

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 652 637**

51 Int. Cl.:

A61K 39/395 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.01.2011 PCT/US2011/020985**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.07.2011 WO11088120**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.01.2011 E 11705713 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.10.2017 EP 2523688**

54 Título: **Formulación de anticuerpos y regímenes terapéuticos**

30 Prioridad:

15.01.2010 US 295387 P
10.12.2010 US 422059 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.02.2018

73 Titular/es:

KIRIN-AMGEN, INC. (100.0%)
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, CA 91320-1799 , US

72 Inventor/es:

LIU, DINGJIANG;
HUANG, HOLLY ZHUOHONG;
MARTIN, DAVID ANDREW;
RUSSELL, CHRISTOPHER BOYD;
SALINGER, DAVID H.;
BAUMGARTNER, SCOTT WALTER y
ENDRES, CHRISTOPHER J.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 652 637 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

Formulación de anticuerpos y regímenes terapéuticos

Descripción

5 Fondo

[0001] La interleucina-17 (IL-17A) es una citoquina inflamatoria identificada inicialmente como un transcrito expresado selectivamente por células T activadas. IL-17A y IL-17F se unen y activan IL-17RA. IL-17RA ha demostrado ser importante en la regulación de las respuestas inmunitarias. La activación del IL-17RA conduce a la producción de citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento y otras proteínas que contribuyen a los síntomas y/o patologías de numerosas enfermedades. IL-17A es una citoquina inflamatoria que induce la producción de citoquinas y otros mediadores que conducen a enfermedades y efectos fisiológicos como inflamación, degradación del cartílago y resorción ósea. IL-17A puede desempeñar un papel en una serie de afecciones inflamatorias que incluyen artritis (artritis reumatoide), psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple y asma. (Li y col., 2004, Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci. 24: 294 - 296; Fujino et al., 2003, Gut. 52: 65 - 70; Kauffman et al., 2004, J. Invest. Dermatol., 123: 1037 - 1044; Mannon et al., 2004, N. Engl. J. Med. 351: 2069 - 2079; Matusevicius y otros, 1999, Mult Scler 5, 101 - 104; Linden et al., Eur. Respir J. 2000 Mayo; 15 (5): 973 - 7; Molet y col., 2001, J. Allergy Clin. Immunol. 108: 430 - 438). Estudios recientes han sugerido que IL-17F juega un papel en la inducción de respuestas inflamatorias (Oda et al., 2006, American J. Resp. Crit. Care Medicine, 15 de enero de 2006; Numasaki et al., 2004, Immunol Lett 95: 97-104).

[0002] IL-17 del receptor de A (IL-17RA) se ha demostrado que se unen y se activan por IL-17A e IL-17F. Se han identificado cinco ligandos adicionales tipo IL-1 (IL-17B-IL-17F) y cuatro receptores tipo IL-17RA adicionales (IL-17RB-IL-17RE) (Kolls y Linden, 2004, Immunity 21: 467- 476; Gaffen, 2009, Nat Rev Immunol 8: 556 - 568). Se ha demostrado que el receptor C de IL-17 (IL-17RC) se une y se activa con IL-17A e IL-17F. IL-17RA e IL-17RC forman un complejo de receptor heteromérico funcional (Toy et al., 2006, J. Immunol. 177: 36-39; McAllister et al., 2005, J. Immunol., 175: 404-412). Además, también se ha demostrado que el receptor IL-1B (IL-17RB) requiere IL-17RA para la actividad mediada por IL-25 (Rickel, et al., 2008, J. Immunol. 181: 4299-4310), e IL-17RD interactúa con IL-17RA para mediar la señalización de IL-17 (Rong, et al., 2009, Cell Research 19: 208-215).

[0003] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00975637> describe un estudio para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de AMG 827 en sujetos con psoriasis. El documento WO 2008/054603 describe proteínas de unión al antígeno del receptor de IL-17. Daugherty et al. (2006) Advanced Drug Delivery Reviews 58 (5-6): 686-706 describe problemas de formulación y administración para agentes terapéuticos de anticuerpos monoclonales. El documento WO 2008/079290 describe formulaciones tamponadas estables que contienen polipéptidos. Kamerzell et al. (2009) The Journal of Physical Chemistry 113 (17): 6109-6118 informa que el aumento de la concentración de IgG modula la heterogeneidad conformacional y la red de enlaces que influyen en las propiedades de la solución.

40 Descripción de los dibujos

[0004]

45 Figura 1: Un gráfico que representa la relación entre la viscosidad y la velocidad de corte para varias formulaciones de AM-14. Se evaluaron diversos excipientes en un tampón de glutamato 10 mM, pH 4,5 con AM-14 mantenido constante a aproximadamente 180 mg/ml.

50 Figura 2: Un gráfico que ilustra la relación entre la viscosidad y la velocidad de corte para diversas formulaciones de AM-14. Se evaluaron diversos excipientes en un tampón de glutamato 10 mM, pH 5,5 con AM-14 mantenido constante a aproximadamente 180 mg/ml.

Figura 3: Un gráfico que representa la viscosidad de AM-14 a diferentes concentraciones de proteína.

55 Figura 4: Un gráfico que muestra la relación entre la viscosidad de una formulación de AM-14 a 200 mg/ml como una función de pH variable.

Figura 5: Un gráfico que muestra el porcentaje medio de ocupación de los receptores IL-17 en función del tiempo en voluntarios sanos que reciben una dosis de AM-14 entre 21 y 700 mg.

60 Figura 6: Un gráfico que muestra el porcentaje medio de ocupación de receptores de IL-17 en función del tiempo en pacientes con psoriasis que reciben dosis de AM-14 de 140, 210 y 700 mg.

Figura 7: Un gráfico que muestra el porcentaje medio de ocupación del receptor de IL-17 como una función del tiempo en la artritis reumatoide que recibe dosis de AM-14 entre 50 y 210 mg.

65 Figura 8: Un gráfico que muestra la relación monótonamente creciente entre el desplazamiento pEC50 medido por el ensayo de estimulación de sangre completa y la concentración de AM-14 circulante medida por el ensayo

farmacocinético. La concentración de AM-14 está en el eje x y el desplazamiento de pEC50 está en el eje y.

Figura 9: Una representación gráfica de los perfiles farmacocinéticos de AM-14 promediados en base al modelo del estudio de dosis única

5
Figura 10: Un esquema del modelo PK-PD utilizado en algunas formas de análisis. La jeringa indica los sitios de dosificación: un bolo para el depósito (SC); una infusión al compartimiento central (IV); o inicio de un efecto placebo. La inflamación (medida por la puntuación PASI) está representada por un compartimento inflamatorio con tasas endógenas de síntesis (ksyn) y degradación (kdeg). Las concentraciones de fármaco en el compartimento de efecto actúan para disminuir el ksyn y, por lo tanto, disminuyen la inflamación. El efecto placebo se modela como un compartimento hipotético con su propia cinética. El efecto placebo actúa para aumentar kdeg y de ese modo disminuir la inflamación.

10
Figura 11: Una representación del PASI promedio predicho por el modelo (como porcentaje del valor inicial) comparado con la media (DE) de los datos PASI observados (como porcentaje del valor basal por cohorte) a lo largo del tiempo después de la administración de dosis única de AM-14 o placebo.

15
Figura 12: una representación gráfica del curso del tiempo de respuesta PASI pronosticado para escenarios de dosis múltiples (incluido el placebo).

20
Figura 13: una representación gráfica de la predicción de la mejora del PASI de la semana 12 media (curva dosis-respuesta) para AM-14, con un intervalo de confianza del 90% sombreado; para varios niveles de dosis cada SC administrado en la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8 y 10.

25
Figura 14: Gráfico que representa los cambios en el grosor epidérmico en el tiempo extra en sujetos que reciben AM-14 (objeto lleno) en comparación con placebo (vacío círculos). La administración de AM-14 condujo a reducciones significativas en el espesor epidérmico en sujetos con psoriasis en comparación con el placebo.

30
Figura 15: Un gráfico que representa los cambios en Keratina-16 (KRT16) a lo largo del tiempo en sujetos que reciben AM-14 (objeto lleno) en comparación con el placebo (círculos vacíos). La administración de AM-14 condujo a reducciones significativas en el ARNm de KRT16 en sujetos con psoriasis en comparación con el placebo.

35
Figura 16: Un gráfico que representa los cambios en los recuentos de Ki67 a lo largo del tiempo en sujetos que reciben AM-14 (objeto lleno) en comparación con el placebo (círculos vacíos). AM-14 condujo a reducciones significativas en los recuentos de Ki67 en sujetos con psoriasis en comparación con el placebo.

Descripción detallada

40
[0005] Se entiende que cualquiera y todos los diversos atributos de las realizaciones proporcionadas en este documento que se describen en los párrafos separados y después se combinan en una forma de realización específica o la selección de un modo de realización específico de una lista de formas de realización no constituye añadido o nueva materia. Los solicitantes afirman afirmativamente que todas estas combinaciones están específicamente previstas y están específicamente abarcadas por esta descripción.

45
[0006] La invención proporciona una formulación farmacéutica, que comprende una solución acuosa de un tampón de ácido glutámico y un anticuerpo que comprende una secuencia de cadena pesada del dominio variable que comprende la SEQ ID NO: 3 y una secuencia de cadena ligera del dominio variable que comprende la SEQ ID NO: 4, en donde dicho anticuerpo se une específicamente al receptor A de IL-17 humana, y en el que:

- 50
a) dicha formulación comprende una concentración de ácido glutámico de 5-30 mM \pm 0,2 mM;
- b) dicha formulación comprende un pH de 4,5-5,2 \pm 0,2;
- 55
c) dicha formulación comprende además 2-4% de prolina (p/v) y 0,005-0,02% (p/v) de polisorbato 20;
- d) dicho anticuerpo está en una concentración de 100 a 150 mg/ml.

60
[0007] La invención proporciona además un envase farmacéutico, que comprende un vaso y la formulación de la invención farmacéutica, en la que el vaso es un vial, botella, jeringa precargada o una jeringa autoinyectora precargada.

[0008] La invención proporciona además un kit, que comprende uno o más vasos farmacéuticos de acuerdo con la invención y las instrucciones relativas a la utilización de los mismos.

65
[0009] La invención proporciona además una formulación farmacéutica de acuerdo con la invención para uso en un

método de tratamiento de la psoriasis en un paciente humano, en el que el anticuerpo está en una dosis de 70, 140, 210 o 280 mg.

[0010] La invención proporciona además una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo a aproximadamente 100-150 mg/ml, formulado con:

- i) una concentración de ácido glutámico de 10 mM;
- ii) un pH de $4,8 \pm 0,2$;
- iii) 3% de prolina (p/v) y 0,01% (p/v) de polisorbato 20;

en donde el anticuerpo se selecciona del grupo que consiste en:

a) un anticuerpo que comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 3 y una secuencia de dominio variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 4, donde dicho anticuerpo se une específicamente al receptor A de IL-17 humana; y

b) un anticuerpo que comprende una secuencia de cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 1 y una secuencia de cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 2, o alternativamente, una secuencia de cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 12 y la secuencia de cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 2, para uso en un método de tratamiento de la artritis psoriásica en un paciente humano, en el que el anticuerpo está en una dosis de 70, 140, 210 o 280 mg.

[0011] La invención proporciona además una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo a aproximadamente 100-150 mg/ml, formulado con:

- i) una concentración de ácido glutámico de 10 mM;
- ii) un pH de $4,8 \pm 0,2$;
- iii) 3% de prolina (p/v) y 0,01% (p/v) de polisorbato 20;

en donde el anticuerpo se selecciona de un grupo que consiste en:

a) un anticuerpo que comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 3 y una secuencia de dominio variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 4, donde dicho anticuerpo se une específicamente al receptor A de IL-17 humana; y

b) un anticuerpo que comprende una secuencia de cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 1 y una secuencia de cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 2, o alternativamente, una secuencia de cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 12 y la secuencia de cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 2, uso en un método de tratamiento del asma en un paciente humano, en el que el anticuerpo está en una dosis de 70, 140, 210 o 280 mg.

[0012] La invención proporciona además una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo a aproximadamente 100-150 mg/ml, formulado con:

- i) una concentración de ácido glutámico de 10 mM;
- ii) un pH de $4,8 \pm 0,2$;
- iii) 3% de prolina (p/v) y 0,01% (p/v) de polisorbato 20;

en donde el anticuerpo se selecciona de un grupo que consiste en:

a) un anticuerpo que comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 3 y una secuencia de dominio variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 4, donde dicho anticuerpo se une específicamente al receptor A de IL-17 humana; y

b) un anticuerpo que comprende una secuencia de cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 1 y una secuencia de cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 2, o alternativamente, una secuencia de cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 12 y la secuencia de cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 2, uso en un método para tratar la espondilitis anquilosante en un paciente humano, en el que el anticuerpo está en una dosis de 70, 140, 210 o 280 mg.

[0013] La invención proporciona además una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo a aproximadamente 100-150 mg/ml, formulado con:

- i) una concentración de ácido glutámico de 10 mM;
- ii) un pH de $4,8 \pm 0,2$;

iii) 3% de prolina (p/v) y 0,01% (p/v) de polisorbato 20;

en donde el anticuerpo se selecciona de un grupo que consiste en:

5 a) un anticuerpo que comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 3 y una secuencia de dominio variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 4, donde dicho anticuerpo se une específicamente al receptor A de IL-17 humana; y

10 b) un anticuerpo que comprende una secuencia de cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 1 y una secuencia de cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 2, o alternativamente, una secuencia de cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 12 y la secuencia de cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 2, uso en un método para tratar la esclerosis múltiple en un paciente humano, en el que el anticuerpo está en una dosis de 70, 140, 210 o 280 mg.

15 Receptor "A" de IL-17

[0014] "Receptor A IL-17" o "IL-17RA" (intercambiamente usado en este documento, así como receptor IL-17 y IL-17R todos se refieren al mismo receptor) es el receptor de superficie celular conocido en la técnica (véase por ejemplo Yao, et al., 1997, Cytokine Vol. 9, N° 11: 794-800). La clonación, caracterización de IL-17RA se describe, por ejemplo, en la patente de EE.UU. N° 6,072,033. IL-17RA se une, como mínimo, a IL-17A y/o IL-17F y se activa mediante IL-17A y/o IL-17F u otros ligandos de IL-17, así como formas heteroméricas de uno o más ligandos IL-17, tales como, pero sin limitación, heterómeros de IL-17A/IL-17F.

Formulaciones biofarmacéuticas de anticuerpos IL-17RA

25 **[0015]** Los aspectos de la presente invención están dirigidos a formulaciones biofarmacéuticas (también denominadas en la presente memoria simplemente como "formulación") que incorporan el anticuerpo AM-14, como se define de diversas formas en la presente memoria. AM-14 se describe en detalle en los documentos WO 2008/054603, US 2009/0074758, USPN 7.786.234, USPN 7.833.527 y USPN 7.767.206. AM-14 se une específicamente a IL-17RA humana e inhibe la actividad biológica de los heterodímeros IL-17A, IL-17F e IL-17A/IL-17F, y/o la activación de IL-17RA así como un complejo heteromérico de IL-17RA e IL-17RC (receptor IL-17 "C"). AM-14 también tiene la propiedad única de inhibir la activación de IL-17RB (receptor de IL-17 "B") a través de su ligando IL-25, aunque no está sujeto a esta teoría, presumiblemente al afectar al complejo receptor heteromérico que comprende IL-17RA y IL-17RB.

35 **[0016]** El complejo de IL-17RA-RB y el uso de AM-14 en la inhibición de la actividad biológica de IL-25 se describen en el documento WO 2009/136976.

40 **[0017]** AM-14 comprende una secuencia de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO: 1 (o, alternativamente, la secuencia de cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 12 que tiene COOH-terminal Lys retirado de SEQ ID NO: 1) y una secuencia de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 2, o un fragmento de unión a IL-17RA humano de la misma. AM-14 comprende una secuencia de la región variable de la cadena pesada que comprende la SEQ ID NO: 3 y una secuencia de la región variable de la cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 4, o un fragmento de unión a IL-17RA humana del mismo, donde dicho anticuerpo AM-14 se une a IL-17RA humano. AM-14 comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 5, una CDR2 de cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 6 (o alternativamente CDR2 de cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 7), CDR3 de cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 8, una CDR1 de cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 9, una CDR2 de cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 10, y una CDR3 de cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 1, o un fragmento de unión IL-17RA humana de la misma, en la que dicho AM-14 anticuerpo se une a IL-17RA humana.

50 **[0018]** Tal como se utiliza aquí, el término "biofarmacéutico" pretende significar una macromolécula tal como un polipéptido, ácido nucleico, hidratos de carbono o lípidos, o bloque de construcción de la misma, que está diseñada para uso como un producto farmacéutico, que en este ejemplo es el anticuerpo AM-14. Una "formulación biofarmacéutica" se refiere a un medio farmacéuticamente aceptable que es compatible con un producto biofarmacéutico y es seguro y no tóxico cuando se administra a humanos.

55 **[0019]** El término "un" o "una", se refiere a uno o más, por ejemplo, "una molécula de inmunoglobulina", se entiende para representar una o más moléculas de inmunoglobulina. Como tal, los términos "un" (o "una"), "uno o más" y "al menos uno" se pueden usar indistintamente en este documento.

60 **[0020]** Se entiende que cuando se describe un intervalo de valores, la característica que se ha descrito puede ser un valor individual se encuentra dentro de la gama. Por ejemplo, "un pH de aproximadamente pH 4 a aproximadamente pH 6" puede ser, pero no está limitado a, pH 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, etc. y cualquier valor entre dichos valores. Además, "un pH de aproximadamente pH 4 a aproximadamente pH 6" no debe interpretarse en el sentido de que el pH de una formulación en cuestión varía 2 unidades de pH en el intervalo de pH 4 a pH 6 durante el almacenamiento, sino más bien un valor puede ser

recogido en ese rango por el pH de la solución, y el pH permanece amortiguado a aproximadamente ese pH.

[0021] Se proporciona una formulación que comprende una solución de tampón y AM-14. La solución de tampón puede comprender un ácido glutámico o un tampón de ácido acético. La solución de tampón comprende un tampón de ácido glutámico. La especificación también proporciona un método para preparar la formulación, métodos para tratar una afección usando el AM-14 formulado, y un kit que contiene componentes de la formulación.

[0022] Un avance muy significativo se ha hecho en la formulación de AM-14 (es decir, formulaciones biofarmacéuticas de AM-14) se han logrado en que altas concentraciones de AM-14 en solución. Por lo tanto, las realizaciones incluyen formulaciones AM-14 altamente concentradas. Las formulaciones de AM-14 de alta concentración son deseables ya que esto permite una administración de menor volumen y/o menos administraciones y, en consecuencia, menor incomodidad para el paciente.

[0023] Un avance muy significativo adicional es que formulaciones AM-14 tienen comparativamente baja viscosidad a altas concentraciones de proteína. Las formulaciones AM-14 que tienen una viscosidad más baja son altamente deseables, ya que esto facilita la fabricación (tal como, pero sin limitarse a, procesamiento, filtración y llenado), las configuraciones estándar de jeringa y aguja de uso (según corresponda para la vía de administración). Adaptabilidad a los dispositivos autoinyectores y de microinfusión conocidos en la técnica, facilidad de administración y reducción de las fuerzas de cizallamiento a AM-14 tras la administración. Un beneficio adicional de formulaciones AM-14 de menor viscosidad es menos incomodidad para el paciente después de la administración.

[0024] Un avance adicional muy significativo sobre la técnica es que formulaciones AM-14 descritas en el presente documento que tiene una alta concentración de AM-14 (es decir, >100 mg/ml) son sorprendentemente estables, como se describe en los estudios de estabilidad en el Ejemplo 1.

[0025] Además, se ha encontrado sorprendentemente que las formulaciones a base de glutamato en glutamato 10 mM no inducen escozor/dolor inaceptable tras la inyección subcutánea, tal como se describe en el Ejemplo 5.

[0026] Las realizaciones de las formulaciones de AM-14 incluyen una formulación biofarmacéutica de AM-14 que tiene un intervalo de concentración de AM-14 en solución de 100 a 150 mg/ml, de 100 a 140 mg/ml, de 100 a 130 mg/ml, 100 a 120 mg/ml, 100 a 110 mg/ml, 110 a 150 mg/ml, 110 a 140 mg/ml, 110 a 130 mg/ml, 110 a 120 mg/ml, 120 a 150 mg/ml, 120 a 140 mg/ml, 120 a 130 mg/ml, 130 a 150 mg/ml, 130 a 140 mg/ml, 140 a 150 mg/ml.

[0027] Las realizaciones de las formulaciones AM-14 incluyen una formulación biofarmacéutica de AM-14 que tiene una concentración de 100-150 mg/ml \pm 0,01-5%. Las realizaciones de las formulaciones de AM-14 incluyen una formulación biofarmacéutica de AM-14 que tiene una concentración de 140 mg/ml de \pm 0,01 a 5%.

[0028] Las realizaciones de las formulaciones de AM-14 comprenden un tampón de ácido glutámico en el que la concentración de tampón de ácido glutámico es de aproximadamente 5 a 30 \pm 0,2 mM, incluidos 5 \pm 0,2, 6 \pm 0,2, 7 \pm 0,2, 8 \pm 0,2, 9 \pm 0,2, 10 \pm 0,2, 11 \pm 0,2, 12 \pm 0,2, 13 \pm 0,2, 14 \pm 0,2, 15 \pm 0,2, 16 \pm 0,2, 17 \pm 0,2, 18 \pm 0,2, 19 \pm 0,2, 20 \pm 0,2, 21 \pm 0,2, 22 \pm 0,2, 23 \pm 0,2, 24 \pm 0,2, 25 \pm 0,2, 26 \pm 0,2, 27 \pm 0,2, 28 \pm 0,2, 29 \pm 0,2 o 30 \pm 0,2 mM. Las realizaciones de las formulaciones de AM-14 comprenden un tampón de ácido glutámico en el que la concentración de tampón de ácido glutámico es 10 \pm 0,2 mM.

[0029] Tal como se utiliza aquí, el término "tampón de ácido acético" pretende significar un tampón que comprende ácido acético. El tampón puede estar hecho de una sal de acetato, por ejemplo, acetato de sodio. Se pueden usar otras sales, por ejemplo, sales de acetato de potasio, amonio, calcio o magnesio. El "tampón de ácido acético" y el "tampón de acetato" se usan indistintamente.

[0030] Tal como se utiliza aquí, el término "tampón de ácido glutámico" pretende significar un tampón que comprende ácido glutámico. El tampón puede estar hecho de una sal de glutamato, por ejemplo, glutamato de sodio. Se pueden usar otras sales, por ejemplo, sales de potasio, amonio, calcio o magnesio de glutamato. El "tampón de ácido glutámico" y el "tampón de glutamato" se usan indistintamente. En otras realizaciones, los tampones de ácido glutámico y/o de ácido acético se pueden usar en combinación con prolina como excipiente (que incluye L-prolina).

[0031] Las realizaciones de las formulaciones AM-14 comprenden un tampón de ácido acético o ácido glutámico que tiene un pH de 4,5 a 5,2 \pm 0,2, o un intervalo de 4,8 a 5,2 \pm 0,2, incluido un pH de 4,6 \pm 0,2, 4,7 \pm 0,2, 4,8 \pm 0,2, 4,9 \pm 0,2, 5,0 \pm 0,2, 5,1 \pm 0,2 y 5,2 \pm 0,2.

[0032] Las realizaciones de las formulaciones de AM-14 comprenden un tampón de ácido glutámico que tiene un pH de 4,8 \pm 0,2.

[0033] Como se usa en este documento, el término "excipiente" pretende significar una sustancia terapéuticamente inactiva. Los excipientes pueden estar incluidos en una formulación biofarmacéutica para una amplia variedad de propósitos que incluyen, por ejemplo, como diluyente, vehículo, tampón, estabilizador, agente de tonicidad, agente de carga, surfactante, crioprotector, lioprotector, antioxidante, fuente de iones metálicos, agente quelante y/o conservante. Los excipientes óptimos también se eligen para mejorar o proporcionar estabilización con referencia al

modo de administración para una formulación biofarmacéutica acuosa de la invención. Por ejemplo, las vías parenterales de administración intravenosa (IV), subcutánea (SC) o intramuscular (IM) pueden ser más seguras y eficaces cuando todos los componentes de la formulación mantienen la estabilidad física y química durante la fabricación, el almacenamiento y la administración. Los excipientes ejemplificados en este documento para uso en una formulación biofarmacéutica exhiben estas y otras características. Los excipientes son bien conocidos en la técnica y se pueden encontrar descritos en, por ejemplo, Wang W., *Int. J. Pharm.* 185: 129 - 88 (1999) y Wang W., *Int. J. Pharm.* 203: 1-60 (2000).

[0034] Los excipientes incluyen, por ejemplo, polioles tales como sorbitol o manitol; azúcares tales como sacarosa, lactosa o dextrosa; polímeros tales como polietilenglicol; sales tales como NaCl, KCl o fosfato de calcio, aminoácidos tales como glicina, metionina o ácido glutámico, tensioactivos, iones metálicos, sales tampón tales como propionato, acetato o succinato, conservantes y polipéptidos tales como albúmina de suero humano, así como solución salina y agua. Otros excipientes útiles en una formulación biofarmacéutica líquida o liofilizada de la invención incluyen, por ejemplo, fucosa, celobiosa, maltotriosa, melibiosa, octulosa, ribosa, xilitol, arginina, histidina, glicina, alanina, metionina, ácido glutámico, lisina, imidazol, glicilglicina, manosilglicerato, Triton X-100, Pluoronic F-127, celulosa, ciclodextrina, dextrano (10, 40 y/o 70 kD), polidextrosa, maltodextrina, ficoll, gelatina, hidroxipropilmeto, fosfato de sodio, fosfato de potasio, ZnCl₂, zinc, óxido de zinc, citrato de sodio, citrato trisódico, trometamina, cobre, fibronectina, heparina, albúmina sérica humana, protamina, glicerina, glicerol, EDTA, metacresol, alcohol bencílico y fenol. Los alcoholes de azúcar, también conocidos como polioles, alcoholes polihídricos o polialcoholes, son formas hidrogenadas de carbohidrato que tienen un grupo carbonilo reducido a un grupo hidroxilo primario o secundario. Los polioles se pueden usar como excipientes estabilizantes y/o agentes de isotonicidad tanto en formulaciones líquidas como liofilizadas. Los polioles pueden proteger a los productos biofarmacéuticos de las vías de degradación física y química. Los codisolventes excluidos de manera preferente aumentan la tensión superficial efectiva del disolvente en la interfaz de la proteína por lo que las conformaciones estructurales más energéticamente favorables son aquellas con las áreas superficiales más pequeñas. Los ejemplos específicos de alcoholes de azúcar incluyen sorbitol, glicerol, manitol, xilitol, maltitol, lactitol, eritritol y treitol. Los azúcares reductores incluyen, por ejemplo, azúcares con una cetona o un grupo aldehído y contienen un grupo hemiacetal reactivo, que permite que el azúcar actúe como un agente reductor. Los ejemplos específicos de azúcares reductores incluyen fructosa, glucosa, gliceraldehído, lactosa, arabinosa, manosa, xilosa, ribosa, ramnosa, galactosa y maltosa. Los azúcares no reductores contienen un carbono anomérico que es un acetal y no es sustancialmente reactivo con aminoácidos o polipéptidos para iniciar una reacción de Maillard. Los ejemplos específicos de azúcares no reductores incluyen sacarosa, trehalosa, sorbosa, sucralosa, melecitosa y rafinosa. Los ácidos de azúcar incluyen, por ejemplo, ácidos sacáricos, gluconato y otros polihidroxi azúcares y sales de los mismos.

[0035] Las realizaciones de las formulaciones AM-14 incluyen prolina como excipiente, que se incluye en un intervalo de concentración de 2 a 4%, que incluye una concentración de $2 \pm 0,2$, $3 \pm 0,2$, $4 \pm 0,2\%$ (p/v).

[0036] Tal como se utiliza aquí, el término "tensioactivo" pretende significar una sustancia que funciona para reducir la tensión superficial de un líquido en el que se disuelve. Los tensioactivos se pueden incluir en una formulación biofarmacéutica para una variedad de propósitos que incluyen, por ejemplo, prevenir o controlar la agregación, formación de partículas y/o adsorción de superficie en formulaciones líquidas o prevenir o controlar estos fenómenos durante el proceso de liofilización y/o reconstitución en formulaciones liofilizadas. Los tensioactivos incluyen, por ejemplo, compuestos orgánicos anfipáticos que exhiben solubilidad parcial tanto en disolventes orgánicos como en soluciones acuosas. Las características generales de los surfactantes incluyen su capacidad para reducir la tensión superficial del agua, reducir la tensión interfacial entre el aceite y el agua y también formar micelas. Los tensioactivos de la invención incluyen tensioactivos no iónicos e iónicos. Los tensioactivos son bien conocidos en la técnica y se pueden encontrar descritos, por ejemplo, en Randolph TW y Jones LS, interacciones surfactante-proteína. *Pharm Biotechnol.* 13: 159 - 75 (2002). Los tensioactivos no iónicos incluyen, por ejemplo, alquilo poli(óxido de etileno), alquilpoliglucósidos tales como octilo glucósido y decilmaltosido, alcoholes grasos tales como alcohol cetílico y alcohol oleílico, cocamida MEA, cocamida DEA y cocoamida TEA. Los ejemplos específicos de tensioactivos no iónicos incluyen los polisorbatos que incluyen, por ejemplo, polisorbato 20, polisorbato 28, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 65, polisorbato 80, polisorbato 81, polisorbato 85 y similares; los poloxámeros incluyen, por ejemplo, poloxámero 188, también conocido como poloxalcol o poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno), poloxámero 407 o polietileno-polipropilenglicol y similares, y polietilenglicol (PEG). Polisorbato 20 es sinónimo de TWEEN 20 <®>, monolaurato de sorbitán y monolaurato de polioxietilensorbitán. Los tensioactivos iónicos incluyen, por ejemplo, tensioactivos aniónicos, catiónicos y zwitteriónicos. Los tensioactivos aniónicos incluyen, por ejemplo, tensioactivos basados en sulfonato o basados en carboxilato tales como jabones, sales de ácidos grasos, dodecilsulfato de sodio (SDS), laurilsulfato de amonio y otras sales de alquilsulfato. Los tensioactivos catiónicos incluyen, por ejemplo, tensioactivos basados en amonio cuaternario tales como bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB), otras sales de alquiltrimetilamonio, cloruro de cetilpiridinio, sebo amina polietoxilada (POEA) y cloruro de benzalconio. Los tensioactivos zwitteriónicos o anfóteros incluyen, por ejemplo, betaína de dodecilo, dimetilamina de dodecilo óxido, betaína de cocoamidopropilo y glicinato de coco anfógeno.

[0037] Las realizaciones de las formulaciones de AM-14 incluyen polisorbato 20 (monolaurato de sorbitán de polioxietileno) como tensioactivo, que puede incluirse a intervalos de concentración de aproximadamente 0,005 a 0,02% (p/v), o un intervalo de aproximadamente 0,008 a 0,02. % (p/v) incluyendo 0,005, 0,006, 0,007, 0,008, 0,009,

0,01, 0,02% (p/v). Las realizaciones de las formulaciones de AM-14 comprenden tampones basados en glutamato que comprenden polisorbato 20 (monolaurato de sorbitán de polioxietileno) como un tensioactivo a una concentración de aproximadamente 0,005-0,02% (p/v). Las realizaciones de las formulaciones de AM-14 comprenden polisorbato 20 (monolaurato de polioxietilensorbitán) como un tensioactivo a una concentración de aproximadamente 0,01% (p/v).

[0038] Una formulación AM-14 se puede preparar para ser isotónica con respecto a una solución de referencia o líquido (es decir, suero de la sangre). Una solución isotónica tiene una cantidad sustancialmente similar de soluto disuelto en comparación con las cosas a su alrededor para que sea osmóticamente estable. A menos que se compare expresamente con una solución o fluido específico, la isotonicidad o isotonicidad se utiliza a modo de ejemplo en la presente memoria por referencia al suero sanguíneo humano (por ejemplo, 300 mOsm/kg). Por lo tanto, una formulación isotónica de AM-14 contendrá una concentración sustancialmente similar de solutos o exhibirá una presión osmótica sustancialmente similar a la de la sangre humana. En general, una solución isotónica contiene aproximadamente la misma concentración de solutos que la solución salina normal para humanos y muchos otros mamíferos, que es aproximadamente 0,9 por ciento en peso (0,009 g/ml) de sal en solución acuosa (por ejemplo, 0,009 g/ml de NaCl).

[0039] Las realizaciones de las formulaciones de AM-14 incluyen aquellas que son isotónicas o casi isotónicas y tienen un intervalo de osmolaridad de aproximadamente 250 a 400 mOsm/L o de 275 a 325 mOsm/L, incluida una osmolaridad de 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399 o 400 mOsm/l.

[0040] Las realizaciones de las formulaciones de AM-14 incluyen aquellas descritas aquí que tienen baja viscosidad a pesar de tener una alta concentración de anticuerpo en solución. Las realizaciones de las formulaciones AM-14, tales como las enumeradas en el siguiente párrafo, incluyen formulaciones AM-14 que tienen una viscosidad de entre 4 y 10 cP a 25 grados C. Realizaciones de formulaciones AM-14, tales como las enumeradas en el párrafo siguiente, incluye formulaciones AM-14 que tienen una viscosidad de entre 5 y 7 cP a 25 grados C. Las realizaciones de las formulaciones AM-14, tales como las enumeradas en el siguiente párrafo, incluyen formulaciones AM-14 que tienen una viscosidad de 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8,0, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9,0, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9, o 10 cP a 25 grados C. Por supuesto, se entiende que estos rangos y valores no están limitados a los números enumerados e incluyen incrementos fraccionarios adicionales (por Ejemplo 4,11, 4,12, 4,13, etc.).

[0041] Las realizaciones de las formulaciones de AM-14 incluyen, pero no están limitadas a, 100-150 mg/ml de AM-14, formuladas con 5-15 mM de ácido glutámico, 2-4% (p/v) de prolina, 0,005-0,02% (p/v) polisorbato 20, pH 4,5 - 5,2 ± 0,2. Las realizaciones de las formulaciones AM-14 incluyen aproximadamente 105 mg/ml de AM-14, formulado con 10 mM de ácido glutámico, L-prolina al 3% (p/v), polisorbato 20 al 0,01% (p/v), pH 4,8 ± 0,2. Las realizaciones de las formulaciones AM-14 incluyen aproximadamente 110 mg/ml de AM-14, formulado con 10 mM de ácido glutámico, L-prolina al 3% (p/v), polisorbato 20 al 0,01% (p/v), pH 4,8 ± 0,2. Las realizaciones de formulaciones AM-14 incluyen de aproximadamente 120 mg/ml AM-14, formulado con 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH 4,8 ± 0,2. Las realizaciones de formulaciones AM-14 incluyen de aproximadamente 130 mg/ml AM-14, formulado con 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH 4,8 ± 0,2. Las realizaciones de formulaciones AM-14 incluyen de aproximadamente 140 mg/ml AM-14, formulada con 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH 4,8 ± 0,2. Las realizaciones de formulaciones AM-14 incluyen 140 mg/ml AM-14, formulado con 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH 4,8. Las realizaciones de formulaciones AM-14 incluyen de aproximadamente 150 mg/ml AM-14, formulado con 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH 4,8 ± 0,2.

[0042] Las realizaciones de formulaciones AM-14 incluyen, pero no se limitan a 100-150 mg/mL AM-14, formulada con 5-15 mM de ácido glutámico, 2-4% (p/v) de prolina, 0,005-0,02% (p/v) de polisorbato 20, pH 4,5-5,2 ± 0,2, 4-10 cP a 25 grados C. Las realizaciones de formulaciones AM-14 incluyen aproximadamente 105 mg/ml AM-14, formulado con 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH 4,8 ± 0,2, 5-7 cP a 25 grados C. Las realizaciones de formulaciones AM-14 incluyen aproximadamente 110 mg/ml AM-14, formulado con 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH 4,8 ± 0,2, 5-7 cP a 25 grados C. Las realizaciones de formulaciones AM-14 incluyen aproximadamente 120 mg/mL AM-14, formulada con 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH 4,8 ± 0,2, 5-7 cP a 25 grados C. Las realizaciones de formulaciones AM-14 incluyen de aproximadamente 130 mg/ml AM-14, formulada con 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH 4,8 ± 0,2, 5-7 cP a 25 grados C. Las realizaciones de formulaciones AM-14 incluyen de aproximadamente 140 mg/ml AM-14, formulada con 10 mM de

ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$, 5-7 cP a 25 grados C. Las formas de realización de formulaciones AM-14 incluyen aproximadamente 150 mg/ml AM-14, formulado con 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% de polisorbato 20 (v/p), pH $4,8 \pm 0,2$, 5-7 cP a 25 grados C.

5 **[0043]** El término "aproximadamente" significa $\pm 0,01$ a 5,0%.

10 **[0044]** La estabilidad de un AM-14 formulación biofarmacéutica de la invención se refiere a la retención de la estructura y/o función de un biofarmacéutico dentro de una formulación. Una biofarmacéutica en una formulación de la invención exhibirá atributos tales como la resistencia al cambio o deterioro que afectan la estabilidad o función y por lo tanto mantienen las características funcionales consistentes en el tiempo. En consecuencia, formulaciones AM-14 exhibirán, por ejemplo, la fiabilidad y la seguridad con respecto a la actividad por unidad de volumen o de actividad.

15 **[0045]** En una realización, la estabilidad de una AM-14 biofarmacéutica dentro de una formulación de la invención incluye, por ejemplo, la retención de la estabilidad física y/o química.

20 **[0046]** Estabilidad biofarmacéutica de AM-14 se puede evaluar mediante, por ejemplo, determinar si la AM-14 ha sido sometida a la degradación física y/o química, incluyendo la modificación química de su estructura. La estabilidad puede medirse por cualquier medio conocido en la técnica, tales como la medición de agregados de proteínas y/o productos de ruptura de las proteínas por métodos fotométricos y/o cromatográficos. La retención en la estabilidad de un AM-14 en una formulación incluye, por ejemplo, la retención de la estabilidad física y/o química entre aproximadamente 80-100%, incluyendo la retención de la estabilidad de al menos aproximadamente 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 90%, 89%, 88%, 87%, 86%, 85%, 84%, 83%, 82%, 81% o 80% en comparación con la estabilidad de AM-14 en un punto de tiempo inicial. Ejemplo 1 describe tales estudios de estabilidad y medios ejemplares para medir la estabilidad física y/o química.

25 **[0047]** Las realizaciones incluyen 100-1500 mg/ml de AM-14, formulada con 5-15 mM de ácido glutámico, 2-4% (p/v) de prolina, 0,005-0,02% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,5- 5,2 \pm 0,2$, tal como aproximadamente 140 mg/ml AM-14, formulada con 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$, y 140 mg/mL AM-14, formulada con 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$; AM-14, formulado con 5-15 mM de ácido glutámico, 2-4% de prolina, 0,005-0,02% (p/v) de polisorbato 20, pH (v/p) $4,5$ a $5,2 \pm 0,2$, 4-10 cP a 25 grados C, tal como 140 mg/ml AM-14, formulado con 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$, 5-7 cP a 25 grados C que tiene retención de estabilidad física y/o química entre aproximadamente 80-100%, incluyendo la retención de la estabilidad de al menos aproximadamente 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 90%, 89%, 88%, 87%, 86%, 85%, 84%, 83%, 82%, 81% o 80% en comparación con la estabilidad de AM-14 en un punto de tiempo inicial.

30 **[0048]** Una formulación biofarmacéutica de la invención será, en general, preparada de acuerdo con los estándares farmacéuticos y el uso de reactivos de grado farmacéutico. Del mismo modo, una formulación biofarmacéutica de la invención será, en general, preparada usando reactivos estériles en un entorno de fabricación estéril o esterilizado después de la preparación. Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar usando procedimientos bien conocidos en la técnica, incluyendo, por ejemplo, mediante la incorporación de AM-14 en una formulación descrita en este documento seguido de microfiltración de esterilización. En la realización específica de los polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos particularmente útiles de preparación incluyen, por ejemplo, secado al vacío y secado por congelación (liofilización) como se describió previamente. Tales métodos de secado se producen un polvo del uno o más productos biofarmacéuticos junto con cualquier componente adicional deseado de una solución previamente esterilizada por filtración del mismo.

35 **[0049]** Las realizaciones incluyen vasos farmacéuticos que comprenden un vaso y/o vasos medios y una formulación farmacéutica de AM-14 como se describe en el presente documento. Un vaso y/o medio de vaso es algo que mantiene la formulación farmacéutica de AM-14 y puede ser cualquier vaso adecuado conocido en la técnica, incluyendo, pero no limitado a un vial, botella, jeringa, o cualquiera de una variedad de formatos bien conocidos en la técnica para el envasado de formulaciones farmacéuticas, incluyendo dispositivos de administración subcutánea y transdérmica. La jeringa puede llenarse con una formulación farmacéutica de AM-14 como se describe en el presente documento antes de la distribución a los usuarios finales (es decir, "jeringa precargada").

40 **[0050]** Las realizaciones de la invención incluyen una jeringa precargada que contiene una formulación farmacéutica de AM-14 como se describe en el presente documento, en el que la jeringa precargada está en la forma de un "autoinyector", tal como, pero no limitado a SureClick®, EverGentle®, Avanti®, DosePro®, y Leva®, o una versión del mismo. Las realizaciones de la invención incluyen una jeringa precargada que contiene AM-14 a aproximadamente 140 mg/ml formulado con 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ en la forma de un "autoinyector", tal como, pero no limitado a SureClick®, EverGentle®, Avanti®, DosePro®, y Leva®, o una versión del mismo. Las realizaciones de la invención incluyen una jeringa precargada que contiene una formulación farmacéutica de AM-14 como se describe en el presente documento, en el que la jeringa precargada está en la forma de cualquier bomba de micro-infusión adecuado conocido en la técnica. Las realizaciones de la invención incluyen una jeringa precargada en la forma de una bomba de infusión que

contiene micro- AM-14 a aproximadamente 140 mg/ml, formulado con 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$. Un "microinfusor" es cualquier bomba de micro-infusión para la administración de fármacos por vía subcutánea. Realizaciones de la invención incluyen la administración transdérmica de una formulación farmacéutica de AM-14 como se describe aquí. Las realizaciones de la invención incluyen cualquier sistema de suministro transdérmico que contiene AM-14 a aproximadamente 140 mg/ml, formulado con 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$.

[0051] Los kits están también realizaciones de la invención y comprenden uno o más vasos farmacéuticas de AM-14 descritos en los párrafos anteriores, junto con instrucciones sobre el uso de AM-14. Se entiende que el kit puede contener otros componentes.

II. Formulaciones, dosis y regímenes de tratamiento

[0052] AM-14 en una composición farmacéutica que comprende AM-14 a aproximadamente 100-150 mg/ml formulado con 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% de polisorbato 20 (v/p), pH $4,8 \pm 0,2$ y, en particular AM-14 en una composición farmacéutica que comprende AM-14 a aproximadamente 140 mg/ml formulado con 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede usarse para tratar poblaciones de pacientes adultos, juveniles, y/o pediátricos que tienen enfermedades que incluyen, pero no se limitan a inflamación relacionada con IL-17, enfermedad autoinmune relacionada con IL-17, inflamación de cartílago relacionada con IL-17 y/o degradación de los huesos, artritis, artritis reumatoide, síndrome de SEA (seronegatividad, entesopatía, síndrome artropatía), artritis reumatoide particular, artritis reumatoide poliarticular, la aparición de la artritis reumatoide sistémica, espondilitis anquilosante, artritis enteropática, artritis reactiva, síndrome de Reiter, dermatomiositis, artritis psoriásica, esclerodermia, lupus eritematoso sistémico, vasculitis, miolitis, polimiolitis, dermatomiositis, osteoartritis, poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener, arteritis, polimialgia reumática, sarcoidosis, escleroderma, esclerosis, esclerosis biliar primaria, colangitis esclerosante, síndrome de Sjogren, psoriasis, psoriasis en placa, psoriasis guttata, psoriasis inversa, psoriasis pustular, psoriasis eritrodérmica, dermatitis, dermatitis atópica, aterosclerosis, lupus, enfermedad de Still, lupus eritematoso sistémico (SLE), miastenia grave, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad celíaca, esclerosis múltiple (MS), asma, EPOC, enfermedad de Guillain-Barre, diabetes mellitus tipo I, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, fenómeno de Raynaud, hepatitis autoinmune, GVHD, anemia perniciosa, vitíligo, enfermedad de Kawasaki, vasculitis asociada a ANCA, de penfigoi de pénfigo bulloso, insuficiencia ovárica autoinmune, tiroiditis de Hashimoto, uveítis, trombocitopénica trombótica, púrpura, síndrome urémico hemolítico, síndromes de fiebre periódica, fiebre mediterránea familiar, síndrome periódico de receptor-1 asociado a TNF, síndrome de hiper-IgD, síndrome de Marshall, síndromes periódicos asociados a la criopirina, PAPA (artritis piógeno, pioderma gangrenoso, y síndrome de acné), síndrome de Blau, neumonías intersticiales (tales como neumonía intersticial usual, neumonía intersticial descamativa, enfermedad pulmonar intersticial bronquiolitis respiratoria asociada, neumonía intersticial aguda, neumonía intersticial no específica, neumonía intersticial linfocítica, neumonitis organizadora criptogénica), fibrosis pulmonar, síndromes fibrosantes (tales como escleredema, escleromixedema, síndromes de solapamiento, fibrosis sistémica nefrogénica, amiloidosis, fascitis eosinofílica, enfermedad crónica de injerto contra huésped, la esclerodermia inducida por fármacos, y la fibrosis de la exposición del medio ambiente), dermatosis neutrofílica (tales como, pioderma gangrenoso, SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis) síndrome, pustulosis palmoplantar, dermatosis pustulosa subcorneal, síndrome de dermatosis-artritis intestinal asociada, enfermedad de Behcet, dermatosis neutrofílica asociada con la artritis reumatoide, dermatosis neutrofílica reumatoide, hidradenitis neutrofílica ecrina, y la dermatosis neutrofílica de las manos dorsales), sepsis/SIRS, síndrome de lesión post-cardiaca, y síndrome de Dressler, artritis idiopática, y similares.

[0053] AM-14 en una composición farmacéutica que comprende AM-14 a aproximadamente 140 mg/ml formulado con 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede usarse para tratar poblaciones de pacientes adultos, juveniles, y/o pediátricos que tienen enfermedades que incluyen, pero no se limitan a la inflamación relacionada con la IL-17, enfermedad autoinmune relacionada con IL-17, inflamación de cartílago relacionada con IL-17 y/o degradación ósea, artritis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, esclerodermia, psoriasis, psoriasis en placa, psoriasis guttata, dermatitis, dermatitis atópica, enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad celíaca, esclerosis múltiple (MS), el asma y EPOC.

[0054] AM-14 en una composición farmacéutica que comprende AM-14 a aproximadamente 140 mg/ml formulado con 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede usarse para tratar poblaciones de pacientes adultos, juveniles, y/o pediátricos que tienen enfermedades que incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, psoriasis, psoriasis en placas, la enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple (MS), y el asma.

[0055] Como se describe en los Ejemplos 2 y 6, AM-14 muestra eficacia en el tratamiento de psoriasis en pacientes humanos. Ejemplos 2 y 6 proporcionan evidencia clínica de la eficacia de AM-14 en el tratamiento de psoriasis en pacientes humanos que tienen psoriasis, y, en particular, la psoriasis en placa. La administración subcutánea e intravenosa de AM-14 redujo significativamente los síntomas de la psoriasis. Ejemplo 2 describe la reducción de los

síntomas de psoriasis, medida por el sistema de puntuación PASI aceptado en la técnica. Tablas 2,9, 2,9, 2,10, y 2,11 muestran las puntuaciones PASI y %PASI (es decir, % de reducción en la puntuación PASI).

[0056] Además, el modelado PK-PD sofisticado se realizó en base a los datos del estudio de psoriasis Fase 1 (véase el Ejemplo 2). El modelo predictivo se correlacionó muy de cerca a los datos de respuesta PASI reales (véase la Figura 11), que corrobora la validez de predecir la eficacia de varias dosis. Además, la Figura 12 muestra el curso temporal predicho de respuesta media PASI para cuatro escenarios de dosis múltiples (más de 12 semanas) incluido el efecto placebo basado en el modelo desarrollado a partir de datos de una sola dosis. Se asumió la respuesta al placebo modelado para actuar después de sólo la primera dosis. (En sem 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10) se espera que la respuesta media para la dosis SC 140 mg supera el 50% de mejora PASI durante gran parte del período de estudio incluyendo el punto final de eficacia primaria de semana 12 (día 84). (en sem 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10) se espera que la respuesta media para las dosis de 210 y 280 mg SC superan el 75% de mejora PASI durante gran parte del período de estudio incluyendo el punto final de eficacia primaria de semana 12 (día 84). Y, por último, la Figura 13 representa la semana predicha 12 mediana por ciento de mejora PASI (curva de dosis-respuesta) para AM-14, con intervalo de confianza del 90% sombreado; para diversos niveles de dosis SC cada uno administrado en la semana 0, 1, 2, 4, 6, 8 y 10.

[0057] Ejemplo 6 describe un estudio de fase 2 en la que AM-14 mostró una eficacia notable en el tratamiento de psoriasis. Los sujetos recibieron 70, 140, o 210 mg AM-14 en el día 1 y las semanas 1, 2, 4, 6, 8, y 10 o 280 mg en el día 1 y semana 4 y 8. AM-14 mostró las siguientes respuestas PASI en semana 12: 70 mg de dosificación logró una respuesta de 33,3% PASI 75; 70 mg de dosificación logró una respuesta de 17,9% PASI 90; 70 mg de dosificación logró una respuesta de 10,3%; PASI 100 140 mg de dosificación logró una respuesta de 76,9% PASI 75; 140 mg de dosificación logró una respuesta de 71,8% de PASI 90; 140 mg de dosificación logró una respuesta de 38,5% PASI 100; 210 mg de dosificación logró una respuesta de 82,5% PASI 75; 210 mg de dosificación logró una respuesta de 75,0%; PASI 90 210 mg de dosificación logró una respuesta de 62,5% PASI 100; 280 mg de dosificación logró una respuesta de 66,7% PASI 75; 280 mg de dosificación logró una respuesta de 57,1% PASI 90; y 280 mg de dosificación logró una respuesta de 28,6% PASI 100. Por lo tanto, la administración de AM-14 a las dosis y programas de administración descritos en este documento pueden ser utilizados para reducir la puntuación PASI en un paciente que tiene psoriasis por lo menos 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, o 100%.

[0058] Sobre la base de todos estos hallazgos, AM-14 se puede utilizar para tratar las diversas formas de psoriasis dadas a conocer anteriormente, y en particular la psoriasis en placa, en pacientes adultos y/o juveniles en un intervalo de dosis de 70 a 1000 mg por dosis, y en particular un intervalo de dosis de 70 a 700 mg por dosis. AM-14 se puede utilizar para tratar la psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis en un intervalo de dosis de aproximadamente 140 a aproximadamente 300 mg por dosis. AM-14 se puede utilizar para tratar la psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis a una dosis de 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495, 500, 505, 510, 515, 520, 525, 530, 535, 540, 545, 550, 555, 560, 565, 570, 575, 580, 585, 590, 595, 600, 605, 610, 615, 620, 625, 630, 635, 640, 645, 650, 655, 660, 665, 670, 675, 680, 685, 690, 695, 700, 705, 710, 715, 720, 725, 730, 735, 740, 745, 750, 755, 760, 765, 770, 775, 780, 785, 790, 795, 800, 805, 810, 815, 820, 825, 830, 835, 840, 845, 850, 855, 860, 865, 870, 875, 880, 885, 890, 895, 900, 905, 910, 915, 920, 925, 930, 935, 940, 945, 950, 955, 960, 965, 970, 975, 980, 985, 990, 995, y o 1000 mg por dosis.

[0059] AM-14 se puede utilizar para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, con dosificación múltiple en una dosis de 70 mg por dosis. AM-14 se puede utilizar para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, con dosificación múltiple en una dosis de 140 mg por dosis. AM-14 se puede utilizar para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, con dosificación múltiple en una dosis de 210 mg por dosis. AM-14 se puede utilizar para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, con dosificación múltiple en una dosis de 280 mg por dosis.

[0060] AM-14 se puede utilizar para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, con dosificación múltiple en una dosis de 70 mg por dosis administrada por inyección subcutánea. AM-14 se puede utilizar para la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, con dosificación múltiple en una dosis de 140 mg por dosis administrada por inyección subcutánea. AM-14 se puede utilizar para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, con dosificación múltiple en una dosis de 210 mg por dosis administrada por inyección subcutánea. AM-14 se puede utilizar para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, con dosificación múltiple en una dosis de 280 mg por dosis administrada por inyección subcutánea.

administrada por inyección subcutánea por microinfusor administrado a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una. AM-14 puede ser utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia a una dosis de 280 mg por dosis administrada por inyección subcutánea por microinfusor administrado a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una.

[0083] AM-14 puede ser utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia a una dosis de 70 mg por dosis administrada por inyección subcutánea por microinfusor administrado a tiempo "0" (la primera administración), en una semana después de la hora "0", y después se administra el mes siguiente a la administración en semana una. AM-14 puede ser utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia a una dosis de 140 mg por dosis administrada por inyección subcutánea por microinfusor administrado a tiempo "0" (la primera administración), después de una semana post tiempo "0", y después se administra mensualmente siguiente a la administración en semana una. AM-14 puede ser utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con la gastritis psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para terapia sistémica o la fototerapia, a una dosis de 210 mg por dosis administrada por inyección subcutánea por microinfusor administrado a tiempo "0" (la primera administración), en una semana post tiempo "0", y después se administra mensualmente siguiente a la administración en semana una. AM-14 puede ser utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia a una dosis de 280 mg por dosis administrada por inyección subcutánea por microinfusor administrado a tiempo "0" (la primera administración), en una semana después de la hora "0", y después se administra el mes siguiente a la administración en semana una.

[0084] AM-14 puede usarse para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A) con dosificación múltiple en una dosis de 70 mg por dosis. AM-14 puede ser utilizado para el tratamiento de pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (fototerapia psoraleno más luz ultravioleta-A) con dosificación múltiple en una dosis de 140 mg por dosis. AM-14 puede ser utilizado para el tratamiento de pacientes adultos y/o juveniles con enfermedad crónica de psoriasis en placa moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno además de fototerapia ultravioleta-A) con dosificación múltiple en una dosis de 210 mg por dosis. AM-14 puede ser utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con enfermedad crónica de psoriasis en placa moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación a, o son intolerantes a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno además de fototerapia ultravioleta-A) con dosificación múltiple en una dosis de 280 mg por dosis.

[0085] AM-14 se puede utilizar para pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno además de fototerapia ultravioleta-A) con dosificación múltiple en una dosis de 70 mg por dosis administrada por inyección subcutánea. AM-14 puede ser utilizado para el tratamiento de pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A) con dosificación múltiple en una dosis de 140 mg por dosis administrada por inyección subcutánea. AM-14 puede ser utilizado para el tratamiento de pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A) con dosificación múltiple en una dosis de 210 mg por dosis administrada por inyección subcutánea. AM-14 puede ser utilizado para el tratamiento de pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia ultravioleta-A) con dosificación múltiple en una dosis de 280 mg por dosis administrada por inyección subcutánea.

[0086] AM-14 puede usarse para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A) a una dosis de 70 mg por dosis administrada mediante inyección subcutánea administrado en el tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y después se administra cada dos semanas siguientes a la administración en semana una. AM-14 puede ser utilizado para el tratamiento de pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A) a una dosis de 140 mg por dosis administrada por inyección subcutánea administrada en el tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y se administra entonces cada dos semanas después de la administración en

semana una. AM-14 puede ser utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con enfermedad crónica de psoriasis en placa moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación a, o son intolerantes a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno además de fototerapia ultravioleta-A) a una dosis de 210 mg por dosis administrada por inyección subcutánea administrada en el tiempo "0" (la primera administración), en una semana post tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una. AM-14 puede ser utilizado para el tratamiento de pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A) a una dosis de 280 mg por dosis administrada mediante inyección subcutánea administrada a tiempo "0" (la primera administración), en una semana post tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una.

[0087] AM-14 puede usarse para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A) a una dosis de 70 mg por dosis administrada mediante inyección subcutánea administrado en el tiempo "0" (la primera administración), en una semana post tiempo "0", y después se administra mensualmente después de la administración en semana una. AM-14 puede ser utilizado para el tratamiento de pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A) a una dosis de 140 mg por dosis administrada por inyección subcutánea administrada en el tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y luego administrada mensualmente siguiente a la administración en semana una. AM-14 puede ser utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas, incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A) a una dosis de 210 mg por dosis administrado por inyección subcutánea administrada en el tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y luego administrada mensualmente siguiente a la administración en semana una. AM-14 puede ser utilizado para el tratamiento de pacientes adultos y/o juveniles con enfermedad crónica de psoriasis en placa moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A) a una dosis de 280 mg por dosis administrada por inyección subcutánea administrada en el tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y luego administrada mensualmente siguiente a la administración en semana una.

[0088] AM-14 puede usarse para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A) con dosificación múltiple en una dosis de 70 mg por dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa. AM-14 puede ser utilizado para el tratamiento de pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A) con dosificación múltiple en una dosis de 140 mg por dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa. AM-14 puede ser utilizado para el tratamiento de pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A) con dosificación múltiple en una dosis de 210 mg por dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa. AM-14 puede ser utilizado para el tratamiento de pacientes adultos y/o juveniles con enfermedad crónica de psoriasis en placa moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A) con dosificación múltiple en una dosis de 280 mg por dosis administrada mediante inyección subcutánea mediante una jeringa.

[0089] AM-14 puede usarse para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A) a una dosis de 70 mg por dosis administrada mediante inyección subcutánea mediante una jeringa administrada a tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y luego administrada cada dos semanas después de la primera semana de administración. AM-14 puede ser utilizado para el tratamiento de pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A) a una dosis de 140 mg por dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa administrada a tiempo "0" (la primera administración), en una semana post tiempo "0", y luego administrada cada dos semanas después de la administración en semana una. AM-14 puede ser utilizado para el tratamiento de pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A) a una dosis de 210 mg por dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa administrada a tiempo "0" (la primera administración), en una semana post tiempo "0", y luego administrada cada dos semanas después de la administración en semana una. AM-14 puede ser utilizado para el tratamiento de pacientes adultos y/o juveniles con

psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A) a una dosis de 280 mg por dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa administrada a tiempo "0" (la primera administración), en una semana post tiempo "0", y luego administrada cada dos semanas después de la administración en semana una.

[0090] AM-14 puede usarse para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A) a una dosis de 70 mg por dosis administrada mediante inyección subcutánea mediante una jeringa administrada a tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y después se administra mensualmente siguiente a la administración en semana una. AM-14 puede ser utilizado para el tratamiento de pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A) a una dosis de 140 mg por dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa administrada a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y luego administrada mensualmente siguiente a la administración en semana una. AM-14 puede ser utilizado para el tratamiento de pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A) a una dosis de 210 mg por dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa administrada a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y luego administrada mensualmente siguiente a la administración en semana una. AM-14 puede ser utilizado para el tratamiento de pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A) a una dosis de 280 mg por dosis administrada mediante inyección subcutánea mediante jeringa administrada a tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y luego administrada mensualmente siguiente a la administración en semana una.

[0091] AM-14 puede usarse para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A) con dosificación múltiple en una dosis de 70 mg por dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora. AM-14 puede ser utilizado para el tratamiento de pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A) con dosificación múltiple en una dosis de 140 mg por dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora. AM-14 puede ser utilizado para el tratamiento de pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A) con dosificación múltiple en una dosis de 210 mg por dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora. AM-14 puede ser utilizado para el tratamiento de pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A) con dosificación múltiple en una dosis de 280 mg por dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora.

[0092] AM-14 puede usarse para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A) a una dosis de 70 mg por dosis administrada mediante inyección subcutánea mediante una jeringa autoinyectora administrada a tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y luego administrada cada dos semanas después de la primera semana de administración. AM-14 puede ser utilizado para el tratamiento de pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A) a una dosis de 140 mg por dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora administrada a tiempo "0" (la primera administración), en una semana post tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una. AM-14 puede ser utilizado para el tratamiento de pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A) a una dosis de 210 mg por dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora administrada a tiempo "0" (la primera administración), en una semana post tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una. AM-14 puede ser utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con enfermedad crónica de psoriasis en placa moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación a, o son intolerantes a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno además de fototerapia ultravioleta-A) a una dosis de 280 mg por dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora administrada a tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y después se administra cada dos semanas siguientes a la administración en semana una.

5 **[0093]** AM-14 puede usarse para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A) a una dosis de 70 mg por dosis administrada mediante inyección subcutánea mediante una jeringa autoinyectora administrada a tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y luego administrada mensualmente siguiente a la administración en semana una. AM-14 puede ser utilizado para el tratamiento de pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A) a una dosis de 140 mg por dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora administrada a tiempo "0" (la primera administración), en una semana post tiempo "0", y luego administrada mensualmente después de la administración en semana una. AM-14 puede ser utilizado para el tratamiento de pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A) a una dosis de 210 mg por dosis administrada mediante inyección subcutánea mediante jeringa autoinyectora administrada a tiempo "0" (la primera administración), en una semana post tiempo "0", y luego administrada mensualmente después de la administración en semana una. AM-14 puede ser utilizado para el tratamiento de pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A) a una dosis de 280 mg por dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora administrada a tiempo "0" (la primera administración), en una semana post tiempo "0", y luego administrada mensualmente después de la administración en semana una.

25 **[0094]** AM-14 puede usarse para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A) con dosificación múltiple en una dosis de 70 mg por dosis administrada por inyección subcutánea por microinfusor. AM-14 puede ser utilizado para el tratamiento de pacientes adultos y/o juveniles con enfermedad crónica de psoriasis en placa moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otra terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A) con la dosificación múltiple a una dosis de 140 mg por dosis administrada por inyección subcutánea por microinfusor. AM-14 puede ser utilizado para el tratamiento de pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A) con dosificación múltiple en una dosis de 210 mg por dosis administrada por inyección subcutánea por microinfusor. AM-14 puede ser utilizado para el tratamiento de pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A) con dosificación múltiple en una dosis de 280 mg por dosis administrada por inyección subcutánea por microinfusor.

40 **[0095]** AM-14 puede usarse para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A) a una dosis de 70 mg por dosis administrada mediante inyección subcutánea por microinfusor administrado a tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y luego administrada cada dos semanas siguiente a la administración en semana una. AM-14 puede ser utilizado para el tratamiento de pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A) a una dosis de 140 mg por dosis administrada por inyección subcutánea por microinfusor administrado a tiempo "0" (la primera administración), en una semana post tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una. AM-14 puede ser utilizado para el tratamiento de pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A) a una dosis de 210 mg por dosis administrada mediante inyección subcutánea por microinfusor administrado a tiempo "0" (la primera administración), en una semana post tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una. AM-14 puede ser utilizado para el tratamiento de pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A) a una dosis de 280 mg por dosis administrada por inyección subcutánea por microinfusor administrado a tiempo "0" (la primera administración), en una semana post tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una.

65 **[0096]** AM-14 puede usarse para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A) a una dosis de 70 mg por dosis administrada mediante inyección subcutánea por microinfusor administrado a tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y después se administra mensualmente tras la semana una administración. AM-14

puede ser utilizado para el tratamiento de pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A) a una dosis de 140 mg por dosis administrada por inyección subcutánea por microinfusor administrado a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y luego administrada mensualmente siguiente a la administración en semana una.

AM-14 puede ser utilizado para el tratamiento de pacientes adultos y/o juveniles con enfermedad crónica de psoriasis en placa moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A) a una dosis de 210 mg por dosis administrada por inyección subcutánea por microinfusor administrado a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y luego administrada mensualmente siguiente a la administración en semana una.

AM-14 puede ser utilizado para el tratamiento de pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A) a una dosis de 280 mg por dosis administrada por inyección subcutánea por microinfusor administrado a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y luego administrada mensualmente siguiente a la administración en semana una.

[0097] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haber utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, con dosificación múltiple en una dosis de 70 mg por dosis. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, con dosificación múltiple en una dosis de 140 mg por dosis. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, con dosificación múltiple en una dosis de 210 mg por dosis. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, con dosificación múltiple en una dosis de 280 mg por dosis.

[0098] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, con dosificación múltiple en una dosis de 70 mg por dosis administrada por inyección subcutánea. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, con dosificación múltiple en una dosis de 140 mg por dosis administrada por inyección subcutánea. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, con dosificación múltiple en una dosis de 210 mg por dosis administrada por inyección subcutánea. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, con dosificación múltiple en una dosis de 280 mg por dosis administrada por inyección subcutánea.

[0099] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haber utilizado para tratar adultos y/o psoriasis menores en pacientes que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, a una dosis de 70 mg por dosis administrada por inyección subcutánea administrada en el tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y después se administra cada dos semanas siguientes a la administración en semana una. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, a una dosis de 140 mg por dosis administrada por inyección subcutánea administrada en el tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y luego administrada cada dos semanas siguientes a la administración en semana una. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, a una dosis de 210 mg por dosis administrada por inyección subcutánea administrada en el tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y luego administrada cada dos semanas siguientes a la administración en semana una. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, a una dosis de 280 mg por dosis administrada por inyección subcutánea administrada en el tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y luego administrada cada dos semanas siguientes a la administración en semana una.

psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, a una dosis de 280 mg por dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora administrada a tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y después se administra mensualmente siguiente a la administración en semana una.

5 **[0107]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haber utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, con dosificación múltiple en una dosis de 70 mg por dosis administrada por inyección subcutánea por microinfusor. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, con dosificación múltiple en una dosis de 140 mg por dosis administrada por inyección subcutánea por microinfusor. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, con dosificación múltiple en una dosis de 210 mg por dosis administrada por inyección subcutánea por microinfusor. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, con dosificación múltiple en una dosis de 280 mg por dosis administrada por inyección subcutánea por microinfusor.

20 **[0108]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haber utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, a una dosis de 70 mg por dosis administrada por inyección subcutánea por microinfusor administrado a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra cada dos semanas siguientes a la administración en semana una. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, a una dosis de 140 mg por dosis administrada por inyección subcutánea por microinfusor administrado a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y luego administrada cada dos semanas siguientes a la administración en semana una. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, a una dosis de 210 mg por dosis administrada por inyección subcutánea por microinfusor administrado a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y luego administrada cada dos semanas siguientes a la administración en semana una. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, a una dosis de 280 mg por dosis administrada por inyección subcutánea por microinfusor administrado a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y luego administrada cada dos semanas siguientes a la administración en semana una.

45 **[0109]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haber utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, a una dosis de 70 mg por dosis administrada por inyección subcutánea por microinfusor administrado a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y luego se administra mensualmente siguiente a la administración en semana una. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, a una dosis de 140 mg por dosis administrada por inyección subcutánea por microinfusor administrado en el tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y luego administrada mensualmente siguiente a la administración en semana una. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, a una dosis de 210 mg por dosis administrada por inyección subcutánea por microinfusor administrado a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0" y, a continuación, se administra mensualmente siguiente a la administración en semana una. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, a una dosis de 280 mg por dosis administrada por inyección subcutánea por microinfusor administrado a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0" y, a continuación, se administra mensualmente siguiente a la administración en semana una.

65 **[0110]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haber utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con enfermedad crónica de psoriasis en placa moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia con dosificación múltiple en una dosis de 70 mg por dosis. AM-14 en una formulación que comprende

crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia a una dosis de 280 mg por dosis administrada por inyección subcutánea administrada en el tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y después se administra mensualmente siguiente a la administración en semana una.

5 **[0113]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haber utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con
 10 enfermedad crónica de psoriasis en placa moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia con dosificación múltiple en una dosis de 70 mg por dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes adultos y/o juveniles con
 15 enfermedad crónica de psoriasis en placa moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia con dosificación múltiple en una dosis de 140 mg por dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes adultos y/o juveniles con
 20 enfermedad crónica de psoriasis en placa moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia con dosificación múltiple en una dosis de 210 mg por dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes adultos y/o juveniles con
 enfermedad crónica de psoriasis en placa moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia con dosificación múltiple en una dosis de 280 mg por dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa.

25 **[0114]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haber utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia a una dosis de 70 mg por dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa administrada a tiempo "0" (la primera administración), en una semana posterior a momento "0", y después se administra cada dos semanas siguientes a la administración en semana una. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes
 30 adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia a una dosis de 140 mg por dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa administrada a tiempo "0" (la primera administración), a la semana hora de publicación "0", y después se administra cada dos semanas siguientes a la administración en semana una. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para
 35 tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia a una dosis de 210 mg por dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa administrada a tiempo "0" (la primera administración), a la semana hora de publicación "0", y después se administra cada dos semanas siguientes a la administración en semana una. AM-14 en una formulación que
 40 comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia a una dosis de 280 mg por dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa administrada a tiempo "0" (la primera administración), a la semana hora de publicación "0", y después se administra cada dos semanas siguientes a la administración en semana una.

45 **[0115]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haber utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia a una dosis de 70 mg por dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa administrada a tiempo "0" (la primera administración), en una semana posterior a momento "0", y después se administra mensualmente siguiente a la administración en semana una. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar
 50 pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia a una dosis de 140 mg por dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa administrada a tiempo "0" (la primera administración), a la semana hora de publicación "0", y luego se administra mensualmente siguiente a la administración en semana una. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar
 55 pacientes adultos y/o juveniles con enfermedad crónica de psoriasis en placa moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia a una dosis de 210 mg por dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa administrada en el tiempo "0" (la primera administración), a un solo semanas después de tiempo "0", y después se administra mensualmente siguiente a la semana una administración. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia a una dosis de 280 mg por dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa administrada a tiempo "0" (la primera administración), a la semana hora de publicación "0", y luego se administra mensualmente siguiente a la administración en semana una.

psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia con al menos una dosis a una dosis de 70 mg por dosis administrada por inyección subcutánea por microinfusor. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia con al menos una dosis a una dosis de 140 mg por dosis administrada por inyección subcutánea por microinfusor. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia con al menos una dosis a una dosis de 210 mg por dosis administrada por inyección subcutánea por microinfusor. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia con al menos una dosis a una dosis de 280 mg por dosis administrada por inyección subcutánea por microinfusor.

[0120] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haber utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia a una dosis de 70 mg por dosis administrada por inyección subcutánea por microinfusor administrado a tiempo "0" (la primera administración), en una semana posterior a momento "0", y luego administrada cada dos semanas siguientes a la administración en semana una. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes adultos y/o juveniles con enfermedad crónica de psoriasis en placa moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia a una dosis de 140 mg por dosis administrada por inyección subcutánea por microinfusor administrado a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la primera semana administración. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes adultos y/o juveniles con enfermedad crónica de psoriasis en placa moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia a una dosis de 210 mg por dosis administrada mediante inyección subcutánea por microinfusor administrado a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra cada dos semanas siguientes a la administración en semana una. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia a una dosis de 280 mg por dosis administrada por inyección subcutánea por microinfusor administrado a tiempo "0" (la primera administración), a la semana hora de publicación "0", y después se administra cada dos semanas siguientes a la administración en semana una.

[0121] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia a una dosis de 70 mg por dosis administrada por inyección subcutánea por microinfusor administrado a tiempo "0" (la primera administración), en una semana después de la hora "0", y después se administra mes siguiente a la administración en semana una. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia a una dosis de 140 mg por dosis administrada por inyección subcutánea por microinfusor administrado a tiempo "0" (la primera administración), a la semana hora de publicación "0", y luego se administra mensualmente siguiente a la administración en semana una. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia a una dosis de 210 mg por dosis administrada por inyección subcutánea por microinfusor administrado a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra el mes siguiente a la administración en semana una. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia a una dosis de 280 mg por dosis administrada por inyección subcutánea por microinfusor administrado a tiempo "0" (la primera administración), a la semana hora de publicación "0", y luego se administra mensualmente siguiente a la administración en semana una.

[0122] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haber utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta) con la dosificación múltiple a una dosis de 70 mg por dosis. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para

tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta) con dosis múltiples en una dosis de 140 mg por dosis. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no logran responder a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas, incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A) con dosificación múltiple en una dosis de 210 mg por dosis. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta) con dosis múltiples en una dosis de 280 mg por dosis. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta) con dosis múltiples en una dosis de 70 mg por dosis administrada por inyección subcutánea. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta) con dosis múltiples en una dosis de 210 mg por dosis administrada por inyección subcutánea. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta) con dosis múltiples en una dosis de 280 mg por dosis administrada por inyección subcutánea.

[0123] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haber utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta) a una dosis de 70 mg por dosis administrada por inyección subcutánea administrada en el tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta) a una dosis de 140 mg por dosis administrada por inyección subcutánea administrada en el tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta) a una dosis de 210 mg por dosis administrada por inyección subcutánea administrada en el tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes adultos y/o juveniles con enfermedad crónica de psoriasis en placa moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta) a una dosis de 280 mg por dosis administrada por inyección subcutánea administrada en el tiempo "0" (la primera administración), en una semana post tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una.

[0124] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta) a una dosis de 70 mg por dosis administrada por inyección subcutánea administrada en el tiempo "0" (la primera administración), en una semana post tiempo "0", y después se administra mensualmente siguiente a la administración en semana una. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido

glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes adultos y/o juveniles con enfermedad crónica de psoriasis en placa moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta) a una dosis de 140 mg por dosis administrada por inyección subcutánea administrada en el tiempo "0" (la primera administración), en una semana post tiempo "0", y después se administra mensualmente siguiente a la administración en semana una. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes adultos y/o juveniles con enfermedad crónica de psoriasis en placa moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas, incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A) a una dosis de 210 mg por dosis suministrada por inyección subcutánea administrada en el tiempo "0" (la primera administración), en una semana post tiempo "0", y después se administra mensualmente siguiente a la administración en semana una. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta) a una dosis de 280 mg por dosis administrada por inyección subcutánea administran a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra mensualmente siguiente a la administración en semana una.

[0125] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta) con la dosificación múltiple a una dosis de 70 mg por dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes adultos y/o juveniles con enfermedad crónica de psoriasis en placa moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta) con múltiples dosificación a una dosis de 140 mg por dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta) con dosis múltiples en una dosis de 210 mg por dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta) con dosis múltiples en una dosis de 280 mg por dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa.

[0126] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta) a una dosis de 70 mg por dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa administra a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes adultos y/o juveniles con enfermedad crónica de psoriasis en placa moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más ultravioleta-A fototerapia) a una dosis de 140 mg por dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa administran a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes adultos y/o juveniles con enfermedad crónica de psoriasis en placa moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más ultravioleta-A fototerapia) a una dosis de 280 mg por dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa administran a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra

cada dos semanas después de la administración en semana una.

[0127] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta) a una dosis de 70 mg por dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa administra a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra mensualmente siguiente a la administración en semana una. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas, incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A) a una dosis de 140 mg por dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa administrados en el momento "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y luego administrada mensualmente siguiente a la administración en semana una. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta) a una dosis de 210 mg por dosis administrada por inyección subcutánea mediante jeringa administran a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra mensualmente siguiente a la administración en semana una. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes adultos y/o juveniles con enfermedad crónica de psoriasis en placa moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta) a una dosis de 280 mg por dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa administra a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra mensualmente siguiente a la administración en semana una.

[0128] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta) con la dosificación múltiple a una dosis de 70 mg por dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes adultos y/o juveniles con enfermedad crónica de psoriasis en placa moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A) fototerapia con dosis múltiples en una dosis de 140 mg por dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta) con dosis múltiples en una dosis de 210 mg por dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes adultos y/o juveniles con enfermedad crónica de psoriasis en placa moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más ultravioleta-A) fototerapia con dosis múltiples en una dosis de 280 mg por dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora.

[0129] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta) a una dosis de 70 mg por dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora que se administra a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta) a una dosis de 140 mg por dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora administran a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes adultos y/o juveniles con

psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta) a una dosis de 210 mg por dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora administrada a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta) a una dosis de 280 mg por dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora administran a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una.

[0130] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta) a una dosis de 70 mg por dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora administra a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra mensualmente siguiente a la administración en semana una. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes adultos y/o juveniles con enfermedad crónica de psoriasis en placa moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación a, o son intolerantes a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más luz ultravioleta A) a una fototerapia dosis de 140 mg por dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora administra a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra mensualmente siguiente a la administración en semana una. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta) a una dosis de 210 mg por dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora administran a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra mensualmente siguiente a la administración en semana una. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta) a una dosis de 280 mg por dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora administrada a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra mensualmente siguiente a la administración en semana una.

[0131] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta) con al menos una dosis a una dosis de 70 mg por dosis administrada por inyección subcutánea por microinfusor. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta) con al menos una dosis a una dosis de 140 mg por dosis administrada por inyección subcutánea por microinfusor. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta) con al menos una la dosis a una dosis de 210 mg por dosis administrada por inyección subcutánea por microinfusor. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes adultos y/o juveniles con enfermedad crónica de psoriasis en placa moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta) con al una dosis menos a una dosis de 280 mg por dosis administrada por inyección subcutánea por microinfusor.

[0132] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta) a una dosis de 70 mg por dosis administrada por inyección subcutánea por microinfusor administrado a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después

de la administración en semana una. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes adultos y/o juveniles con enfermedad crónica de psoriasis en placa moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación a, o son intolerantes a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más luz ultravioleta A) a una fototerapia dosis de 140 mg por dosis administrada por inyección subcutánea por microinfusor administrado a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta) a una dosis de 210 mg por dosis administrada por inyección subcutánea por microinfusor administrado a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas, incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A) a una dosis de 280 mg por dosis administrada por inyección subcutánea por microinfusor administrado a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una.

[0133] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta) a una dosis de 70 mg por dosis administrada por inyección subcutánea por microinfusor administrado a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra mensualmente tras la administración en semana una. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes adultos y/o juveniles con enfermedad crónica de psoriasis en placa moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más ultravioleta-A fototerapia) a una dosis de 140 mg por dosis administrada por inyección subcutánea por microinfusor administrado a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra mensualmente tras la administración en semana una. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta) a una dosis de 210 mg por dosis administrada por inyección subcutánea por microinfusor administrado a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra mensualmente tras la administración en semana una. AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes adultos y/o juveniles con enfermedad crónica de psoriasis en placa moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más ultravioleta-A fototerapia) a una dosis de 280 mg por dosis administrada por inyección subcutánea por microinfusor administrado a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra mensualmente tras la administración en semana una.

[0134] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 90 kg cada dos semanas y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se les administra una dosis 210 mg cada dos semanas.

[0135] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg cada dos semanas a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 100 kg y a pacientes con un peso superior a 100 kg se les administra una dosis 210 mg cada dos semanas.

[0136] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg cada dos semanas a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 110 kg y a pacientes con un peso superior a 110 kg se les administra una dosis 210 mg cada dos semanas.

mediante inyección subcutánea cada dos semanas.

5 **[0148]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg mediante inyección subcutánea cada dos semanas para pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 110 kg y a pacientes con un peso mayor de 110 kg se les administra una dosis 210 mg mediante inyección subcutánea cada dos semanas.

10 **[0149]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg mediante inyección subcutánea cada dos semanas para pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 90 kg y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se les administra una dosis de 280 mg
15 mediante inyección subcutánea cada dos semanas.

20 **[0150]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg mediante inyección subcutánea cada dos semanas para pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 100 kg y a pacientes con un peso mayor de 100 kg se les administra una dosis de 280 mg
25 mediante inyección subcutánea cada dos semanas.

30 **[0151]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg mediante inyección subcutánea cada dos semanas para pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 110 kg y a pacientes con un peso superior a 110 kg se administra una dosis de 280 mg
35 mediante inyección subcutánea cada dos semanas.

40 **[0152]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg mediante inyección subcutánea cada cuatro semanas a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 90 kg y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se les administra una dosis 210 mg
45 mediante inyección subcutánea cada dos semanas.

50 **[0153]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg mediante inyección subcutánea cada cuatro semanas a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 100 kg y a pacientes con un peso mayor de 100 kg se les administra una dosis 210 mg
55 mediante inyección subcutánea cada dos semanas.

60 **[0154]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg mediante inyección subcutánea cada cuatro semanas a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 110 kg y a pacientes con un peso mayor de 110 kg se les administra una dosis 210 mg
65 mediante inyección subcutánea cada dos semanas.

[0155] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg mediante inyección subcutánea cada cuatro semanas a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 90 kg y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se les administra una dosis de 280 mg
70 mediante inyección subcutánea cada dos semanas.

[0156] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg mediante inyección subcutánea cada cuatro semanas a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 100 kg y a pacientes con un peso mayor de 100 kg se les administra una dosis de 280 mg
75 mediante inyección subcutánea cada dos semanas.

[0157] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina,

0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg mediante inyección subcutánea cada cuatro semanas a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 110 kg y a pacientes con un peso mayor de 110 kg se les administra una dosis de 280 mg mediante inyección subcutánea cada dos semanas.

[0158] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg suministrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora a los pacientes que pesan menos de o aproximadamente igual a 90 kg cada dos semanas y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se les administra una dosis 210 mg suministrada por inyección subcutánea por jeringa autoinyectora cada dos semanas.

[0159] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg suministrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora cada dos semanas a los pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 100 kg y a pacientes con un peso superior a 100 kg se les administra una dosis 210 mg suministrada por inyección subcutánea por jeringa autoinyectora cada dos semanas.

[0160] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg suministrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora cada dos semanas a los pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 110 kg y a pacientes con un peso superior a 110 kg se les administra una dosis 210 mg suministrada por inyección subcutánea por jeringa autoinyectora cada dos semanas.

[0161] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg suministrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora cada dos semanas a los pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 90 kg y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea por jeringa autoinyectora cada dos semanas.

[0162] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg suministrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora cada dos semanas a los pacientes un peso de menos que o aproximadamente igual a 100 kg y a pacientes con un peso superior a 100 kg se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea por jeringa autoinyectora cada dos semanas.

[0163] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg suministrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora cada dos semanas a los pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 110 kg y a pacientes con un peso superior a 110 kg se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea por jeringa autoinyectora cada dos semanas.

[0164] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora cada cuatro semanas a los pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 90 kg y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se les administra una dosis de 210 mg suministrada por inyección subcutánea por jeringa autoinyectora cada dos semanas.

[0165] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora cada cuatro semanas a los pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 100 kg y a pacientes con un peso superior a 100

kg se les administra una dosis 210 mg suministrada por inyección subcutánea por jeringa autoinyectora cada dos semanas.

5 **[0166]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora cada cuatro semanas a los pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 110 kg y a pacientes con un peso superior a 110 kg se les administra una dosis 210 mg suministrada por inyección subcutánea por jeringa autoinyectora cada dos semanas.

15 **[0167]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora cada cuatro semanas a los pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 90 kg y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea por jeringa autoinyectora cada dos semanas.

20 **[0168]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora cada cuatro semanas a los pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 100 kg y a pacientes con un peso superior a 100 kg se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea por jeringa autoinyectora cada dos semanas.

30 **[0169]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora cada cuatro semanas a los pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 110 kg y a pacientes con un peso superior a 110 kg se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea por jeringa autoinyectora cada dos semanas.

35 **[0170]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor a los pacientes que pesan menos de o aproximadamente igual a 90 kg cada dos semanas y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se les administra una dosis 210 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada dos semanas.

40 **[0171]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada dos semanas a los pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 100 kg y a pacientes con un peso superior a 100 kg se les administra una dosis 210 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada dos semanas.

45 **[0172]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que dicha a pacientes se les administra una dosis de 140 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada dos semanas a los pacientes de pesaje menor que o aproximadamente igual a 110 kg y a pacientes con un peso superior a 110 kg se les administra una dosis 210 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada dos semanas.

50 **[0173]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada dos semanas a los pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 90 kg y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada dos semanas.

55 **[0174]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra

una dosis de 140 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada dos semanas a los pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 100 kg y a pacientes con un peso superior a 100 kg se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada dos semanas.

5 **[0175]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada dos semanas a los pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 110 kg y a pacientes con un peso superior a 110 kg se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada dos semanas.

15 **[0176]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada cuatro semanas a los pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 90 kg y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se les administra una dosis 210 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada dos semanas.

20 **[0177]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada cuatro semanas a los pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 100 kg y a pacientes con un peso superior a 100 kg se les administra una dosis 210 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada dos semanas.

25 **[0178]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada cuatro semanas a los pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 110 kg y a pacientes con un peso superior a 110 kg se les administra una dosis 210 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada dos semanas.

30 **[0179]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada cuatro semanas a los pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 90 kg y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada dos semanas.

35 **[0180]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada cuatro semanas a los pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 100 kg y a pacientes con un peso superior a 100 kg se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada dos semanas.

40 **[0181]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada cuatro semanas a los pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 110 kg y a pacientes con un peso superior a 110 kg se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada dos semanas.

45 **[0182]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 90 kg y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se administran una 210 mg de dosis, en el que el AM-14 se administra por inyección subcutánea administrada en el tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una.

50 **[0183]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg a pacientes con un peso inferior o aproximadamente igual a 100 kg y a pacientes con un peso superior a 100 kg se les administra una dosis 210 mg, en el que el AM-14 se administra por inyección subcutánea

65

administrada en el tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y luego administrada cada dos semanas siguientes a la administración en semana una.

5 **[0184]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 110 kg y a pacientes con un peso superior a 110 kg se administran una 210 mg de dosis, en el que el AM-14 se administra por inyección subcutánea administrada en el tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una.

15 **[0185]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 90 kg y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se administran una 280 mg de dosis, en el que el AM-14 se administra por inyección subcutánea administrada en el tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una.

20 **[0186]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 100 kg y a pacientes con un peso superior a 100 kg se les administra una dosis de 280 mg, en donde la AM-14 se administra por inyección subcutánea administrada en el tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una.

30 **[0187]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 110 kg y a pacientes con un peso superior a 110 kg se administran una 280 mg de dosis, en el que el AM-14 se administra por inyección subcutánea administrada en el tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una.

35 **[0188]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 90 kg y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se administran una 210 mg de dosis, en el que el AM-14 se administra por inyección subcutánea administrada en el tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una.

45 **[0189]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y cada cuatro semanas a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 100 kg, y a pacientes con un peso superior a 100 kg se les administra una dosis 210 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y cada dos semanas.

50 **[0190]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y cada cuatro semanas a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 110 kg, y a pacientes con un peso superior a 110 kg se les administra una dosis 210 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y cada dos semanas.

60 **[0191]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y cada cuatro semanas a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 90 kg, y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se les administra una dosis de 280 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y cada dos semanas.

65

juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 90 kg y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se administran una 210 mg de dosis, en el que el AM-14 se administra por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora administrada a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una.

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

[0201] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra por inyección subcutánea por jeringa autoinyectora una dosis 280 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y cada cuatro semanas a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 100 kg, y a pacientes con un peso superior a 100 kg se les administra una dosis 210 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y cada dos semanas.

[0202] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra por inyección subcutánea por jeringa autoinyectora una dosis 280 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y cada cuatro semanas a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 110 kg, y a pacientes con un peso superior a 110 kg se les administra una dosis 210 mg por tiempo "0" (la primera administración), en una semana después de la hora "0", y cada dos semanas.

[0203] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra por inyección subcutánea por jeringa autoinyectora una dosis 280 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y cada cuatro semanas a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 90 kg, y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se les administra una dosis de 280 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y cada dos semanas.

[0204] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra por inyección subcutánea por jeringa autoinyectora una dosis 280 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y cada cuatro semanas a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 100 kg, y a pacientes con un peso superior a 100 kg se les administra una dosis de 280 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y cada dos semanas.

[0205] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra por inyección subcutánea por jeringa autoinyectora una dosis 280 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y cada cuatro semanas a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 110 kg, y a pacientes con un peso superior a 110 kg se les administra una dosis de 280 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y cada dos semanas.

[0206] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 90 kg y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se administran una 210 mg de dosis, en el que el AM-14 se administra por inyección subcutánea por microinfusor administrado a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una.

[0207] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 100 kg y a pacientes con un peso superior a 100 kg se administran una 210 mg de dosis, en el que el AM-14 se administra por inyección subcutánea por microinfusor administrado a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una.

[0208] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 110 kg y a pacientes con un

peso superior a 110 kg se administran una 210 mg de dosis, en el que el AM-14 se administra por inyección subcutánea por microinfusor administrado a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una.

5 **[0209]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 90 kg y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se administran una 280 mg de dosis, en el que el AM-14 se administra por inyección subcutánea por microinfusor administrado a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una.

10
15 **[0210]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 100 kg y a pacientes con un peso superior a 100 kg se administran una 280 mg de dosis, en el que el AM-14 se administra por inyección subcutánea por microinfusor administrado a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una.

20
25 **[0211]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 110 kg y a pacientes con un peso superior a 110 kg se administran una 280 mg de dosis, en el que el AM-14 se administra por inyección subcutánea por microinfusor administrado a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una.

30
35 **[0212]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg a pacientes con un peso inferior o aproximadamente igual a 90 kg y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se les administra una dosis 210 mg, en el que el AM-14 se administra por inyección subcutánea por microinfusor administrado a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y luego administrada cada dos semanas siguientes a la administración en semana una.

40
45 **[0213]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra por inyección subcutánea por microinfusor una dosis 280 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y cada cuatro semanas a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 100 kg, y a pacientes con un peso superior a 100 kg se les administra una dosis 210 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y cada dos semanas.

50
55 **[0214]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra por inyección subcutánea por microinfusor una dosis 280 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y cada cuatro semanas a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 110 kg, y a pacientes con un peso superior a 110 kg se les administra una dosis 210 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y cada dos semanas.

60
65 **[0215]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra por inyección subcutánea por microinfusor una dosis 280 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y cada cuatro semanas a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 90 kg, y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se les administra una dosis de 280 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y cada dos semanas.

[0216] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en el que a dichos pacientes se les administra por inyección subcutánea por microinfusor una dosis 280 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y cada cuatro semanas a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 100 kg, y a pacientes con un peso superior a 100 kg se les administra una dosis de 280 mg a tiempo "0" (la primera

administración), a una semana post tiempo "0", y cada dos semanas.

[0217] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar la psoriasis en pacientes adultos y/o juveniles que tienen psoriasis, y en particular la psoriasis en placa, en la que a dichos pacientes se les administra por inyección subcutánea por microinfusor una dosis de 280 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y cada cuatro semanas a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 110 kg, y a pacientes con un peso superior a 110 kg se les administra una dosis de 280 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y cada dos semanas.

[0218] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg a pacientes con un peso de menos de o aproximadamente igual a 90 kg cada dos semanas y los pacientes con un peso mayor de 90 kg se les administra una dosis de 210 mg cada dos semanas.

[0219] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg cada dos semanas a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 100 kg y a pacientes con un peso superior a 100 kg se les administra una dosis 210 mg cada dos semanas.

[0220] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg cada dos semanas a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 110 kg y pacientes que pesan más de 110 kg se les administra una dosis 210 mg cada dos semanas.

[0221] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg cada dos semanas a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 90 kg y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se les administra una dosis de 280 mg cada dos semanas.

[0222] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg cada dos semanas a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 100 kg y a pacientes con un peso superior a 100 kg se les administra una dosis de 280 mg cada dos semanas.

[0223] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg cada dos semanas a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 110 kg y pacientes que pesan más de 110 kg se les administra una dosis de 280 mg cada dos semanas.

[0224] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg cada cuatro semanas a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 90 kg y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se les administra una dosis 210 mg cada dos semanas.

[0225] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg cada cuatro semanas a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 100 kg y a pacientes con un peso superior a 100 kg se les administra una dosis 210 mg cada dos semanas.

- 5 **[0226]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg cada cuatro semanas a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 110 kg y pacientes que pesan más de 110 kg se les administra una dosis 210 mg cada dos semanas.
- 10 **[0227]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg cada cuatro semanas a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 90 kg y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se les administra una dosis de 280 mg cada dos semanas.
- 15 **[0228]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg cada cuatro semanas a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 100 kg y a pacientes con un peso superior a 100 kg se les administra una dosis de 280 mg cada dos semanas.
- 20 **[0229]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg cada cuatro semanas a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 110 kg y pacientes que pesan más de 110 kg se les administra una dosis de 280 mg cada dos semanas.
- 25 **[0230]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg mediante inyección subcutánea a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 90 kg cada dos semana y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se les administra una dosis 210 mg mediante inyección subcutánea cada dos semanas.
- 30 **[0231]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg mediante inyección subcutánea cada dos semanas para pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 100 kg y a pacientes con un peso superior a 100 kg se les administra una dosis 210 mg mediante inyección subcutánea cada dos semanas.
- 35 **[0232]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg mediante inyección subcutánea cada dos semanas para pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 110 kg y a pacientes con un peso superior a 110 kg se les administra una dosis 210 mg mediante inyección subcutánea cada dos semanas.
- 40 **[0233]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg mediante inyección subcutánea cada dos semanas para pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 90 kg y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se les administra una dosis de 280 mg mediante inyección subcutánea cada dos semanas.
- 45 **[0234]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con enfermedad crónica de psoriasis en placa moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra un 140 mg de dosis mediante inyección subcutánea cada dos semanas a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 100 kg y a pacientes con un peso superior a 100 kg se administra una dosis de 280 mg mediante inyección subcutánea cada dos semanas.
- 50 **[0235]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a
- 55
- 60
- 65

dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg mediante inyección subcutánea cada dos semanas para pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 110 kg y a pacientes con un peso superior a 110 kg se les administra una dosis de 280 mg mediante inyección subcutánea cada dos semanas.

5 **[0236]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg mediante inyección subcutánea cada cuatro semanas a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 90 kg y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se les administra una dosis 210 mg mediante inyección subcutánea cada dos semanas.

10 **[0237]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg mediante inyección subcutánea cada cuatro semanas a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 100 kg y a pacientes con un peso superior a 100 kg se les administra una dosis 210 mg mediante inyección subcutánea cada dos semanas.

15 **[0238]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg mediante inyección subcutánea cada cuatro semanas a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 110 kg y a pacientes con un peso superior a 110 kg se les administra una dosis 210 mg mediante inyección subcutánea cada dos semanas.

20 **[0239]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg mediante inyección subcutánea cada cuatro semanas a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 90 kg y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se les administra una dosis de 280 mg mediante inyección subcutánea cada dos semanas.

25 **[0240]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg mediante inyección subcutánea cada cuatro semanas a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 100 kg y a pacientes con un peso superior a 100 kg se les administra una dosis de 280 mg mediante inyección subcutánea cada dos semanas.

30 **[0241]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg mediante inyección subcutánea cada cuatro semanas a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 110 kg y a pacientes con un peso superior a 110 kg se les administra una dosis de 280 mg mediante inyección subcutánea cada dos semanas.

35 **[0242]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg suministrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora a los pacientes que pesan menos de o aproximadamente igual a 90 kg cada dos semanas y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se les administra una dosis 210 mg suministrada por inyección subcutánea por jeringa autoinyectora cada dos semanas.

40 **[0243]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg suministrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora cada dos semanas a los pacientes con un peso inferior o aproximadamente igual a 100 kg y a pacientes con un peso superior a 100 kg se les administra una dosis 210 mg suministrada por inyección subcutánea por jeringa autoinyectora cada dos semanas.

45 **[0244]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg suministrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora cada dos semanas a los pacientes con un peso inferior o aproximadamente igual a 110 kg y a

pacientes con un peso superior a 110 kg se les administra una dosis 210 mg suministrada por inyección subcutánea por jeringa autoinyectora cada dos semanas.

5 **[0245]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con enfermedad crónica de psoriasis en placa moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra un 140 mg dosis administrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora cada dos semanas a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 90 kg y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea por jeringa autoinyectora cada dos semanas.

15 **[0246]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg suministrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora cada dos semanas a los pacientes con un peso inferior o aproximadamente igual a 100 kg y a pacientes con un peso superior a 100 kg se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea por jeringa autoinyectora cada dos semanas.

20 **[0247]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg suministrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora cada dos semanas a los pacientes con un peso inferior o aproximadamente igual a 110 kg y a
25 pacientes con un peso superior a 110 kg se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea por jeringa autoinyectora cada dos semanas.

30 **[0248]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora cada cuatro semanas a los pacientes con un peso inferior o aproximadamente igual a 90 kg y a
35 pacientes con un peso mayor de 90 kg se les administra una dosis 210 mg suministrada por inyección subcutánea por jeringa autoinyectora cada dos semanas.

40 **[0249]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora cada cuatro semanas a los pacientes con un peso inferior o aproximadamente igual a 100 kg y a
45 pacientes con un peso superior a 100 kg se les administra una dosis 210 mg suministrada por inyección subcutánea por jeringa autoinyectora cada dos semanas.

50 **[0250]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora cada cuatro semanas a los pacientes con un peso inferior o aproximadamente igual a 110 kg y a
55 pacientes con un peso superior a 110 kg se les administra una dosis 210 mg suministrada por inyección subcutánea por jeringa autoinyectora cada dos semanas.

60 **[0251]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora cada cuatro semanas a los pacientes con un peso inferior o aproximadamente igual a 90 kg y a
65 pacientes con un peso mayor de 90 kg se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea por jeringa autoinyectora cada dos semanas.

60 **[0252]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora cada cuatro semanas a los pacientes con un peso inferior o aproximadamente igual a 100 kg y a
65 pacientes con un peso superior a 100 kg se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea por jeringa autoinyectora cada dos semanas.

- 5 **[0253]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora cada cuatro semanas a los pacientes con un peso inferior o aproximadamente igual a 110 kg y a pacientes con un peso superior a 110 kg se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea por jeringa autoinyectora cada dos semanas.
- 10 **[0254]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor a los pacientes que pesan menos de o aproximadamente igual a 90 kg cada dos semanas y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se les administra una dosis 210 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada dos semanas.
- 15 **[0255]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede utilizar para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada dos semanas a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 100 kg y a pacientes con un peso superior a 100 kg se les administra una dosis 210 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada dos semanas.
- 20 **[0256]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada dos semanas a los pacientes que pesan menos de o aproximadamente igual a 110 kg y a pacientes con un peso superior a 110 kg se les administra una dosis 210 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada dos semanas.
- 25 **[0257]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada dos semanas a los pacientes que pesan menos de o aproximadamente igual a 90 kg y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada dos semanas.
- 30 **[0258]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada dos semanas a los pacientes que pesan menos de o aproximadamente igual a 100 kg y a pacientes con un peso superior a 100 kg se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada dos semanas.
- 35 **[0259]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada dos semanas a los pacientes que pesan menos de o aproximadamente igual a 110 kg y a pacientes con un peso superior a 110 kg se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada dos semanas.
- 40 **[0260]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada cuatro semanas a los pacientes que pesan menos de o aproximadamente igual a 90 kg y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se les administra una dosis 210 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada dos semanas.
- 45 **[0261]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con
- 50
- 55
- 60
- 65

psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada cuatro semanas a los pacientes que pesan menos de o aproximadamente igual a 100 kg y a pacientes con un peso superior a 100 kg se les administra una dosis 210 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada dos semanas.

[0262] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada cuatro semanas a los pacientes que pesan menos de o aproximadamente igual a 110 kg y a pacientes con un peso superior a 110 kg se les administra una dosis 210 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada dos semanas.

[0263] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada cuatro semanas a los pacientes que pesan menos de o aproximadamente igual a 90 kg y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada dos semanas.

[0264] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada cuatro semanas a los pacientes que pesan menos de o aproximadamente igual a 100 kg y a pacientes con un peso superior a 100 kg se les administra una dosis de 280 mg administrado por inyección subcutánea por inyección microinfusor cada dos semanas.

[0265] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada cuatro semanas a los pacientes que pesan menos de o aproximadamente igual a 110 kg y a pacientes con un peso superior a 110 kg se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada dos semanas.

[0266] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 90 kg y pacientes con un peso mayor que 90 kg se les administra una dosis 210 mg, en el que el AM-14 se administra por inyección subcutánea administrada en el tiempo "0" (la primera administración), en una semana post tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una.

[0267] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 100 kg y pacientes con un peso mayor que 100 kg se les administra una dosis 210 mg, en el que el AM-14 se administra por inyección subcutánea administrada en el tiempo "0" (la primera administración), en una semana post tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una.

[0268] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 110 kg y pacientes con un peso mayor que 110 kg se les administra una dosis 210 mg, en el que el AM-14 se administra por inyección subcutánea administrada en el tiempo "0" (la primera administración), en una semana post tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una.

[0269] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg a pacientes con un peso menor que o aproximadamente

igual a 90 kg y pacientes con un peso mayor que 90 kg se les administra una dosis de 280 mg, en el que el AM-14 se administra por inyección subcutánea administrada en el tiempo "0" (la primera administración), en una semana post tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una.

5 **[0270]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 100 kg y pacientes con un peso mayor que 100 kg se les administra una dosis de 280 mg, en el que el AM-14 se administra por inyección subcutánea administrada en el tiempo "0" (la primera administración), en una semana post tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una.

15 **[0271]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 110 kg y pacientes con un peso mayor que 110 kg se les administra una dosis de 280 mg, en el que el AM-14 se administra por inyección subcutánea administrada en el tiempo "0" (la primera administración), en una semana post tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una.

20 **[0272]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 90 kg y pacientes con un peso mayor que 90 kg se les administra una dosis 210 mg, en el que el AM-14 se administra por inyección subcutánea administrada en el tiempo "0" (la primera administración), en una semana post tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una.

30 **[0273]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y cada cuatro semanas a pacientes con un peso de menos de o aproximadamente igual a 100 kg, y a pacientes con un peso superior a 100 kg se les administra una dosis 210 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y cada dos semanas.

40 **[0274]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y cada cuatro semanas a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 110 kg, y a pacientes con un peso superior a 110 kg se les administra una dosis 210 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y cada dos semanas.

45 **[0275]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y cada cuatro semanas a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 90 kg, y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se les administra una dosis de 280 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y cada dos semanas.

55 **[0276]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y cada cuatro semanas a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 100 kg, y a pacientes con un peso superior a 100 kg se les administra una dosis de 280 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y cada dos semanas.

60 **[0277]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y cada cuatro semanas a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 110 kg, y a pacientes con un peso superior a 110 kg se les administra una dosis de 280 mg a tiempo "0" (la primera

65

administración), a una semana post tiempo "0", y cada dos semanas.

[0278] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 90 kg y pacientes con un peso mayor que 90 kg se les administra una dosis 210 mg, en el que el AM-14 se administra por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora administrada a tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y después se administra cada dos semanas tras la administración en semana una.

[0279] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 100 kg y pacientes con un peso mayor que 100 kg se les administra una dosis 210 mg, en el que el AM-14 se administra por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora administrada a tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y después se administra cada dos semanas tras la administración en semana una.

[0280] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 110 kg y pacientes con un peso mayor que 110 kg se les administra una dosis 210 mg, en el que el AM-14 se administra por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora administrada a tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y después se administra cada dos semanas tras la administración en semana una.

[0281] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 90 kg y pacientes con un peso mayor que 90 kg se les administra una dosis de 280 mg, en el que el AM-14 se administra por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora administrada a tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y después se administra cada dos semanas tras la administración en semana una.

[0282] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml de AM-14, 10 mM de ácido glutámico, L-prolina al 3% (p/v), polisorbato 20 al 0,01% (p/v), pH $4,8 \pm 0,2$ puede utilizarse para tratar a pacientes adultos y/o jóvenes con placa de psoriasis crónica de moderada a grave que son candidatos para terapia sistémica o fototerapia, donde a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg a pacientes que pesan menos de o aproximadamente 100 kg y a pacientes que pesan más de 100 kg se les administra una dosis de 280 mg, en donde el AM-14 es administrado por inyección subcutánea mediante una jeringa autoinyectable administrada en el tiempo "0" (la primera administración), una semana después del tiempo "0", y luego administrada cada dos semanas después de la administración en una.

[0283] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml de AM-14, 10 mM de ácido glutámico, L-prolina al 3% (p/v), polisorbato 20 al 0,01% (p/v), pH $4,8 \pm 0,2$ puede utilizarse para tratar a pacientes adultos y/o jóvenes con psoriasis de placa crónica moderada a grave que son candidatos para terapia sistémica o fototerapia, donde a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg a pacientes que pesan menos de o aproximadamente 110 kg y que pesan más de 110 kg se les administra una dosis de 280 mg, en la que el AM-14 se administra por inyección subcutánea mediante una jeringa autoinyectada administrada en el tiempo "0" (la primera administración), una semana después del tiempo "0", y luego se administra cada dos semanas tras la administración en semana una.

[0284] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml de AM-14, 10 mM de ácido glutámico, L-prolina al 3% (p/v), polisorbato 20 al 0,01% (p/v), pH $4,8 \pm 0,2$ puede utilizarse para tratar a pacientes adultos y/o jóvenes con psoriasis de placa crónica moderada a grave que son candidatos para terapia sistémica o fototerapia, donde a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg a pacientes que pesan menos de o aproximadamente 90 kg y pacientes que pesan más de A 90 kg se les administra una dosis de 210 mg, en donde el AM-14 se administra por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectable administrada en el tiempo "0" (la primera administración), una semana después del tiempo "0", y a continuación se administra cada dos semanas tras la administración de la semana una.

[0285] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con

psoriasis en placa crónica moderada a grave que son candidatos para terapia sistémica o fototerapia, donde dichos pacientes se administran por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectante a una dosis de 280 mg en el momento "0" (la primera administración), en una semana después del tiempo "0", y cada cuatro semanas a pacientes que pesan menos de o aproximadamente 100 kg, y los pacientes que pesan más de 100 kg reciben una dosis de 210 mg en el momento "0" (la primera administración), una semana después del tiempo "0", y cada dos semanas.

[0286] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml de AM-14, 10 mM de ácido glutámico, L-prolina al 3% (p/v), polisorbato 20 al 0,01% (p/v), pH $4,8 \pm 0,2$ puede utilizarse para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis en placa crónica moderada a grave que son candidatos para terapia sistémica o fototerapia, donde dichos pacientes se administran por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectante a una dosis de 280 mg en el momento "0" (la primera administración), en una semana después del tiempo "0", y cada cuatro semanas a pacientes que pesen menos de o aproximadamente 110 kg, y a los pacientes que pesen más de 110 kg se les administra una dosis de 210 mg en el momento "0" (la primera administración), una semana después del tiempo "0", y cada dos semanas.

[0287] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml de AM-14, 10 mM de ácido glutámico, L-prolina al 3% (p/v), polisorbato 20 al 0,01% (p/v), pH $4,8 \pm 0,2$ puede utilizarse para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis en placa crónica moderada a grave que son candidatos para terapia sistémica o fototerapia, donde dichos pacientes se administran por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectante a una dosis de 280 mg en el momento "0" (la primera administración), en una semana después del tiempo "0", y cada cuatro semanas a pacientes que pesan menos de o aproximadamente 90 kg, y a los pacientes que pesan más de 90 kg se les administra una dosis de 280 mg en el momento "0" (la primera administración), una semana después del tiempo "0", y cada dos semanas.

[0288] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml de AM-14, 10 mM de ácido glutámico, L-prolina al 3% (p/v), polisorbato 20 al 0,01% (p/v), pH $4,8 \pm 0,2$ puede utilizarse para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis en placa crónica moderada a grave que son candidatos para terapia sistémica o fototerapia, donde dichos pacientes se administran por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectante a una dosis de 280 mg en el momento "0" (la primera administración), en una semana después del tiempo "0", y cada cuatro semanas a pacientes que pesan menos de o aproximadamente 100 kg, y a los pacientes que pesan más de 100 kg se les administra una dosis de 280 mg en el momento "0" (la primera administración), una semana después del tiempo "0", y cada dos semanas.

[0289] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml de AM-14, 10 mM de ácido glutámico, L-prolina al 3% (p/v), polisorbato 20 al 0,01% (p/v), pH $4,8 \pm 0,2$ puede utilizarse para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis en placa crónica moderada a grave que son candidatos para terapia sistémica o fototerapia, donde dichos pacientes se administran mediante inyección subcutánea con una jeringa autoinyectante de 280 mg en el "0" (la primera administración), en una semana después del tiempo "0", y cada cuatro semanas a pacientes que pesan menos de o aproximadamente 110 kg, y a los pacientes que pesan más de 110 kg se les administra una dosis de 280 mg en el momento "0" (la primera administración), una semana después del tiempo "0", y cada dos semanas.

[0290] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml de AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) de L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede utilizarse para tratar a pacientes adultos y/o jóvenes con psoriasis de placa crónica moderada a grave que son candidatos para terapia sistémica o fototerapia, donde a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg a pacientes que pesan menos de 90 kg o aproximadamente y que pesan más de 90 kg se les administra una dosis de 210 mg, en donde el AM-14 se administra por inyección subcutánea mediante microinfusor administrado en el momento "0" (la primera administración), en una semana después del tiempo "0", y luego se administra cada dos semanas después de la administración en semana una.

[0291] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml de AM-14, 10 mM de ácido glutámico, L-prolina al 3% (p/v), polisorbato 20 al 0,01% (p/v), pH $4,8 \pm 0,2$ puede utilizarse para tratar pacientes adultos y/o jóvenes con psoriasis de placa crónica moderada a grave que son candidatos para terapia sistémica o fototerapia, donde a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg a pacientes que pesan menos de o aproximadamente 100 kg y pacientes que pesan más de 100 kg se les administra una dosis de 210 mg, donde el AM-14 se administra por inyección subcutánea mediante microinfusor administrado en el tiempo "0" (la primera administración), una semana después del tiempo "0", y luego se administra cada dos semanas después de la administración en semana una.

[0292] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml de AM-14, 10 mM de ácido glutámico, L-prolina al 3% (p/v), polisorbato 20 al 0,01% (p/v), pH $4,8 \pm 0,2$ puede utilizarse para tratar a pacientes adultos y/o jóvenes con psoriasis de placa crónica moderada a grave que son candidatos para terapia sistémica o fototerapia, donde a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg a pacientes que pesan menos de 110 kg o aproximadamente y que pesan más de 110 kg se les administra una dosis de 210 mg, en donde el AM-14 se administra por inyección subcutánea mediante microinfusor administrado en el tiempo "0" (la primera administración), una semana después del tiempo "0", y luego se administra cada dos semanas después de la administración en semana una.

semanas.

5 **[0301]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml de AM-14, 10 mM de ácido glutámico, L-prolina al 3% (p/v), polisorbato 20 al 0,01% (p/v), pH $4,8 \pm 0,2$ puede utilizarse para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a grave que son candidatos para terapia sistémica o fototerapia, en la que a dichos pacientes se les administra mediante inyección subcutánea con microinfusor de una dosis de 280 mg en el momento "0" (la primera administración), en una semana después del tiempo "0", y cada cuatro semanas a pacientes que pesen menos de o aproximadamente 110 kg, y a pacientes que pesen más de 110 kg se les administra una dosis de 280 mg en el tiempo "0" (la primera administración), en una semana después del tiempo "0", y cada dos semanas.

15 **[0302]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml de AM-14, 10 mM de ácido glutámico, L-prolina al 3% (p/v), polisorbato 20 al 0,01% (p/v), pH $4,8 \pm 0,2$ puede utilizarse para tratar a pacientes adultos y/o jóvenes con psoriasis de placa crónica moderada a grave que no responden, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas que incluyen ciclosporina, metotrexato y PUVA (fototerapia con psoraleno más ultravioleta A), en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg a pacientes que pesan menos de o aproximadamente 90 kg cada dos semanas y a pacientes que pesan más de 90 kg se les administra una dosis de 210 mg cada dos semanas.

20 **[0303]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml de AM-14, 10 mM de ácido glutámico, L-prolina al 3% (p/v), polisorbato 20 al 0,01% (p/v), pH $4,8 \pm 0,2$ puede utilizarse para tratar a pacientes adultos y/o jóvenes con psoriasis de placa crónica moderada a grave que no responden, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas que incluyen ciclosporina, metotrexato y PUVA (fototerapia con psoraleno más luz ultravioleta A), en donde a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg cada dos semanas a pacientes que pesan menos de o aproximadamente igual a 100 kg y a pacientes que pesan más de 100 kg se les administra una dosis de 210 mg cada dos semanas.

30 **[0304]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml de AM-14, 10 mM de ácido glutámico, L-prolina al 3% (p/v), polisorbato 20 al 0,01% (p/v), pH $4,8 \pm 0,2$ puede utilizarse para tratar a pacientes adultos y/o jóvenes con psoriasis de placa crónica moderada a grave que no responden, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas que incluyen ciclosporina, metotrexato y PUVA (fototerapia con psoraleno más luz ultravioleta A), en donde a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg cada dos semanas a pacientes que pesan menos de o aproximadamente igual a 110 kg y a pacientes que pesan más de 110 kg se les administra una dosis de 210 mg cada dos semanas.

35 **[0305]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml de AM-14, 10 mM de ácido glutámico, L-prolina al 3% (p/v), polisorbato 20 al 0,01% (p/v), pH $4,8 \pm 0,2$ puede utilizarse para tratar a pacientes adultos y/o jóvenes con psoriasis de placa crónica moderada a grave que no responden, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas que incluyen ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia con ultravioleta A), en donde a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg cada dos semanas a pacientes que pesan menos de o aproximadamente igual a 90 kg y a pacientes que pesan más de 90 kg se les administra una dosis de 280 mg cada dos semanas.

45 **[0306]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml de AM-14, 10 mM de ácido glutámico, L-prolina al 3% (p/v), polisorbato 20 al 0,01% (p/v), pH $4,8 \pm 0,2$ puede utilizarse para tratar a pacientes adultos y/o jóvenes con psoriasis de placa crónica moderada a grave que no responden, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas que incluyen ciclosporina, metotrexato y PUVA (fototerapia con psoraleno más luz ultravioleta A), en donde a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg cada dos semanas a pacientes que pesan menos de o aproximadamente igual a 100 kg y a pacientes que pesan más de 100 kg se les administra una dosis de 280 mg cada dos semanas.

50 **[0307]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml de AM-14, 10 mM de ácido glutámico, L-prolina al 3% (p/v), polisorbato 20 al 0,01% (p/v), pH $4,8 \pm 0,2$ puede utilizarse para tratar a pacientes adultos y/o jóvenes con psoriasis de placa crónica moderada a grave que no responden, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas que incluyen ciclosporina, metotrexato y PUVA (fototerapia con psoraleno más luz ultravioleta A), en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg cada dos semanas a pacientes que pesan menos de o aproximadamente 110 kg y a pacientes que pesan más de 110 kg se les administra una dosis de 280 mg cada dos semanas.

60 **[0308]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml de AM-14, 10 mM de ácido glutámico, L-prolina al 3% (p/v), polisorbato 20 al 0,01% (p/v), pH $4,8 \pm 0,2$ puede utilizarse para tratar a pacientes adultos y/o jóvenes con psoriasis de placa crónica moderada a grave que no responden, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas que incluyen ciclosporina, metotrexato y PUVA (fototerapia con psoraleno más luz ultravioleta A), en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg cada cuatro semanas a pacientes que pesan menos de o aproximadamente igual a 90 kg y a pacientes que pesan más de 90 kg se les administra una dosis de 210 mg cada dos semanas.

65

- 5 **[0309]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml de AM-14, 10 mM de ácido glutámico, L-prolina al 3% (p/v), polisorbato 20 al 0,01% (p/v), pH $4,8 \pm 0,2$ puede utilizarse para tratar a pacientes adultos y/o jóvenes con psoriasis de placa crónica moderada a grave que no responden, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas que incluyen ciclosporina, metotrexato y PUVA (fototerapia con psoraleno más luz ultravioleta A), en donde a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg cada cuatro semanas a pacientes que pesan menos de o aproximadamente igual a 100 kg y a pacientes que pesan más de 100 kg se les administra una dosis de 210 mg cada dos semanas.
- 10 **[0310]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml de AM-14, 10 mM de ácido glutámico, L-prolina al 3% (p/v), polisorbato 20 al 0,01% (p/v), pH $4,8 \pm 0,2$ puede utilizarse para tratar a pacientes adultos y/o jóvenes con psoriasis de placa crónica moderada a grave que no responden, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas que incluyen ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia con ultravioleta A), en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg cada cuatro semanas a pacientes que pesan menos de o aproximadamente 110 kg y a pacientes que pesan más de 110 kg se les administra una dosis de 210 mg cada dos semanas.
- 15 **[0311]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml de AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) de L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede utilizarse para tratar a pacientes adultos y/o jóvenes con psoriasis de placa crónica moderada a grave que no responden, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas que incluyen ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia con ultravioleta A), en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg cada cuatro semanas a pacientes que pesan menos de o aproximadamente igual a 90 kg y a pacientes que pesan más de 90 kg se les administra una dosis de 280 mg cada dos semanas.
- 20 **[0312]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml de AM-14, 10 mM de ácido glutámico, L-prolina al 3% (p/v), polisorbato 20 al 0,01% (p/v), pH $4,8 \pm 0,2$ puede utilizarse para tratar a pacientes adultos y/o jóvenes con psoriasis de placa crónica moderada a grave que no responden, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas que incluyen ciclosporina, metotrexato y PUVA (fototerapia con psoraleno más luz ultravioleta A), en donde a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg cada cuatro semanas a pacientes que pesan menos de o aproximadamente igual a 100 kg y a pacientes que pesan más de 100 kg se les administra una dosis de 280 mg cada dos semanas.
- 25 **[0313]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml de AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) de L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede utilizarse para tratar a pacientes adultos y/o jóvenes con psoriasis de placa crónica moderada a grave que no responden, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas que incluyen ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia con ultravioleta A), en el que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg cada cuatro semanas a pacientes que pesan menos de o aproximadamente igual a 110 kg y a pacientes que pesan más de 110 kg se les administra una dosis de 280 mg cada dos semanas.
- 30 **[0314]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml de AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) de L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede utilizarse para tratar a pacientes adultos y/o jóvenes con psoriasis de placa crónica moderada a grave que no responden, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas que incluyen ciclosporina, metotrexato y PUVA (fototerapia con psoraleno más luz ultravioleta A), en donde a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg por inyección subcutánea a pacientes que pesan menos de o aproximadamente 90 kg cada dos semanas y a los pacientes que pesan más de 90 kg se les administra una dosis de 210 mg por inyección subcutánea cada dos semanas.
- 35 **[0315]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml de AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) de L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede utilizarse para tratar a pacientes adultos y/o jóvenes con psoriasis de placa crónica moderada a grave que no responden, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas que incluyen ciclosporina, metotrexato y PUVA (fototerapia con psoraleno más luz ultravioleta A), en donde a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg por inyección subcutánea cada dos semanas a pacientes que pesan menos de o aproximadamente igual a 100 kg y a los pacientes que pesan más de 100 kg se les administra una dosis de 210 mg por inyección subcutánea cada dos semanas.
- 40 **[0316]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar a pacientes adultos y/o jóvenes con psoriasis de placa crónica moderada a grave que no responden, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas que incluyen ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia con ultravioleta A), en donde a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg por inyección subcutánea cada dos semanas a pacientes que pesan menos de o aproximadamente 110 kg y a pacientes que pesan más de 110 kg se les administra una dosis de 210 mg por inyección subcutánea cada dos semanas.
- 45 **[0317]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml de AM-14, 10 mM de ácido glutámico, L-prolina al 3% (p/v), polisorbato 20 al 0,01% (p/v), pH $4,8 \pm 0,2$ puede utilizarse para tratar a pacientes adultos y/o jóvenes con
- 50
- 55
- 60
- 65

psoriasis de placa crónica moderada a grave que no responden, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas que incluyen ciclosporina, metotrexato y PUVA (fototerapia con psoraleno más luz ultravioleta A), en donde a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg por inyección subcutánea cada dos semanas a pacientes que pesan menos de o aproximadamente igual a 90 kg y a pacientes que pesan más de 90 kg se les administra una dosis de 280 mg por inyección subcutánea cada dos semanas.

[0318] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar a pacientes adultos y/o jóvenes con psoriasis de placa crónica moderada a grave que no responden, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas, incluida ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia ultravioleta-A), donde a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg por inyección subcutánea cada dos semanas a pacientes que pesan menos de o aproximadamente 100 kg y se administran pacientes que pesan más de 100 kg una dosis de 280 mg por inyección subcutánea cada dos semanas.

[0319] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml de AM-14, 10 mM de ácido glutámico, L-prolina al 3% (p/v), polisorbato 20 al 0,01% (p/v), pH $4,8 \pm 0,2$ puede utilizarse para tratar a pacientes adultos y/o jóvenes con psoriasis de placa crónica moderada a grave que no responden, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas que incluyen ciclosporina, metotrexato y PUVA (fototerapia con psoraleno más luz ultravioleta A), en donde a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg por inyección subcutánea cada dos semanas a pacientes que pesan menos de o aproximadamente 110 kg y a pacientes que pesan más de 110 kg se les administra una dosis de 280 mg por inyección subcutánea cada dos semanas.

[0320] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml de AM-14, 10 mM de ácido glutámico, L-prolina al 3% (p/v), polisorbato 20 al 0,01% (p/v), pH $4,8 \pm 0,2$ puede utilizarse para tratar a pacientes adultos y/o jóvenes con psoriasis de placa crónica moderada a grave que no responden, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas que incluyen ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia con ultravioleta A), en donde a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg por inyección subcutánea cada cuatro semanas a pacientes que pesan menos de o aproximadamente igual a 90 kg y a pacientes que pesan más de 90 kg se les administra una dosis de 210 mg por inyección subcutánea cada dos semanas.

[0321] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar a pacientes adultos y/o jóvenes con psoriasis de placa crónica moderada a grave que no responden, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas que incluyen ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia con ultravioleta A), en donde a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg por inyección subcutánea cada cuatro semanas a pacientes que pesan menos de o aproximadamente igual a 100 kg y a pacientes que pesan más de 100 kg se les administra una dosis de 210 mg por inyección subcutánea cada dos semanas.

[0322] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml de AM-14, 10 mM de ácido glutámico, L-prolina al 3% (p/v), polisorbato 20 al 0,01% (p/v), pH $4,8 \pm 0,2$ puede utilizarse para tratar a pacientes adultos y/o jóvenes con psoriasis de placa crónica moderada a grave que no responden, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas que incluyen ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia con ultravioleta A), en donde a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg por inyección subcutánea cada cuatro semanas a pacientes que pesan menos de o aproximadamente 110 kg y a pacientes que pesan más de 110 kg se les administra una dosis de 210 mg por inyección subcutánea cada dos semanas.

[0323] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar a pacientes adultos y/o jóvenes con psoriasis de placa crónica moderada a grave que no responden, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas que incluyen ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia con ultravioleta A), en donde a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg por inyección subcutánea cada cuatro semanas a pacientes que pesan menos de o aproximadamente igual a 90 kg y a pacientes que pesan más de 90 kg se les administra una dosis de 280 mg por inyección subcutánea cada dos semanas.

[0324] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar a pacientes adultos y/o jóvenes con psoriasis de placa crónica moderada a grave que no responden, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas que incluyen ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia con ultravioleta A), en donde a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg por inyección subcutánea cada cuatro semanas a pacientes que pesan menos de o aproximadamente igual a 100 kg y a pacientes que pesan más de 100 kg se les administra una dosis de 280 mg por inyección subcutánea cada dos semanas.

[0325] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar a pacientes adultos y/o jóvenes con psoriasis de placa crónica moderada a grave que no responden, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas que incluyen ciclosporina, metotrexato y PUVA (fototerapia con psoraleno más luz

ultravioleta A), en donde a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg por inyección subcutánea cada cuatro semanas a pacientes que pesan menos de o aproximadamente 110 kg y a pacientes que pesan más de 110 kg se les administra una dosis de 280 mg por inyección subcutánea cada dos semanas.

5 **[0326]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml de AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) de L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede ser utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas que incluyen ciclosporina, metotrexato y PUVA (fototerapia con psoraleno más luz ultravioleta A), en donde a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg por inyección subcutánea por
10 jeringa autoinyectora a pacientes que pesan menos de o aproximadamente 90 kg cada dos semanas y a pacientes que pesan más de 90 kg se les administra una dosis de 210 mg por inyección subcutánea por jeringa autoinyectora cada dos semanas.

15 **[0327]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas, incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A), en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg suministrada por inyección subcutánea por jeringa autoinyectora cada dos semanas a pacientes con un peso menor que o aproximadamente
20 igual a 100 kg y a pacientes con un peso superior a 100 kg se les administra una dosis 210 mg suministrada por inyección subcutánea por jeringa autoinyectora cada dos semanas.

25 **[0328]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg suministrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora cada dos semanas a los pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 110 kg y a pacientes con un peso superior a 110 kg se les administra una dosis 210 mg suministrada por inyección
30 subcutánea con una jeringa autoinyectora cada dos semanas.

35 **[0329]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg suministrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora cada dos semanas a los pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 90 kg y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora cada dos semanas.

40 **[0330]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg suministrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora cada dos semanas a los pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 100 kg y a pacientes con un peso superior a 100 kg se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora cada dos semanas.

45 **[0331]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg suministrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora cada dos semanas a los pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 110 kg y a pacientes con un peso superior a 110 kg se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora cada dos semanas.

50 **[0332]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora cada cuatro semanas a los pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 90 kg y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se les administra una dosis 210 mg suministrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora cada dos semanas.

- 5 **[0333]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora cada cuatro semanas a los pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 100 kg y a pacientes con un peso superior a 100 kg se les administra una dosis 210 mg suministrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora cada dos semanas.
- 10 **[0334]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora cada cuatro semanas a los pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 110 kg y a pacientes con un peso superior a 110 kg se les administra una dosis 210 mg suministrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora cada dos semanas.
- 15 **[0335]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora cada cuatro semanas a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 90 kg y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea por jeringa autoinyectora cada dos semanas.
- 20 **[0336]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora cada cuatro semanas a los pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 100 kg y a pacientes con un peso superior a 100 kg se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora cada dos semanas.
- 25 **[0337]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora cada cuatro semanas a los pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 110 kg y a pacientes con un peso superior a 110 kg se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora cada dos semanas.
- 30 **[0338]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor a los pacientes que pesan menos de o aproximadamente igual a 90 kg cada dos semanas y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se administra una dosis de 210 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada dos semanas.
- 35 **[0339]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada dos semanas a los pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 100 kg y a pacientes con un peso superior a 100 kg se les administra una dosis 210 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada dos semanas.
- 40 **[0340]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada dos semanas a los pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 110 kg y a pacientes con un peso superior a 110 kg se les administra una dosis 210 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada dos semanas.

[0341] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada dos semanas a los pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 90 kg y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada dos semanas.

[0342] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada dos semanas a los pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 100 kg y a pacientes con un peso superior a 100 kg se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada dos semanas.

[0343] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada dos semanas a los pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 110 kg y a pacientes con un peso superior a 110 kg se les administra una dosis de 280 mg administrado por inyección subcutánea por microinfusor cada dos semanas.

[0344] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada cuatro semanas a los pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 90 kg y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se les administra una dosis 210 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada dos semanas.

[0345] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada cuatro semanas a los pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 100 kg y a pacientes con un peso superior a 100 kg se les administra una dosis 210 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada dos semanas.

[0346] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada cuatro semanas a los pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 110 kg y a pacientes con un peso superior a 110 kg se les administra una dosis 210 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada dos semanas.

[0347] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada cuatro semanas a los pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 90 kg y a

pacientes con un peso mayor de 90 kg se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada dos semanas.

5 **[0348]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada cuatro semanas a los pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 100 kg y a
10 pacientes con un peso superior a 100 kg se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada dos semanas.

15 **[0349]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada cuatro semanas a los pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 110 kg y a
20 pacientes con un peso superior a 110 kg se les administra una dosis de 280 mg suministrada por inyección subcutánea por microinfusor cada dos semanas.

25 **[0350]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 90 kg y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se les administra una dosis 210 mg, en la que el AM-14 se administra por inyección subcutánea administrada en el tiempo "0" (la primera administración), en una semana post tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana
30 una.

35 **[0351]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 100 kg y a pacientes con un peso superior a 100 kg se les administra una dosis 210 mg, en el que el AM-14 se administra por inyección subcutánea administrada en el tiempo "0" (la primera administración), en una semana post tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en
40 semana una.

45 **[0352]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 110 kg y a pacientes con un peso superior a 110 kg se les administra una dosis 210 mg, en la que el AM-14 se administra por inyección subcutánea administrada en el tiempo "0" (la primera administración), en una semana post tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en
50 semana una.

55 **[0353]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 90 kg y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se les administra una dosis de 280 mg, en la que el AM-14 se administra por inyección subcutánea administrada en el tiempo "0" (la primera administración), en una semana post tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en
60 semana una.

65 **[0354]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg a pacientes con un peso menor que o

aproximadamente igual a 100 kg y a pacientes con un peso superior a 100 kg se les administra una dosis de 280 mg, en la que el AM-14 se administra por inyección subcutánea administrada en el tiempo "0" (la primera administración), en una semana post tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una.

5
10
15
[0355] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 110 kg y a pacientes con un peso superior a 110 kg se les administra una dosis de 280 mg, en la que el AM-14 se administra por inyección subcutánea administrada en el tiempo "0" (la primera administración), en una semana post tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una.

20
25
30
[0356] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 90 kg y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se les administra una dosis 210 mg, en la que el AM-14 se administra por inyección subcutánea administrada en el tiempo "0" (la primera administración), en una semana post tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una.

35
40
45
[0357] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y cada cuatro semanas a los pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 100 kg, y los pacientes con un peso mayor que 100 kg se les administra una dosis 210 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y cada dos semanas.

50
55
60
[0358] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y cada cuatro semanas a los pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 110 kg, y los pacientes con un peso mayor que 110 kg se les administra una dosis 210 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y cada dos semanas.

65
70
75
[0359] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con enfermedad crónica de psoriasis en placa moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas, incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A), en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y cada cuatro semanas a los pacientes un peso de menos que o aproximadamente igual a 90 kg, y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se administró una dosis de 280 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y cada dos semanas.

80
85
90
[0360] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y cada cuatro semanas a los pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 100 kg, y los pacientes con un peso mayor que 100 kg se les administra una dosis de 280 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y cada dos semanas.

95
100
[0361] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una

semana post tiempo "0", y cada cuatro semanas a los pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 110 kg, y los pacientes con un peso mayor que 110 kg se les administra una dosis de 280 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y cada dos semanas.

- 5 **[0362]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg a pacientes con un peso menor que o
- 10 aproximadamente igual a 90 kg y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se les administra una dosis 210 mg, en la que el AM-14 se administra por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora administrada en el momento "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una.
- 15 **[0363]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg a pacientes con un peso menor que o
- 20 aproximadamente igual a 100 kg y a pacientes con un peso superior a 100 kg se les administra una dosis 210 mg, en la que el AM-14 se administra por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora administrada en el momento "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una.
- 25 **[0364]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg a pacientes con un peso menor que o
- 30 aproximadamente igual a 110 kg y a pacientes con un peso superior a 110 kg se les administra una dosis 210 mg, en la que el AM-14 se administra por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora administrada en el momento "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una.
- 35 **[0365]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg a pacientes con un peso menor que o
- 40 aproximadamente igual a 90 kg y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se les administra una dosis de 280 mg, en la que el AM-14 se administra por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora administrada en el momento "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una.
- 45 **[0366]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg a pacientes con un peso menor que o
- 50 aproximadamente igual a 100 kg y a pacientes con un peso superior a 100 kg se les administra una dosis de 280 mg, en la que el AM-14 se administra por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora administrada en el momento "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una.
- 55 **[0367]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg a pacientes con un peso menor que o
- 60 aproximadamente igual a 110 kg y a pacientes con un peso superior a 110 kg se les administra una dosis de 280 mg, en la que el AM-14 se administra por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora administrada en el momento "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una.
- 65 **[0368]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con

psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 90 kg y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se les administra una dosis 210 mg, en la que el AM-14 se administra por inyección subcutánea con una jeringa autoinyectora administrada en el momento "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una.

[0369] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra por inyección subcutánea por jeringa autoinyectora una dosis 280 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y cada cuatro semanas a los pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 100 kg, y a pacientes con un peso superior a 100 kg se les administra una dosis 210 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y cada dos semanas.

[0370] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra por inyección subcutánea por jeringa autoinyectora una dosis 280 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y cada cuatro semanas a los pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 110 kg, y a pacientes con un peso superior a 110 kg se les administra una dosis 210 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y cada dos semanas.

[0371] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra por inyección subcutánea por jeringa autoinyectora una dosis 280 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y cada cuatro semanas a los pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 90 kg, y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se les administra una dosis de 280 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y cada dos semanas.

[0372] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra por inyección subcutánea por jeringa autoinyectora una dosis 280 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y cada cuatro semanas a los pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 100 kg, y a pacientes con un peso superior a 100 kg se les administra una dosis de 280 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y cada dos semanas.

[0373] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra por inyección subcutánea por jeringa autoinyectora una dosis 280 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y cada cuatro semanas a los pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 110 kg, y a pacientes con un peso superior a 110 kg se les administra una dosis de 280 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y cada dos semanas.

[0374] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas, incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta-A), en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg a pacientes con un peso inferior o aproximadamente igual a 90 kg y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se les administra una dosis 210 mg, en la que el AM-14 se administra por inyección subcutánea por microinfusor administrado a tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y después se administra cada dos semanas siguientes a la

administración en semana una.

5 **[0375]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 100 kg y a pacientes con un peso superior a 100 kg se les administra una dosis 210 mg, en la que el AM-14 se administra por inyección subcutánea por microinfusor administrado a tiempo "0" (la primera administración), en una semana post tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una.

15 **[0376]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 110 kg y a pacientes con un peso superior a 110 kg se les administra una dosis 210 mg, en la que el AM-14 se administra por inyección subcutánea por microinfusor administrado a tiempo "0" (la primera administración), en una semana post tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una.

25 **[0377]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 90 kg y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se les administra una dosis de 280 mg, en la que el AM-14 se administra por inyección subcutánea por microinfusor administrado a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una.

35 **[0378]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 100 kg y a pacientes con un peso superior a 100 kg se les administra una dosis de 280 mg, en la que el AM-14 se administra por inyección subcutánea por microinfusor administrado a tiempo "0" (la primera administración), en una semana post tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una.

45 **[0379]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 140 mg a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 110 kg y a pacientes con un peso superior a 110 kg se les administra una dosis de 280 mg, en la que el AM-14 se administra por inyección subcutánea por microinfusor administrado a tiempo "0" (la primera administración), en una semana post tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una.

55 **[0380]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra una dosis de 280 mg a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 90 kg y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se les administra una dosis 210 mg, en la que el AM-14 se administra por inyección subcutánea por microinfusor administrado a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una.

65 **[0381]** AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en

la que a dichos pacientes se les administra por inyección subcutánea por microinfusor de una dosis 280 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana post tiempo "0", y cada cuatro semanas a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 100 kg, y los pacientes con un peso mayor que 100 kg se les administra una dosis 210 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y cada dos semanas.

[0382] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra por inyección subcutánea por microinfusor de una dosis 280 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y cada cuatro semanas a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 110 kg, y a pacientes con un peso superior a 110 kg se les administra una dosis 210 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y cada dos semanas.

[0383] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra por inyección subcutánea por microinfusor de una dosis 280 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y cada cuatro semanas a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 90 kg, y a pacientes con un peso mayor de 90 kg se les administra una dosis de 280 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y cada dos semanas.

[0384] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra por inyección subcutánea por microinfusor de una dosis 280 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y cada cuatro semanas a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 100 kg, y a pacientes con un peso superior a 100 kg se les administra una dosis de 280 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y cada dos semanas.

[0385] AM-14 en una formulación que comprende 140 mg/ml AM-14, 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ puede haberse utilizado para tratar pacientes adultos y/o juveniles con psoriasis de placa crónica moderada a severa que no responden a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más fototerapia de luz ultravioleta), en la que a dichos pacientes se les administra por inyección subcutánea por microinfusor de una dosis 280 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y cada cuatro semanas a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 110 kg, y a pacientes con un peso superior a 110 kg se les administra una dosis de 280 mg a tiempo "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y cada dos semanas.

[0386] La administración y los regímenes de dosificación de formulaciones AM-14 se pueden ajustar para proporcionar una cantidad eficaz para una respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, un único bolo se puede administrar, varias dosis divididas se pueden administrar en el tiempo o la dosis puede reducirse o aumentarse proporcionalmente como se indica por las exigencias de la situación terapéutica. AM-14 se puede formular para administración subcutánea, intravenosa, parenteral, intradérmica, intramuscular, y/o administración intraperitoneal en una forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. AM-14 formulado en 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se pueden formular para administración subcutánea, intravenosa, parenteral, intradérmica, intramuscular, y/o administración intraperitoneal en una forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La dosificación unitaria se refiere a una cantidad físicamente discreta de AM-14 adecuada como dosificaciones unitarias para los sujetos a tratar; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de biofarmacéutica activa calculada para producir un efecto terapéutico deseado.

[0387] Formulaciones AM-14 se pueden administrar por vía subcutánea, intravenosa, parenteral, por vía intradérmica, por vía intramuscular, y/o por vía intraperitoneal utilizando técnicas estándar. AM-14 se puede administrar por vía subcutánea, intravenosa, parenteral, intradérmica, intramuscular, y/o por vía intraperitoneal a las dosis descritas anteriormente y en las formulaciones descritas en este documento para el tratamiento de las enfermedades enumeradas anteriormente. AM-14 formulado en 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se pueden administrar por vía subcutánea, intravenosa, parenteralmente, por vía intradérmica, intramuscular, y/o por vía intraperitoneal utilizando técnicas estándar en las dosis y regímenes de dosificación descritos anteriormente para el tratamiento de la psoriasis que aparece arriba. AM-14 formulado en

10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se pueden administrar por vía subcutánea, por vía intravenosa, intra dérmica, y/o intramuscular utilizando técnicas estándar en las dosis y regímenes de dosificación descritos anteriormente para el tratamiento de la psoriasis que aparece arriba. AM-14 se puede formular a aproximadamente 140 mg/ml formulado en 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$ se puede administrar por vía subcutánea, por vía intravenosa, intradérmica, y/o intramuscular utilizando técnicas estándar en las dosis y regímenes de dosificación descrito anteriormente para el tratamiento de la psoriasis que aparece arriba. Formulaciones de AM-14, tales como AM-14 formulado en 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$, se pueden administrar más de una vez en intervalos programados durante un período de tiempo. En ciertas realizaciones, formulaciones de AM-14, tales como AM-14 formulada en 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$, se administran durante un periodo de por lo menos un mes o más. Las realizaciones incluyen tratamiento a largo plazo de las condiciones crónicas descritas anteriormente. Períodos más cortos de administración pueden ser suficientes en el tratamiento de condiciones agudas, incluyendo, por ejemplo, de uno a veinte cuatro semanas. En general, formulaciones AM-14 se administran hasta que el paciente manifiesta un grado médicamente relevante de mejora con respecto a la línea de base para el indicador o indicadores como adjudicado por un profesional médico elegido. Específicamente, formulaciones de AM-14, tales como AM-14 formulan en 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$, se puede administrar una vez cada semanas o 6 a 8 días, o cada dos semanas o de 12 a 16 días, o cada tres semanas o 19 a 23 días, o cada mes o 26 a 30 días, o cada cinco semanas o 33 a 34 días, o cada seis semanas o 40 a 44 días, o cada siete semanas o 47 a 51 días, o cada dos meses o 54 a 58 días por vía subcutánea, intravenosa, parenteral, intradérmica, intramuscular, y/o por vía intraperitoneal a las dosis descritas anteriormente y en las formulaciones descritas en el presente documento por un período indefinido de tiempo para el tratamiento de las enfermedades y condiciones descritas anteriormente, y en particular la psoriasis.

[0388] Los aspectos de la invención incluyen los regímenes de dosificación que comprenden adicionalmente una etapa de carga. Una "dosis de carga" se refiere a la etapa de administrar inicialmente al menos una dosis de una formulación de AM-14 al paciente por cualquiera de las rutas descritas anteriormente y antes de la administración de la misma o menor dosis en cualquiera de los intervalos y las rutas descritas arriba. La dosis inicial o dosis aumentan rápidamente la concentración de fármaco en suero a una concentración en suero objetivo eficaz. La dosis de carga o una serie de dosis de carga es/son administradas 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, y/o 14 días antes del curso normal de dosificación. Se entiende que un "día" también incluye cualquier intervalo de tiempo entre 1 y 24 horas. Por ejemplo, como se describe anteriormente en más detalle, AM-14 formulado en 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$, se administra en el momento "0" (la primera administración), a una semana después de tiempo "0", y después se administra cada dos semanas después de la administración en semana una.

[0389] Se entiende que los métodos de tratamiento de las enfermedades descritas en el presente documento administraría una cantidad eficaz de una formulación de AM-14, tales como AM-14 formulado en 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH $4,8 \pm 0,2$. Dependiendo de la indicación a ser tratada, una cantidad terapéuticamente eficaz es suficiente para causar una reducción en al menos un síntoma de la condición patológica específica en al menos aproximadamente 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, o más, con relación a sujetos no tratados.

[0390] Se describen aquí los métodos de regulación de la expresión génica en pacientes con psoriasis utilizando AM-14. El ejemplo 3 describe en detalle los genes que son regulados por AM-14. De este modo, aspectos de la divulgación incluyen métodos de regulación de los genes en las tablas 3,1, 3,2, y/o 3,3 en los pacientes con psoriasis mediante la administración de AM-14. Los aspectos de la divulgación incluyen el uso de AM-14 para la preparación de un medicamento para la regulación de los genes en las tablas 3,1, 3,2, y/o 3,3 en pacientes con psoriasis. Otros aspectos descritos en el Ejemplo 3 también se prevén en los métodos de uso, tales como la relación temporal entre la administración del AM-14 y el gen de la regulación, así como la medida (por ejemplo, factor de cambio) de la regulación génica y administración de AM-14.

[0391] En el presente documento se divulgan procedimientos de regulación de la expresión génica en pacientes con psoriasis usando AM-14 y de forma concomitante reducir la puntuación PASI en un paciente que tiene psoriasis por al menos 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, o 100%. El ejemplo 3 describe en detalle los genes que son regulados por AM-14. De este modo, aspectos de la divulgación incluyen métodos de regulación de los genes en las tablas 3,1, 3,2, y/o 3,3 y reduciendo concomitantemente la puntuación PASI en un paciente que tiene psoriasis por al menos 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, o 100% en los pacientes con psoriasis mediante la administración de AM-14. Los aspectos de la divulgación incluyen el uso de AM-14 para la preparación de un medicamento para la regulación de los genes en las tablas 3,1, 3,2, y/o 3,3 y reduciendo concomitantemente la puntuación PASI en un paciente que tiene psoriasis por al menos 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, o 100% en los pacientes con psoriasis. Otros aspectos descritos en el Ejemplo 3 también se prevén en los métodos de uso, tales como la relación temporal entre la administración del AM-14 y el gen de la regulación, así como la medida (por ejemplo, factor de cambio) de la regulación génica y administración de AM-14.

[0392] Los aspectos de la divulgación también incluyen métodos de regulación de la expresión génica en 15 días o menos en pacientes con psoriasis usando AM-14 y de forma concomitante reducir la puntuación PASI en un paciente que tiene psoriasis por al menos 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, o 100%. El ejemplo 3 describe en detalle los genes que son regulados por AM-14. De este modo, aspectos de la divulgación incluyen métodos de regulación de los genes en las tablas 3,1, 3,2, y/o 3,3 en 15 días o menos y reduciendo concomitantemente la puntuación PASI en un paciente que tiene psoriasis por al menos 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, o 100% en los pacientes con psoriasis mediante la administración de AM-14. Los aspectos de la divulgación incluyen el uso de AM-14 para la preparación de un medicamento para la regulación de los genes en las tablas 3,1, 3,2, y/o 3,3 en 15 días o menos y reduciendo concomitantemente la puntuación PASI en un paciente que tiene psoriasis por al menos 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, o 100% en los pacientes con psoriasis. Otros aspectos descritos en el Ejemplo 3 también se prevén en los métodos de uso, tales como la relación temporal entre la administración del AM-14 y el gen de la regulación, así como la medida (por ejemplo, factor de cambio) de la regulación génica y administración de AM-14.

[0393] Los aspectos de la divulgación también incluyen métodos de regulación de la expresión génica en pacientes con psoriasis utilizando anticuerpos antagonistas IL-17. Un "IL-17 anticuerpo antagonista" es un anticuerpo que inhibe que IL-17A o IL-17A/F active su receptor análogo incluyendo IL-17RA, IL-17RC, e IL-17RA/RC. Anticuerpos antagonistas IL-17 incluyen anticuerpos contra IL-17RA o anticuerpos contra IL-17A e/o IL-17A/F. El ejemplo 3 describe en detalle los genes que son regulados por un anticuerpo ejemplar, AM-14. De este modo, aspectos de la divulgación incluyen métodos de regulación de los genes en las tablas 3,1, 3,2, y/o 3,3 en los pacientes con psoriasis mediante la administración de un anticuerpo antagonista de IL-17. Los aspectos de la divulgación incluyen el uso de un anticuerpo antagonista de IL-17 para la preparación de un medicamento para la regulación de los genes en las tablas 3,1, 3,2, y/o 3,3 en pacientes con psoriasis. Otros aspectos descritos en el Ejemplo 3 también se prevén en los métodos de uso, tales como la relación temporal entre la administración de una regulación de anticuerpo y el gen antagonista de IL-17, así como la extensión (por ejemplo, cambio de veces) de la regulación de genes y la administración de un anticuerpo antagonista IL-17.

[0394] Los aspectos de la divulgación también incluyen métodos de regulación de la expresión génica y de forma concomitante reducir la puntuación PASI en un paciente que tiene psoriasis por al menos 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, o 100% en los pacientes con psoriasis usando anticuerpos antagonistas IL-17. Un "anticuerpo antagonista IL-17" es un anticuerpo que inhibe la IL-17A o IL-17A/F de la activación de su receptor análogo incluyendo IL-17RA, IL-17RC, e IL-17RA/RC. Anticuerpos antagonistas IL-17 incluyen anticuerpos contra IL-17RA o anticuerpos contra IL-17A y/o IL-17A/F. El ejemplo 3 describe en detalle los genes que son regulados por un anticuerpo ejemplar, AM-14. Por lo tanto, los aspectos de la disclosure incluyen métodos de regulación de los genes en las tablas 3,1, 3,2, y/o 3,3 y reduciendo concomitantemente la puntuación PASI en un paciente que tiene psoriasis por al menos 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, o 100% en los pacientes con psoriasis mediante la administración de un anticuerpo antagonista de IL-17. Los aspectos de la divulgación incluyen el uso de un anticuerpo antagonista de IL-17 para la preparación de un medicamento para la regulación de los genes en las tablas 3,1, 3,2, y/o 3,3 y reduciendo concomitantemente la puntuación PASI en un paciente que tiene psoriasis por al menos 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, o 100% en los pacientes con psoriasis. Otros aspectos descritos en el Ejemplo 3 también se prevén en los métodos de uso, tales como la relación temporal entre la administración de una regulación de anticuerpo y el gen antagonista de IL-17, así como la extensión (por ejemplo, cambio veces) de la regulación de genes y la administración de anticuerpo antagonista de IL-17.

[0395] Los aspectos de la divulgación también incluyen métodos de regulación de la expresión génica en 15 días o menos y concomitantemente la reducción de la puntuación PASI en un paciente que tiene psoriasis por al menos 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, o 100% en los pacientes con psoriasis usando anticuerpos antagonistas IL-17. Un "anticuerpo antagonista IL-17" es un anticuerpo que inhibe la IL-17A o IL-17A/F de la activación de su receptor análogo incluyendo IL-17RA, IL-17RC, e IL-17RA/RC. Anticuerpos antagonistas IL-17 incluyen anticuerpos contra IL-17RA o anticuerpos contra IL-17A y/o IL-17A/F. El ejemplo 3 describe en detalle los genes que son regulados por un anticuerpo ejemplar, AM-14. De este modo, aspectos de la divulgación incluyen métodos de regulación de los genes en las tablas 3,1, 3,2, y/o 3,3 en 15 días o menos y reduciendo concomitantemente la puntuación PASI en un paciente que tiene psoriasis por al menos 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, o 100% en los pacientes con psoriasis mediante la administración de un anticuerpo antagonista de IL-17. Los aspectos de la divulgación incluyen el uso de un anticuerpo antagonista de IL-17 para la preparación de un medicamento para la regulación de los genes en las tablas 3,1, 3,2, y/o 3,3 en 15 días o menos y reduciendo concomitantemente la puntuación PASI en un paciente que tiene psoriasis por al menos 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, o 100% en los pacientes con psoriasis. Otros aspectos descritos en el Ejemplo 3 también se prevén en los métodos de uso, tales como la relación temporal entre la administración de una regulación de anticuerpo y el gen antagonista de IL-17, así como la extensión (por ejemplo, cambio veces) de la regulación de genes y la administración de un anticuerpo antagonista IL-17.

Tabla A. Secuencias AM-14

5	Cadena pesada de longitud completa AM-14	SEQ ID NO: 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTR		
			YGISWVRQAPGQGLEWMGWISTYSGNTNYA		
			QKLGGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTA		
			VYYCARRQLYFDYWGQGLVTVSSASTKGPS		
10					VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV
					SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
					VPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKVERK
15					CCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS
					RTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEV
					HNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQQDWLN
20					GKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQ
					VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
25					EWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKL
			TVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKS		
			LSLSPGK		

EJEMPLOS

30

Ejemplo 1

Formulaciones AM-14

35 **[0396]** Numerosas formulaciones se prepararon usando sistema de escala de laboratorio UF/DF (ultrafiltración/diafiltración) en la sala de temperatura para el propósito de identificar excipientes y formulaciones que son únicamente adecuadas para AM-14. Los tampones de UF/DF se prepararon a pH más bajo (3,5, 3,8 o 4,0) con ácido glutámico o ácido acético como agentes de tamponamiento y diversos excipientes incluyendo sacarosa, L-prolina, glicina, sorbitol, y otros.

40 **[0397]** Preparación de la muestra a partir de viales liofilizados para la reconstitución de AM-14 a una concentración mayor se realizó (180 mg/ml) como sigue: UF/DF de AM-14 a granel purificado final (FPB) se realizó a partir de 70 mg/ml A52Su (10 mM ácido acético, 9% de sacarosa, pH 5,2)] formulación a aproximadamente 90 mg/ml con un incremento de 5 veces en volumen de diafiltración (ml) de un glutamato) 10 mM, 0,5% de sacarosa, pH 4,2, y b) glutamato 10 mM, 0,5% de sacarosa, pH 5,2, respectivamente. Después de UF/DF, las concentraciones resultantes para las dos condiciones anteriores eran 90,8 mg/ml a pH 5,33 para a), y 89,6 mg/ml a pH 5,63 para b) tampones, respectivamente. Los formulaciones AM-14 se filtraron a través de 0,45 micras filtros y 1,25 ml se llenaron en viales de vidrio de 3 cc. Las formulaciones se liofilizaron. Las muestras preparadas a partir de tampón A) se denotan con E4.5_ (es decir, glutamato 10 mM, pH 4,5), y las muestras de tampón B) se indican con E5.5_ (es decir, glutamato 10 mM, pH 5,5). A temperatura ambiente, los viales E4.5 se reconstituyeron con 0,685 ml de uno de los diluyentes enumerados en la Tabla 1.0) y viales E5.5 se reconstituyeron con 0,596 ml de uno de los diluyentes enumerados en la Tabla 1.0), que es aproximadamente la mitad de su volumen de llenado inicial, lo que resulta en las formulaciones reconstituidas que tienen una concentración final de glutamato 20 mM. Después de que se disolvieron los tortas liofilizadas, las muestras estaban listas para la medición de la viscosidad.

55 **[0398]** La viscosidad de las formulaciones líquidas de proteínas se midió mediante un reómetro con la geometría cono/placa (RV III + modelo, Brookfield Engineering Labs, Inc., Middleboro, MA). Temperatura de la muestra se mantuvo a 25°C durante la medición con un baño de agua. La velocidad del cabezal varió entre 15 y 125 rpm con 10 rpm por incremento. La recolección de datos se llevó a cabo con el software RheocalcTM, versión 2.7. En cada condición de cizallamiento, 4 lecturas fueron recogidas con 10 segundos de intervalo, y cada punto de datos fue la media de las 4 lecturas. Después se estableció una nueva condición de corte, la primera lectura se hizo después de 30 segundos de espera. Véase Tablas 1.0 y 1.1. Los resultados de viscosidad para las formulaciones enumeradas en la Tabla 1.0 se graficaron como una función de la tensión de cizallamiento y se muestran en las Figuras 1 y 2.

60 **[0399]** Con referencia a la Tabla 1.1, la Formulación 1, que tiene un pH final de 5,11, y la Formulación 2, que tiene un pH final de 3,33, mostraron viscosidad significativamente mayor, mientras que las formulaciones que tienen un pH de 4,55 a 4,93 tenido viscosidad mucho más baja, lo que demuestra un claro intervalo óptimo de pH en una

formulación altamente concentrada de AM-14 que produjo menor viscosidad.

Tabla 1.0 Concentraciones AM-14 a aproximadamente 180 mg/ml

Tampón reconstitución/pH	de	Excipiente	Viscosidad (cP)	AM-14 Final pH	Claridad
10 mM glutamato, pH 4,5		4% sorbitol	19,64	5,24	claro
10 mM glutamato, pH 4,5		200 mM PEG200	32,31	5,29	claro
10 mM glutamato, pH 4,5		2,5 % glicerol (271.5 mM)	18,29	5,24	claro
10 mM glutamato, pH 4,5		3% prolina (260 mM)	19,99	5,28	claro
10 mM glutamato, pH 4,5		160 mM ácido glutámico	12,50	4,98	claro
10 mM glutamato, pH 4,5		200 mM creatinina	11,89	4,6	claro
10 mM glutamato, pH 4,5		200 mM L-carnitina	12,85	4,8	claro
10 mM glutamato, pH 4,5		50 mM creatinina + 70 mM NaCl	17,15	5,2	claro
10 mM glutamato, pH 4,5		50 mM creatinina + 110 mM ácido glutámico	12,77	4,9	claro
10 mM glutamato, pH 4,5		80 mM arginina + 80 mM ácido glutámico	14,85	5,05	claro
10 mM glutamato, pH 4,5		130 mM prolina + 70 mM NaCl	17,25	5,39	claro
10 mM glutamato, pH 4,5		160 mM glicina	15,42	5,12	claro
10 mM glutamato, pH 4,5		160 mM betaína	20,75	5,13	claro
10 mM glutamato, pH 5,5		4% sorbitol	44,20	5,6	claro
10 mM glutamato, pH 5,5		200 mM PEG200	39,45	5,6	claro
10 mM glutamato, pH 5,5		2.5 % glicerol (271,5 mM)	34,5	5,6	claro
10 mM glutamato, pH 5,5		3% prolina (260 mM)	27,3	5,65	claro
10 mM glutamato, pH 5,5		160 mM ácido glutámico	19,02	5,7	claro
10 mM glutamato, pH 5,5		160 mM arginina-HCl, pH 5,5	15,74	5,7	claro
10 mM glutamato, pH 5,5		200 mM creatinina	15,22	5,6	claro
10 mM glutamato, pH 5,5		200 mM L-carnitina	18,07	5,6	claro
10 mM glutamato, pH 5,5		50 mM creatinina + 70 mM NaCl	24,62	6,08	claro
10 mM glutamato, pH 5,5		50 mM creatinina + 110 mM ácido glutámico	17,97	5,7	claro
10 mM glutamato, pH 5,5		80 mM arginina + 80 mM ácido glutámico	17,42	5,69	claro
10 mM glutamato, pH 5,5		130 mM prolina + 70 mM NaCl	15,88	5,76	brumoso

Tabla 1.1 Efecto del pH sobre la viscosidad para formulaciones de AM-14 altamente concentradas

Formulación	Componentes de formulación	Excipiente	Tampón	pH de tampón	Fin al pH	Concentración de AM-14 (mg/mL)	Viscosidad (cP)
1. A48SuT	ácido acético; sucrosa, y polisorbato 20	Sucrosa	Acetato	3,8	5,11	148,95	12,61
2. E44GT	Ácido glutámico, glicina, y polisorbato 20	Glicina	L-ácido glutámico	3,2	3,33	148	19,60
3. A48GT	ácido acético, glicina, y polisorbato 20	Glicina	Acetato	3,8	4,64	150,3	7,64
4. E40/48GT	Ácido glutámico, glicina, polisorbato 20	Glicina	L-ácido glutámico	4	4,72	153,84	6,95
5. E52GT	Ácido glutámico, glicina, polisorbato 20	Glicina	L-ácido glutámico	4,2	4,85	147,99	6,51

(continuación)

Formulación	Componentes de formulación	Excipiente	Tampón	pH de tampón	Final pH	Concentración de AM-14 (mg/mL)	Viscosidad (cP)
6. E48PT	Ácido glutámico, prolina, y polisorbato 20	Prolina	L-ácido glutámico	3,8	4,55	147,3	5,99
7. E52PT	Ácido glutámico, prolina, y polisorbato 20	Prolina	L-ácido glutámico	4,2	4,93	147,88	6,69
8. E48ST	Ácido glutámico, sorbitol, y polisorbato 20	Sorbitol	L-ácido glutámico	3,8	4,79	148,7	7,55
9. E44SuT	Ácido glutámico, sucrosa, y polisorbato 20	Sucrosa	L-ácido glutámico	3,2	4,66	148,55	7,61
10. E48SuT	Ácido glutámico, sucrosa, y polisorbato 20	Sucrosa	L-ácido glutámico	3,8	4,85	147,36	8,42
11. A48PT	ácido acético, prolina, y polisorbato 20	Prolina	Acetato		4,8	153,57	6,89

[0400] Un estudio separado se realizó para investigar la relación entre la viscosidad y concentraciones variables de AM-14 en la formulación A52S (acetato de sodio 10 mM, pH 5,2, 5% de sorbitol). La Tabla 1.3 muestra que AM-14 se formuló en concentraciones que van desde aproximadamente 48 mg/ml a aproximadamente 163 mg/ml. El efecto sobre la viscosidad se representa en la Figura 3.

Tabla 1.3 Viscosidad de AM-14 a diferentes concentraciones (véase la Figura 3)

Concentración AM-14 A52S (mg/ml)	Densidad	mPa*s
47,725	1,027807	1,5842
72,086	1,034805	2,2012
91,429	1,042012	3,4675
127,04	1,052502	9,3879
130,37	1,054458	12,1759
163,22	1,061677	27,9541

[0401] En un estudio separado, se llevó a cabo el efecto del pH en una formulación altamente concentrada de AM-14. Concentraciones de AM-14 fueron de aproximadamente 200 mg/mL. Las muestras se prepararon de forma similar usando el proceso de liofilización. El material de partida fue de 70 mg/mL de AM-14 en un tampón de 10 mM de glutamato, pH 4,8 y 1% de sacarosa. 1,5 ml de material de partida se llenó en viales de 3 cc y después se liofilizó. Cada vial contenía aproximadamente 100 mg de AM-14. Se preparó una serie de soluciones de glutamato 30 mM e histidina 30 mM a pH 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0 y 6,5. 0,5 ml de estos tampones se añadió a los viales liofilizados para generar el material para la medición de la viscosidad, que era alrededor de 200 mg/ml con diferentes valores de pH. Se determinó el efecto del pH sobre la viscosidad de AM-14 y se muestra en la Figura 4, que representa un subconjunto de estos datos. Estos datos demuestran que la viscosidad medida a 25°C a pH más alto, tal como pH superior a 5,7 (la viscosidad es >40 cP) tiene una viscosidad mucho más alta que la observada en las formulaciones de pH más bajo (la viscosidad es mayor o igual a 20 cP).

[0402] Los estudios de estabilidad para AM-14 se realizaron usando o bien un vial de vidrio de 3 cc o una jeringa de vidrio lleno de pre-1 mL. Las muestras se almacenaron a 4, 25, 29, 37, 40, y 45 grados C. Ensayos que indican la estabilidad estándar se utilizaron para controlar la estabilidad de las formulaciones AM-14 incluyendo SE-HPLC, CEX-HPLC, HIAC (partícula sub-visible) e inspección visual.

1.4 4°C estabilidad (ensayo de SE-HPLC), en jeringa precargada

[0403]

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

Tabla 1.5 25°C estabilidad; en jeringa precargada

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

Tabla 1.6 Estabilidad de congelación-descongelación de estudio a gran escala hacia abajo (escala 1 l) con congelador de velocidad controlada

Formulación	Excipiente	tampón	pH inicial	pH final	Conc. de proteína	Viscosidad (25C)	T= 0	Tras 2 descong elación
110 mg/ml AM-14 formulada con 10 mM de glutamato, 8,5% de sucrosa y 0,01% polisorbato 20	Sucrosa	L-ácido glutámico	3,8	4,8	110	3,56	99,77	99,79
150 mg/ml AM-14 formulada con 10 mM de glutamato, 8,0% de sucrosa y 0,01% polisorbato 20	Sucrosa	L-ácido glutámico	3,8	4,8	140	6,7	99,73	99,71
150 mg/ml AM-14 formulada con 10 mM de glutamato, 3% de prolina y 0,01% polisorbato 20	Prolina	L-ácido glutámico	4	4,8	140	4,74	99,73	99,7

Basándose en estos datos, las realizaciones de formulaciones AM-14 incluyen: 100-150 mg/mL AM-14, formulada con 5-15 mM de ácido glutámico, 7-9% (p/v) de sacarosa, 0,003-0,02% (p/v) de polisorbato 20, pH 4,5-5,5 ± 0,2; tal como 140 mg/ml AM-14, formulada con 10 mM de ácido glutámico, 8% (p/v) de sacarosa, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH 4,8 ± 0,2; 100-150 mg/mL AM-14, formulada con 5-15 mM de ácido glutámico, 1-3% (p/v) de glicina, 0,003-0,02% (p/v) de polisorbato 20, pH 4,5-5,5 ± 0,2, tal como 140 mg/ml AM-14, formulada con 10 mM de ácido glutámico, 2% (p/v) de glicina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH 4,8 ± 0,2; 100-150 mg/mL AM-14, formulada con 5-15 mM de ácido glutámico, 2-4% (p/v) de prolina, 0,003 a 0,02% (p/v) de polisorbato 20, pH 4,5-5,5 ± 0,2, tal como aproximadamente 140 mg/ml AM-14, formulada con 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH 4,8 ± 0,2 y 140 mg/ml AM-14, formulado con 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina,

[0404] 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH 4,8 ± 0,2; 100-150 mg/mL AM-14, formulada con 5-15 mM de ácido acético, 1-3% (p/v) de glicina, 0,003-0,02% (p/v) de polisorbato 20, pH 4,5-5,5 ± 0,2, tal como 140 mg/ml AM-14, formulada con ácido 10 mM acético, 2% (p/v) de glicina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH 4,8 ± 0,2; 100-150 mg/mL AM-14, formulada con ácido 5-15 mM acético, 2-4% (p/v) de prolina, 0,003 hasta 0,02% (p/v) de polisorbato 20, pH 4,5-5,5 ± 0,2, tal como 140 mg/ml AM-14, formulada con ácido 10 mM acético, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH 4,8 ± 0,2; 100-150 mg/mL AM-14, formulada con ácido 5-15 mM acético, 7-9% (p/v) de sacarosa, 0,003-0,02% (p/v) de polisorbato 20, pH 4,5-5,5 ± 0,2, tal como 140 mg/ml AM-14, formulada con ácido 10 mM acético, 8% (p/v) de sacarosa, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH 4,8 ± 0,2; 100-150 mg/mL AM-14, formulada con ácido 5-15 mM acético, 2-4% (p/v) de glicerol, 0,003-0,02% (p/v) de polisorbato 20, pH 4,5-5,5 ± 0,2, tal como 140 mg/ml AM-14, formulada con ácido 10 mM acético, 3% (p/v) de glicerol, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH 4,8 ± 0,2; 100-150 mg/mL AM-14, formulada con ácido 5-15 mM acético, 3,5-5,5% (p/v) de sorbitol, 0,003-0,02% (p/v) de polisorbato 20, pH 4,5-5,5 ± 0,2, tal como 140 mg/ml AM-14, formulada con ácido 10 mM acético, 4,5% (p/v) de sorbitol, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH 4,8 ± 0,2; 100-150 mg/mL AM-14, formulada con 5-15 mM de ácido glutámico, 7-9% (p/v) de sacarosa, 0,003 a 0,02% (p/v) de polisorbato 20, pH 4,5 hasta 5,5 ± 0,2, 4 -10 cP a 25 grados C, tal como 140 mg/ml AM-14, formulada con 10 mM de ácido glutámico, 8% (p/v) de sacarosa, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH 4,8 ± 0,2, 5 -7 cP a 25 grados C; 100-150 mg/mL AM-14, formulada con 5-15 mM de ácido glutámico, 1-3% (p/v) de glicina, 0,003-0,02% (p/v) de polisorbato 20, pH 4,5-5,5 ± 0,2, 4 -10 cP a 25 grados C, tal como 140 mg/ml AM-14, formulada con 10 mM de ácido glutámico, 2% (p/v) de glicina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH 4,8 ± 0,2, 5 -7 cP a 25 grados C; 100-150 mg/mL AM-14, formulada con 5-15 mM de ácido glutámico, 2-4% (p/v) de prolina, 0,003 a 0,02% (p/v) de polisorbato 20, pH 4,5-5,5 ± 0,2, 4 -10 cP a 25 grados C, tal como 140 mg/ml AM-14, formulada con 10 mM de ácido glutámico, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH 4,8 ± 0,2, 5-7 cP a 25 grados C; 100-150 mg/mL AM-14, formulada con ácido 5-15 mM acético, 1-3% (p/v) de glicina, 0,003-0,02% (p/v) de polisorbato 20, pH 4,5-5,5 ± 0,2, 4 -10 cP a 25 grados C, tal como 140 mg/ml AM-14, formulada con ácido 10 mM acético, 2% (p/v) de glicina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH 4,8 ± 0,2, 5 - 7 cP a 25 grados C; 100-150 mg/mL AM-14, formulada con 5-15 mM de ácido acético, 2-4% (p/v) de prolina, 0,003-0,02% (p/v) de polisorbato 20, pH 4,5-5,5 ± 0,2, 4 -10 cP a 25 grados C, tal como 140 mg/ml AM-14, formulada con 10 mM de ácido acético, 3% (p/v) L-prolina, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH 4,8 ± 0,2, 5-7 cP a 25 grados C; 100-150 mg/mL AM-14, formulada con 5-15 mM de ácido acético, 7-9% (p/v) de sacarosa, 0,003-0,02% (p/v) de polisorbato 20, pH 4,5-5,5 ± 0,2, 4 - 10 cP a 25 grados C, tal como 140 mg/ml AM-14, formulada con 10 mM de ácido acético, 8% (p/v) de sacarosa, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH 4,8 ± 0,2, 5-7 cP a 25 grados C; 100-150 mg/mL AM-14, formulada con 5-15 mM de ácido acético, 2-4% (p/v) de glicerol, 0,003-0,02% (p/v) de polisorbato 20, pH 4,5-5,5 ± 0,2, 4 -10 cP a 25 grados C, tal como 140 mg/ml AM-14, formulada con 10 mM de ácido acético, 3% (p/v) de glicerol, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH 4,8 ± 0,2, 5 - 7 cP a 25 grados C; 100-150 mg/mL AM-14, formulada con 5-15 mM de ácido acético, 3,5-5,5% (p/v) de sorbitol, 0,003-0,02% (p/v) de polisorbato 20, pH 4,5-5,5 ± 0,2, 4 -10 cP a 25 grados C, tal como 140 mg/ml AM-14, formulada con 10 mM de ácido acético, 4,5% (p/v) de sorbitol, 0,01% (p/v) de polisorbato 20, pH 4,8 ± 0,2, 5 - 7 cP a 25 grados C.

Ejemplo 2

Las dosis y regímenes de tratamiento para tratar enfermedades inflamatorias en seres humanos con anticuerpos monoclonales de receptor "A" anti-IL-17

Farmacocinética pre-clínica y estudios de metabolismo de drogas

[0405] Los estudios farmacocinéticos incluyen estudios de toxicología de un mes y tres meses. AM-14 se cuantificó en el suero de mono cynomolgus utilizando un ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas validado (ELISA). Brevemente, pocillos de la microplaca fueron recubiertos con un anticuerpo monoclonal anti-AM-14 de ratón. Normas y controles de calidad se prepararon por clavar AM-14 en una mezcla de suero de mono cynomolgus 100%. La AM-14 en los estándares, controles de calidad, y las muestras de estudio fue capturada por el anticuerpo monoclonal de ratón inmovilizado anti-AM-14 y luego un segundo anticuerpo de ratón anti-AM-14 monoclonal conjugado con peroxidasa de rábano (HRP) fue añadido al obligar a la AM-14 capturada. Una solución de sustrato de tetrametilbencidina (TMB) se hace reaccionar con peróxido, y en presencia de HRP, crea una señal colorimétrica que era proporcional a la cantidad de AM-14 unida por el anticuerpo de captura. La densidad óptica se midió a 450 nm menos 650 nm. Los datos se redujeron usando una Logistic (auto-estimación) modelo de regresión con un factor de ponderación de $1/Y^2$. El rango dinámico nominal del ensayo para los 3 estudios fue 50-2500 ng/mL.

Estudio farmacocinético de dosis única

[0406] La farmacocinética de un estudio farmacocinético de dosis única de AM-14 dado a monos cynomolgus machos tras objetivo de la administración IV (intravenosa) o SC (sub-cutánea) se realizó. 15 monos cynomolgus machos se asignaron aleatoriamente a 5 grupos (n = 3 por grupo) y recibieron una dosis IV de 0,5 o 50 mg/kg de AM-14 o una dosis SC de AM-14 de 0,5, 5, o 50 mg/kg.

[0407] Se demostró una concentración de AM-14 en suero a aumentar con el aumento de la dosificación. Después de un único bolo IV, un aumento de 339 veces en el AUC 0-inf se observó para un aumento de dosis de 100 veces. Después de dosis de SC que van de 0,5 a 5 mg/kg, la exposición de AM-14 (tanto AUC 0-inf como C_{max}) se incrementó más que la dosis proporcionalmente. Sin embargo, después de dosis de SC que van de 5 a 50 mg/kg, la exposición se incrementó en aproximadamente la dosis proporcionalmente (Tabla 2.1).

[0408] Debido a que el perfil farmacocinético de AM-14 fue no lineal, era necesario seguir analizando los datos utilizando un enfoque compartimental, y por lo tanto, los datos se ajustaron a un modelo de 2 compartimentos con eliminación de Michaelis-Menten y un primer componente de orden de eliminación adicional.

[0409] El análisis compartimental realizado (Tabla 2.2) estimó un componente de aclaramiento de primer orden de eliminación de 1,78 ml/h, una velocidad de eliminación máxima (V_{max}) de 34,4 ug/hr, y una K_m de 0,984 ug/ml. Cuando las dosis de AM-14 condujeron a concentraciones en suero por debajo de 0,1 ug/ml (aproximadamente 0,1 veces el valor K_m), la vía de eliminación saturable era totalmente libre y la cinética se podría considerar lineal. De manera similar, cuando la dosis de AM-14 condujo a concentraciones séricas por encima de 10 ug/ml (aproximadamente 10 veces el valor K_m) durante al menos 3 a 4 vidas medias, el componente de eliminación saturable fue insignificante y la cinética también podría ser considerada lineal. Sin embargo, cuando la dosis de AM-14 condujo a concentraciones en suero entre 0,1 y 10 ug/ml, el componente no lineal se convirtió en relevante y la cinética de eliminación varió dependiendo de la frecuencia de la dosis y la dosis; esto se tradujo en diferentes valores de vida media efectiva.

[0410] AM-14 exhibió una farmacocinética no lineal después de dosis IV única o administración SC en monos cynomolgus que era consistente con una distribución mediada por la diana, y fue más pronunciada tras administración única de SC de hasta 5 mg/kg. Después de dosis de SC únicas o múltiples en el intervalo de 5 a 350 mg/kg, la exposición se incrementó en aproximadamente la dosis proporcionalmente. Sin marcada diferencia entre sexos en la exposición de AM-14 y moderada acumulación se observaron después de la dosis semanal múltiple en monos cynomolgus durante 1 ó 3 meses.

Tabla 2.1 Estimaciones medias (SD) de parámetros farmacocinéticos no compartimentales después de administración subcutánea de dosis única de AM-14 a monos cynomolgus

Dosis (mg/kg)	t _{max} (h)	C ₀ o C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-t} (h• µg/mL)	AUC _{0-inf} (h• µg/mL)	Cl o Cl/F (mL/h)	V _z o V _z /F (mL)	MRT _{0-inf} (h)
(n=3 por grupo)							
0,5 IV	--	9,79 (0,964)	160 (44,2)	168 (46)	8,33 (2,64)	142 (14,0)	18 (3,5)
0,5 SC	27	1,28 (0,808)	69,7 (43,4)	74,2 (41)	22,2 (11,2)	681 (522)	45 (9,5)
5 SC	72	20,7 (4,82)	3110 (1160)	3120 (1160)	4,70 (1,61)	98,7 (6,99)	110 (8,1)
50 IV	--	673 (66,5)	56600 (18100)	57000 (18600)	2,33 (0,592) 3	75,2 (0,592)	140 (47)
50 SC	72	166 (33,4)	33700 (10400)	33700 (10400)	3,98 (1,18)	72,2 (9,15)	150 (28)

Los parámetros se presentan como media (desviación estándar [SD]) para 3 cifras significativas, excepto para t_{max} y MRT 0-inf t_{max} = tiempo de C_{max} después de administración subcutánea (SC); C_{max} concentración máxima observada de suero; C₀ = estima concentración inicial después de administración intravenosa (IV) administración en bolo; AUC_{0-t} = área bajo la concentración curva-tiempo desde el tiempo 0 a la última concentración cuantificalambre; AUC_{0-inf} = AUC desde el tiempo 0 hasta el infinito; CL o CL/F = aclaramiento, calculado como dosis/AUC (0-inf), V_z o V_z/F = volumen aparente de distribución basado en la fase terminal; MRT_{0-inf} = tiempo medio de permanencia desde el tiempo 0 hasta el infinito.

Tabla 2.2 Estimaciones de parámetros compartimentales farmacocinéticos después de administración subcutánea de dosis única de AM-14 a monos cynomolgus

Parámetro	Descripción	Valor (SE%)
θ_1	Biodisponibilidad F_{SC} después de la administración SC	0,977(7,2)
θ_2 (hr ⁻¹)	K_{aSC} , constante de velocidad de absorción para la administración SC	0,0267 (9,3)
θ_3 (hr ⁻¹)	K_{12} , constante de velocidad de distribución del centro a periférico	0,0399 (20,6)
θ_4 (hr ⁻¹)	K_{21} , constante de velocidad de distribución desde periférico al centro	0,0889 (18,5)
θ_5 (mL/hr)	CL, aclaramiento de primer orden	1,78 (15,8)
θ_6 (ug/mL)	K_m , tasa máxima de eliminación	0,984 (23,6)
θ_7 (ug/hr)	V_m , constante de Michaelis-Menten	34,4 (10,1)
θ_8 (mL)	V, Volumen o distribución	224 (15,1)
σ^{2_1}	Varianza de error proporcional	0,25 ² (13,4)
σ^{2_2}	Varianza de error aditivo	99,1 ² (27,5)

SC = subcutáneo; SE = error estándar

Efectos clínicos de AM-14 en seres humanos

[0411] AM-14 se evaluó en dos estudios clínicos de Fase 1. El estudio nº 1 era un estudio de dosis única, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, ascendiendo para evaluar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y la farmacodinámica de AM-14 en sujetos sanos y pacientes con psoriasis moderada a severa. Una sola dosis de AM-14 se administró a 7, 21, 70, 140, 210, 350, o 420 mg SC o 21, 210, o 700 mg IV, como se muestra en la Tabla 2.3. Este fue un estudio de 2 partes en sujetos sanos (Parte A) y sujetos con psoriasis moderada a grave (Parte B). Los sujetos sanos fueron asignados a 1 de 8 cohortes de dosificación secuenciales y asignados al azar (3: 1) dentro de cada cohorte para recibir una sola dosis SC o IV de AM-14 o placebo (Tabla 2.3). Los sujetos con psoriasis moderada a grave fueron asignados a 1 de 3 cohortes de dosificación y se asignaron al azar dentro de cada cohorte para recibir una sola dosis IV o SC de AM-14 o placebo.

[0412] AM-14 se formuló en acetato de sodio 10 mM, 9% de sacarosa, y 0,004% de polisorbato 20, pH 5,2 a una concentración final de 70 mg/ml (v/p).

Tabla 2.3 Secuencia de escalación de dosis para el estudio nº 1 (sujetos sanos y sujetos con psoriasis moderada a severa)

Parte	Cohorte	Dosis/Ruta	Nº en AM-14	Nº en Placebo	Descripción de sujeto
A	1	7 mg SC	6	2	Voluntario sano
A	2	21 mg SC	6	2	Voluntario sano
A	3	21 mg IV	3	1	Voluntario sano
A	4	70 mg SC	6	2	Voluntario sano
A	5	210 mg SC	6	2	Voluntario sano
A	6	210 mg IV	4 ^a	1	Voluntario sano
A	7	420 mg SC	6	2	Voluntario sano
A	8	700 mg IV	6	2	Voluntario sano
B	9	700 mg IV	8	2	Psoriasis moderada a severa
B	10	140 mg SC	4	1	Psoriasis moderada a severa
B	11	350 mg SC	8	2	Psoriasis moderada a severa

IV = intravenoso; SC = subcutáneo
^a El protocolo especificó 3 sujetos de AM-14 para este cohorte; sin embargo, 4 sujetos de AM-14 se inscribieron.

[0413] Estudio Nº 2 es un estudio de dosis múltiple de fase 1b, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, ascendiendo para evaluar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética, farmacodinámica y la eficacia de AM-14 en sujetos con artritis reumatoide. Aproximadamente 110 sujetos han recibido SC múltiple o dosis IV de AM-14 o placebo (Tabla 2.4). Los sujetos fueron asignados al azar 3: 1 en las cohortes 1 a 3 y 5 y 6.

Tabla 2.4 Cohorte y calendario de dosificación para el estudio N° 2 (artritis reumatoide)

N° cohorte	Parte	Dosis & Ruta	N° de sujetos activos	N° de sujetos de placebo	N° Total de Sujetos
1	A	50 mg SC q2wks	6	2	8
2	A	140 mg SC q2wks	6	2	8
3	A	210 mg SC q2wks	6	2	8
4	B	Dosis usada en Parte A	35	35	70
5	A	420 mg IV en días 1 & 29	6	2	8
6	A	700 mg IV en días 1 & 29	6	2	8
Total			65	45	110

[0414] Dos ensayos que miden las respuestas farmacodinámicas a AM-14 se aplicaron en los ensayos clínicos. Un ensayo de la ocupación del receptor permitido para la evaluación de la cobertura de objetivo y un ensayo de estimulación de sangre completa ex vivo se utilizó para evaluar bloqueo funcional de IL-17R.

Ensayo de Ocupación de Receptor (RO)

- Dosis única en sujetos sanos y sujetos con psoriasis

[0415] Un ensayo de citometría de flujo semi-cuantitativo se desarrolló para medir la expresión de receptor IL-17 en los sujetos, permitiendo estimaciones de la cobertura bioquímica por AM-14 en linfocitos, monocitos y granulocitos, con cada tipo de célula fácilmente identificable por procedimientos de activación periódica de citometría de flujo estándar conocidos en la técnica. Las muestras de sangre de los sujetos se recogieron en los días -1, 1 (predosis), 3, 5, 8 o 15, 29, 43, 64, y 85. Se obtuvo el cálculo RO utilizando la cobertura de IL-17R por AM-14 (con un anticuerpo competitivo marcado) en combinación con la expresión total de IL-17R (utilizando un anticuerpo IL-17R no competitivo). Los resultados del porcentaje medio RO en voluntarios sanos que recibieron dosis AM-14 entre 21 y 700 mg se resumen en la Figura 5 y la Figura 6, respectivamente. Los valores medios de ocupación AM-14 del receptor de IL-17 en granulocitos de voluntarios sanos se muestran. Estos datos demuestran cobertura bioquímica del receptor de IL-17 en granulocitos de sangre entera en diversos momentos antes de la dosis (0) o después de la dosis de AM-14 administrada ya sea por vía subcutánea (-) o vía intravenosa (----). La ocupación del receptor se calculó a partir de una relación normalizada AM-14-PE de línea de base (anti-IL17R mAb competitivo) para M204-PE (anti-IL17R mAb no competitivo) multiplicado por 100%. Variabilidad técnica en el ensayo a bajos niveles de ocupación puede generar valores por debajo de cero, que se establecen arbitrariamente al eje x. Esto incluye puntos de datos del cohorte IV de 21 mg (días 1, 8, 29, y 43) y grupos IV y SC de 210 mg (Día 64).

[0416] Los resultados del porcentaje RO medio en pacientes con psoriasis recibiendo dosis AM-14 entre 21 y 700 mg se resumen en la Figura 6. Los valores medios de ocupación AM-14 del receptor de IL-17 en granulocitos de pacientes con psoriasis son mostrados. Estos datos demuestran la cobertura bioquímica del receptor de IL-17 en granulocitos de sangre entera en diversos momentos antes de la dosis (0) o después de la dosis. La ocupación del receptor se calculó a partir de una relación de línea de base normalizada de AM-14-PE (anti-IL17R mAb competitivo) para M204-PE (anti-IL17R mAb no competitivo) multiplicado por 100%. Variabilidad técnica en el ensayo a bajos niveles de ocupación puede generar valores por debajo de cero, que se establecen arbitrariamente al eje x. Esto incluye 2 puntos de datos del cohorte SC de 140 mg y 2 puntos de datos del cohorte SC de 350 mg.

[0417] Una cobertura máxima se observó en el primer tiempo de muestreo en todos los sujetos, en todos los niveles de dosificación. RO parcial se observó en los días 3 y 5 en los niveles de dosis SC mg 7 y 21. Medio RO mayor que 90% se logró para el nivel de dosis IV 21 mg y todos los cohortes tratados con 70 mg de AM-14 y superior. RO más prolongada era detectable a medida que se incrementaron los niveles de dosis de AM-14. Se observó más que 90% de IL-17R RO a partir de 5 a 29 días después del tratamiento en individuos que reciben 420 o 700 mg de AM-14 en una sola dosis. Estos datos muestran que los voluntarios sanos y los pacientes con psoriasis exhiben perfiles de RO similares cuando se administran dosis equivalentes de AM-14. No hubo cambios aparentes en el porcentaje de monocitos, granulocitos, linfocitos, o subconjuntos de linfocitos, incluyendo células T, células B y células asesinas naturales.

- Múltiples dosis en sujetos con AR

[0418] Las muestras de sangre de los sujetos se recogieron en los días -1, 1 (antes de la dosis), 3, 15, 43, y 85 y se ensayaron usando un ensayo de citometría de flujo semi-cuantitativa. Resultados de RO de porcentaje medio en pacientes de artritis reumatoide (AR) que reciben dosis ascendentes de AM-14 se resumen en la Figura 7. Cabe

destacar que no hubo diferencias entre los sujetos con AR y voluntarios sanos en los niveles de expresión de IL-17R o AM-14 que se unen a leucocitos basados en estudios *in vitro* comparativos en estas poblaciones. La Figura 7 muestra la media de ocupación del receptor de IL-17 en los granulocitos en pacientes con AR antes de la dosis (0) o tratamiento de AM-14 después de la dosis. La ocupación del receptor se calculó a partir de una relación de AM-14-PE de línea de base normalizada (anti-IL17R mAb competitivo) para M204-PE (anti-IL17R mAb no competitivo). La variabilidad técnica en el ensayo a bajos niveles de ocupación puede generar valores por debajo de cero, que se establecen arbitrariamente al eje x. Esto incluye día -1 de los cohortes de 50 y 140 mg y día 1 del cohorte de 210 mg.

[0419] Se observó RO de granulocitos máximos por AM-14 3 días después del tratamiento en todos los niveles de dosis. Los pacientes inscritos en la cohorte 1 (50 mg) exhibieron 95% de RO en el Día 3 y RO parcial (32% a 39%) cuando el fármaco alcanzó niveles bajos en los Días 15, 43 y 85. Todos los pacientes en la cohorte 2 (140 mg) exhibieron más que 95% de RO en el Día 3, y más que 80% de RO en el Día 15. En el Día 43, RO fue mayor que 90% en todos los pacientes, lo que sugiere cierto grado de acumulación de AM-14. La ocupación del receptor se mantuvo por encima del 90% en 5 de 6 pacientes en el día 85 y todos los pacientes mostraron más que 80% de RO. Los datos hasta el Día 15 para la Cohorte 3 (210 mg) mostraron que los pacientes exhibieron más que 95% RO en el día 3. No se observaron cambios aparentes en el porcentaje de monocitos, granulocitos, linfocitos, o subconjuntos de linfocitos incluyendo células T, células B, y células asesinas naturales en cualquier cohorte de pacientes con AR tratados con AM-14.

Ensayo de estimulación de sangre completa

- Evaluación de efectos biológicos de la AM-14 usando un ensayo de estimulación de sangre completa ex vivo

[0420] Para demostrar un efecto biológico funcional de AM-14 en la señalización de IL-17R, un ensayo farmacodinámico usando sangre entera humana fue desarrollado e incorporado en Estudio n° 1. En este ensayo, se recogió antes y después de la dosificación con AM-14 de sangre entera humana y después se estimularon con TNF y un ajuste de la dosis de IL-17 durante 4 horas. Después, las células se lisaron y el lisado se analizó posteriormente para genes IL-17 de respuesta, incluyendo IL-6, usando un ensayo de amplificación de señal de ADN ramificado (bDNA). En presencia de AM-14, la inducción de IL-6 ARNm se inhibe competitivamente, con un aumento observado en la EC50 para incrementos dependientes de IL-17 en la expresión. Estos datos pueden expresarse cuantitativamente como un cambio en la respuesta EC50 para IL-17 con respecto a la línea de base antes de la dosis para cada paciente.

[0421] Las curvas de CE50 para la estimulación de IL-17 de IL-6 ARNm (tal como se mide por el ensayo ADNb) fueron significativamente desplazadas en comparación con predosis después de una sola dosis de AM-14. Un cierto nivel de bloqueo de señalización funcional se observó en todos los sujetos sanos tratados con AM-14 de la cohorte 4 (70 mg de SC) en el día 5, y todos los sujetos sanos tratados con AM-14 en las cohortes 5 (210 mg SC) a cohorte 8 (700 mg IV) en el día 15. En la cohorte 9 (700 mg IV), los 4 sujetos con psoriasis tratados con AM-14 mostraron bloqueo funcional en el día 29, y 3 de 4 sujetos mostraron bloqueo en el día 43. El registro promedio 10 EC50 de cambio para cada cohorte en los puntos temporales analizados mostrados en la Tabla 2.5.

Tabla 2-5. AM-14 conduce al bloqueo funcional de señalización de IL-17 en un ensayo ex vivo

Cohorte	Dosis	30 min ^a	Día 5 ^a	Día 8 ^a	Día 15 ^a	Día 29 ^a	Día 43 ^a	Día 64 ^a
1	7 mg SC		-0,04	-0,27			-0,24	
2	21 mg SC		0,22	0,22			0,35	
3	21 mg IV	2,08		0,4			0,19	
4	70 mg SC		1,32	0,91			-0,04	
5	210 mg SC		2,35		1,22			-0,13
6	210mgIV	2,49			2,09			-0,24
7	420mgSC		2,1		2,12			0,15
8	700mgIV	1,72			1,74			-0,99
9	700mgIV					1,95	1,46	
10	140mgSC					0,45	0,27	
11	350mgSC					2,02	0,45	
	Placebo ^b	0,03	-0,08	0,19	0	0,04	0,27	0,05

^a El cambio de registro CE50 se calculó a partir de la muestra post dosis menos el registro CE50 medio de 2 muestras de predosis por sujeto. El cambio de registro CE50 medio se informó para los 3 a 6 sujetos sometidos a prueba en cada cohorte

^b El valor medio de las muestras de placebo en todas las cohortes recogidas en ese punto después de la misma post dosis de punto de tiempo

Modelo de antagonismo competitivo para datos de estimulación de sangre entera

[0422] El análisis farmacocinético/farmacodinámico preliminar utilizando un modelo de antagonista competitivo activó el modelado de los efectos de la AM-14 sobre la función de IL-17R en base al ensayo de estimulación de sangre entera ex vivo (WBS). La constante de disociación (K_i) se estimó en 51 ng/ml, y los niveles de inhibición de IL-17R de AM-14 de CI_{50} y IC 90 se estimaron a estar dentro de los rangos de aproximadamente 130 a 540 y aproximadamente 2860 a 15600 ng/ml, respectivamente, cuando se supone que la concentración de IL-17 en un rango de 0,5 a 50 ng/mL.

Farmacocinética de AM-14 en seres humanos

- Farmacocinética en suero de dosis única en sujetos sanos y sujetos con psoriasis

[0423] Datos farmacocinéticos de dosis única IV y SC AM-14 se obtuvieron para los sujetos sanos en las cohortes 1 a 8 y los sujetos con psoriasis en cohortes de 9 a 11. Concentraciones en suero AM-14 no fueron detectables en ninguna muestra de cohorte 1 (7 mg de SC) o en la mayoría de las muestras de la cohorte 2 (21 mg de SC). La concentración sérica de AM-14 vs perfiles de tiempo de todas las otras cohortes de voluntarios sanos mostraron una farmacocinética no lineal y exposición (según la evaluación de la concentración máxima observada [C_{max}] y el área bajo la curva de concentración-tiempo desde el tiempo 0 a la última concentración cuantifilambre [AUC_{0-t}]) se aumentó más que la dosis proporcionalmente (Tabla 2.6). Después de administración de SC de 70, 210, o 420 mg, el tiempo mediano a C_{max} (t_{max}) varió de 48 a 168 horas. La biodisponibilidad aparente después de la administración SC se estimó en aproximadamente el 70% basado en el modelado farmacocinético simultáneo de todos los datos SC y de cohorte IV. Los parámetros farmacocinéticos para 700 mg IV de dosificación en sujetos con psoriasis parecían ser comparables a los de voluntarios sanos en base a la comparación directa de curvas de concentración-tiempo IV de 700 mg en voluntarios sanos y sujetos con psoriasis (cohorte 8 y cohorte 9). Se llevaron a cabo dos ensayos de biomarcadores separados para determinar la actividad biológica de AM-14 en la sangre entera, incluyendo la ocupación del receptor y el bloqueo funcional del receptor de IL-17, como se describe anteriormente. Ambos ensayos demostraron una relación directa entre las concentraciones séricas de AM-14 y las lecturas funcionales de estos ensayos, incluyendo cobertura diana (IL-17R) y cambio de registro CE50 medido por el ensayo de estimulación de sangre. Las muestras con AM-14 medible circulante mostraron consistentemente ocupación del receptor IL-17 y un aumento en registro CE50, con los cambios mayores en concentraciones más altas.

Tabla 2.6 Parámetros farmacocinéticos medios (SD) de AM-14 en voluntarios sanos (cohortes 1 a 8) y sujetos con psoriasis (cohortes 9 a 11)

Cohorte	Dosis y ruta (mg)	T_{max} (h)	C_{max} (ug/ml)	AUC_{0-t} (ug • h/ml)
1 (HV)	7 SC	NC	NC	NC
2 (HV)	21 SC	NC	NC	NC
3 (HV)	21 IV	0,6 (0,6-4,0)	6,67 (2,11)	238 (78,9)
4 (HV)	70 SC	48 (48-96)	2,54 (1,37)	313 (213)
5 (HV)	210 SC	96 (72-96)	10,6 (8,93)	2.790 (2.740)
6 (HV)	210 IV	0,7 (0,6-0,7)	63,9 (12,6)	8.280 (1.440)
7 (HV)	420 SC	168 (96-168)	23,6 (5,37)	9.360 (2.550)
8 (HV)	700 IV	0,7 (0,7-0,8)	159 (29,5)	36.000 (8.850)
9 (PsO)	700 IV	2,0 (0,5-4,0)	198 (39,6)	39.800 (8.610)
10 (PsO)	140 SC	48 (48-48)	5,47 (3,00)	631 (347)
11 ^a (PsO)	350 SC	168 (48-168)	11,5 (5,72)	3.030 (1.980).

^a Datos sólo parciales disponibles para cohorte 11
 C_{max} y AUC_{0-t} , se informaron como valores medios (SD), mientras que t_{max} se informó como mediana (rango).
 Todos los valores se redondearon a 3 cifras significativas después de realizarse cálculos, excepto t_{max} .
 AUC_{0-t} = área bajo la curva de concentración-tiempo desde el tiempo 0 a la última concentración cuantifilambre; C_{max} = concentración máxima observada; t_{max} = tiempo a la concentración máxima observada; NC = no calculado debido a la mayoría de las muestras por debajo del límite de cuantificación; HV = voluntarios sanos; PSO = sujeto de psoriasis.

Farmacocinética en suero en dosis múltiples en sujetos con AR

[0424] Datos farmacocinéticos de SC AM-14 previos de dosis múltiples se obtuvieron de sujetos con AR en el estudio de fase 1b. Datos de concentración de suero AM-14 estaban disponibles a través del final del estudio para todos los sujetos de cohorte 1 (50 mg cada 2 semanas) y hasta día 85 para la mayoría de los sujetos de cohorte 2 (140 mg cada 2 semanas). AM-14 exhibió una farmacocinética no lineal en sujetos con AR y la exposición (según la evaluación de C_{max} y AUC_{0-t}) después de que la primera y última dosis SC (6^a) se incrementaron más que la dosis

proporcionalmente de la dosis de 50 a 140 mg (Tabla 2.7). La t_{max} mediana varió de 36 a 96 horas. Se observó acumulación mínima después de 6 dosis de 50 mg de SC administradas cada 2 semanas, mientras que la acumulación fue mínima después de 140 mg administrados cada 2 semanas. Farmacocinética de AM-14 después de la primera dosis SC de 140 mg en sujetos con AR parecían ser comparables a los que después de solo 140 mg de dosificación SC en sujetos con psoriasis (cohorte 10; $C_{max} = 5,47 \pm 3,00 \mu\text{g/ml}$, $AUC_{0-t} = 631 \pm 347 \mu\text{g-h/ml}$).

Tabla 2.7 Parámetros medios (SD) farmacocinéticos de AM-14 en sujetos con AR (cohortes 1 y 2)

Cohorte	Dosis y ruta (mg)	Fase	T_{max} (h)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
1	50 SC q2w	1 ^a dosis	36,0 (4,0-48,0)	0,742 (0,522)	41,6 (38,6)
		6 ^a dosis	48,0 (24,0-48,0)	1,35 (1,07)	95,9 (73,7)
2	140 SC q2w	1 ^a dosis	96,0 (48,0-96,0)	5,67 (2,98)	864 (668)
		6 ^a dosis ^a	96,0 (48,0-96,0)	5,93 (5,15)	1.200 (1.240)

C_{max} y AUC_{0-t} , se informaron como valores medios (SD), mientras que t_{max} se informó como mediana (rango).
 Todos los valores se redondearon a 3 cifras significativas después se realizaron cálculos, excepto t_{max} , que se presentó a una cifra decimal
 AUC_{0-t} = área bajo la curva de concentración-tiempo desde el tiempo 0 a la última concentración cuantifalambre; C_{max} = concentración máxima observada; C_2S = cada 2 semanas; t_{max} = tiempo a la concentración máxima observada
 de un sólo datos parciales disponibles para la última dosis de cohorte 2.

Resultados del estudio de psoriasis

[0425] Cincuenta y siete sujetos sanos se inscribieron en cohortes 1 a 8; 43 sujetos recibieron AM-14 y 14 sujetos recibieron placebo. Veinticinco sujetos con psoriasis moderada a severa fueron incluidos en las cohortes de 9 a 11. En la cohorte 9, 8 sujetos recibieron AM-14 y 2 sujetos recibieron placebo; en la cohorte 10, 4 sujetos recibieron AM-14 y 1 sujeto recibió placebo, y en la cohorte 11, 8 sujetos recibieron AM-14 y 2 sujetos recibieron placebo.

[0426] Las puntuaciones de PASI de todos los sujetos con psoriasis (AJ) en cohorte 9 a día 85 (final del estudio) se presentan en la Tabla 2.8. Puntuaciones PASI de todos los sujetos con psoriasis (AE) en cohorte 10 a través de día 85 (final del estudio) se presentan en la Tabla 2.10. Puntuaciones PASI de todos los sujetos con psoriasis (AJ) en la cohorte de 11 a día 85 (final del estudio) se presentan en la Tabla 2.11.

[0427] En la cohorte 9 (700 mg IV) se observaron los efectos máximos PASI en el día 43, momento en el que se observó una reducción del 75% en la puntuación PASI (PASI 75) en 7 de 8 (88%) sujetos que recibieron AM-14 (Tabla 2.8). Todos los sujetos que recibieron AM-14 en la cohorte 9 alcanzaron un PASI (reducción del 50%) 50 por día 29, mientras que ningún sujeto que recibió placebo alcanzó una respuesta PASI 50 en cualquier punto de tiempo. Se observó una respuesta 90 PASI (reducción del 90% de la puntuación PASI basal) en 3 de 8 (38%) sujetos por día 43 de recibir 700 mg IV AM-14 (Tablas 2.8 y 2.9). En comparación con el grupo de dosis alta de los sujetos PSO (700 mg IV), hubo respuestas PASI más bajas para los sujetos que recibieron 140 mg y 350 mg de AM-14 dados SC. Como se muestra en la Tabla 2.10, solamente 1 de 4 sujetos tenían una respuesta PASI significativa (> 50%) en el grupo de dosis de 140 mg de SC y esta respuesta se había ido llegado el día 43. En la cohorte de 350 mg de SC, 6 de 8 y 5 de 8 sujetos lograron PASI 50 y PASI 75, respectivamente, durante el curso del estudio (Tabla 2.11).

[0428] Hubo una relación positiva entre la dosis AM-14 y PASI 50/75/90 respuesta entre los sujetos tratados con AM-14. Ninguno de los sujetos que recibieron placebo alcanzaron una respuesta PASI 50 o mayor en cualquier punto de tiempo después de la dosis. El porcentaje de mejora media en puntuación de PASI aumentó con el aumento de dosis AM-14 hasta el Día 29. Los grupos SC de 700 mg IV y 350 mg tuvieron el mayor porcentaje de mejora en las puntuaciones PASI que el grupo de placebo en todos los puntos de tiempo después de la dosis media. Un total de 7 de 8 (88%) y 5 de 8 (63%) sujetos en los grupos de SC 700 mg IV y 350 mg, respectivamente, logró una puntuación PASI 75 o mayor respuesta. El grupo SC de 140 mg tuvo mayor porcentaje medio de mejora en las puntuaciones PASI que el grupo placebo hasta el día 29, con 2 de 4 sujetos (50%) obtuvieron una respuesta PASI 50 en cualquier punto de tiempo después de la dosis.

[0429] La mejora PGA media a partir de las puntuaciones de línea de base fue mayor en el grupo IV 700 mg en comparación con el grupo placebo en todos los puntos de tiempo; estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($\alpha = 0,05$) en todos los puntos de tiempo en base a los análisis post hoc, una excepción fue la media de puntuación de mejora PGA en el día 85 ($p = 0,0510$). Basado en el análisis post hoc, la mejora media de las puntuaciones de la PGA de línea de base fue significativamente ($\alpha = 0,05$) más alta en el grupo SC de 350 mg en comparación con el placebo en los Días 15 y 43; Se observaron resultados similares para el grupo SC 140 mg en el día 15 ($\alpha = 0,05$).

Tabla 2.8 Respuestas PASI para Cohorte 9

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

Tabla 2.9 Respuesta PASI para Cohorte 9 - Mejora porcentual en el tiempo por grupo de tratamiento

Respuesta PASI	Punto de tiempo	Placebo n/N (%)	AM-14 a 700 mg dosis (IV) n/N (%)
≥ 50%	Día 15	0/2(0)	7/8(88)
	Día 29	0/2(0)	8/8(100)
	Día 43	0/2(0)	8/8(100)
	Día 64	0/2(0)	7/8(88)
	Día 85	0/2(0)	4/8(50)
≥ 75%	Día 15	0/2(0)	2/8(25)
	Día 29	0/2(0)	5/8(63)
	Día 43	0/2(0)	7/8(88)
	Día 64	0/2(0)	4/8(50)
	Día 85	0/2(0)	1/8(13)
≥ 90%	Día 15	0/2(0)	0/8(0)
	Día 29	0/2(0)	1/8(13)
	Día 43	0/2(0)	3/8(38)
	Día 64	0/2(0)	1/8(13)
	Día 85	0/2(0)	1/8(13)

N = Número de sujetos que recibieron tratamiento y tenían una evaluación en cada visita
n = Número de pacientes que responden en cada visita

Tabla 2.10 Respuestas PASI para Cohorte 10

Puntuación PASI de Cohorte 10	A	B	C	D	E-PBO
Dosis previa	12,6	15,4	10,5	11,0	16,8
Day 15	12,0	11,6	5,2	8,1	17,2
Día 29	11,6	5,4	6,6	9,9	16,2
Día 43	12,1	9,8	8,1	9,8	14,8
Día 64	15,6	13,6	8,9	10,1	15,9
Día 85	12,5	15,6	8,9	9,6	16,5
%Reducción PASI	A	B	C	D	E-PBO
Día 15	5%	25%	50%	26%	-2%
Día 29	8%	65%	37%	10%	4%
Día 43	4%	36%	23%	11%	12%
Día 64	-24%	12%	15%	8%	5%
Día 85	1%	-1%	15%	13%	2%

Tabla 2.11 Respuestas PASI para Cohorte 11

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

Resultados del estudio de la artritis reumatoide

[0430] Hasta la fecha, todos los sujetos en cohortes de 1-3 (50 mg de SC, 140 mg de SC y 210 mg de SC) han completado el estudio. Todos los 24 sujetos inscritos en cohortes 1-3 estaban recibiendo MTX concomitante (n = 23) o leflunomida (n = 1). Hasta la fecha, todos los sujetos en la cohorte 5 (420 mg IV) han completado la dosificación, y 6 de 8 sujetos en la cohorte 6 (700 mg IV) se han inscrito. AM-14 ha sido bien tolerado a las dosis ensayadas (50, 140, y 210 mg de SC).

Modelado farmacocinético/farmacodinámico

[0431] El modelado farmacocinético compartimental se llevó a cabo en datos de tiempo de concentración sérica de AM-14 de los voluntarios sanos (cohortes de 3 a 8). Un modelo de dos compartimentos con vías de eliminación paralela lineal y no lineal y un compartimento adicional para la absorción de SC se utilizó para describir los datos de concentración-tiempo AM-14. La vía de eliminación no lineal fue modelada a través de la cinética de Michaelis-Menten, con el resultado de la tasa de eliminación máxima (V_{max}) y constante de Michaelis-Menten (K_m) de 1290 $\mu\text{g}/\text{día}/\text{mL}$ (4% SE) y 14,9 ng/mL (270 % SE), respectivamente. Los parámetros farmacocinéticos humanos estimados se utilizan para simular los perfiles de concentración-tiempo farmacocinéticos y calcular exposiciones (AUC y C_{max}) a través de una gama de dosis únicas y múltiples IV y SC para el potencial de estudio clínico. Las predicciones de dosis única se comparan bien con los subsiguientes datos disponibles de las cohortes de psoriasis (cohortes 9 a 11). Las predicciones de dosis múltiples también se compararon bien con los datos disponibles de cohortes 1 y 2 del estudio de fase 1b, aunque con una menor acumulación de la concentración de lo esperado para los 140 mg cada 2 semanas de dosificación. Además, el modelo también predijo bien para AM-14 farmacocinética en sujetos con AR en el estudio 1b fase, lo que sugiere farmacocinética comparables de AM-14 entre poblaciones sana y enfermedades (tanto RA como psoriasis).

Relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas

[0432] Hubo una relación monótona creciente entre el cambio de pCE50 medida por el ensayo de estimulación de sangre entera y la concentración de AM-14 circulante medida mediante el ensayo farmacocinético, como se muestra en la Figura 8. La concentración de AM-14 está en el eje x y el cambio pCE50 es en el eje y. El cambio CE50 de registro se mide a partir de la media de 2 muestras de línea de base. El límite inferior de cuantificación (LLOQ) para el ensayo de PK fue de 50 ng/ml , y por lo tanto las muestras después de la dosis por debajo de la LLOQ se representan en 25 ng/ml en el eje x, y tienen valores de CE50 de registro predominantemente por debajo de 2. El cambio de registro CE50 medio para las muestras de placebo es $0,02 \pm 0,6$. Las muestras con AM-14 medible circulante muestran consistentemente un incremento en registro CE50, con cambios mayores en concentraciones más altas. De manera similar a las muestras de placebo, el cambio de registro CE50 con muestras a bajas concentraciones de AM-14, por debajo de la LLOQ de 50 ng/ml , es limitado. La relación general se ajusta a un modelo de inhibición competitiva entre AM-14 e IL-17A.

[0433] Dosis de AM-14 propuestas y regímenes de dosificación se representan en la Figura 9 sobre la base de modelado descrita anteriormente. Los niveles de CI_{50} y CI_{90} para AM-14 se basan en los datos del ensayo de estimulación de sangre entera ex vivo, y utiliza un modelo PK/PD de antagonismo competitivo sobre un intervalo de concentración de IL-17 de 0,5 a 50 ng/mL . $CI_{50/90}$: concentración de suero AM-14 que inhibe el aumento de nivel de

ARNm de IL-6 en un 50/90% en el ensayo de sangre entera ex vivo. La dosis de 70 mg (con semana 1 de carga) se proyecta para lograr una exposición significativa por encima del nivel de CI_{50} . Se espera que los 140 y 210 mg de dosis administrada cada 2 semanas (con una dosis adicional en la semana 1) para conseguir una exposición sostenida dentro y por encima de, respectivamente, el rango CI_{90} esperado para la duración del período de estudio. También se espera que la dosis de 280 mg administrada cada 4 semanas para conseguir una exposición dentro de la gama de CI_{90} esperada, pero con excursiones mínimas por debajo de la gama CI_{50} .

[0434] Los márgenes de exposición se estimaron como la relación de la exposición en monos cynomolgus después de la dosis en el día 78 a 90 mg/kg SC a la exposición humana predicha en estado estacionario. La AUC_{0-168h} y C_{max} media después de la dosificación en el día 78 en el estudio toxicocinético mono era 159.000 ug-h/ml y 1,180 ug/ml, respectivamente. El estado estable predicho AUC_{0-336h} después de la tercera dosis de 70, 140, o 210 mg de dosis administrada cada 2 semanas (con semana 1 de carga) fueron 552, 4.320, y 8.230 ug-h/ml y el estado estable predicho AUC_{0-672h} después de la dosis tercera y última de 280 mg administrados cada 4 semanas era de 5280 ug-h/mL. Los márgenes de 2 semanas de duración basada en el AUC de las exposiciones humanas predichas relativas a las exposiciones en los estudios de toxicidad para 70, 140, y 210 mg son 576, 74, y 39, respectivamente. Para la dosis de 280 mg, el margen de 4 semanas predicho era 121.

[0435] Los datos farmacocinéticas (PK) (las concentraciones de fármaco en suero medidas en puntos de tiempo pre-especificados) de AM-14 se recogieron para cada sujeto en el Estudio 1. Datos farmacodinámicos (PD) (puntuación PASI en la línea base y los puntos de tiempo pre-especificados después de la dosis), también se recogieron para los sujetos en las últimas tres cohortes (sujetos diagnosticados con psoriasis en placa moderada a severa). El modelado se realizó sobre los datos preliminares para caracterizar la respuesta PK en todos los sujetos (basada en la dosis real administrada) y para caracterizar la respuesta PD (basada en la respuesta PK individual).

[0436] Un modelo PK de dos compartimentos con vías de eliminación paralelas lineales y no lineales (Michaelis-Menten) y un compartimento adicional para la absorción de dosis subcutánea se determinó para adaptarse mejor a los datos (véase la Figura 10). Los componentes de varianza se incorporaron caracterizando la variabilidad entre pacientes así como la variabilidad residual. Para modelar el PD, se añadió un compartimento de sitio de efecto periférico con el modelo, junto con un modelo de respuesta indirecta de la síntesis de la inflamación y la degradación. Compartimentos de absorción placebo y de curso de tiempo también se añadieron para modelar el curso del tiempo de respuesta al placebo. Los supuestos clave en el modelo incluyeron: la inflamación se midió como la puntuación PASI; las concentraciones de fármaco en el compartimento del sitio de efecto inhibió la síntesis de la inflamación; el efecto placebo actuó para estimular la reducción de la inflamación para todos los sujetos; y la síntesis endógena (tasa) de la inflamación se produjo hasta la administración de la dosis. Otros modelos de PD también se investigaron, pero resultaron ser menos óptimos. El software de efectos mixtos no lineales NONMEM VI (Icon Development Solutions, Ellicott City, Maryland, EE.UU.). Se utiliza para todos los modelos a los datos.

[0437] La Figura 11 compara curso temporal de respuesta PASI media observada y prevista (como porcentaje de cambio de línea de base) después de la administración de una sola dosis de AM-14 o placebo. El modelo caracteriza bien los datos reales de respuesta PASI. La media de respuesta del pico de la dosis más alta (700 mg IV) era mayor que 80% de mejora PASI.

[0438] La Figura 12 presenta curso del tiempo predicho de respuesta media PASI para cuatro escenarios de dosis múltiples (más de 12 semanas) incluido el efecto placebo basado en el modelo desarrollado a partir de datos de una sola dosis. Se asumió la respuesta al placebo modelado para actuar después de sólo la primera dosis, siendo esta una estimación conservadora. (En sem 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10) se espera que la respuesta media para la dosis SC de 140 mg supera el 50% de mejora PASI durante gran parte del período de estudio incluyendo la semana 12 (día 84) primaria de eficacia de punto final. (En sem 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10) se espera que la respuesta media para las dosis de 210 y 280 mg de SC supera el 75% de mejora PASI durante gran parte del período de estudio incluyendo la variable principal de eficacia de semana 12 (día 84). La respuesta predicha para dosificación repetida 210 y 280 mg es similar a, pero de duración más larga que, la observada para la dosis IV única 700 mg, como se muestra en la Figura 11.

[0439] La Figura 13 representa respuestas a la dosis predichas de semana 12 para un rango de dosis (mg de SC) dadas en semanas 0, 1, 2, 4, 6, 8, y 10 en base a la respuesta predicha en la Figura 12 en el día 84 (semana 12). Las curvas de dosis-respuesta (con 90% de CI) se dan para la respuesta PASI media en semana 12 y el porcentaje de sujetos que se espera lograr PASI 50, 75, 90 en la semana 12.

Ejemplo 3

Regulación génica en pacientes con psoriasis con un anticuerpo antagonista de IL-17

[0440] Los siguientes datos demuestran que la inhibición de la activación de IL-17R influye fuertemente en la regulación de genes en pacientes con psoriasis. Por lo tanto, los aspectos de la invención incluyen métodos de regulación de la expresión génica en pacientes con psoriasis utilizando anticuerpos antagonistas IL-17. Un "anticuerpo antagonista de IL-17" es un anticuerpo que inhibe la IL-17A o IL-17A/F de la activación de su receptor

análogo incluyendo IL-17RA, IL-17RC, e IL-17RA/RC. Los anticuerpos antagonistas IL-17 incluyen anticuerpos contra IL-17RA o anticuerpos contra IL-17A y/o IL-17A/F.

5 [0441] En los pacientes de la cohorte 9 de Estudio 1 (véase el Ejemplo 2), las biopsias de predosis de perforación de la piel de 6 mm fueron tomadas de una ubicación no lesional y de una lesión que era lo suficientemente grande para soportar dos biopsias cercanas adicionales después de la dosificación. Dos biopsias posteriores se tomaron dos semanas y seis semanas después del tratamiento con AM-14, en las posiciones lesionales predesignadas, independientemente de la apariencia lesional de la piel en el momento de la biopsia. Las biopsias fueron cortadas inmediatamente longitudinalmente, con un solo medio colocado inmediatamente en nitrógeno líquido, y la otra mitad congelada en medio estándar PTU para su IHC (inmunohistoquímica). La colocación en nitrógeno líquido se especificó para suceder en menos de dos minutos tras el golpe inicial, y la congelación específica PTU ocurría dentro de los cinco minutos del punzón inicial. Los punzones congelados se mantuvieron a -70°C o en hielo seco.

15 [0442] Se preparó ARN usando kits de aislamiento de ARN Qiagen® o Ambion® estándar a partir de los punzones sin permitir que se descongelen. El ARN comprobó la calidad y el rendimiento, y luego se procesó con kits de etiquetado de NuGen Ovation® para el análisis de micromatrices de Affymetrix® U133más2. Los datos se transfirieron como archivos CEL en Rosetta Resolver para el análisis.

20 [0443] Relaciones (números id Resolver 69671, 69672, y 69673) se calcularon entre los tres conjuntos de muestras lesionales (Predosis, Día 15 y el Día 43) frente a las muestras de referencia no lesional, para generar valores de veces de cambio, usando sólo la cohorte de 9 muestras de los pacientes que recibieron AM-14. Las matrices utilizadas fueron códigos de barras skn47471, skn47475, skn48862, skn48866, skn48870, skn48876, skn48879, skn48883 (no lesional), skn47470, skn47474, skn48861, skn48865, skn48869, skn48875, skn48878, skn48882 (lesional), skn47472, skn47476, skn48863, skn48867, skn48871, skn48877, skn48880, skn48884 (Día 15 lesional), skn47473, skn47477, skn48864, skn48868, skn51554, skn48881, skn51556, y skn51557 (Día 43 lesional). Un conjunto de secuencias se identificaron por incrementarse en lesional frente a piel no lesionada. Algunas de estas secuencias se seleccionaron por tener altos valores de veces de cambio, y otros se seleccionaron por ser comúnmente mencionadas en la literatura como asociadas con la inmunopatología de la psoriasis o por ser una diana de fármaco conocida para el tratamiento de la psoriasis, tales como IL-23 y TNF.

30 [0444] Un experimento de relación Resolver (nº 68458) adicional de expresión genética de psoriasis lesional frente a no lesional se ha creado usando muestras de pacientes con psoriasis externos al Estudio 1 (compradas a través de Asterand®, plc., Detroit, MI) Estas muestras incluyen códigos de barras de micromatrices skn41609, skn41610, skn41611, skn41613, skn41614, skn41616, skn41617, skn41618, skn41619, skn41620, skn41621, skn41622, skn41623, skn41624, skn41625, skn41626, skn41698, skn41699, skn41702, skn47051, skn47052, skn47053, skn47054, skn47055, skn47056, skn47057, skn47058, skn47059, skn47060, skn47061 y skn47062. Esta proporción se utilizó para confirmar que los conjuntos de sonda seleccionados representaron secuencias que son reguladas en la psoriasis, y se pudieron observar adecuadamente en el estudio. Los valores de la relación en esta comparación no fueron tan altos como en la comparación entre muestras lesionales y no lesionales antes de la dosis del Estudio 1, que puede ser el resultado de diversos tratamientos utilizados por los individuos que proporcionan las muestras externas, que pueden no haber tenido las mismas restricciones en los medicamentos.

45 **Tabla 3.1.** Secuencias asociadas con psoriasis tienen expresión muy elevada en relación lesional a la piel no lesionada, y se resuelven casi completamente en la piel lesionada después del tratamiento con AM-14. Nombres de gen (secuencia primaria) son los nombres Entrez actuales anotados para las secuencias Affymetrix® cuyos ID son los códigos de secuencia en la segunda columna

			68458 PsO externa PsO L	NL vs.	69671 Cohorte 9 Pre NL Cohorte 9 Pre L	vs.	69672 Cohorte 9 Pre NL Cohorte 9 D15	vs.	69673 Cohorte 9 Pre NL Cohorte 9 D43
	Nomre de secuencia primaria	Código de secuencia	Cambio de veces						
5									
10	CXCL13	205242_at	9,3		20,9		6,6		6,5
	GZMB	210164_at	3,7		7,8		2,6		1,6
	IFNG	210354_at	6,3		8,5		2,5		3,0
	IL12B	207901_at	10,0		4,3		0,8		1,0
15	IL17A	216876_s_at	5,0		9,3		1,8		0,8
	IL17F	234408_at	3,2		3,4		0,9		1,0
	L19	220745_at	3,6		33,9		1,1		1,2
	IL-1B	39402_at	6,5		24,0		1,4		0,9
	IL20	224071_at	4,4		12,9		1,5		1,4
20	IL22	222974_at	3,1		10,7		1,6		1,0
	IL23A	220054_at	2,2		2,7		1,0		1,0
	IL8	202859_x_at	3,9		58,9		1,1		0,7
	KRT16	209800_at	4,4		6,5		1,0		1,5
	KRT6A	209125_at	2,8		3,3		1,1		1,2
25	MMP12	204580_at	5,8		4,3		0,6		0,9
	MX1	202086_at	3,6		3,5		1,9		1,5
	NOS2	210037_s_at	3,2		4,6		0,9		1,3
	S100A7A	232170_at	11,0		33,1		0,9		1,2
30									
35			68458 PsO externa PsO L	NL vs.	69671 Cohorte 9 Pre NL Cohorte 9 Pre L	vs.	69672 Cohorte 9 Pre NL Cohorte 9 D15	vs.	69673 Cohorte 9 Pre NL Cohorte 9 D43
	Nomre de secuencia primaria	Código de secuencia	Cambio de veces						
40	S100A8	202917_s_at	2,8		4,3		2,3		2,1
	S100A9	203535_at	6,2		14,1		1,3		1,6
	SERPINB13	216258_s_at	3,8		24,5		1,7		3,0
	SERPINB3	210413_x_at	11,5		55,0		1,7		2,3
	SERPINB4	211906_s_at	16,2		91,2		1,1		1,3
45	TNF	207113_s_at	1,5		1,5		1,0		0,9
	Promedio		5,6		18,5		1,6		1,6

PSO = psoriasis; NL = no lesional; L = lesional; Pre = predosis

50 **[0445]** Cabe destacar que en la Tabla 3.1, muchos de los genes reducen su expresión casi a la línea base no
lesional dentro de dos semanas de tratamiento con AM-14, en algunos casos que van por debajo del nivel pre-dosis
visto en la piel no lesionada. En particular, el TNF se reduce al nivel de expresión no lesional (factor de cambio =
1,0), como es IL23A. IL19 se reduce a sólo el 10 a 20% por encima de la expresión no lesional (factor de cambio =
1,1 a 1,2), mientras que IL12B se reduce realmente por debajo del nivel no lesional (factor de cambio = 0,8 a 1,0).
55 Estos cambios se logran dentro de dos semanas y se mantuvieron ampliamente a estos niveles bajos a las seis
semanas. Estos cambios son muy rápidos sin precedentes en un amplio conjunto de genes que están implicados en
la patogénesis de la psoriasis. Para diseccionar más los cambios en la expresión génica en grupos funcionales de
los genes, los ARN a partir de queratinocitos estimuladas por citoquinas fueron perfilados en los chips Affymetrix®
de U133. Estimulaciones triplicadas para IL-17A y de IFN-gamma se promediaron en proporciones (n° 49933 y n°
60 49939) en contra de los controles por triplicado. Perfiles utilizados fueron códigos de barras skn48829, skn48833,
skn48837 (control), skn48830, skn48834, skn48838, (IL-17A), y skn48832, skn48836, skn48840 (IFN-gamma). Las
secuencias (es decir, secuencias parciales de los genes designados) fueron seleccionados de cada estimulación
experimento que permita el monitoreo preferencial del efecto que de citoquinas. Por ejemplo, las secuencias
seleccionadas para la firma IFN-gamma fueron estadísticamente muy significativas, todas indujeron al menos 10
65 veces con IFN-gamma, y no indujeron más de 1,2 veces (20% de aumento) por la IL-17A. Debido a que IFN-gamma
es un fuerte estímulo, era más difícil seleccionar secuencias para IL-17A que se vieron afectadas por IFN-gamma,

pero de una manera similar, las secuencias de firma IL-17A fueron todas estadísticamente significativas, más altamente inducidas de otra secuencias con expresión similar y no se indujeron significativamente más por IFN-gamma. Para ambos conjuntos, se requería que las secuencias tuvieran una mayor expresión en la piel lesional de psoriasis en comparación con no lesional. Estos dos conjuntos podrían entonces permitir mediciones separadas de la inflamación a lo largo de cada eje para diseccionar los efectos del tratamiento AM-14.

[0446] Como se muestra a continuación en la Tabla 3.2, se seleccionaron dieciocho secuencias para la firma IL-17 sobre la base de su elevación en la estimulación de queratinocitos IL-17A, sin mayor expresión sesgada en las estimulaciones IFN-gamma. En tanto las muestras de psoriasis externas como en las muestras de cohorte 9, las secuencias son elevadas en la piel lesionada psoriática. Como puede verse en las dos últimas columnas, estas secuencias tienen una dramática reducción en la expresión, volviendo cerca de niveles no lesionales después del tratamiento AM-14. De un promedio de expresión más alta de más de 28 veces en las biopsias lesionales de predosis, regresan a un promedio de menos de dos veces dentro de las dos semanas después del tratamiento con AM-14. Algunos, incluyendo las defensinas S100A7 y DEF4B tienen niveles de expresión por debajo de los niveles no lesionales originales.

Tabla 3.2. Expresión de genes inducibles IL-17A en queratinocitos tratados con IL-17A o IFN-gamma, o en muestras de piel con psoriasis. Dieciocho secuencias fueron elegidos como elevadas con la estimulación de IL-17A para las 24 horas en los queratinocitos humanos, y sus valores de veces de cambio determinados para la inducción en los queratinocitos después de la estimulación de citoquinas de 24 horas, no lesionales frente a muestras externas lesionales, o de lesiones psoriásicas (con o sin tratamiento AM-14) en comparación con muestras antes de la dosis no lesionales.

Experimento ID	Nombre de experimento	Código de secuencia	49933 Control Neg vs. 17A	49939 Control Neg vs. IFNg	68458 PsO vs. L	69671 NL Predosis no lesional vs. predosis lesional	69672 20060279 Predosis no lesional vs. D15	69673 20060279 Predosis no lesional vs. D43	Cambio de veces
	Nombre de secuencia primaria	Código de secuencia							
	C15orf48	223484_at	4,7	5,5	2,5	3,8	0,6	0,8	
	CCL20	205476_at	4,2	0,9	5,8	28,8	1,7	1,4	
	CXCL1	204470_at	3,4	1,7	4,4	38,9	4,5	4,1	
	CXCL6	206336_at	6,0	0,5	4,2	17,8	1,5	1,2	
	DEFB4	207356_at	45,7	5,4	8,9	33,1	0,6	0,8	
	IL1F9	220322_at	5,4	2,8	4,9	22,9	1,6	2,9	
	LCN2	212531_at	3,7	0,5	8,5	13,8	3,8	4,2	
	PDZK1IP1	219630_at	10,2	11,5	2,6	6,0	1,0	1,6	
	PDZK1IP1	1553589_a_at	9,8	10,7	2,6	7,1	1,1	1,4	
	RHCG	219554_at	2,8	1,2	4,6	11,2	0,6	0,7	
	S100A12	205863_at	4,1	2,1	14,1	95,5	1,7	0,3	
	S100A7	205916_at	6,8	2,1	1,9	2,9	1,3	1,4	
	SAA1	208607_s_at	4,3	3,7	1,6	3,7	3,5	4,9	
	SAA1	214456_x_at	2,9	2,8	2,0	3,6	4,0	3,7	
	SPRR2C	220664_at	5,9	0,9	10,5	32,4	0,5	0,5	
	TMPRSS11D	207602_at	7,8	6,3	4,1	89,1	2,3	0,8	
	VNN3	220528_at	83,2	11,0	8,9	100,0	2,9	1,7	
	ZC3H12A	218810_at	3,2	1,8	3,0	4,7	1,7	1,4	
	Promedio		11,9	4,0	5,3	28,6	1,9	1,9	

[0447] Como se muestra a continuación en la Tabla 3.3, se seleccionaron treinta y tres secuencias para la firma de IFN-gamma en base a la estimulación de queratinocitos IFN-gamma, sin mayor expresión en las estimulaciones IL-17A. En tanto las muestras de psoriasis externas como las muestras de Estudio 1, las secuencias se elevan en la piel lesionada. Como puede verse en las dos últimas columnas, estas secuencias tienen una reducción sustancial, pero incompleta en la expresión, volviendo hacia niveles no lesionales después del tratamiento con AM-14. Algunos,

como CCL2 y IRF1 tienen niveles de expresión no lesionales o menores dentro de las dos semanas de tratamiento con AM-14, mientras que otros tales como CCL7 y TNFRSF9 continúan disminuyéndose con el tiempo.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabla 3.3. Expresión de genes inducibles de IFN-gamma en los queratinocitos estimulados con IL-17A o IFN-gamma, o en muestras de piel con psoriasis. Treinta y tres secuencias fueron elegidas como elevadas con la estimulación de IL-17A para las 24 horas en los queratinocitos humanos, y sus valores de veces de cambio determinados para la inducción en los queratinocitos después de la estimulación de citoquinas de 24 horas, no lesionales frente a muestras externas lesionales, o de lesiones psoriásicas (con o sin tratamiento AM-14) en comparación con muestras antes de la dosis no lesionales.

Nombre de secuencia primario	Experimento ID Nombre de experimento	49933,0 Control Neg vs. IL-17A	49939,0 Control Neg vs. IFNg	68458,0 PsO NL vs. PsO L	69671,0 20060279 predosis no lesional vs. predosis lesional	69672,0 20060279 predosis no lesional vs. D15	69673,0 20060279 predosis no lesional vs. D43
Cambio de veces							
	Código de secuencia						
1570541 s at	1570541 s at	1,0	100,0	5,5	6,5	2,1	
239979 at	239979 at	0,8	17,0	4,2	3,3	2,4	
ACE2	219962 at	1,0	31,6	4,9	8,5	1,5	
AIM2	206513 at	0,8	100,0	5,5	4,3	1,9	
APOL1	209546 s at	0,9	63,1	2,7	2,6	1,3	
APOL6	219716 at	0,9	17,8	3,3	2,7	1,1	
APOL6	241869 at	0,7	41,7	4,1	1,9	1,1	
CCL22	207861 at	0,9	22,4	3,5	3,5	0,9	
CCL5	1405 i at	0,2	22,4	1,5	1,4	2,2	
CCL5	204655 at	0,3	20,0	1,4	1,3	2,3	
CCL7	208075 s at	0,5	89,1	3,8	5,4	1,6	
CCL8	214038 s at	0,8	100,0	1,7	1,8	1,3	
CLEC7A	221698 s at	0,9	21,4	2,8	3,6	1,9	
EBI3	219424 at	0,4	21,4	3,6	3,1	1,3	
GBP4	235175 at	1,0	100,0	1,8	1,2	1,3	
GBP5	238581 s at	0,8	100,0	6,6	4,6	3,1	
GBP5	229625 at	0,8	91,2	3,0	3,3	2,6	
IFIT3	204747 at	0,9	21,4	2,9	3,0	1,1	
IL12RB1	1552584 at	0,6	61,7	2,0	2,3	1,7	
IL2RG	204116 at	0,6	67,6	2,0	2,0	1,3	
IL32	203828 s at	0,5	19,5	2,1	1,4	1,5	
IRF1	238725 s at	0,8	83,2	1,9	1,3	1,0	
ISG20	33304 s at	1,0	53,7	3,2	3,2	1,3	
ISG20	204698 at	1,2	45,7	2,9	2,8	1,3	
LIPA	236156 at	0,7	27,5	2,9	2,3	1,4	
RSAD2	213797 at	1,1	46,8	6,0	9,8	2,5	
RSAD2	242625 at	1,1	52,5	4,5	3,9	1,3	
RTP4	219684 at	0,6	100,0	4,3	6,0	3,2	
SAMD9L	226603 at	0,8	19,1	1,7	1,5	1,4	
SLC15A3	219593 at	1,0	100,0	1,3	1,0	1,0	
TNFRSF9	211786 at	0,6	14,1	3,1	3,3	2,1	
TRIM10	221627 at	0,7	21,4	4,2	13,8	3,6	
XAF1	206133 at	0,9	16,6	2,3	1,8	1,6	
Promedio	Promedio	0,8	51,7	3,1	3,4	1,7	

[0448] Los conjuntos de genes para IL-17A y la respuesta de IFN-gamma fueron recortados adicionalmente para eliminar dos secuencias de cada uno, que tenían coeficientes de correlación extremadamente altos con otra secuencia del mismo gen. La sonda fija 208607_s_at (SAA1) y 219630_at (PDZK1IP1) fueron retirados de la firma IL-17A establecida en la Tabla 3.2, y la sonda fija 1405_i_at (CCL5) y 213797_at (RSAD2) fueron excluidos de la firma IFN-gamma establecida en la Tabla 3.3. Las secuencias restantes se utilizaron para calcular una distancia de Mahalanobis basada en un conjunto básico de perfiles de la piel de individuos normales para cada conjunto de secuencias (Tabla 3.4). En este cálculo, el conjunto de muestras normales de la piel del caso base se utilizan para definir la media para cada secuencia y una matriz de covarianza de conjunto de secuencias, que se utiliza en combinación con las intensidades de secuencia normalizadas de cada muestra para definir una distancia métrica de Mahalanobis para esa muestra en ese conjunto de genes. Distancias también se calcularon para muestras no lesionales, y lesionales externas, que están en un rango similar a las muestras antes de la dosis del Estudio 1. No es sorprendente que para estos dos conjuntos de conjuntos de genes regulados por citoquinas inflamatorias, las muestras de piel lesionales tienen mucho mayores distancias de firma que las muestras no lesionales. Esto es cierto tanto para el conjunto de muestras externas, y para las muestras antes de la dosis para este estudio. Sorprendentemente, las grandes distancias de firma antes de la dosis se reducen drásticamente con una dosis única de AM-14, cayendo la distancia de firma de IFN-gamma la mayor parte del camino hacia el valor no lesional, y cayendo la distancia de firma de IL-17A incluso por debajo del valor no lesional.

Tabla 3.4

	Distancia de Mahalanobis Media	
	Distancia IFN-gamma	Distancia de IL17A
Predosis no lesional	674	10403
Predosis lesional	8465	627631
Día 15 lesional	2338	4133
Día 43 lesional	1705	1329
No lesional externo	712	82285
Lesional externo	11122	649648

[0449] En general, estos datos muestran un cambio molecular dramático (es decir, la regulación negativa de genes que están implicados en la patogénesis de la psoriasis) en la piel lesional de psoriasis como resultado de tratamiento de AM-14 que ocurre rápidamente y se mantiene o se incrementa a través de seis semanas después de dosificación. El cambio se observa a través de una amplia gama de genes que están implicados en la inflamación y reconocidos como afectados por la psoriasis. También se observa en un conjunto de genes que están regulados por incremento por IFN-gamma en los queratinocitos, y es más notable en un conjunto de genes que están regulados al alza por IL-17A. Esta respuesta genotípica se correlaciona con el porcentaje de reducción en las puntuaciones PASI mostradas en el Ejemplo 2 para los pacientes tratados con AM-14. La rapidez de las respuestas morfológicas y genotípicas en los pacientes con psoriasis tratados con AM-14 es sin precedentes y puede ser única a AM-14 (y los otros anticuerpos anti-IL-17RA descritos en este documento), así como antagonistas de IL-17RA, como se define en el presente documento, tales como anticuerpos que se unen IL-17A y bloquean su unión a IL-17RA y/o IL-17RC y/o receptores heteroméricos que comprenden IL-17RA e IL-17RC.

Ejemplo 4

Análisis histológico de pacientes con psoriasis tratados con un anticuerpo monoclonal de receptor "A" anti-IL-17

[0450] Los siguientes experimentos demuestran que la inhibición de la activación de IL-17R influye fuertemente en respuestas histopatológicas en pacientes con psoriasis. El tratamiento con AM-14 (dosis únicas IV de 700 mg) en sujetos con psoriasis condujo a mejoras significativas en múltiples parámetros histopatológicos en comparación con placebo. Estos parámetros incluyendo el grosor epidérmico, Ki-67 y los niveles de la queratina-16. Estos datos se presentan en las Figuras 14, 15 y 16. La Figura 14 muestra los cambios en el grosor epidérmico en el tiempo en los sujetos que recibieron (objeto relleno) AM-14. La administración de AM-14 condujo a reducciones significativas en el grosor epidérmico en sujetos con psoriasis en comparación con placebo. En comparación con el placebo (círculos vacíos). La Figura 15 representa los cambios en la queratina-16 (KRT16) con el tiempo en sujetos que recibieron AM-14 (objeto relleno) en comparación con el placebo (círculos vacíos). La administración de AM-14 dio lugar a reducciones significativas en KRT16 ARNm en sujetos con psoriasis en comparación con el placebo. La Figura 16 representa los cambios en los recuentos de Ki67 en el tiempo en los sujetos que recibieron AM-14 (objeto relleno) en comparación con el placebo (círculos vacíos). La administración de AM-14 dio lugar a reducciones significativas en recuentos de Ki67 en sujetos con psoriasis en comparación con el placebo.

[0451] Además, el tratamiento con AM-14 como se describe en el párrafo anterior redujo el número de subconjuntos de leucocitos dérmicos infiltrantes (CD3+, CD11c+, CD8+, DC-LAMP+) como se describe en la Tabla 4.0. Las reducciones de los subconjuntos de leucocitos indican que se redujeron ambas células T (CD3+ y CD8+) y células dendríticas maduras (CD11c+ y DC-LAMP+) por tratamiento con AM-14. Ambos subconjuntos celulares han sido

implicados en la amplificación y el mantenimiento del medio proinflamatorio en la piel psoriásica. Los datos histopatológicos correlacionados con mejoras de PASI significativas, ya que 7 de 8 sujetos alcanzaron al menos 75% de mejora en la puntuación PASI en la semana 6. En conjunto, estos datos identifican numerosas consecuencias histológicas de IL-17 de activación y la posterior inhibición en la piel humana por AM-14.

5

Tabla 4.0

CD3+

10

15

20

25

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

30

35

40

45

50

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

55

60

65

CD8+

Sujeto	NL	LS d0	LS d14	LS d42
AM-14 A				
AM-14 B	35	103	61	19
PBO A	11	64	92	43
AM-14 C	56	56	150	39
AM-14 D	26	118	165	89
PBO B	7	30	60	172
AM-14 E		231	67	46

5

AM-14 F	6	284	55	106
AM-14 G	47	28	64	48
AM-14 H	72	132	63	48
Medio	40	136	89	56
Des. Est.	23	92	47	30

10

15

DC-
LAMP

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

20

25

30

35

40

Ejemplo 5**Estudio de escozor de formulación de glutamato**

45

[0452] Seis tampones de formulación se ensayaron en un total de 72 participantes humanos sanos durante un período de tres días de tiempo. Ninguno de los tampones contenía anticuerpo. Los participantes evaluaron y registraron dolor/escozor percibido después de cada tampón de inyección usando 100-mm de escala analógica visual, donde los números más grandes representan más dolor (denominado VAS). Después de administrarse todas las inyecciones, participantes clasificaron-ordenaron los tampones de dolor/escozor percibido de menos a más dolorosos (tampones 1-6).

50

[0453] Se evaluaron los siguientes seis tampones:

55

- A: 10 mM de acetato de sodio, pH 5,2, 9% de sacarosa, 0,004% de polisorbato 20;
- B: 10 mM de glutamato de sodio, pH 4,8, 9% de sacarosa, 0,01% de polisorbato 20;
- C: 30 mM de glutamato de sodio, pH 4,8, 8% de sacarosa, 0,01% de polisorbato 20;
- D: 10 mM de acetato de sodio, pH 4,8, 3% de L-prolina, 0,01% de polisorbato 20;
- E: 30 mM de glutamato de sodio, pH 4,8, 3% de L-prolina, 0,01% de polisorbato 20; y
- F: 20 mM de citrato de sodio, pH 5,0, 5% de sorbitol.

60

[0454] El tampón A era el tampón de formulación AM-14 utilizado en los estudios clínicos descritos en los Ejemplos 2-4 y 6, y fue designado como el tampón "comparador". El tampón F era un tampón basado en citrato y se consideró un tampón de "control positivo" para evaluar el dolor/escozor relativo debido a su reputación en la técnica para causar escozor en inyecciones subcutáneas. Los resultados del estudio demuestran que: (a) inyección subcutánea del tampón de control positivo (F) resultó en dolor localizado transitorio medible (escozor) en el sitio de la inyección (media de puntuación VAS = 56,9 mm (SD = ± 30,64), la puntuación mediana de VAS = 59,5 mm); (b) inyección subcutánea de los otros tampones (AE) resultó en significativamente menos escozor informado (puntuaciones

65

medias de VAS que van desde 12,1 mm a 28,4 mm, VAS mediana de 4,5 mm a 15,0 mm, $p < 0,0001$); (c) basado en puntuaciones medias de VAS, el orden (menor a peor) de escozor informado por los tampones era $B < A < D < E < C < F$; (d) en base a las puntuaciones medianas de VAS, el orden (menor a peor) de escozor informado por los tampones era $B < A < D < C < E < F$; (e) después se administraron todas las inyecciones, los participantes clasificaron los tampones (1-6) por escozor percibido de menos a más doloroso. La clasificación mediana participante de picadura era tampones $A = B = D < \text{tampones } C = E < \text{tampón } F$; (f) comparaciones por pares de puntuaciones de VAS demostradas que escozor inducido por tampón comparador A y tampones B y D eran indistinguibles ($p = 0,47$ y $0,07$, respectivamente), sin embargo, escozor inducido por tampón B fue menor que para el tampón D ($p = 0,01$), y que tampones que contenían de glutamato (tampón C y E) causaron algo más escozor que el tampón que contenía 10 mM de glutamato (tampón B, $p \leq 0,0005$). Las comparaciones por pares se proporcionan en la Tabla 5.0, a continuación.

[0455] Estos datos demuestran el resultado inesperado de que una formulación a base de 10 mM de glutamato no induce un grado inaceptable de escozor en los seres humanos tras la inyección subcutánea.

Tabla 5.0 Resumen de comparación de vehículo por pares de puntuaciones de dolor

Tratamientos Comparados	Diferencia	Cobertura de intervalo de confianza	Inferior	Superior	Valor p
A vs F	-42,3	90	-48,0	-36,6	<0,0001
B vs F	-44,8	95	-51,6	-38,0	<0,0001
C vs F	-28,4	95	-35,3	-21,6	<0,0001
D vs F	-36,0	95	-42,8	-29,2	<0,0001
E vs F	-32,6	95	-39,5	-25,8	<0,0001
A vs B	2,5	90	-3,2	8,2	0,4700
A vs D	-6,3	90	-12,0	-0,6	0,0711
B vs D	-8,8	95	-15,6	-2,0	0,0117
B vs C	-16,4	95	-23,2	-9,5	<0,0001

Ejemplo 6

Estudio de psoriasis de fase 2 AM-14

[0456] Un estudio de dosis múltiples, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de fase 2, para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de AM-14 en sujetos con psoriasis moderada a severa en placa se realizó para establecer un perfil de eficacia de dosis-respuesta de AM-14 en comparación con el placebo, medido por el porcentaje de mejora respecto al valor basal en el Índice de Área de Psoriasis y Severidad (PASI) en la semana 12 y para identificar un régimen de dosis apropiado para ensayos futuros. Para información adicional, véase ClinicalTrials.gov identificador n° NCT00975637.

[0457] Criterios de inclusión:

- El sujeto ha tenido psoriasis en placa estable moderada a severa durante al menos 6 meses
- El sujeto ha recibido al menos una fototerapia anterior o la terapia de la psoriasis sistémica o ha sido un candidato para recibir fototerapia o terapia de psoriasis sistémica en la opinión del investigador
- El sujeto ha implicado $BSA \geq 10\%$ y $PASI \geq 12$ en el cribado y en la línea base.

[0458] Criterios de exclusión:

- Sujetos diagnosticados con psoriasis eritrodérmica, psoriasis pustulosa, inducida por la medicación, o psoriasis exacerbada por la medicación
- Evidencia de condiciones de la piel en el momento de la visita de cribado (por ejemplo, eczema, psoriasis de guttata) que interferirían con la evaluación de los efectos de IP sobre la psoriasis
- El sujeto tiene cualquier CTCAE activo de grado 2 o infección mayor
- El Sujeto tiene una condición médica concurrente significativa o anomalías de laboratorio, tal como se define en el protocolo del estudio
- El sujeto ha utilizado las siguientes terapias dentro de los 14 días de la primera dosis: terapia UVB o terapias de psoriasis tópica distintas de esteroides tópicos de Clase I o II
- El sujeto ha utilizado las siguientes terapias dentro de los 28 días de la primera dosis: esteroides tópicos de Clase I o II, la terapia UVA (con o sin psoraleno), o terapias sistémicas de psoriasis
- El sujeto ha utilizado las siguientes terapias dentro de los 3 meses de la primera dosis: adalimumab,

- alefacept, etanercept, infliximab, certolizumab, o vacunas vivas
- El sujeto ha utilizado un inhibidor anti-IL12/IL23 dentro de los 6 meses de la primera dosis
- El sujeto ha utilizado previamente una terapia biológica anti-IL17, efalizumab, o rituximab

5 **[0459]** El estudio evaluó la eficacia de AM-14 en comparación con el placebo, medido por el porcentaje de mejora en la puntuación PASI en la semana 12. Después de firmar el consentimiento informado, completar todas las evaluaciones de detección y reunión de todos los criterios de elegibilidad, se asignaron al azar aproximadamente 175 sujetos en una relación 1: 1: 1: 1: 1 y AM-14 recibido y/o placebo en el día 1 y las semanas 1, 2, 4, 6, 8, y 10. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente para recibir AM-14 recibido 70, 140, o 210 mg en el día 1 y las semanas 1, 2, 4, 6, 8, y 10 o 280 mg en el día 1 y las semanas 4 y 8. Para aproximadamente 50 sujetos, muestras adicionales en puntos de tiempo adicionales para análisis PK como un subestudio. Para aproximadamente 175 sujetos en el estudio principal, se llevaron a cabo evaluaciones de PK con muestreo escaso. La aleatorización se estratificó para asegurar el equilibrio de tratamiento en el subestudio PK y por el índice de masa corporal (por encima y por debajo de 35). Las muestras de piel se obtuvieron de aproximadamente 32 sujetos en un subgrupo de los sitios participantes en el día 1 (1 cada uno, lesional y no lesional), la semana 2 (lesional solamente), y la semana 12 (lesional solamente). ARN de suero, plasma, y sangre se recogió para todos los sujetos.

20 **[0460]** AM-14 se proporciona como un líquido estéril, libre de conservante que contiene 70 mg/ml AM-14 formulado en 10 mM de acetato de sodio, 9% de sacarosa, 0,004% p/v de polisorbato 20 a pH 5,2. La formulación se suministra como un líquido congelado en viales de vidrio que contienen 1 ml de volumen administrable (un solo uso). El suministro clínico de placebo se proporciona en viales de vidrio como una solución libre de proteínas congelada estéril. Los viales eran viales de un solo uso que contenían aproximadamente 1 ml de solución de vehículo por vial. El grupo control recibió placebo en el día 1 y las semanas 1, 2, 4, 6, 8, y 10 (Q2WK + semana 1). Otros sujetos recibieron una o más inyecciones de placebo según sea necesario para mantener el carácter ciego del estudio.

25 **[0461]** Evaluaciones de PASI se realizaron por un evaluador cegado. El evaluador cegado era un profesional de la salud que ha sido certificado como entrenado con el material de formación PASI estándar proporcionado por Amgen. Para mantener los ciegos, el evaluador no tenía ningún otro tipo de interacción con los sujetos que no sean las evaluaciones de participación de PASI, sPGA, y BSA. El evaluador no discute el estado clínico del sujeto o para tener acceso a los registros médicos o CRF incluyendo datos de las evaluaciones anteriores. Las evaluaciones de PASI fueron realizadas por el mismo evaluador durante todo el estudio.

30 **[0462]** Las respuestas de PASI 75, 90, y 100 en la semana 12 se proporcionan en la Tabla 6.0, a continuación. Este estudio muestra AM-14 es eficaz en el tratamiento de la psoriasis (en particular, psoriasis en placa moderada a severa) en dosis que varían de 70 a aproximadamente 300 mg, y, específicamente, a dosis de 70, 140, 210, y 280 mg en los regímenes de dosificación descritos anteriormente. Estos datos muestran que AM-14 mostró una eficacia sobre el placebo en todas las dosis ensayadas (70, 140, 210, y 280)

Tabla 6.0 Respuestas de PASI 75, 90, 100 en la semana 12

	Placebo (N = 38) n/N1 (%)	AM-14 70 mg q2W (N = 39) n/N1 (%)	AM-14 140 mg q2W (N = 39) n/N1 (%)	AM-14 210 mg q2W (N = 40) n/N1 (%)	AM-14 280 mg q2W (N = 42) n/N1 (%)
PASI 75 Respuesta	0/38 (0,0%)	13/39 (33,3%)	30/39 (76,9%)	33/40 (82,5%)	28/42 (66,7%)
valor P		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
PASI 90 Respuesta	0/38 (0,0%)	7/39 (17,9%)	28/39 (71,8%)	30/40 (75,0%)	24/42 (57,1%)
valor P		0,0057	<0,0001	<0,0001	<0,0001
PASI 100 Respuesta	0/38 (0,0%)	4/39 (10,3%)	15/39 (38,5%)	25/40 (62,5%)	12/42 (28,6%)
valor P	Placebo (N = 38) n/N1 (%)	AM-14 70 mg q2W (N = 39) n/N1 (%)	AM-14 140 mg q2W (N = 39) n/N1 (%)	AM-14 210 mg q2W (N = 40) n/N1 (%)	AM-14 280 mg q4w (N = 42) n/N1 (%)
Valor P		0,0452	< 0,0001	< 0,0001	0,0003
N = Número de participantes asignados al azar n = Número de respondedores N1 = Número de participantes que fueron asignados al azar y tenían un valor de medición válido en la semana 12, después de imputación % = n/N1*100 Valor P es para la comparación entre cada grupo de dosis AM-14 y placebo y es nominal sin ajuste de multiplicidad Valor P se basó en la prueba de Mantel Cochran-Haenszel estratificada por grupo de IMC (Índice de Masa Corporal) (≤ 35, > 35) y ajustado para el grupo PASI de línea de base (≤ mediana (17,45), > mediana (17,49)) NRI (imputación no respondedora) se utilizó para imputar los datos faltantes					

LISTADO DE SECUENCIAS

5 **[0463]**
 <110> <110> LIU, Dingjiang HUANG, Holly Zhuohong MARTIN, David Andrew RUSSELL, Christopher Boyd SALINGER, David H. BAUMGARTNER, Scott Walter ENDRES, Christopher J.

10 <120> FORMULACIÓN DE ANTICUERPO Y REGÍMENES TERAPÉUTICOS
 <130> A-1544-WO-PCT

15 <140> --a asignarse--
 <141> 2011-01-12

20 <150> 61/422,059
 <151> 2010-12-10

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

<160> 12

<170> Versión PatentIn 3.5

25 <210> 1
 <211> 442
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

30 <400> 1

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

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

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

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

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

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala

ES 2 652 637 T3

5	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu			
		130						135				140							
10	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly			
	145					150					155					160			
15	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser			
					165					170					175				
20	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Asn	Phe			
				180					185					190					
25	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr			
			195					200					205						
30	Lys	Val	Asp	Lys	Thr	Val	Glu	Arg	Lys	Cys	Cys	Val	Glu	Cys	Pro	Pro			
		210					215					220							
35	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro			
	225					230					235					240			
40	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys			
					245					250					255				
45	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp			
				260					265					270					
50	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu			
			275					280					285						
55	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Val			
		290					295					300							
60	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn			
	305					310					315					320			
65	Lys	Gly	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly			
					325					330					335				
70	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu			
				340					345					350					
75	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr			
			355					360					365						

ES 2 652 637 T3

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

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

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

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

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

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

30 <400> 2

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 652 637 T3

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

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

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

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

25 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

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

<400> 3
 30

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

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

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

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

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

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

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

65 Thr Val Ser Ser
 115

<210> 4
 <211> 107
 <212> PRT

ES 2 652 637 T3

<213> Homo sapiens

<400> 4

5

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

10

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

15

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

20

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

25

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

30

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

<210> 5

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

40

Arg Tyr Gly Ile Ser
1 5

45

<210> 6

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

55

Trp Ile Ser Thr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

60

Gly

<210> 7

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

65

<400> 7

ES 2 652 637 T3

	Trp	Ile	Ser	Thr	Tyr	Ser	Gly	Asn	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Leu	Gln
	1				5					10					15	
5	<210> 8															
	<211> 7															
	<212> PRT															
	<213> Homo sapiens															
10	<400> 8															
15					Arg	Gln	Leu	Tyr	Phe	Asp	Tyr					
					1				5							
20	<210> 9															
	<211> 11															
	<212> PRT															
	<213> Homo sapiens															
25	<400> 9															
30					Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Asn	Leu	Ala	
					1			5						10		
	<210> 10															
	<211> 7															
	<212> PRT															
35	<213> Homo sapiens															
	<400> 10															
40					Asp	Ala	Ser	Thr	Arg	Ala	Thr					
					1				5							
45	<210> 11															
	<211> 9															
	<212> PRT															
	<213> Homo sapiens															
50	<400> 11															
55					Gln	Gln	Tyr	Asp	Asn	Trp	Pro	Leu	Thr			
					1				5							
	<210> 12															
	<211> 441															
60	<212> PRT															
	<213> Homo sapiens															
	<400> 12															

ES 2 652 637 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Reivindicaciones

- 5 **1.** Una formulación farmacéutica, que comprende una solución acuosa de un tampón de ácido glutámico y un anticuerpo que comprende una secuencia de cadena pesada del dominio variable que comprende la SEQ ID NO: 3 y una secuencia de cadena ligera del dominio variable que comprende la SEQ ID NO: 4, en el que dicho anticuerpo se une específicamente a receptor A de IL-17 humana, y en donde:
- 10 a) dicha formulación comprende una concentración de ácido glutámico de 5-30 mM \pm 0,2 mM;
 b) dicha formulación comprende un pH de 4,5-5,2 \pm 0,2;
 c) dicha formulación comprende además 2-4% prolina (p/v) y 0,005-0,02% (p/v) de polisorbato 20;
 d) dicho anticuerpo está en una concentración de 100 a 150 mg/ml.
- 15 **2.** La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el anticuerpo comprende una secuencia de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO: 1 y una secuencia de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 2, o alternativamente, una secuencia de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO: 12 y la secuencia de cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 2.
- 20 **3.** La formulación farmacéutica de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende además una osmolaridad de 250 a 400 mOsm/L.
- 4.** Un envase farmacéutico, que comprende un vaso y la formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el vaso es un vial, botella, jeringa precargada o jeringa autoinyectora precargada.
- 25 **5.** Un kit, que comprende uno o más contenedores farmacéuticos de acuerdo con la reivindicación 4 y las instrucciones relativas a la utilización de los mismos.
- 6.** Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para su uso en un método de tratamiento de la psoriasis en un paciente humano, en el que el anticuerpo está en una dosis de 70, 140, 210 o 280 mg.
- 30 **7.** La formulación farmacéutica para su uso según la reivindicación 6, en la que a dicho paciente se le administra una de dosis 70 a 280 mg de dicho anticuerpo administrado cada una semana, cada dos semanas y/o cada mes.
- 35 **8.** La formulación farmacéutica para su uso según la reivindicación 7, en la que una dosis de 140 mg de dicho anticuerpo se administra a pacientes con un peso menor que o aproximadamente igual a 100 kg, y en el que una dosis de 210 mg de dicho anticuerpo se administra a pacientes con un peso mayor de 100 kg.
- 40 **9.** La formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en la que la psoriasis se selecciona del grupo que consiste en:
- 45 a) psoriasis en placa;
 b) psoriasis en placa moderada a severa;
 c) psoriasis de placa crónica moderada a severa y dichos pacientes son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia; y
 d) psoriasis de placa crónica moderada a severa y en que dichos pacientes no han respondido a, tienen una contraindicación o intolerancia a otras terapias sistémicas, incluyendo ciclosporina, metotrexato, y psoraleno más fototerapia de ultravioleta-A.
- 50 **10.** La formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en la que dicha formulación farmacéutica que comprende aproximadamente 140 mg/ml de dicho anticuerpo, formulada con 10 \pm 0,2 mM de ácido glutámico, 3 \pm 0,2% (p/v) L-prolina, 0,01 \pm 0,002% (p/v) de polisorbato 20, pH 4,8 \pm 0,2.
- 55 **11.** La formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6-10, en la que la formulación farmacéutica se administra por vía subcutánea, intradérmica, intramuscular, y/o por vía intravenosa.
- 12.** Una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo a aproximadamente 100-150 mg/ml, formulado con:
- 60 i) una concentración de ácido glutámico de 10 mM;
 ii) un pH de 4,8 \pm 0,2;
 iii) 3% prolina (p/v) y 0,01% (p/v) de polisorbato 20;
- en donde el anticuerpo se selecciona del grupo que consiste en:
- 65 a) un anticuerpo que comprende una secuencia de cadena pesada de dominio variable que comprende la SEQ ID NO: 3 y una secuencia de cadena ligera de dominio variable que comprende la SEQ ID NO: 4, en el que dicho anticuerpo se une específicamente a receptor A de IL-17 humano; y

b) un anticuerpo que comprende una secuencia de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO: 1 y una secuencia de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 2, o alternativamente, una secuencia de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO: 12 y la secuencia de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 2, para uso en un método de tratamiento de la artritis psoriásica en un paciente humano, en el que el anticuerpo está en 70, 140, 210 o 280 mg de dosis.

5
13. Una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo a aproximadamente 100-150 mg/ml, formulado con:

- 10
i) una concentración de ácido glutámico de 10 mM;
ii) un pH de $4,8 \pm 0,2$;
iii) 3% prolina (p/v) y 0,01% (p/v) de polisorbato 20;

en donde el anticuerpo se selecciona de un grupo que consiste en:

- 15
a) un anticuerpo que comprende una secuencia de cadena pesada de dominio variable que comprende la SEQ ID NO: 3 y una secuencia de cadena ligera de dominio variable que comprende la SEQ ID NO: 4, en el que dicho anticuerpo se une específicamente receptor A de IL-17 humano; y
b) un anticuerpo que comprende una secuencia de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO: 1 y una secuencia de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 2, o alternativamente, una secuencia de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO: 12 y la secuencia de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 2, el uso en un método para tratar el asma en un paciente humano, en el que el anticuerpo está en dosis de 70, 140, 210 o 280 mg de.

20
25
14. Una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo a aproximadamente 100-150 mg/ml, formulado con:

- 25
i) una concentración de ácido glutámico de 10 mM;
ii) un pH de $4,8 \pm 0,2$;
iii) 3% prolina (p/v) y 0,01% (p/v) de polisorbato 20;

30
en donde el anticuerpo se selecciona de un grupo que consiste en:

- 35
a) un anticuerpo que comprende una secuencia de cadena pesada de dominio variable que comprende la SEQ ID NO: 3 y una secuencia de cadena ligera de dominio variable que comprende la SEQ ID NO: 4, en el que dicho anticuerpo se une específicamente receptor A de IL-17 humano; y
b) un anticuerpo que comprende una secuencia de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO: 1 y una secuencia de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 2, o alternativamente, una secuencia de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO: 12 y la secuencia de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 2, el uso en un método de tratamiento de la espondilitis anquilosante en un paciente humano, en el que el anticuerpo está en dosis de 70, 140, 210 o 280 mg.

40
15. Una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo a aproximadamente 100-150 mg/ml, formulado con:

- 45
i) una concentración de ácido glutámico de 10 mM;
ii) un pH de $4,8 \pm 0,2$;
iii) 3% prolina (p/v) y 0,01% (p/v) de polisorbato 20;

en donde el anticuerpo se selecciona de un grupo que consiste en:

- 50
a) un anticuerpo que comprende una secuencia de cadena pesada de dominio variable que comprende la SEQ ID NO: 3 y una secuencia de cadena ligera de dominio variable que comprende la SEQ ID NO: 4, en el que dicho anticuerpo se une específicamente receptor A de IL-17 humano; y
b) un anticuerpo que comprende una secuencia de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO: 1 y una secuencia de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 2, o alternativamente, una secuencia de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO: 12 y la secuencia de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 2, el uso en un método de tratamiento de la esclerosis múltiple en un paciente humano, en el que el anticuerpo está en dosis de 70, 140, 210 o 280 mg.

60
16. La formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, en la que dicha formulación farmacéutica comprende además aproximadamente 140 mg/ml de dicho anticuerpo y en el que dicho medicamento tiene una viscosidad de 5 a 7 cP a 25 grados C.

65
17. La formulación para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16, en la que la formulación farmacéutica se administra por vía subcutánea, intradérmica, intramuscular, y/o por vía intravenosa.

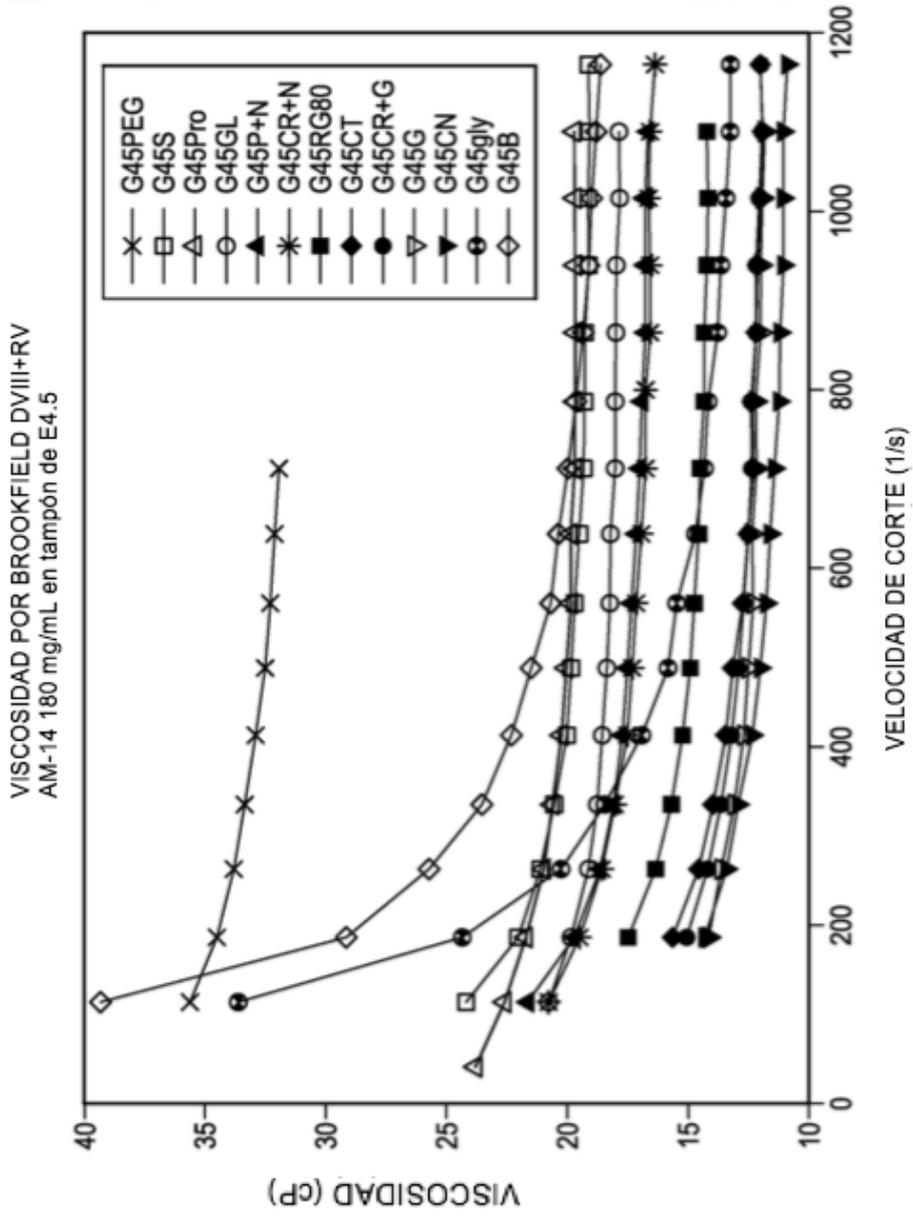


Fig. 1

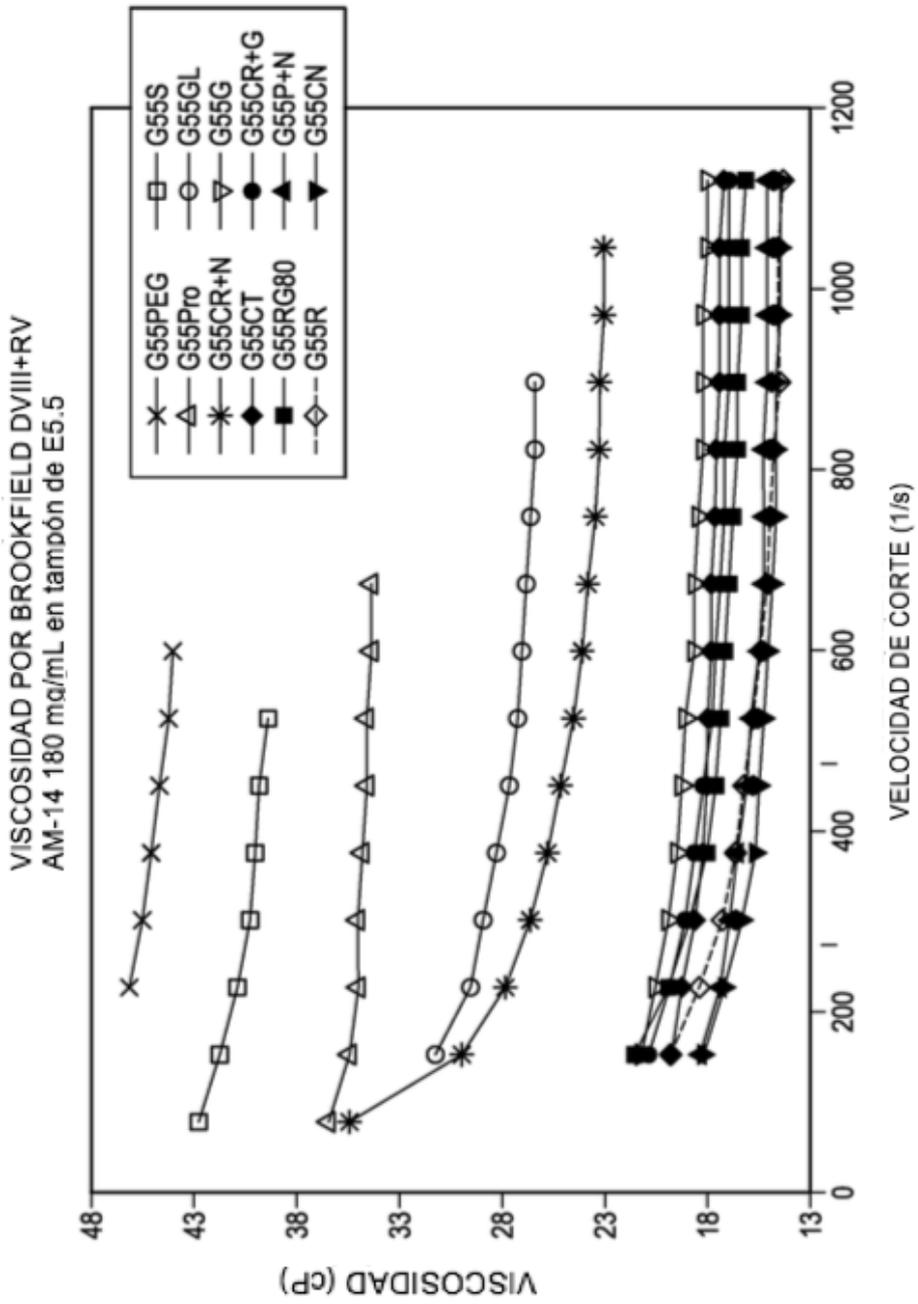


Fig. 2

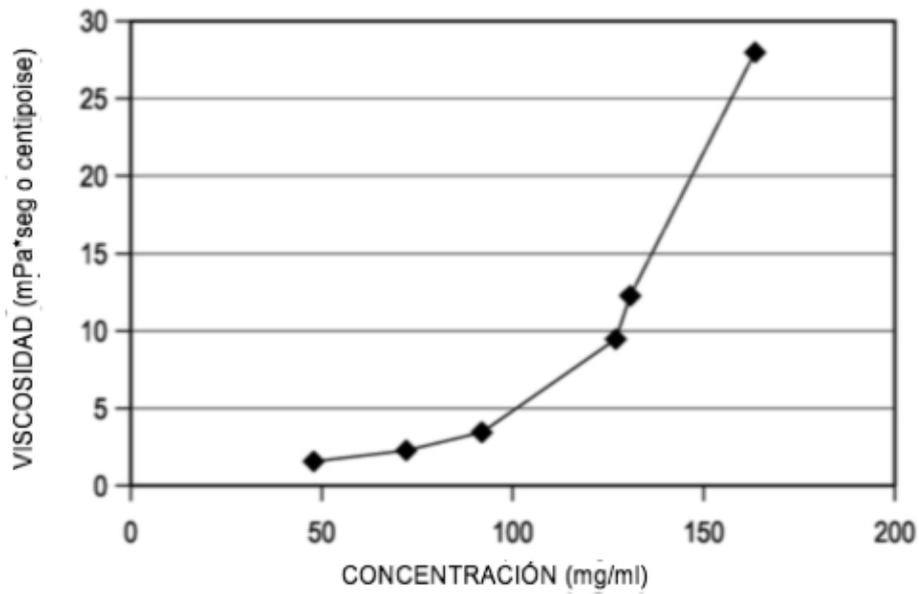


Fig. 3

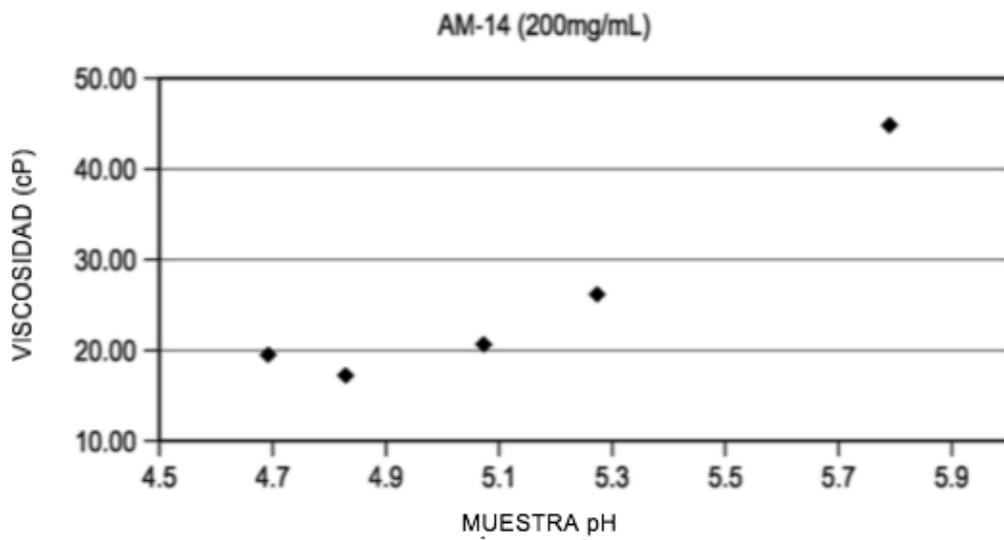


Fig. 4

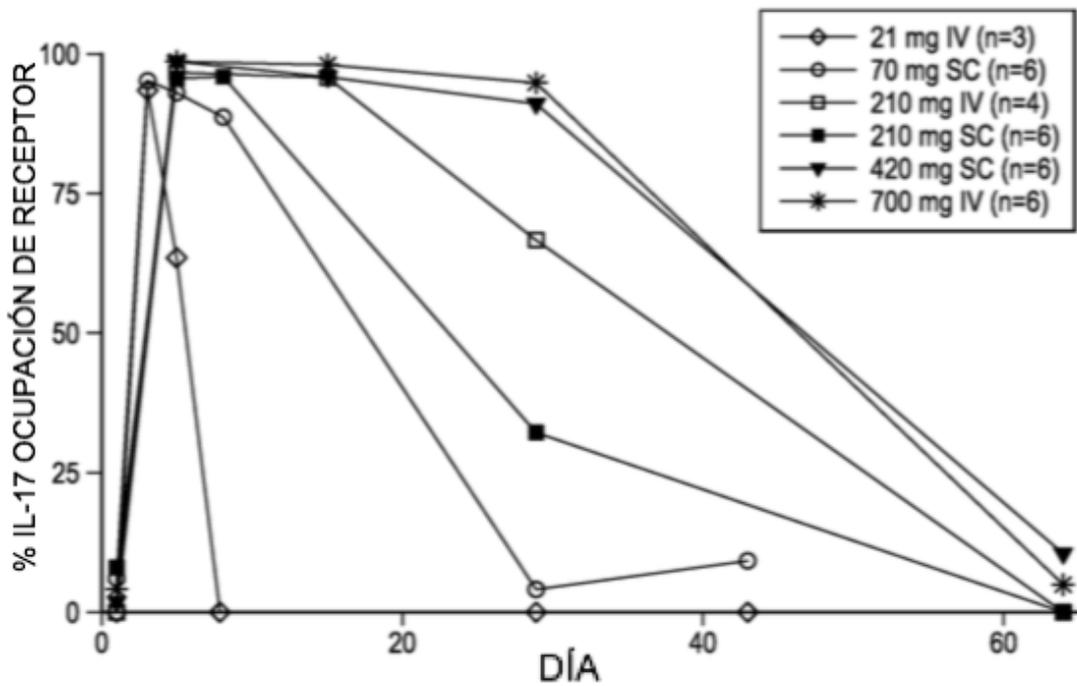


Fig. 5

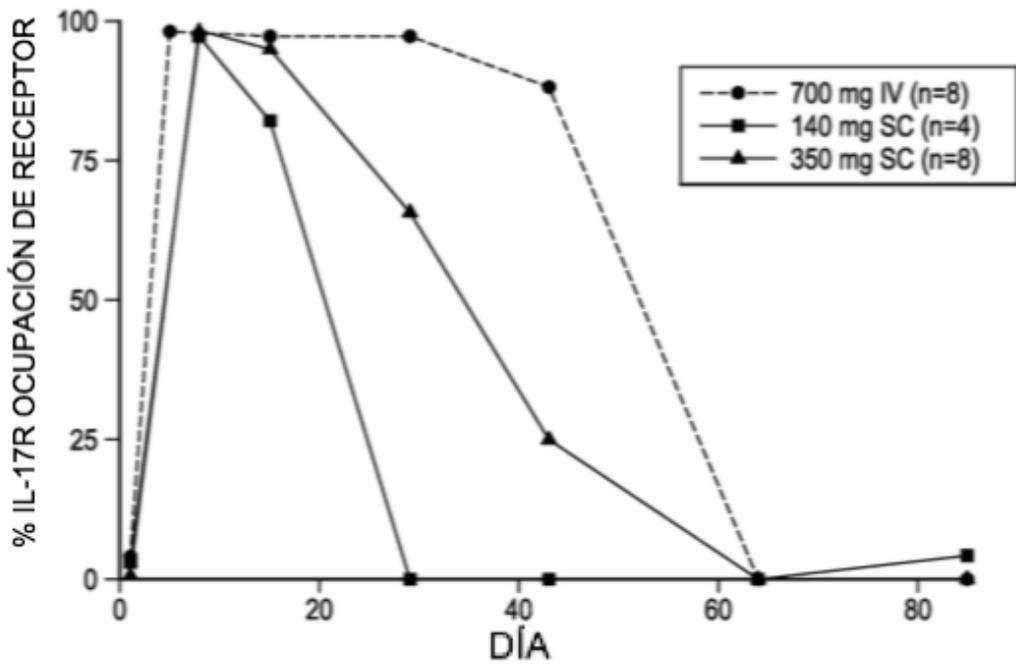


Fig. 6

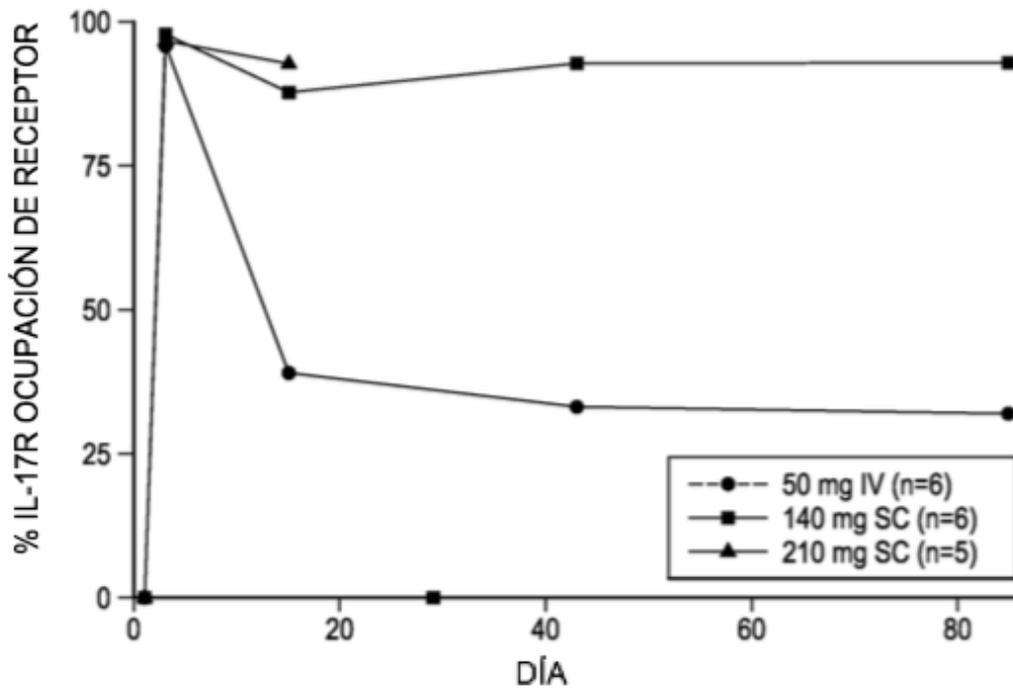


Fig. 7

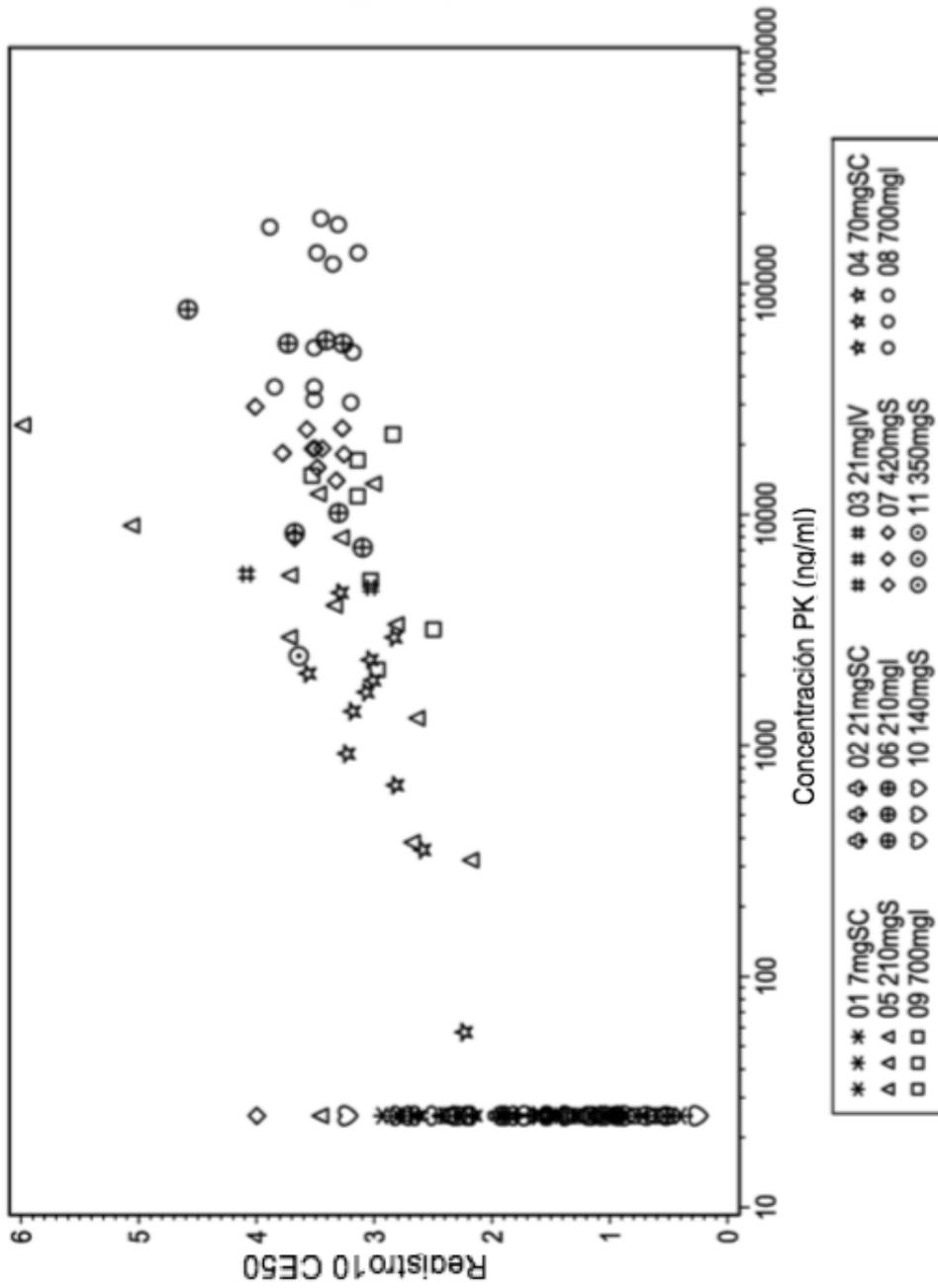


Fig. 8

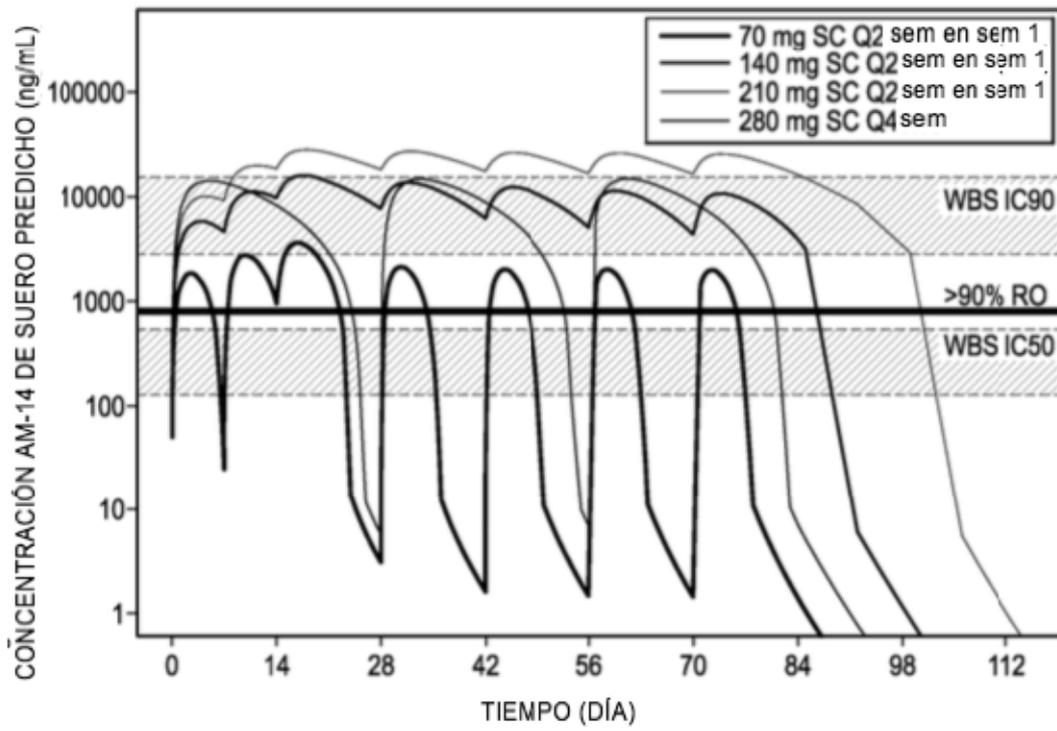


Fig. 9

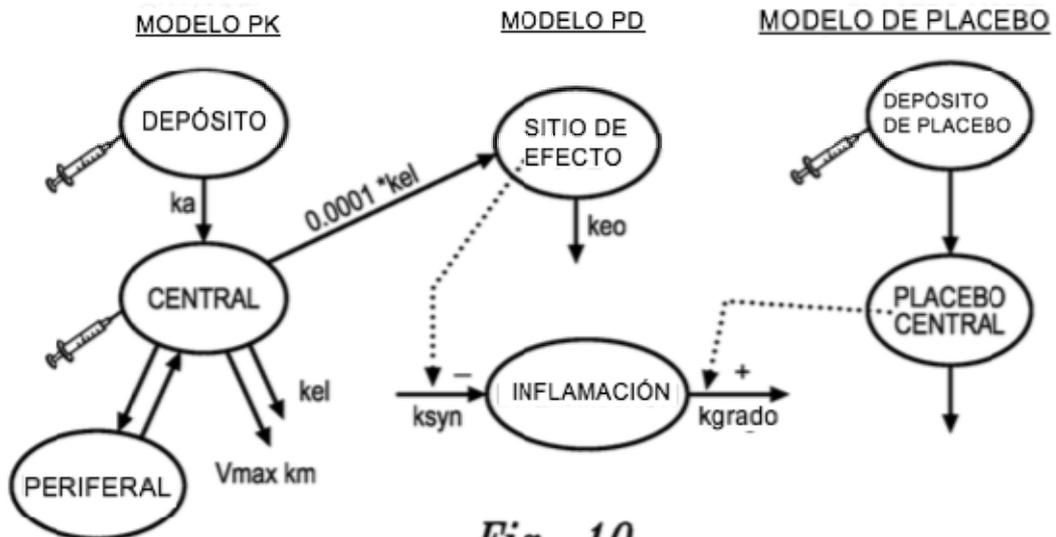


Fig. 10

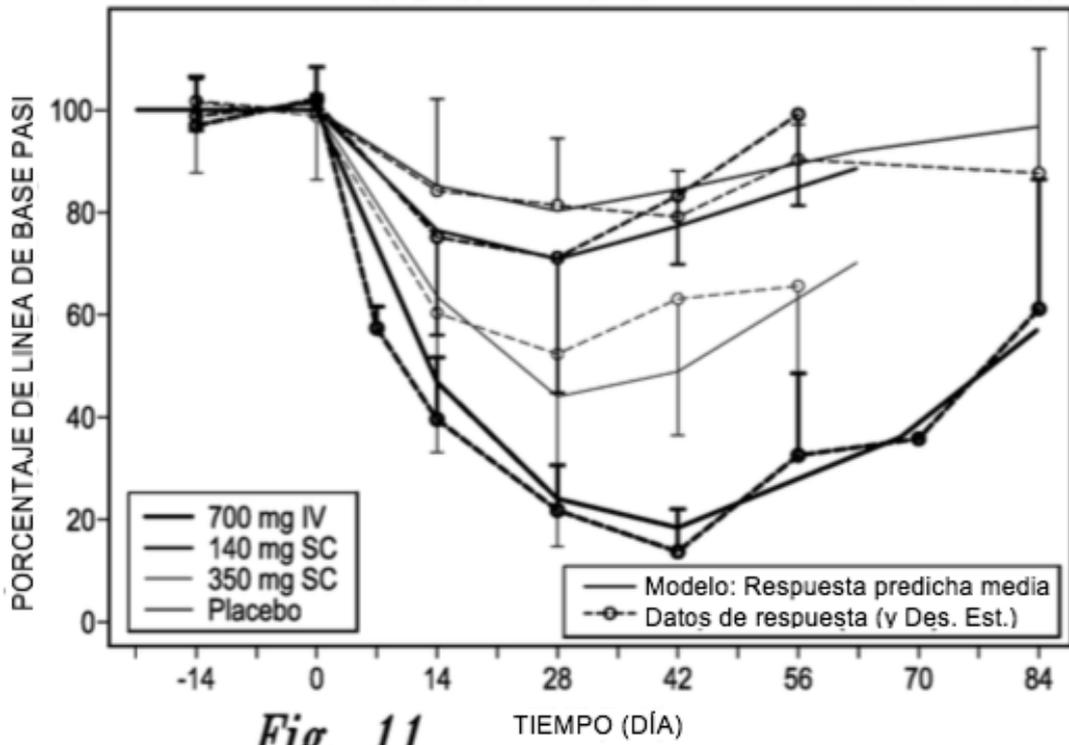


Fig. 11

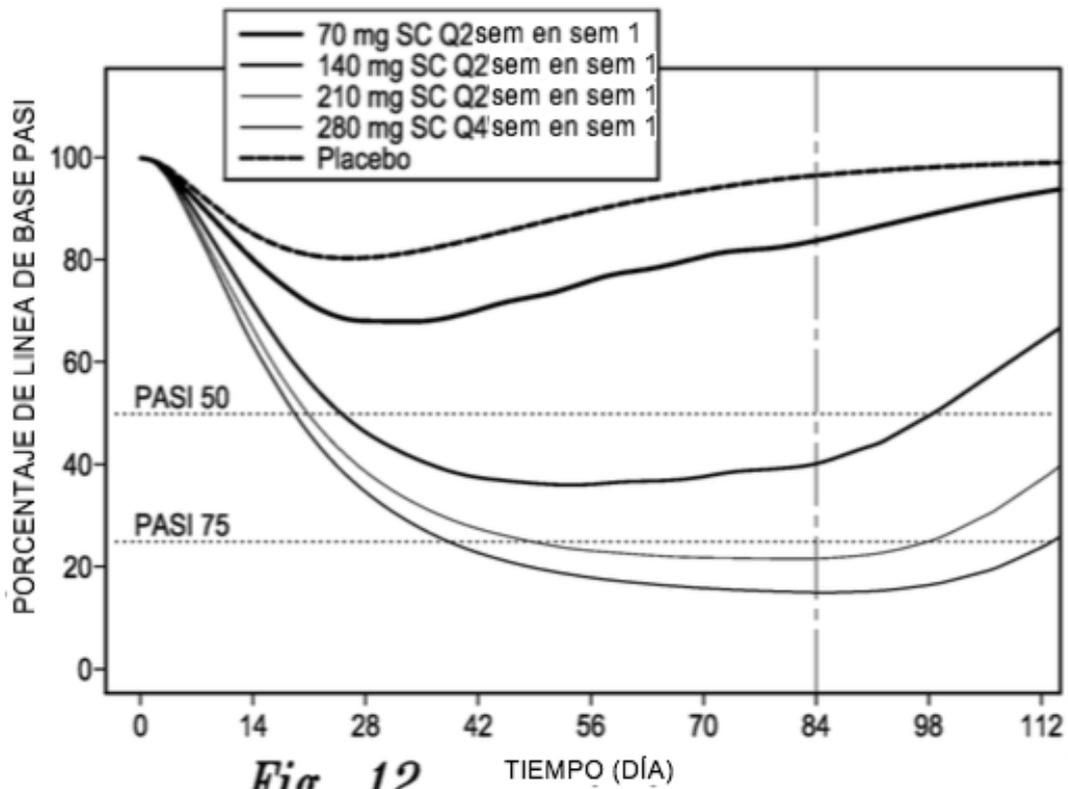


Fig. 12

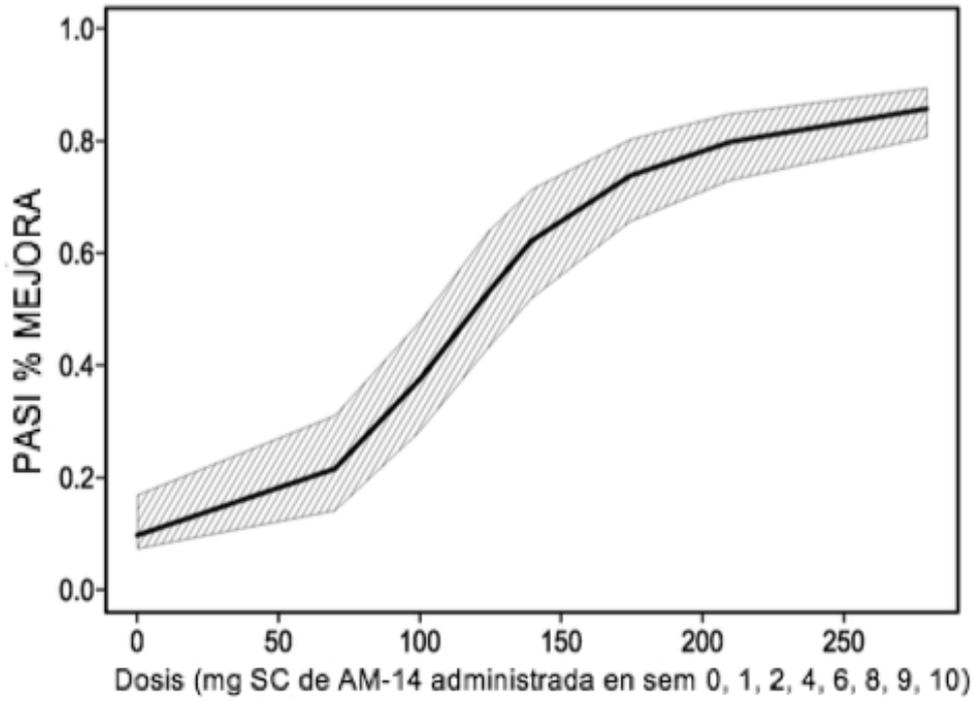


Fig. 13

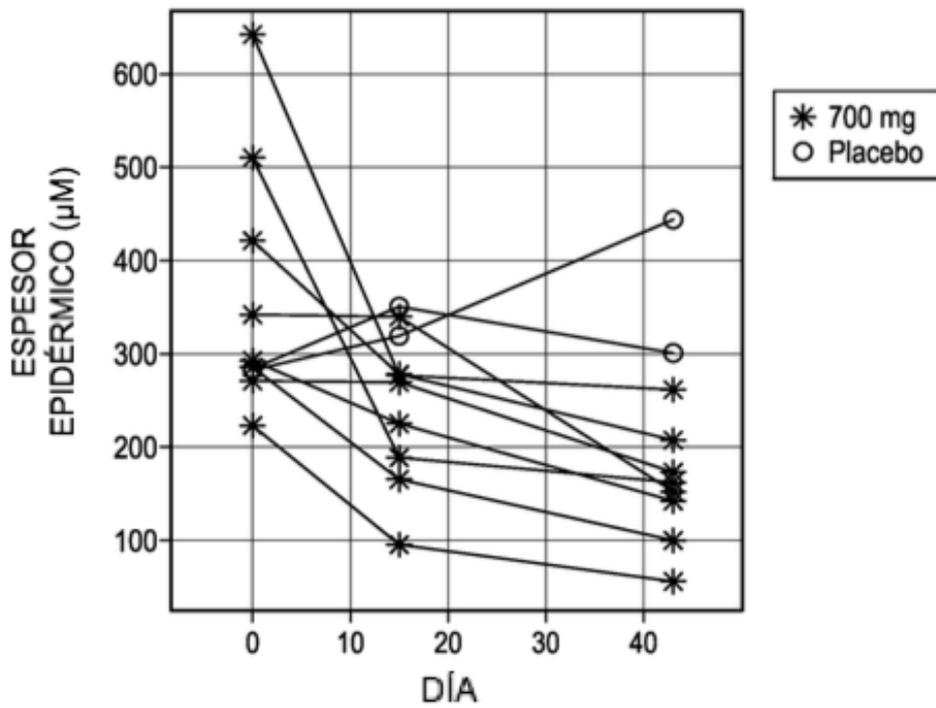


Fig. 14

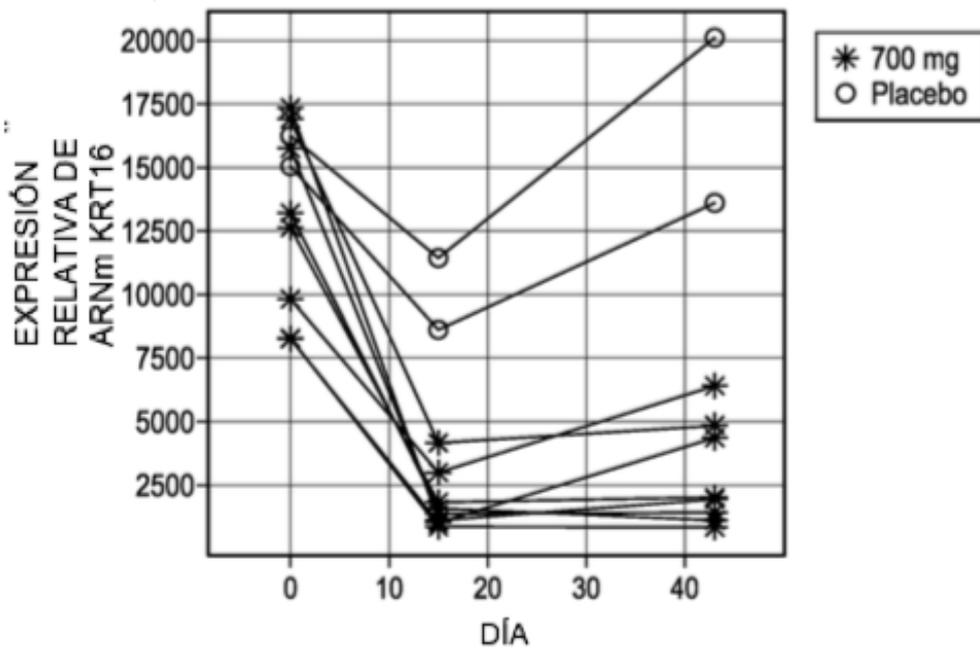


Fig. 15

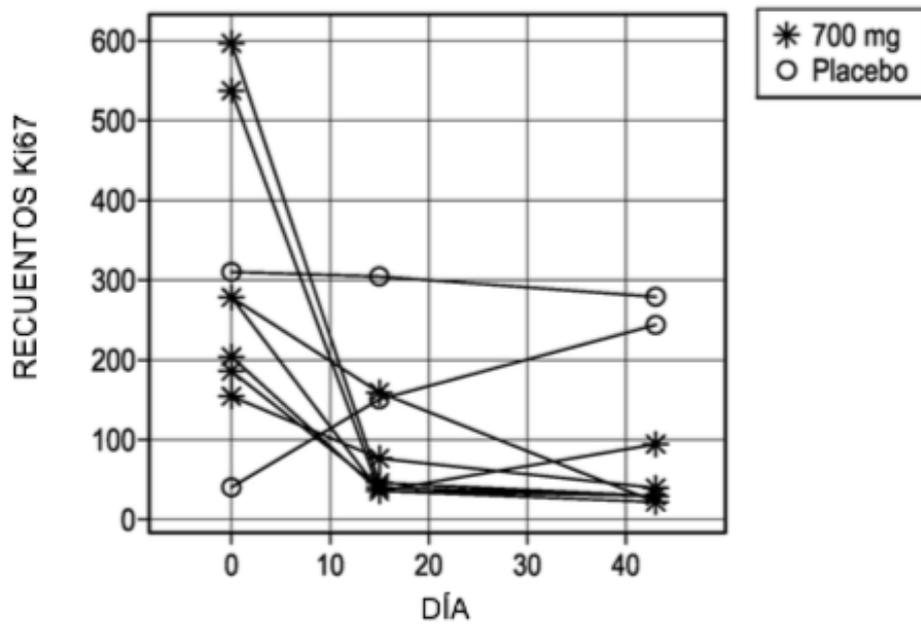


Fig. 16