAAGGC ACCCTGGTGA CGGTTAGCTC A  
 CCCGGTCCG TGGGACCACT GCCAATCGAG T

IL-23 p19 5040<sup>Q/ev</sup>VK-HCO (SEQ ID NO:136): (VK aminosyresekvens er 4190<sup>EV</sup>)

E I V L T Q S P A T L S L S P G E .  
 1 GAGATCGTGC TGACCCAGAG CCCC GCCACC CTGAGCCTGA GCCCCGGCGA  
 CTCTAGCAGC ACTGGGTCTC GGGGCGGTGG GACTCGGACT CGGGGCCGCT

## CDR1

· R A T L S C R A S Q S V S S N Y L ·  
 51 GCGCGCCACC CTGAGCTGCC GCGCCAGCCA GAGCGTGAGC AGCAACTACC  
 CGCGCGGTGG GACTCGACGG CGCGGTCTGGT CTCGCACTCG TCGTTGATGG

· A W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y  
 101 TGGCCTGGTA CCAGCAGAAG CCCGGCCAGG CCCCCGCCT GCTGATCTAC  
 ACCGGACCAT GTCGTCTTC GGGCCGGTCC GGGGGGCGGA CGACTAGATG

## CDR2

Y A S R R A T G V P A R F S G S G ·  
 151 TACGCCAGCC GCCGCGCCAC CGGCGTGCCC GCCCGCTTCA GCGGCAGCGG  
 ATGCGGTCTGG CGGCGCGGTG GCCGCACGGG CGGGCGAAGT CGCCGTCGCC  
 · S G T D F T L T I S S L E P E D F ·  
 201 CAGCGGCACC GACTTCACCC TGACCATCAG CAGCCTGGAG CCCGAGGACT  
 GTCGCCGTGG CTGAAGTGGG ACTGGTAGTC GTCGGACCTC GGGCTCCTGA

## CDR3

· A V Y Y C Q Q T S N T P F T F G  
 251 TCGCCGTGTA CTACTGCCAG CAGACCAGCA ACACCCCTT CACCTTCGGC  
 AGCGGCACAT GATGACGGTC GTCTGGTCGT TGTGGGGGAA GTGGAAGCCG

Q G T K V E I K  
 301 CAGGGCACCA AGGTGGAGAT CAAG  
 GTCCCGTGGT TCCACCTCTA GTTC

IL-23 p19 5040<sup>Q/EV</sup>

VK-HCO (SEQ ID NO:137): (VK aminosyre sekvens er 4190<sup>EV</sup>)

E I V L T Q S P A T L S L S P G E .  
 1 GAAATTGTGT TGACACAGTC TCCAGCCACC CTGTCTTTGT CTCCAGGGGA  
 CTTTAACACA ACTGTGTCAG AGGTCGGTGG GACAGAAACA GAGGTCCCT

#### CDR1

· R A T L S C R A S Q S V S S N Y L ·  
 51 AAGAGCCACC CTCTCCTGCA GGGCCAGTCA GAGTGTTAGC AGCAACTACT  
 TTCTCGGTGG GAGAGGACGT CCCGGTCAGT CTCACAATCG TCGTTGATGA

· A W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y  
 101 TAGCCTGGTA CCAACAGAAA CCTGGCCAGG CTCCCAGGCT CCTCATCTAT  
 ATCGGACCAT GGTGTCTTT GGACCGGTCC GAGGTCCGA GGAGTAGATA

#### CDR2

Y A S R R A T G V P A R F S G S G ·  
 151 TACGCATCCC GCAGGGCCAC TGGCGTGCCA GCCAGGTTCA GTGGCAGTGG  
 ATGCGTAGGG CGTCCCGGTG ACCGCACGGT CGGTCCAAGT CACCGTCACC  
 · S G T D F T L T I S S L E P E D F ·  
 201 GTCTGGGACA GACTTCACTC TCACCATCAG CAGCCTAGAG CCTGAAGATT  
 CAGACCCTGT CTGAAGTGAG AGTGGTAGTC GTCGGATCTC GGAATTCTAA

#### CDR3

· A V Y Y C Q Q T S N T P F T F G  
 251 TTGCAGTTTA TTACTGTCAG CAGACTTCTA ATACTCCTTT TACCTTTGGC  
 AACGTCAAAT AATGACAGTC GTCTGAAGAT TATGAGGAAA ATGGAACCG  
 Q G T K V E I K  
 301 CAGGGTACGA AAGTTGAAAT TAAA  
 GTCCCATGCT TTCAACTTTA ATTT

IL-23 p19 5040<sup>Q/EV</sup>

VK-HCO (SEQ ID NO:138): (VK aminosyresekvens er 4190<sup>EV</sup>)

E I V L T Q S P A T L S L S P G E .  
 1 GAGATCGTGC TGACCCAGAG CCCGGCGACC CTGAGCCTGT CTCCGGGCGA  
 CTCTAGCACG ACTGGGTCTC GGGCCGCTGG GACTCGGACA GAGGCCCGCT

#### CDR1

· R A T L S C R A S Q S V S S N Y L .  
 51 ACGTGCGACC CTGAGCTGCA GAGCGAGCCA GTCTGTTTCT TCTAATTATC  
 TGCACGCTGG GACTCGACGT CTCGCTCGGT CAGACAAAGA AGATTAAATAG

· A W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y  
 101 TGGCTTGGTA CCAGCAGAAA CCAGGTCAAG CACCGCGTCT ATTAATTAT  
 ACCGAACCAT GGTCGTCTTT GGTCCAGTTC GTGGCGCAGA TAATTAAATA

#### CDR2

Y A S R R A T G V P A R F S G S G .  
 151 TATGCTTCTC GTCGTGCAAC TGGGGTCCCG GCGCGTTTTA GCGGCTCTGG  
 ATACGAAGAG CAGCACGTTG ACCCCAGGGC CGCGCAAAAT CGCCGAGACC  
 · S G T D F T L T I S S L E P E D F .  
 201 ATCCGGCACG GATTTTACCC TGACCATTAG CAGCCTGGAA CCTGAAGACT  
 TAGGCCGTGC CTAAAATGGG ACTGGTAATC GTCGGACCTT GGAATTCTGA

#### CDR3

· A V Y Y C Q Q T S N T P F T F G  
 251 TTGCGGTGTA TTATTGCCAG CAGACTTCTA ATACTCCTTT TACCTTTGGC  
 AACGCCACAT AATAACGGTC GTCTGAAGAT TATGAGGAAA ATGGAAACCG  
 Q G T K V E I K  
 301 CAGGGTACGA AAGTTGAAAT TAAA  
 GTCCCATGCT TTCAACTTTA ATTT

IL-23 p19 3759<sup>sq/q5</sup>VH-GCE (SEQ ID NO:139) : (VH aminosyresekvens er 4649r<sup>F</sup>)

```

      E V Q L V Q S G A E V K K P G E S .
1  GAGGTGCAGC TGGTGCAGTC TGGAGCAGAG GTGAAAAAGC CCGGGGAGTC
   CTCCACGTCG ACCACGTCAG ACCTCGTCTC CACTTTTTCG GGCCCTCAG

                                     CDR1
                                     ~~~~~
 . L K I S C K G S G Y S F S N Y W I .
51 TCTGAAGATC TCCTGTAAGG GTTCTGGATA CAGCTTTAGC AACTACTGGA
 AGACTTCTAG AGGACATTCC CAAGACCTAT GTCGAAATCG TTGATGACCT

      ~~~~~
      . G W V R Q M P G K G L E W M G I
101 TCGGCTGGGT GCGCCAGATG CCCGGGAAAG GCCTGGAGTG GATGGGGATC
   AGCCGACCCA CGCGGTCTAC GGGCCCTTTC CGGACCTCAC CTACCCCTAG

                                     CDR2
                                     ~~~~~
 I D P S N S Y T R Y S P S F Q G Q .
151 ATCGACCCTA GCAACTCTTA CACCAGATAC AGCCCGTCCT TCCAAGGCCA
 TAGCTGGGAT CGTTGAGAAT GTGGTCTATG TCGGGCAGGA AGGTTCCGGT

 . V T I S A D K S I S T A Y L Q W S .
201 GGTCAACATC TCAGCCGACA AGTCCATCAG CACCGCCTAC CTGCAGTGGA
 CCAGTGGTAG AGTCGGCTGT TCAGGTAGTC GTGGCGGATG GACGTCACCT

      ~~~~~
      . S L K A S D T A M Y Y C A R W Y
251 GCAGCCTGAA GGCCTCGGAC ACCGCCATGT ATTACTGTGC GAGATGGTAC
   CGTCGGACTT CCGGAGCCTG TGGCGGTACA TAATGACACG CTCTACCATG

                                     CDR3
                                     ~~~~~
 Y K P F D V W G Q G T L V T V S S .
301 TACAAGCCCT TCGACGTGTG GGGCCAGGGC ACCCTGGTGA CCGTGAGCAG
 ATGTTCCGGA AGCTGCACAC CCCGGTCCCG TGGGACCACT GGCATCTGTC

 . S
351 C
 G

```

IL-23 p19 3759<sup>EQ/08</sup>VH-HCO (SEQ ID NO:140): (VH aminosyresekvens er 4649r<sup>E</sup>)

```

 E V Q L V Q S G A E V K K P G E S .
1 GAGGTGCAGC TGGTGCAGAG CGGCGCCGAG GTGAAGAAGC CCGGCGAGAG
 CTCCACGTCG ACCACGTCTC GCCGCGGCTC CACTTCTTCG GGCCGCTCTC

 CDR1
 . L K I S C K G S G Y S F S N Y W I .
51 CCTGAAGATC AGCTGCAAGG GCAGCGGCTA CAGCTTCAGC AACTACTGGA
 GGACTTCTAG TCGACGTTCC CGTCGCCGAT GTCGAAGTCG TTGATGACCT

 . G W V R Q M P G K G L E W M G I
101 TCGGCTGGGT GCGCCAGATG CCCGGCAAGG GCCTGGAGTG GATGGGCATC
 AGCCGACCCA CGCGGTCTAC GGGCCGTTCC CGSACCTCAC CTACCCGTAG

 CDR2
 I D P S N S Y T R Y S P S F Q G Q .
151 ATCGACCCCA GCAACAGCTA CACCCGCTAC AGCCCCAGCT TCCAGGGCCA
 TAGCTGGGGT CGTGTGCGAT GTGGGCGATG TCGGGGTCGA AGGTCCCGGT

 . V T I S A D K S I S T A Y L Q W S .
201 GGTGACCATC AGCGCCGACA AGAGCATCAG CACCGCCTAC CTGCAGTGGA
 CCACTGGTAG TCGCGGCTGT TCTCGTAGTC GTGGCGGATG GACGTCACCT

 . S L K A S D T A M Y Y C A R W Y
251 GCAGCCTGAA GGCCAGCGAC ACCGCCATGT ACTACTGCGC CCGCTGGTAC
 CGTCGGACTT CCGGTCGCTG TGGCGGTACA TGATGACGCG GCGGACCATG

 CDR3
 Y K P F D V W G Q G T L V T V S S .
301 TACAAGCCCT TCGACGTGTG GGGCCAGGGC ACCCTGGTGA CCGTGAGCAG
 ATGTTCCGGGA AGCTGCACAC CCCGGTCCCG TGGGACCACT GGCACCTCGTC

 . S
351 C
 G

```

IL-23 p19 3759<sup>69/95</sup>VH-MOR (SEQ ID NO:141): (VH aminosyresekvens er 4649r<sup>F</sup>)

```

 E V Q L V Q S G A E V K K P G E S .
1 GAGGTGCAAT TGGTTCAGAG CGGCGCGGAA GTGAAAAAAC CGGGCGAAAG
 CTCCACGTTA ACCAAGTCTC GCCGCGCCTT CACTTTTTTG GCCCGCTTTC

 CDR1
 . L K I S C K G S G Y S F S N Y W I .
51 CCTGAAAATT AGCTGCAAAG GTTCCGGATA TTCCTTTTCT AATTATTGGA
 GGACTTTTAA TCGACGTTTC CAAGGCCTAT AAGGAAAAGA TTAATAACCT

 . G W V R Q M P G K G L E W M G I
101 TTGGTTGGGT AGCGCCAGATG CCTGGGAAGG GTCTCGAGTG GATGGGCATT
 AACCAACCCA CGCGGTCTAC GGACCCTTCC CAGAGCTCAC CTACCCGTAA
 CDR2
 I D P S N S Y T R Y S P S F Q G Q .
151 ATCGATCCGT CTAATAGCTA TACCGGTAT TCTCCGAGCT TTCAGGGCCA
 TAGCTAGGCA GATTATCGAT ATGGGCGATA AGAGGCTCGA AAGTCCCGGT

 . V T I S A D K S I S T A Y L Q W S .
201 GGTGACCATT AGCGCGGATA AAAGCATTAG CACCGCGTAT CTTCAATGGA
 CCACTGGTAA TCGCGCCTAT TTTCGTAATC GTGGCGCATA GAAGTTACCT

 . S L K A S D T A M Y Y C A R W Y
251 GCAGCCTGAA AGCGAGCGAT ACGGCCATGT ATTATTGCGC GCGTTGGTAT
 CGTCGGACTT TCGCTCGCTA TGCCGGTACA TAATAACGCG CGCAACCATA

 CDR3
 Y K P F D V W G Q G T L V T V S S .
301 TATAAGCCTT TTGATGTTTG GGGCCAAGGC ACCCTGGTGA CGGTTAGCTC
 ATATTGGGAA AACTACAAAC CCCGGTTCCG TGGGACCACT GCCAATCGAG

 . S
351 A
 T

```

IL-23 p19 3759<sup>TC/OS</sup>VL-GCE (SEQ ID NO:142) : (VL aminosyresekvens er 5059<sup>OS</sup>)

```

 Q S V L T Q P P S V S G A P G Q R .
1 CAGTCIGTGC TGACGCAGCC GCCCTCAGTG TCTGGGGCCC CAGGGCAGAG
 GTCAGACACG ACTGCGTCGG CGGGAGTCAC AGACCCCGGG GTCCCGTCTC

 CDR1
                                ~~~~~
      . V T I S C T G S S S N I G S G Y D .
51  GGTACCATC TCCTGCACTG GGAGCAGCTC CAACATCGGG AGCGGTTATG
   CCAGTGGTAG AGGACGTGAC CCTCGTCGAG GTTGTAGCCC TCGCCAATAC

      ~~~~~
 . V H W Y Q Q L P G T A P K L L I
101 ATGTACACTG GTACCAGCAG CTTCCAGGAA CAGCCCCCAA ACTCCTCATC
 TACATGTGAC CATGGTCGTC GAAGGTCCTT GTCGGGGGTT TGAGGAGTAG

 CDR2
                                ~~~~~
      Y G N S K R P S G V P D R F S G S .
151 TATGGTAACA GCAAGCGGCC CTCAGGGGTC CCTGACCGAT TCTCTGGCTC
   ATACCATTGT CGTTCGCCGG GAGTCCCAG GGAAGTGGTA AGAGACCGAG

      . K S G T S A S L A I T G L Q S E D .
201 CAAGTCTGGC ACCTCAGCCT CCCTGGCCAT CACTGGGCTC CAGAGCGAGG
   GTTCAGACCG TGGAGTCGGA GGGACCGGTA GTGACCCGAG GTCTCGCTCC

                                CDR3
                                ~~~~~
 . E A D Y Y C A S W T D G L S L V
251 ATGAGGCTGA TTATTACTGC GCCAGCTGGA CCGACGGCCT GAGCCTGGTG
 TACTCCGACT AATAATGACG CGGTCGACCT GGCTGCCGGA CTCGGACCAC

      ~~~
      V F G G G T K L T V L G
301 GTGTTCGGCG GCGGCACCAA GCTGACCGTG CTGGGC
   CACAAGCCCG CGCCGTGGTT CGACTGGCAC GACCCG

```

IL-23 p19 3759<sup>50/95</sup>VL-HCO (SEQ ID NO:143) : (VL aminosyresekvens er 5059<sup>95</sup>)

Q S V L T Q P P S V S G A P G Q R .  
 1 CCGGAGTGC TGACCCAGCC CCCCAGCGTG AGCGGCGCCC CCGGCCAGCG  
 GCGGACAG ACTGGGTCGG GGGGTCGCAC TCGCCGCGGG GGC CGGTGCGC

## CDR1

~~~~~  
 . V T I S C T G S S S N I G S G Y D .
 51 CGTGACCATC AGCTGCACCG GCAGCAGCAG CAACATCGGC AGCGGCTACG
 GCACTGGTAG TCGACGTGGC CGTCGTCGTC GTTGTAGCCG TCGCCGATGC

~~~~~  
 . V H W Y Q Q L P G T A P K L L I  
 101 ACGTGCACTG GTACCAGCAG CTGCCCGGCA CCGCCCCCAA GCTGCTGATC  
 TGCACGTGAC CATGGTCGTC GACGGGCCGT GCGGGGGTT CGACGACTAG

## CDR2

~~~~~  
 Y G N S K R P S G V P D R F S G S .
 151 TACGGCAACA GCAAGCGCCC CAGCGGCGTG CCGGACCGCT TCAGCGGCAG
 ATGCCGTTGT CGTTCGCGGG GTGCGCGCAC GGGCTGGCGA AGTCGCCGTC
 . K S G T S A S L A I T G L Q S E D .
 201 CAAGAGCGGC ACCAGCGCCA GCCTGGCCAT CACCGGCCTC CAGAGCGAGG
 GTTCTCGCCG TGGTCGCGGT CGGACCGGTA GTGGCCGGAG GTCTCGCTCC

CDR3

~~~~~  
 . E A D Y Y C A S W T D G L S L V  
 251 ACGAGGCCGA CTACTACTGT GCCAGCTGGA CCGACGGCCT GAGCCTGGTG  
 TGCTCCGGCT GATGATGACA CGGTCGACCT GGCTGCCGGA CTCGGACCAC

~~~~~  
 V F G G G T K L T V L G
 301 GTGTTCCGGC GCGGCACCAA GCTGACCGTG CTGGGC
 CACAAGCCGC CGCCGTGGTT CGACTGGCAC GACCCG

IL-23 p19 3759^{80/85}VL-MOR (SEQ ID NO:144) : (VL aminosyresekvens er 5059⁸⁵)

Q S V L T Q P P S V S G A P G Q R .
 1 CAGAGCGTGC TGACCCAGCC GCCTTCAGTG AGTGGCGCAC CAGGTCAGCG
 CTCCTGCACG ACTGGGTCGG CGGAAGTCAC TCACCGCGTG GTCCAGTCGC

CDR1

~
 . V T I S C T G S S S N I G S G Y D .
 51 TGTGACCATC TCGTGTACGG GCAGCAGCAG CAACATTGGT TCTGGTTATG
 ACACTGGTAG AGCACATGCC CGTCGTCGTC GTTGTAACTA AGACCAATAC

~
 . V H W Y Q Q L P G T A P K L L I
 101 ATGTGCATTG GTACCAGCAG TTGCCCCGGA CGGCGCCGAA ACTTCTGATT
 TACACGTAAC CATGGTCGTC AACGGGCCCT GCCGCGGCTT TGAAGACTAA

CDR2

~
 Y G N S K R P S G V P D R F S G S .
 151 TATGGTAATT CTAAGCGTCC CTCAGGCGTG CCGGATCGTT TTAGCGGATC
 ATACCATTA GATTCCGAGG GAGTCCGCAC GGCCTAGCAA AATCGCCTAG
 . K S G T S A S L A I T G L Q S E D .
 201 CAAAAGCGGC ACCAGCGCGA GCCTTGCAT TACGGGCCCTG CAAAGCGAAG
 GTTTTCGCCG TGGTCGCGCT CGGAACGCTA ATGCCCGGAC GTTTCGCTTC

CDR3

~
 . E A D Y Y C A S W T D G L S L V
 251 ACGAAGCGGA TTATTATTGC GCTTCTTGGA CTGATGGTCT TTCTCTTGT
 TGCTTCGCCT AATAATAACG CGAAGAACCT GACTACCAGA AAGAGAACAA

~
 V F G G G T K L T V L G
 301 GTGTTTGGCG GCGGCACGAA GTTAACCGTT CTTGGC
 CACAAACCGC CGCCGTGCTT CAATTGGCAA GAACCG

Tabell 10

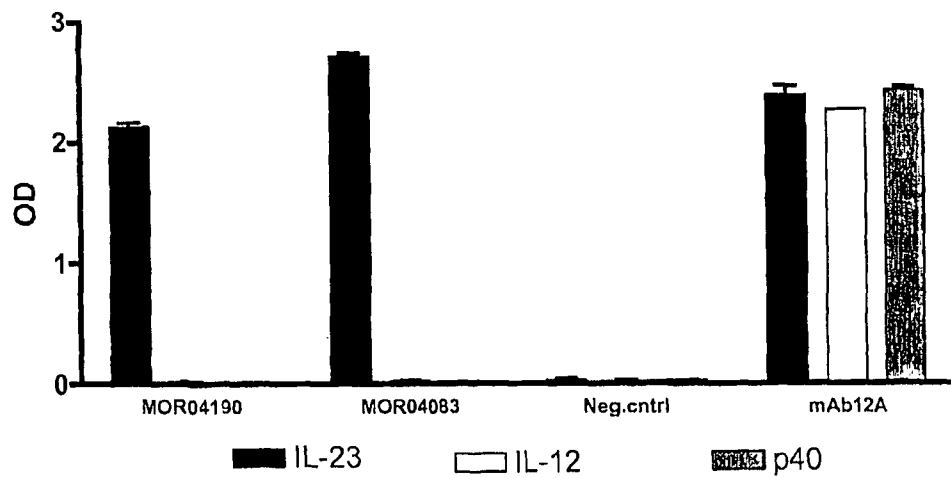
SEQ ID NO: 145 (human IL-23p19 subenhet)

Met	Leu	Gly	Ser	Arg	Ala	Val	Met	Leu	Leu	Leu	Leu	Pro	Trp	Thr	
1				5				10					15		
Ala	Gln	Gly	Arg	Ala	Val	Pro	Gly	Gly	Ser	Ser	Pro	Ala	Trp	Thr	Gln
			20					25					30		
Cys	Gln	Gln	Leu	Ser	Gln	Lys	Leu	Cys	Thr	Leu	Ala	Trp	Ser	Ala	His
		35					40					45			
Pro	Leu	Val	Gly	His	Met	Asp	Leu	Arg	Glu	Glu	Gly	Asp	Glu	Glu	Thr
	50					55					60				
Thr	Asn	Asp	Val	Pro	His	Ile	Gln	Cys	Gly	Asp	Gly	Cys	Asp	Pro	Gln
65					70					75					80
Gly	Leu	Arg	Asp	Asn	Ser	Gln	Phe	Cys	Leu	Gln	Arg	Ile	His	Gln	Gly
				85					90					95	
Leu	Ile	Phe	Tyr	Glu	Lys	Leu	Leu	Gly	Ser	Asp	Ile	Phe	Thr	Gly	Glu
		100						105					110		
Pro	Ser	Leu	Leu	Pro	Asp	Ser	Pro	Val	Ala	Gln	Leu	His	Ala	Ser	Leu
		115					120					125			
Leu	Gly	Leu	Ser	Gln	Leu	Leu	Gln	Pro	Glu	Gly	His	His	Trp	Glu	Thr
	130					135					140				
Gln	Gln	Ile	Pro	Ser	Leu	Ser	Pro	Ser	Gln	Pro	Trp	Gln	Arg	Leu	Leu
145					150					155					160
Leu	Arg	Phe	Lys	Ile	Leu	Arg	Ser	Leu	Gln	Ala	Phe	Val	Ala	Val	Ala
			165						170					175	
Ala	Arg	Val	Phe	Ala	His	Gly	Ala	Ala	Thr	Leu	Ser	Pro			
		180						185							

Figur 1A

IL-23/IL-12/p40 ELISA

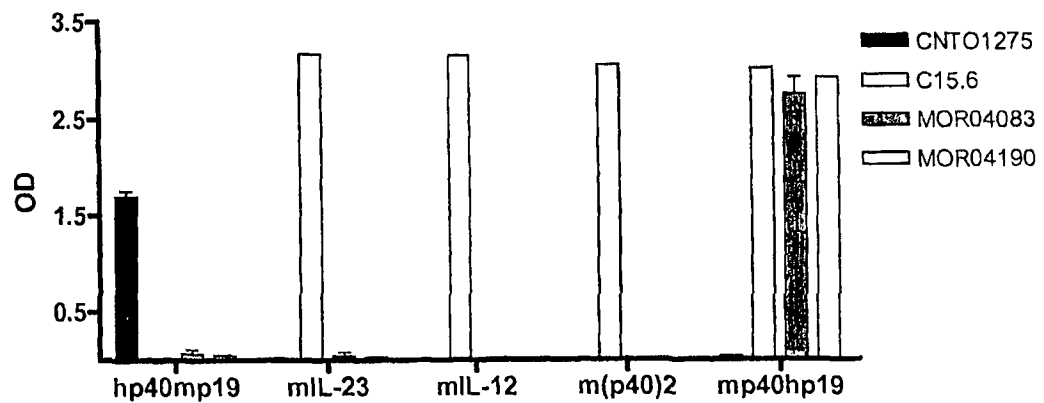
mAber belagt på plater, cytokiner benyttet ved 100 ng/ml,
cytokinbinding detektert med mAb 12B-biotin



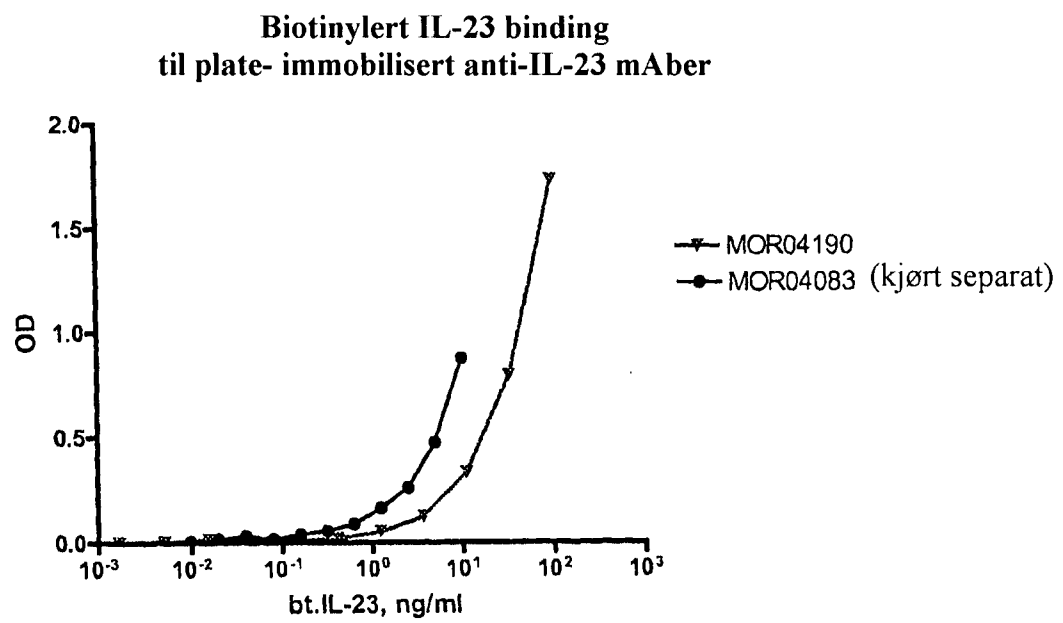
Figur 1B

Cytokinbinding til plate- immobilisert anti-IL-23 mAber i ELISA

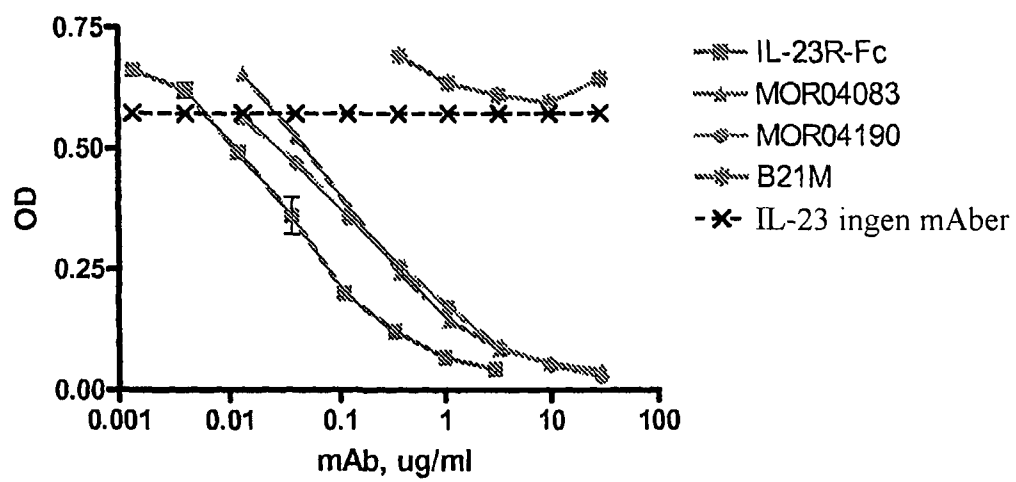
mAber belagt på plater, cytokiner brukt ved 100 ng/ml,
human p40 inneholdende cytokinbinding detektert med mAb 12B-biotin,
murin p40 inneholdende cytokinbinding detektert med C17.8-biotin



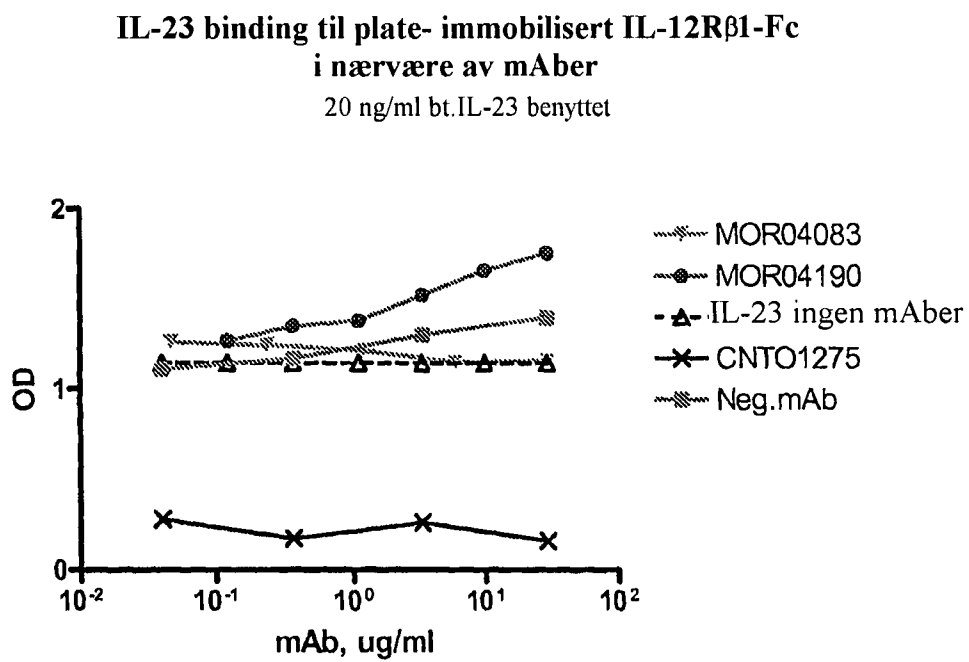
Figur 2



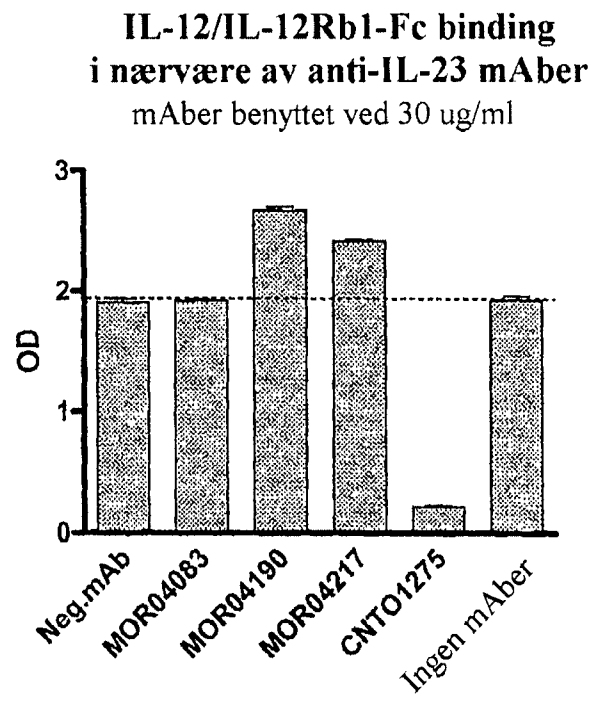
Figur 3A

IL-23bt./IL-23RFc BRBA i nærvære av MOR mAb

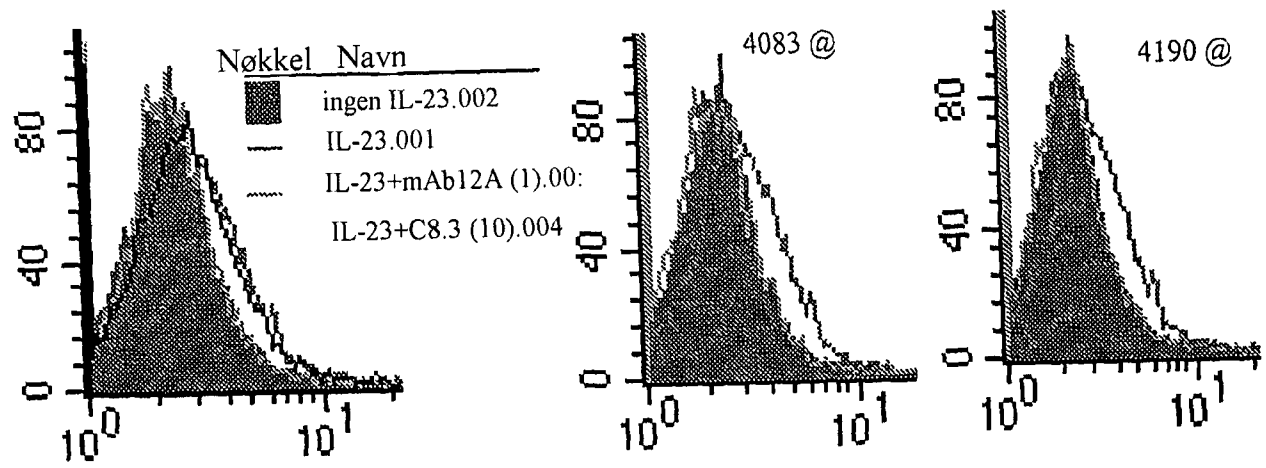
Figur 3B



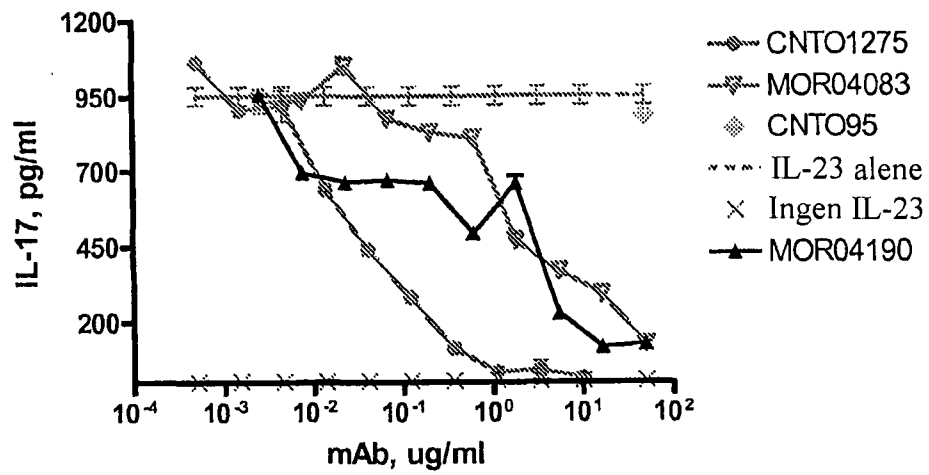
Figur 3C



Figur 4

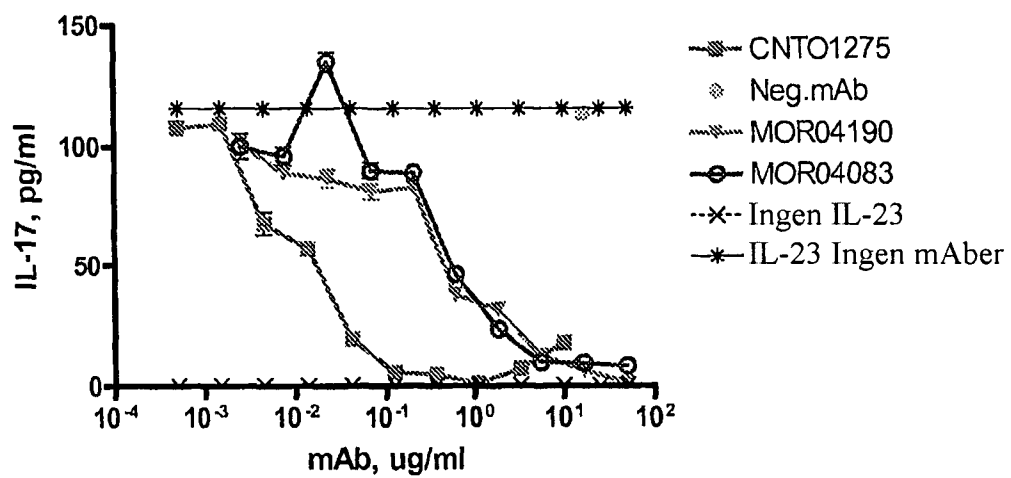


Figur 5A

**IL-23-indusert IL-17 produksjon
i nærvære av anti-IL-23 mAb**

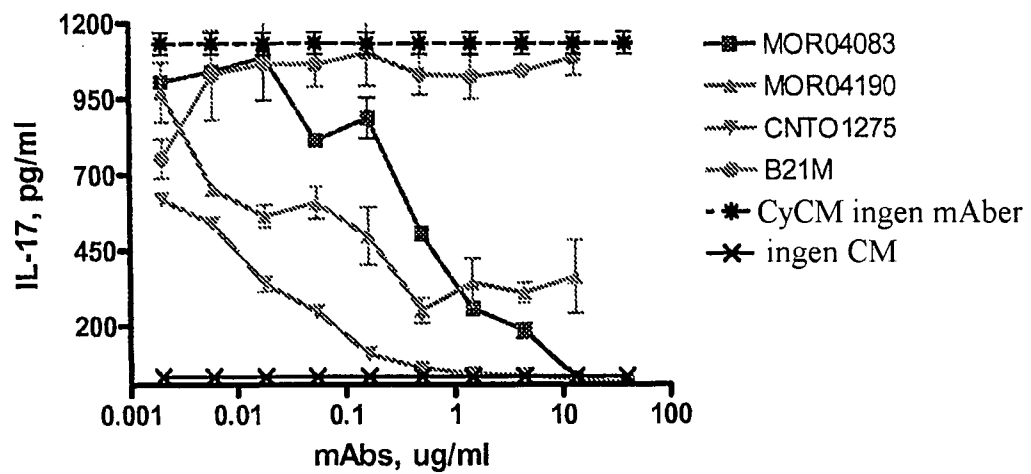
Figur 5B

**Nativ IL-23 industert IL-17 produksjon
fra murinesplenocyter i nærvære eller
fravære anti-human IL-23 mAber
Human PBMC CM (lot 1/99, 0.5%)
benyttet som en kilde hIL-23**



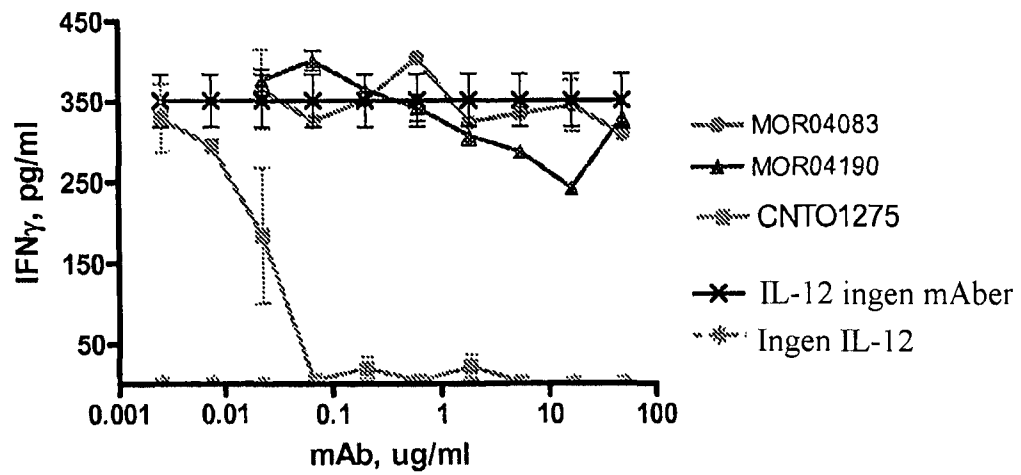
Figur 5C

**Cyno PBMC CM-indusert IL-17 produksjon
fra murinesplenocyter i nærvære av
anti-human IL-23 mAber**



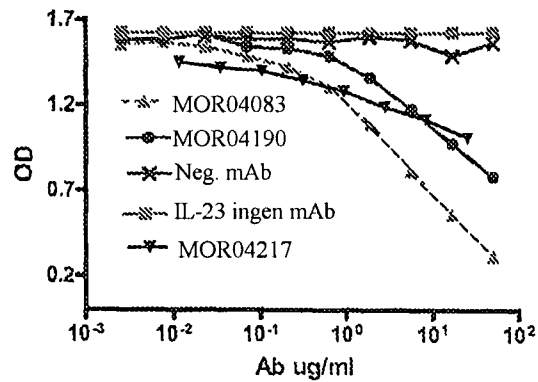
Figur 6

**IL-12 induisert IFN γ produksjon fra NK92MI celler
i nærvære av anti-IL-23 mAb'er**



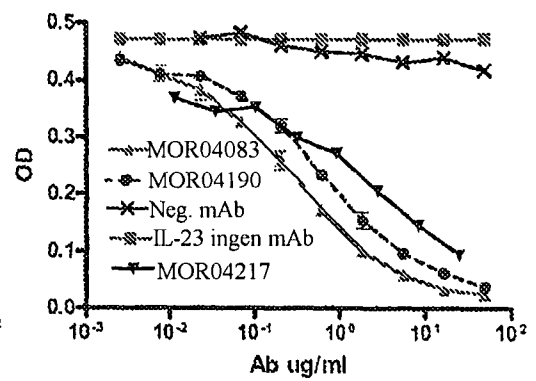
Figur 7A

Anti-IL-23 mAb konkurranse essay
MOR04063 immobilisert på en plate ved 5 ug/ml,
bt.IL-23 benyttet ved 20 ng/ml

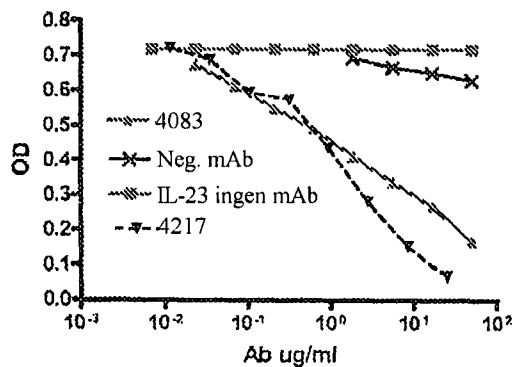


Figur 7B

Anti-IL-23 mAb konkurranse essay
MOR04190 immobilisert på en plate ved 5 ug/ml,
bt.IL-23 benyttet ved 20 ng/ml

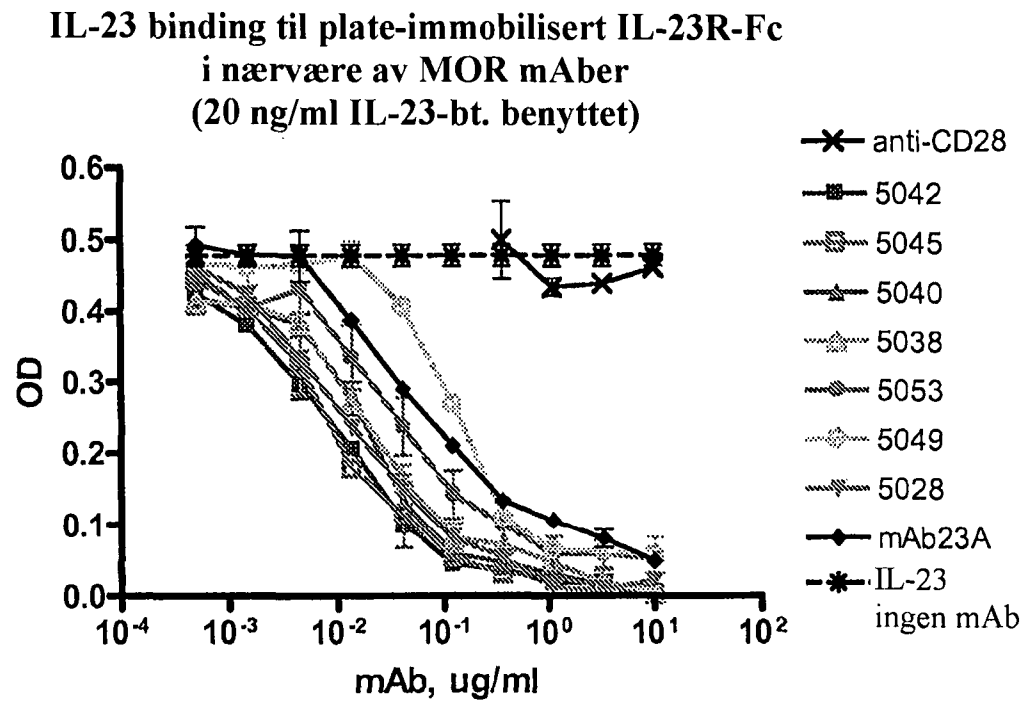


Anti-IL-23 mAb konkurranse essay
MOR04217 immobilisert på en plate ved 5 ug/ml,
bt.IL-23 benyttet ved 20 ng/ml

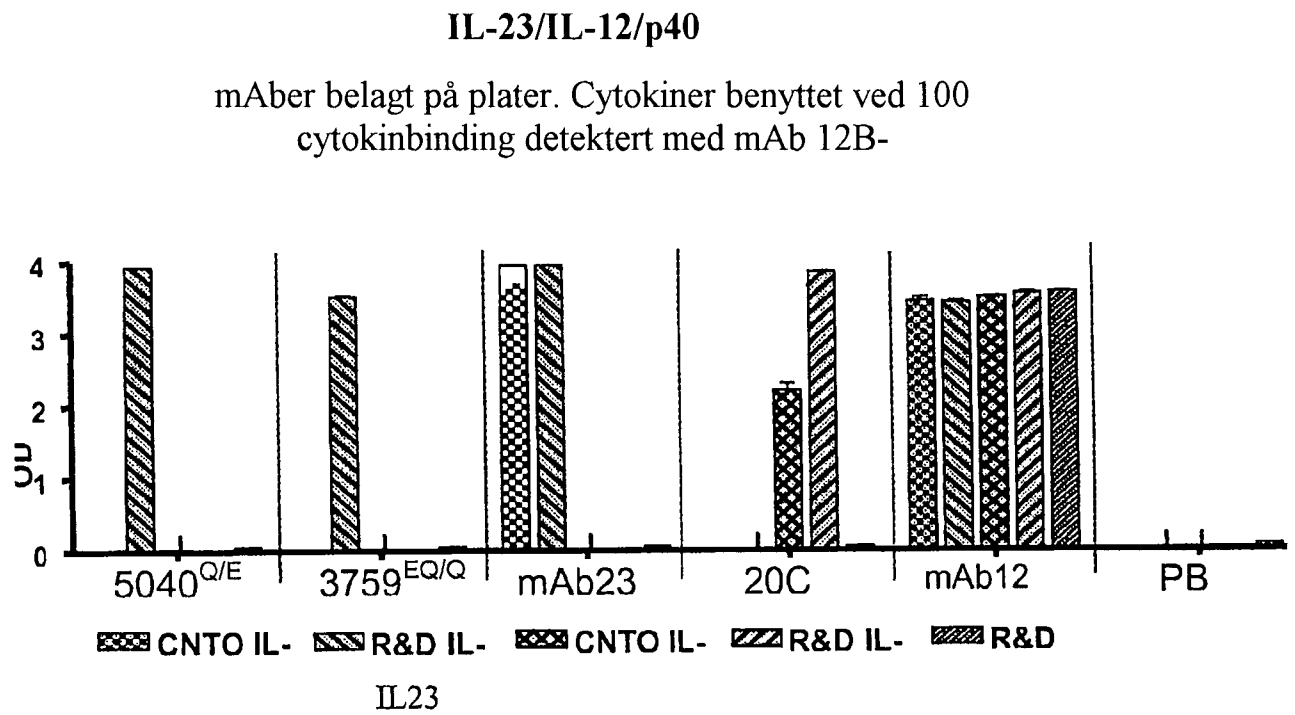


Figur 7C

Figur 9

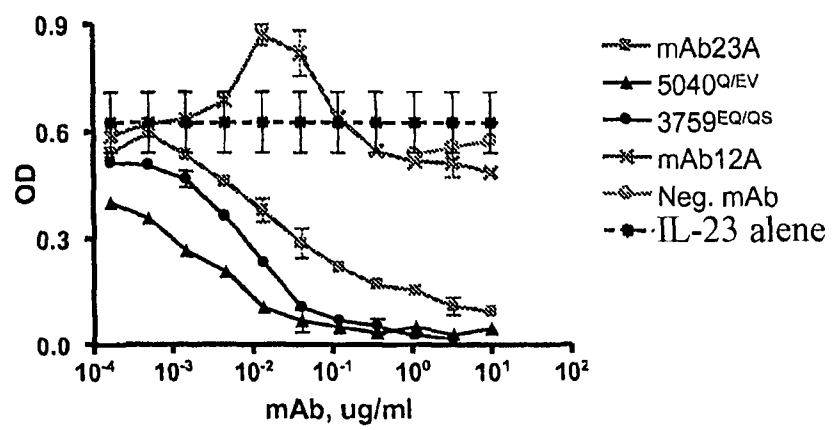


Figur 10



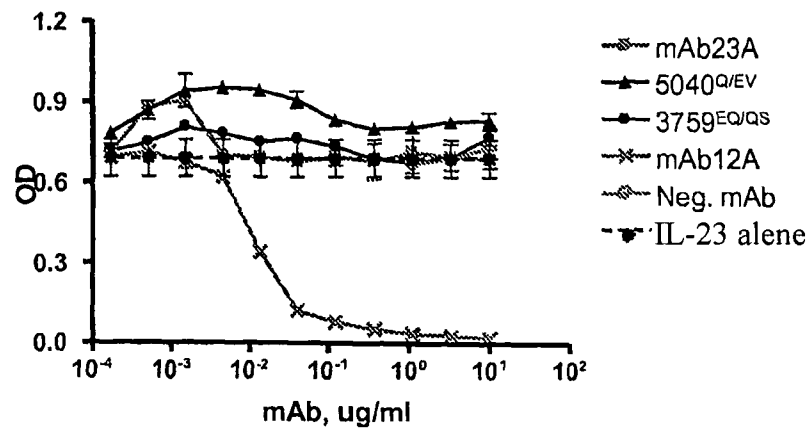
Figur 11A

**IL-23 binding til plate- immobilisert IL-23R-Fc
i nærvære av anti-IL-23p19 mAb**
(20 ng/ml IL-23-bt. benyttet)



Figur 11B

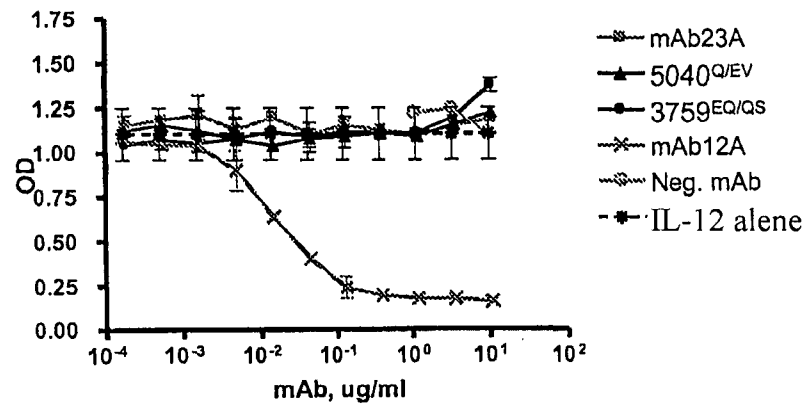
**IL-23 binding til plate- immobilisert IL-12R β 1-Fc
i nærvære av anti-IL-23p19 mAb**
(20 ng/ml IL-23-bt. benyttet)



Figur 11C

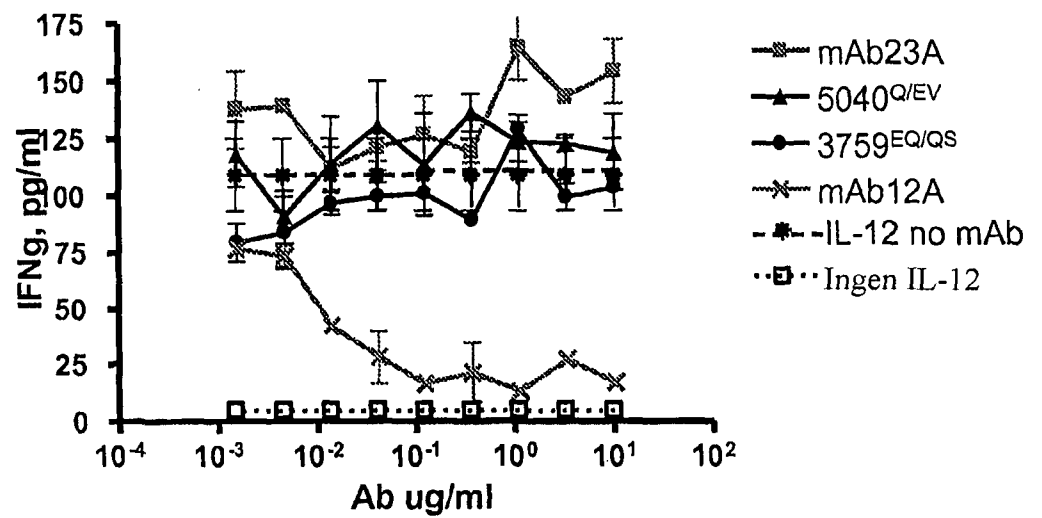
**IL-23 binding til plate- immobilisert IL-12R β 1-Fc
i nærvære av anti-IL-23p19 mAb**

(10 ng/ml IL-12 benyttet, binding detektert w/anti-IL-12/23p40 (C330)-bt.)



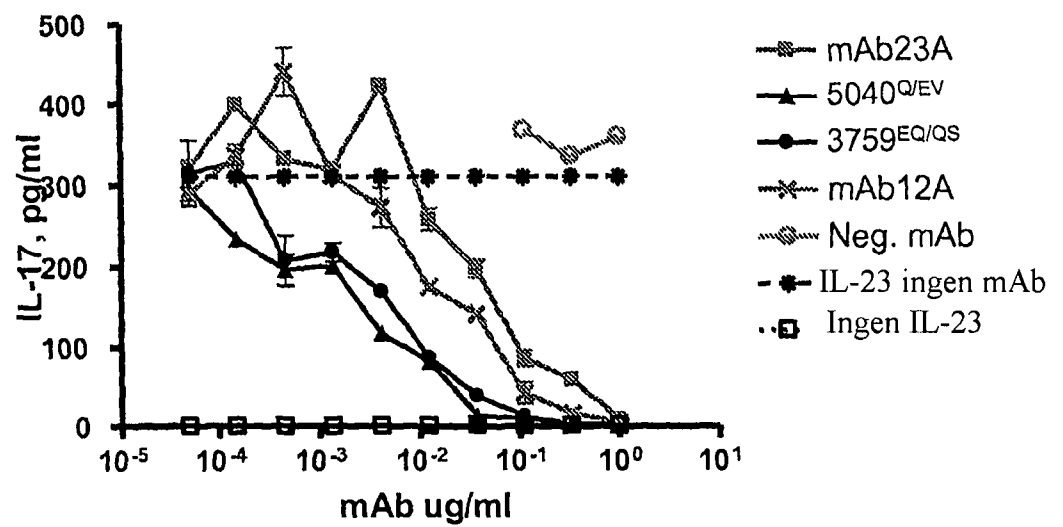
Figur 12

**Nativ human IL-12 industert IFNg produksjon
fra NK92MI celler i nærvære anti-IL-23p mAb'er**



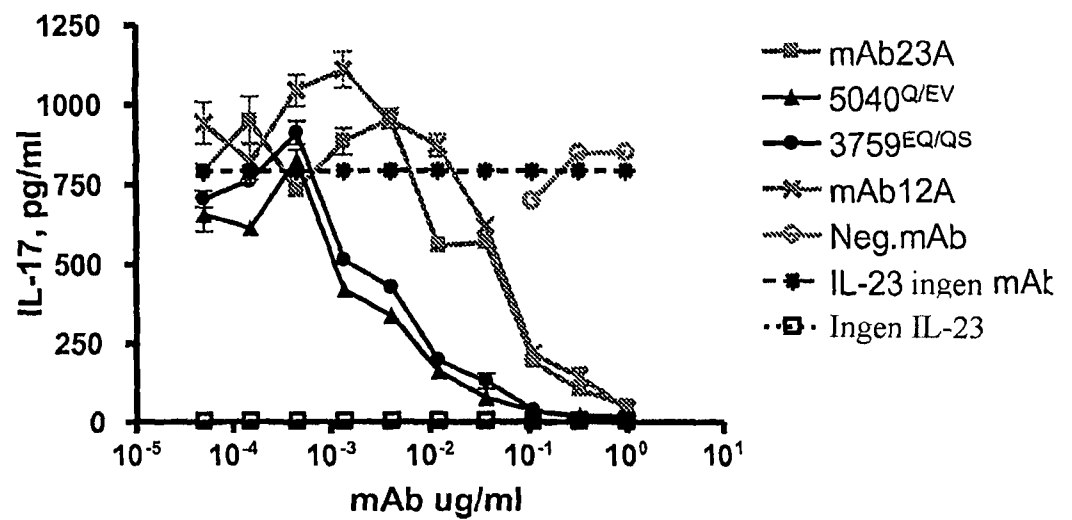
Figur 13

**rhIL-23 industert IL-17 produksjon fra murinesplenocyter
i nærvære av anti-IL-23p19 mAb**



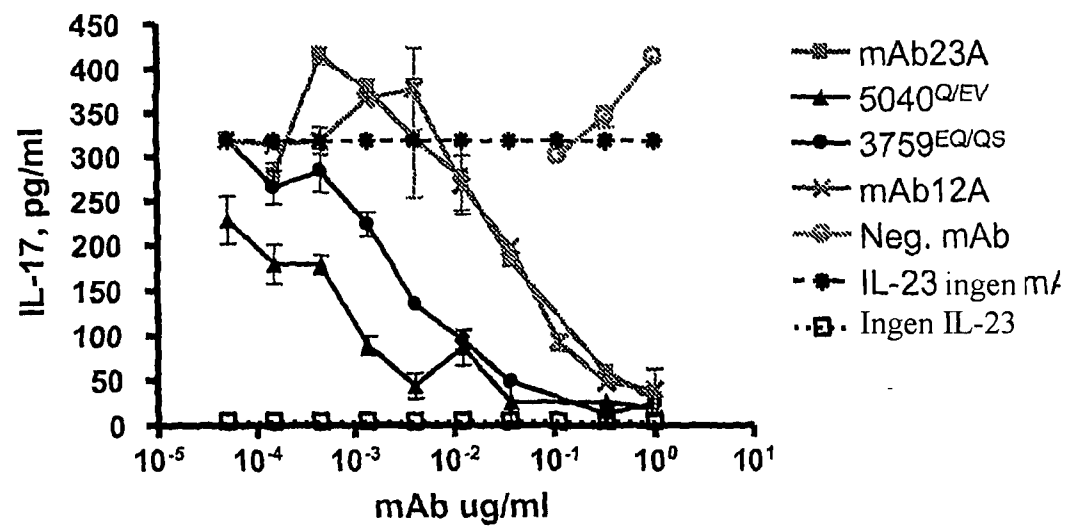
Figur 14

**Nativ human IL-23 indusert IL-17 produksjon
fra murinesplenocyter i nærvære av
anti-IL-23p19 mAb'er**



Figur 15

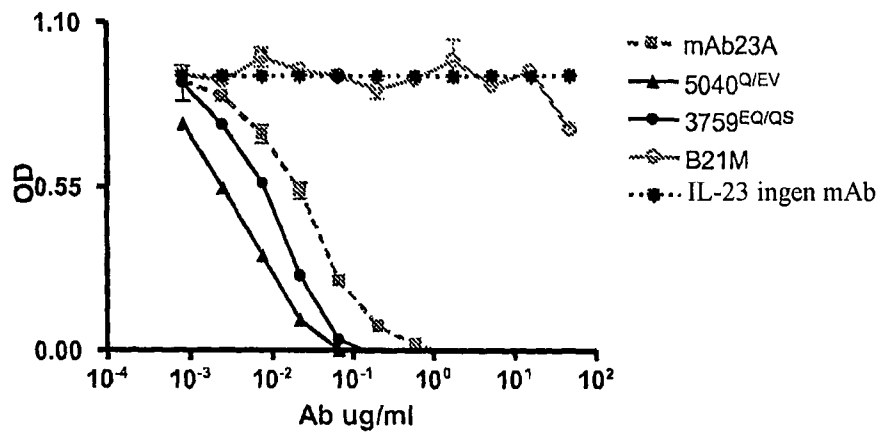
Nativ cyno IL-23 indusert IL-17 produksjon
fra murinesplenocyter i nærvære av
anti-IL-23p19 mAb



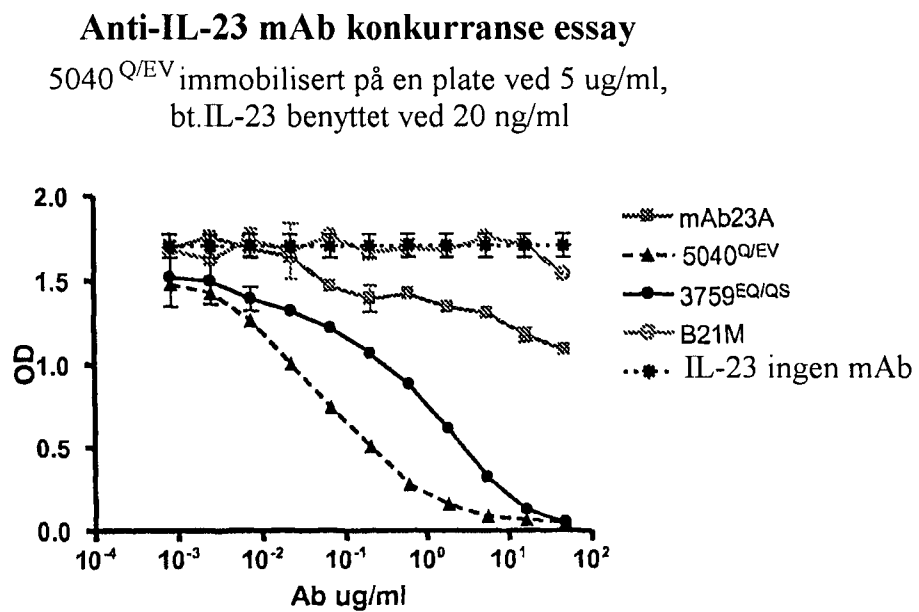
Figur 16A

Anti-IL-23 mAb konkurranse essay

mAb23A immobilisert på en plate ved 5 ug/ml,
bt.IL-23 benyttet ved 20 ng/ml



Figur 16B



Figur 16 C

Anti-IL-23 mAb konkurranse essay

3759^{Q/EV} immobilisert på en plate ved 5 ug/ml,
bt.IL-23 benyttet ved 20 ng/ml

