



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101252951 B

(45) 授权公告日 2011. 12. 21

(21) 申请号 200680032077. 0

G01N 33/567(2006. 01)

(22) 申请日 2006. 06. 30

C07K 16/24(2006. 01)

(30) 优先权数据

60/695, 831 2005. 06. 30 US

(56) 对比文件

WO 2004081190 A2, 2004. 09. 23,

(85) PCT申请进入国家阶段日

WO 2004042009 A2, 2004. 05. 21,

2008. 02. 29

审查员 吴希哲

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2006/026174 2006. 06. 30

(87) PCT申请的公布数据

WO2007/005955 EN 2007. 01. 11

(73) 专利权人 森托科尔公司

地址 美国宾夕法尼亚州

(72) 发明人 J·本森 M·坎宁安 C·杜查拉

J·M·吉尔斯-科马 J·罗

M·A·里奇琴 R·斯维特

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 刘健 黄可峻

(51) Int. Cl.

A61K 39/395(2006. 01)

权利要求书 3 页 说明书 51 页

C12P 21/06(2006. 01)

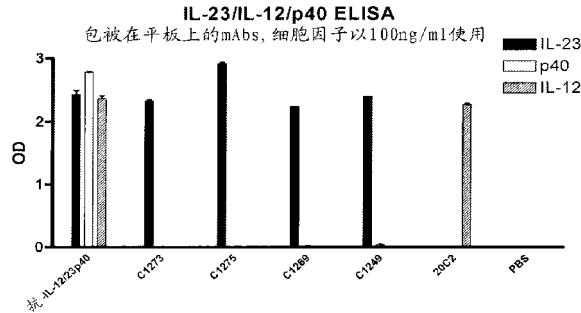
序列表 9 页 附图 7 页

(54) 发明名称

抗 IL-23 抗体、组合物、方法和用途

(57) 摘要

一种抗 IL-23p19 抗体, 其包括编码至少一种抗 IL-23p19 抗体的分离的核酸, 载体, 宿主细胞, 转基因动物或植物, 及其制备方法和用途, 其可应用于诊断和 / 或治疗组合物, 方法和设备。



1. 一种分离的 IL-23p 19 抗体, 所述抗体包括至少一个轻链可变区和至少一个重链可变区, 所述轻链可变区包括 :

SEQ ID NO :9 的互补决定区轻链 1 (CDRL1) 氨基酸序列 ;

SEQ ID NO :10 的 CDRL2 氨基酸序列 ; 和

SEQ ID NO :11 的 CDRL3 氨基酸序列。

所述重链可变区包括 :

SEQ ID NO :4 的互补决定区重链 1 (CDRH1) 氨基酸序列 ;

SEQ ID NO :5 的 CDRH2 氨基酸序列 ; 和

SEQ ID NO :6 的 CDRH3 氨基酸序列,

其中所述抗体结合 IL-23p19, 其亲合力为选自以下的至少一种 : 至少 $10^{-9}M$, 至少 $10^{-10}M$, 至少 $10^{-11}M$, 和至少 $10^{-12}M$, 至少 $10^{-13}M$, 至少 $10^{-14}M$, 和至少 $10^{-15}M$, 所述亲合力是通过表面等离子体共振或 Kinexa 方法确定的。

2. 权利要求 1 的分离的 IL-23p19 抗体, 所述抗体还包括与至少一个互补决定区相邻的至少一个人构架区。

3. 一种分离的 IL-23p 19 抗体, 所述抗体包括 SEQ ID NO :8 的轻链可变区氨基酸序列和 SEQ ID NO :3 的重链可变区氨基酸序列, 其中所述抗体结合 IL-23p19, 其亲合力为选自以下的至少一种 : 至少 $10^{-9}M$, 至少 $10^{-10}M$, 至少 $10^{-11}M$, 和至少 $10^{-12}M$, 至少 $10^{-13}M$, 至少 $10^{-14}M$, 和至少 $10^{-15}M$, 所述亲合力是通过表面等离子体共振或 Kinexa 方法确定的。

4. 权利要求 1-3 中任一项的分离的抗体, 其中所述抗体选自嵌合抗体、人源化抗体、CDR-嫁接抗体和工程化抗体。

5. 权利要求 1-4 中任一项的抗体, 其中所述抗体结合 IL-23p19, 其亲合力为 $3.38 \times 10^{-10}M$ 到 $4.3 \times 10^{-11}M$, 所述亲合力是通过表面等离子体共振确定的。

6. 权利要求 1-4 中任一项的 IL-23p 19 抗体, 其中所述抗体显著调节至少一种 IL-23 多肽的至少一种活性。

7. 一种分离的编码权利要求 1-4 中任一项的分离的 IL-23p19 抗体的核酸分子。

8. 一种分离的核酸分子, 所述核酸分子包括 :

SEQ ID NO :7 的轻链核苷酸序列 ; 和

SEQ ID NO :2 的重链核苷酸序列。

9. 一种分离的含有权利要求 7 或 8 的分离的核酸分子的核酸载体。

10. 一种含有权利要求 7 或 8 的分离的核酸分子的原核或真核宿主细胞。

11. 权利要求 10 的宿主细胞, 其中所述的宿主细胞是选自 COS-1, COS-7, HEK293, BHK21, CHO, BSC-1, Hep G2, 653, SP2/0, 293, HeLa, 骨髓瘤, 或淋巴瘤细胞, 或其任何永生化或转化细胞中的至少一种。

12. 一种生产至少一种 IL-23p 19 抗体的方法, 所述方法包括在体外、体内或原位条件下, 翻译权利要求 7 或 8 的核酸分子, 以便 IL-23p19 抗体以可检测或可回收的量表达。

13. 一种包含至少一种权利要求 1-4 中任一项的分离的 IL-23p19 抗体和至少一种药学上可接受的载体或稀释剂的组合物。

14. 一种医学设备, 其包括权利要求 1~中任一项的 IL-23p19 抗体, 其中所述设备适于所述 IL-23p19 抗体的接触或施用, 该接触和施用是通过至少一种选自以下的方式进行的 :

肠胃外、皮下、肌内、静脉内、关节内、支气管内、腹内、囊内、软骨内、腔内、体腔内、小脑内、脑室内、结肠内、子宫颈内、胃内、肝内、心肌内、骨内、盆腔内、心包内、腹膜内、胸膜内、前列腺内、肺内、直肠内、肾内、视网膜内、脊柱内、滑膜内、胸内、子宫内、膀胱内、病灶内、快速浓注、阴道、直肠、颊、舌下、鼻内或经皮。

15. 一种用于人药品或诊断应用的制品，其包括包装材料和容器，该容器含有溶液或冷冻干燥形式的权利要求 1-4 中任一项的 IL-23p19 抗体。

16. 权利要求 15 的制品，其中所述容器是肠胃外、皮下、肌内、静脉内、关节内、支气管内、腹内、囊内、软骨内、腔内、体腔内、小脑内、脑室内、结肠内、子宫颈内、胃内、肝内、心肌内、骨内、盆腔内、心包内、腹膜内、胸膜内、前列腺内、肺内、直肠内、肾内、视网膜内、脊柱内、滑膜内、胸内、子宫内、膀胱内、病灶内、快速浓注、阴道、直肠、颊、舌下、鼻内或经皮递送设备或系统的组分。

17. 一种生产权利要求 1-4 中任一项的分离的 IL-23p19 抗体的方法，所述方法包括提供能以可回收的量表达所述抗体的宿主细胞，提供 IL-23p19 抗体的编码核酸，并且将该核酸在宿主中表达。

18. 一种由权利要求 17 的方法生产的 IL-23p19 抗体。

19. 一种分离的 IL-23p19 抗体，所述抗体包括由 SEQ IDNO :7 的核苷酸序列编码的轻链可变区氨基酸序列和由 SEQ IDNO :2 的核苷酸序列编码的重链可变区氨基酸序列，其中所述抗体结合 IL-23p19，其亲合力为选自以下的至少一种：至少 $10^{-9}M$ ，至少 $10^{-10}M$ ，至少 $10^{-11}M$ ，和至少 $10^{-12}M$ ，至少 $10^{-13}M$ ，至少 $10^{-14}M$ ，和至少 $10^{-15}M$ ，所述亲合力是通过表面等离子体共振或 Kinexa 方法确定的。

20. 权利要求 19 的分离的抗体，其中所述抗体选自嵌合抗体、人源化抗体、CDR-嫁接抗体和工程化抗体。

21. 权利要求 19 或 20 的抗体，其中所述抗体结合 IL-23p 19，其亲合力为 $3.38 \times 10^{-10}M$ 到 $4.3 \times 10^{-11}M$ ，所述亲合力是通过表面等离子体共振确定的。

22. 权利要求 19 或 20 的 IL-23p19 抗体，其中所述抗体显著调节至少一种 IL-23 多肽的至少一种活性。

23. 一种分离的编码权利要求 19 或 20 的至少一种分离的 IL-23p19 抗体的核酸分子。

24. 一种分离的含有权利要求 23 的分离的核酸分子的核酸载体。

25. 一种含有权利要求 23 的分离的核酸分子的原核或真核宿主细胞。

26. 权利要求 25 的宿主细胞，其中所述的宿主细胞是选自 COS-1, COS-7, HEK293, BHK21, CHO, BSC-1, Hep G2, 653, SP2/0, 293, HeLa, 骨髓瘤，或淋巴瘤细胞，或其任何永生化或转化细胞中的至少一种。

27. 一种生产至少一种 IL-23p 19 抗体的方法，所述方法包括在体外、体内或原位条件下，翻译权利要求 23 的核酸分子，以便 IL-23p19 抗体以可检测或可回收的量表达。

28. 一种包含至少一种权利要求 19 或 20 的分离的 IL-23p19 抗体和至少一种药学上可接受的载体或稀释剂的组合物。

29. 一种医学设备，其包括权利要求 19 或 20 的 IL-23p19 抗体，其中所述设备适于所述 IL-23p19 抗体的接触或施用，该接触和施用是通过至少一种选自以下的方式进行的：肠胃外、皮下、肌内、静脉内、关节内、支气管内、腹内、囊内、软骨内、腔内、体腔内、小脑内、脑室内、结肠内、子宫颈内、胃内、肝内、心肌内、骨内、盆腔内、心包内、腹膜内、胸膜内、前列腺内、肺内、直肠内、肾内、视网膜内、脊柱内、滑膜内、胸内、子宫内、膀胱内、病灶内、快速浓注、阴道、直肠、颊、舌下、鼻内或经皮。

室内、结肠内、子宫颈内、胃内、肝内、心肌内、骨内、盆腔内、心包内、腹膜内、胸膜内、前列腺内、肺内、直肠内、肾内、视网膜内、脊柱内、滑膜内、胸内、子宫内、膀胱内、病灶内、快速浓注、阴道、直肠、颊、舌下、鼻内或经皮。

30. 一种用于人药品或诊断应用的制品，其包括包装材料和容器，该容器含有溶液或冷冻干燥形式的权利要求 19 或 20 的 IL-23p19 抗体。

31. 权利要求 30 的制品，其中所述容器是肠胃外、皮下、肌内、静脉内、关节内、支气管内、腹内、囊内、软骨内、腔内、体腔内、小脑内、脑室内、结肠内、子宫颈内、胃内、肝内、心肌内、骨内、盆腔内、心包内、腹膜内、胸膜内、前列腺内、肺内、直肠内、肾内、视网膜内、脊柱内、滑膜内、胸内、子宫内、膀胱内、病灶内、快速浓注、阴道、直肠、颊、舌下、鼻内或经皮递送设备或系统的组分。

32. 一种生产权利要求 19 或 20 的分离的 IL-23p19 抗体的方法，所述方法包括提供能以可回收的量表达所述抗体的宿主细胞，提供 IL-23p19 抗体的编码核酸，并且将该核酸在宿主中表达。

33. 一种由权利要求 32 的方法生产的 IL-23p 19 抗体。

抗 IL-23 抗体、组合物、方法和用途

发明领域

[0001] 本发明涉及至少一种 IL-23 蛋白或其片段的特异性抗体，包括特定的部分或变体，以及抗独特型抗体，和编码抗 IL-23p19 抗体的核酸，其互补核酸，载体，宿主细胞，及其制备方法和用途，包括治疗制剂，给药和设备。

[0002] 发明背景

[0003] 白细胞介素 (IL)-12 是一种分泌的异二聚体细胞因子，由 2 个二硫化物连接的亚基组成，由于它们近似的分子量指定为 p35 与 p40。IL-12 主要由抗原呈递细胞生产，并通过与表达于 T 细胞或天然杀伤 (NK) 细胞表面的两条链的受体复合物结合，来驱动细胞介导的免疫。IL-12 受体 β -1(IL-12R β 1) 链与 IL-12 的 p40 亚基结合，提供 IL-12 与它的受体之间的一级相互作用。但是，二级受体链，IL-12R β 2 的 IL-12p35 连接，提供了细胞内信号传递（例如 STAT4 磷酸化）与带有受体的细胞的激活 (Presky 等, 1996)。IL-12 信号传递与抗原呈递同时，被认为引起 T 细胞分化成 T 辅助细胞 1(Th1) 表型，其特征为干扰素 γ (IFN γ) 产生 (Trinchieri, 2003)。Th1 细胞被认为能提升对一些细胞内病原体的免疫性，产生补体结合抗体同种型，并有助于肿瘤免疫监视。因此，IL-12 被认为是一种对宿主防御免疫机理重要的组分。

[0004] 人们发现 IL-12 的 p40 蛋白亚基还可以与一种指定为 p19 的分离的蛋白亚基连接，形成一种新的细胞因子，IL-23 (Oppman 等人, 2000)。IL-23 也通过两条链的受体复合物进行信号传递。因为 p40 亚基是 IL-12 与 IL-23 之间共有的，从而 IL-12R β 1 链也是 IL-12 与 IL-23 之间共有的。但是，IL-23 受体复合物的第二组分的 IL-23p-19 连接，IL-23R，提供了 IL-23 特异性的细胞内信号传递（例如，STAT3 磷酸化）与随后的由 T 细胞产生的 IL-17 (Parham 等人, 2002 ;Aggarwal 等人 . 2003)。最近的研究证明，IL-23 的生物学功能不同于 IL-12，尽管两个细胞因子之间的结构相似性 (Langrish 等人, 2005)。

[0005] IL-12 与 Th1 细胞群体的异常调节与许多免疫介导的疾病相关，因为抗体对 IL-12 的中和在治疗牛皮癣，多发性硬化 (MS)，类风湿性关节炎，炎症性肠病，胰岛素依赖的 (1 型) 糖尿病和眼色素层炎的动物模型中是有效的 (Leonard 等人, 1995, -Hong 等人, 1999 ; MaIfait 等人, 1998 ;Davidson 等人, 1998)。但是，因为这些研究靶向共有的 p40 亚基，所以 IL-12 与 IL-23 在体内都被中和。因此，IL-12 或 IL-23 是否正在介导疾病，或者两个细胞因子是否都需要抑制以获得疾病抑制，是不清楚的。最新研究已经证实，通过 IL-23p19 缺陷小鼠或 IL-23 的特异性抗体中和，IL-23 抑制可以提供与抗 IL-12p40 策略相当的益处 (Cua 等人, 2003, Murphy 等人, 2003, Benson 等人 2004)。因此，存在 IL-23 在免疫介导的疾病中的特异性作用的增加的证据。中和 IL-23 而不抑制 IL-12 通道，因此能提供免疫介导的疾病的有效治疗，同时对重要的宿主防御免疫机理具有有限的影响。这将代表对目前的治疗选择的一种显著的改进。

[0006] 发明概述

[0007] 本发明提供了分离的哺乳动物抗体，包括但不限于人抗体，其与 IL-23 的 p19 亚基结合，抗 IL-23p19 抗体（也称为 IL-23p19 抗体），免疫球蛋白，其片段，裂解产物及其他特

定的部分和变体,以及抗 IL-23p19 抗体组合物,IL-23p19 抗独特型抗体,其编码或互补核酸,载体,宿主细胞,组合物,结合物,制剂,设备,转基因动物,转基因植物及其制备方法和用途。

[0008] 一个方面,本发明提供了分离的核酸分子,它包括与编码特异性的抗 IL-23p19 抗体或抗独特型抗体的多核苷酸互补或杂交的多核苷酸,该抗体包括至少一种其特定序列,功能域,部分或变体。本发明更进一步提供了包括所述抗 IL-23p19 抗体核酸分子的重组载体,包含这种核酸和 / 或重组载体的宿主细胞,以及这种抗体核酸,载体和 / 或宿主细胞的制备方法和 / 或用途。

[0009] 本发明还提供了至少一种在宿主细胞中表达至少一种抗 IL-23p19 抗体或 IL-23p19 抗独特型抗体的方法,包括按照这里所述,在其中至少一种抗 IL-23p19 抗体以可检测的和 / 或可回收的量表达的条件下培养宿主细胞。

[0010] 本发明还提供了至少一种组合物,其包括 (a) 编码如这里描述的核酸和 / 或抗体的分离的抗 IL-23p19 抗体,和 (b) 合适的和 / 或药学上可接受的载体或稀释剂。

[0011] 本发明更进一步提供了至少一种抗 IL-23p19 抗体的方法或组合物,用于在本领域已知的和 / 或这里所描述的相关病症之前,之后或期间,以治疗有效量施用,以便调节或治疗细胞,组织,器官,动物或患者中的至少一种 IL-23p19 相关病症。

[0012] 本发明还提供了至少一种递送治疗或预防有效量的至少一种本发明的抗 IL-23p19 抗体的组合物,设备和 / 或方法。

[0013] 本发明更进一步提供了至少一种抗 IL-23p19 抗体的方法或组合物,用于在本领域已知的和 / 或这里所描述的相关病症之前,之后或期间,诊断细胞,组织,器官,动物或患者中的至少一种 IL-23 相关病症。

[0014] 本发明还提供了至少一种递送用于诊断至少一种本发明的抗 IL-23p19 抗体的组合物,设备和 / 或方法。

[0015] 还提供了一种医学设备,包括至少一种本发明的分离的哺乳动物抗 IL-23p19 抗体,其中该设备适于接触或施用至少一种抗 IL-23p19 抗体,IL-23p19 抗独特型抗体,核酸分子,化合物,蛋白和 / 或组合物。

[0016] 还提供了一种用于人类药物或诊断应用的制品,包括包装材料和容器,该容器含有溶液或冻干形式的至少一种本发明的分离的抗 IL-23p19 抗体。该制品可以任选地具有容器,作为递送设备或系统的组件。

[0017] 本发明更进一步提供了这里描述的任何发明。

[0018] 附图简述

[0019] 图 1 表示与 hrIL-23 而非 hrIL-12 或 hrp40 单体特异性结合的 IL23p19 抗体。抗 IL12/IL23p40 抗体显示与 IL-23, IL-12 和 p40 单体结合。抗 IL12 抗体 (20C2) 显示只与 IL 12 结合。

[0020] 图 2 显示 IL-23 与平板上固定的本发明的 IL-23p19 抗体结合,其中测试的所有 4 种抗体都显示类似的结合曲线。

[0021] 图 3A 显示抗体 C1249 和 C1269 阻断正常的 IL-23/IL-23R 结合。

[0022] 图 3B 显示抗体 C1273 和 C1275 阻断正常的 IL-23/IL-23R 结合。

[0023] 图 4 表明本发明的 IL-23p19 抗体抑制 hrIL-23 介导的 IL-17 产生。

- [0024] 图 5 显示 IL-23 突变对 C1249, C1269 和 CNT0209 的结合的影响。
- [0025] 图 6 显示人 IL-23 在条带表示中的结构模型。
- [0026] 图 7 显示了抗体 C1249 与 C1269 的竞争分析结果。
- [0027] 图 8A 显示了与抗体 C1249 结合的 IL-23 突变蛋白的 ELISA 分析。
- [0028] 图 8A 显示了与抗体 C1269 结合的 IL-23 突变蛋白的 ELISA 分析。
- [0029] 图 9 显示 IL-23 突变蛋白与 C1249, C1269 和对照抗体结合的相对结合活性比较。
- [0030] 发明描述
- [0031] 本发明提供了分离的, 重组的和 / 或合成的抗 IL-23p19 抗体, 所述抗体包括, 非限制性的, 哺乳动物 (例如, 人抗体) 和 IL-23p19 抗独特型抗体, 以及包括至少一种编码至少一种抗 IL-23p19 抗体或抗独特型抗体的多核苷酸的组合物和编码核酸分子。本发明还包括, 但不限于, 这种核酸和抗体以及抗独特型抗体的制备方法和用途, 包括诊断和治疗组合物, 方法和设备。
- [0032] 这里用到的“抗 IL-23p19 抗体”, “IL-23p19 抗体”, “抗 IL-23p19 抗体部分”, 或“抗 IL-23p19 抗体片段”和 / 或“抗 IL-23p19 23p19 抗体变体”等包括任何含有一种分子的蛋白或肽, 该分子包含免疫球蛋白分子的至少一部分, 如但不限于, 重链或轻链的至少一个互补决定区 (CDR) 或其配体结合部分, 重链或轻链可变区, 重链或轻链恒定区, 构架区或其任何部分, 或可以整合到本发明的抗体中的 IL-23 受体或结合蛋白的至少一部分。这种抗体任选进一步影响特异性配体, 例如, 但不限于, 这些抗体调节、减少、增加、拮抗、激动、减轻、缓解、阻断、抑制、消除和 / 或干扰至少一种 IL-23 活性或结合, 或在体外、原位和 / 或体内具有 IL-23 受体活性或结合。作为非限制性的例子, 本发明的适当抗 IL-23p19 抗体、特定部分或变体可以结合至少一种 IL-23 分子、或其特定部分、变体或结构域。适当的抗 IL-23p19 抗体、特定部分或变体也可以任选影响至少一种 IL-23p19 活性或功能, 例如, 但不限于, RNA、DNA 或蛋白合成, IL-23 释放, IL-23 受体信号传递、膜 IL-23 裂解、IL-23 活性、IL-23 产生和 / 或合成。
- [0033] 术语“抗体”进一步包含抗体、其消化片段、特定部分和变体, 包括, 非限制性的, 抗体模拟物或包括模拟抗体或其特定片段或部分的结构和 / 或功能的抗体部分, 包括, 非限制性的, 单链抗体, 单结构域抗体及其片段。功能性片段包括与人 IL-23p19 结合的抗原结合片段。例如, 本发明也包括能够与 IL-23p19 或其部分结合的抗体片段, 包括但不限于 Fab (例如通过木瓜蛋白酶消化), Fab' (如通过胃蛋白酶消化和部分还原) 和 F(ab')₂ (如通过胃蛋白酶消化), facb (如通过纤溶酶消化), pFc' (如通过胃蛋白酶或纤溶酶消化), Fd (如通过胃蛋白酶消化、部分还原和再聚集), Fv 或 scFv (如通过分子生物学技术) 片段 (见例如, Colligan, Immunology, 同上)。
- [0034] 这些片段可以通过如本领域公知的和 / 或这里描述的酶促裂解、合成或重组技术而产生。也可以用抗体基因产生各种截短形式的抗体, 在这些基因中天然终止位点的上游导入了一个或多个终止密码子。例如可以设计一种编码 F(ab')₂ 重链部分的组合基因, 使其包含编码重链 CH₁ 结构域和 / 或铰链区的 DNA 序列。可以通过常规技术将抗体的各部分以化学方式连接在一起, 或用基因工程技术制备作为连续蛋白的抗体的各部分。
- [0035] 这里用到的术语“人抗体”指包括这样的抗体, 其具有来源于人生殖系免疫球蛋白序列的或与人生殖系免疫球蛋白序列严格匹配的可变和恒定区。本发明的人抗体可包括不

由人生殖系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基（例如，通过随机或位点特异性的体外诱变或通过体内体细胞突变引入的突变）。因此，这里用到的术语“人抗体”是指这样一种抗体，其中该蛋白的基本每个部分（如 CDR，构架区， C_L , C_H 结构域（如 C_{H1} , C_{H2} , C_{H3} ），铰链区，(V_L , V_H)）与人生殖系抗体基本相似。基于它们的氨基酸序列相似性，人抗体已经被划分为几个组，参见，例如，<http://people.cryst.bbk.ac.uk/~ubcg07s/>。因此，使用序列相似性搜索，具有相似的线性序列的抗体可以选作模板，以产生“人源化抗体”。

[0036] “人源化”（也称作改造或 CDR-嫁接）目前是一种用于降低异种来源（通常是啮齿类动物）的单克隆抗体（mAbs）的免疫原性，和用于提高效应子功能（ADCC，补体激活，CIq 结合）的大家公认的技术。使用分子生物学技术对工程化的 mAb 进行基因工程操作，但是把啮齿类动物的互补决定区（CDRs）简单地 CDR 嫁接到人构架区中，常常导致原始 mAb 的结合亲合力和 / 或特异性的损失。为了对抗体进行人源化，人源化抗体的设计包括变异如 CDR 残基中的保守氨基酸取代，和把啮齿类动物 mAb 的残基回复取代成人构架区（回复突变）。可以通过用于结构分析的序列比较或通过可变区的三维结构的同源模型分析，来辨别或鉴定这些位置。亲合力成熟的方法最近已经使用噬菌体文库来在选择的位置改变氨基酸。类似地，许多方法已经用于选择嫁接啮齿类动物 CDR 到其中的最合适的人构架区。由于用于抗体结构的已知参数的数据集增加，这些技术的完善度和精致度也增加了。可以使使用来自几种不同的人 mAb 的单个抗体或每条轻链或重链可变区内部的构架区序列的一致或生殖系序列。人源化的另一种方法是只用在人 mAb 中发现的最常见的残基对啮齿类动物序列的表面残基进行修饰，称为“表面再塑”或“饰面”。已知的人 Ig 序列描述于，例如，www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi; www.ncbi.nlm.nih.gov/igblast; www.atcc.org/phage/hdb.html; www.kabatdatabase.com/top.html; www.antibodyresource.com/onlinecomp.html; www.appliedbiosystems.com; www.biodesign.com; antibody.bath.ac.uk; www.unizh.ch; [www.people.cryst.bbk.ac.uk/~ubcg07s](http://people.cryst.bbk.ac.uk/~ubcg07s); Kabat 等，Sequences of Proteins of Immunological Interest, U. S. Dept. Health (1983)，每个都以其全部内容引入这里作为参考。经常，人或人源化抗体在人类中基本上是非免疫原性的。

[0037] 同样，称作灵长类（猴、狒狒、猩猩等）、啮齿类（小鼠、大鼠、兔、豚鼠、仓鼠等）和其它哺乳动物抗体的抗体是指这种物种、亚属、属、亚家族、家族特异性抗体。此外，嵌合抗体可以包括上述抗体的任意组合。这种改变或变异相对于未修饰抗体任选并优选保留或减少在人类或其它物种中的免疫原性。因此，人抗体与嵌合或人源化抗体不同。

[0038] 已经指出，人抗体可以由能够表达功能性重排的人免疫球蛋白（如重链和 / 或轻链）基因的非人动物或原核或真核细胞产生。此外，当人抗体是单链或单结构域抗体时，它可以包含在天然人抗体中不存在的连接肽。例如，Fv 可以包含连接肽，例如大约 2-8 个甘氨酸或其它氨基酸残基，它们连接重链可变区和轻链可变区。这种连接肽被认为是来源于人的。

[0039] 也可以使用双特异性、异特异性、异偶联或类似的抗体，它们是对至少两个不同抗原具有结合特异性的单克隆，优选，人或人源化的抗体。在本申请中，一种结合特异性是针对至少一种 IL-23p19 蛋白亚基，另一种是针对任意其它抗原。制备双特异性抗体的方法是本领域中公知的。一般地，双特异性抗体的重组产生是基于两个免疫球蛋白重链 - 轻链对的共表达，其中两条重链具有不同的特异性 (Milstein and Cuello, Nature305 :

537(1983))。由于免疫球蛋白重链和轻链的随机分配,这些杂交瘤(四价体瘤)产生10种不同抗体分子的可能混合物,其中只有一种具有正确的双特异性结构。通常通过亲和层析步骤进行正确分子的纯化。相似的程序公开于,例如WO 93/08829, US专利,6210668, 6193967, 6132992, 6106833, 6060285, 6037453, 6010902, 5989530, 5959084, 5959083, 5932448, 5833985, 5821333, 5807706, 5643759, 5601819, 5582996, 5496549, 4676980, WO91/00360, WO 92/00373, EP 03089, Traunecker 等人, EMBO J. 10 :3655(1991), Suresh 等人, Methods in Enzymology 121 :210(1986),在此引入其全部内容作为参考。

[0040] 用于本发明的方法和组合物中的抗IL-23p19抗体的特征在于可以任选与IL-23p19高亲和性结合,并且任选并优选具有低毒性。具体地,本发明中使用其中各个成分,如可变区、恒定区和构架区,单独地和/或其集合任选和优选具有低免疫原性的本发明的抗体、特定片段或变体。本发明中使用的抗体的特征任选在于它们能够在很长时间中治疗患者,具有可测量的症状缓解和低的和/或可接受的毒性。低或可接受的免疫原性和/或高亲和性,以及其它适当的特性可以用于达到治疗结果。此处定义的“低免疫原性”是在用抗IL-23p19抗体治疗的患者中,发生的抗体对抗IL-23p19抗体的可滴定水平,如治疗阶段期间,在25%以下,优选在10%以下的使用推荐用于建议的治疗过程的剂量治疗的患者中发生的可滴定水平。

[0041] 本发明的分离核酸可以用于产生至少一种抗IL-23p19抗体或其特定变体,所述抗体或其特定变体可以用于在细胞、组织、器官或动物(包括哺乳动物和人)中测量或起作用,用于诊断、监测、调节、治疗、缓解至少一种IL-23相关病症,帮助预防该状况的发生,或减轻其症状,所述状况选自,但不限于,至少一种免疫紊乱或疾病、一种心血管紊乱或疾病、感染性、恶性和/或神经紊乱或疾病或其它已知的或特定的IL-23相关病症。

[0042] 这种方法包括将有效量的含有至少一种抗IL-23p19抗体的组合物或药物组合物给予需要这种调节、治疗、缓解、预防或减轻该症状、作用或机制的细胞、组织、器官、动物或患者。有效量可以包括每单次(如快速浓注(bolus))、多次或连续给药时约0.001-500mg/kg的量,或每单次(如快速浓注)、多次或连续给药时达到0.01-5000μg/ml的血清浓度,或用此处描述的或相关领域中已知的方法完成和测定的任意有效范围或值。

[0043] 本发明的抗体-产生和世代

[0044] 本发明的至少一种抗IL-23p19抗体可以任选通过本领域公知的细胞系、混合细胞系、永生化细胞或永生化细胞的克隆群产生。见,例如,Ausubel等,ed., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, Inc., NY, NY(1987-2001);Sambrook,等人,Molecular Cloning - A Laboratory Manual, 2nd Edition, Cold Spring Harbor, NY(1989);Harlow and Lane, Antibodies, a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, NY(1989);Colligan,等人,eds., Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, Inc., NY(1994-2001);Colligan等人,Current Protocols in Protein Science, John Wiley & Sons, NY, NY, (1997-2001)。

[0045] 可以用适当的免疫原性抗原,如分离的IL-23p19蛋白和/或其部分(包括合成分子,如合成肽),产生人IL-23p19蛋白或其片段的特异性抗体。可以用相似的方法产生其它特异性或普通抗体,包括,非限制性的,哺乳动物抗体。可以用任何适当的技术制备免疫原性抗原和产生单克隆抗体。

[0046] 在一种方法中,可以通过融合适当的永生细胞系和抗体产生细胞而产生。所述细胞系如骨髓瘤细胞系,例如,但不限于 Sp2/0, Sp2/0-AG14, NSO, NS1, NS2, AE-1, L.5, L243, P3X63Ag8.653, Sp2 SA3, Sp2 MAI, Sp2 SS1, Sp2 SA5, U937, MLA 144, ACT IV, MOLT4, DA-1, JURKAT, WEHI, K-562, COS, RAJI, NIH 3T3, HL-60, MLA 144, NAMAIWA, NEURO 2A 等,或异骨髓瘤,或任何细胞或其衍生的融合细胞,或本领域已知的任何其它合适的细胞系。见,例如, www.atcc.org, www.lifetech.com 等。所述抗体产生细胞例如,但不限于分离的或克隆的脾细胞、外周血细胞、淋巴细胞、扁桃体或其它含有免疫细胞或 B 细胞的细胞,或其它任何表达重链或轻链恒定区或可变区或构架区或 CDR 序列的细胞,这些序列可以是内源性或异源核酸,重组或内源性的、病毒、细菌、藻类、原核生物、两栖动物、昆虫、爬行动物、鱼类、哺乳动物、啮齿类、马、羊、山羊、绵羊、灵长类、真核生物的基因组 DNA, cDNA, rDNA, 线粒体 DNA 或 RNA, 叶绿体 DNA 或 RNA, hnRNA, mRNA, tRNA, 单链、双链或三链、杂交序列等或其组合。见,例如 Ausubel, 同上, 和 Colligan, Immunology, 同上, 第二章, 在此引入其全部内容作为参考。

[0047] 抗体产生细胞也可以从用感兴趣的抗原免疫的人或其它适当动物的外周血或优选脾或淋巴结获得。也可以用任何其它适当的宿主细胞表达编码本发明的抗体、其特定片段或变体的异源或内源性核酸。可以用选择性培养条件或其它适当的已知方法分离融合细胞(杂交瘤)或重组细胞,并且用有限稀释或细胞分拣或其它公知方法进行克隆。产生具有所需特异性的抗体的细胞可以通过适当的分析(如 ELISA) 进行选择。

[0048] 用于对非人或人抗体进行工程操作或人源化的方法也可以使用,而且是本领域公知的。人源化或基因工程抗体可以具有来自非人来源的一个或多个氨基酸残基,例如,但不限于,小鼠,大鼠,兔,非人灵长类动物或其他的哺乳动物。这些非人氨基酸残基被一般称作“输入”残基的残基取代,其一般来自于已知人序列的“输入”可变区、恒定区或其它结构域。

[0049] 已知的人 IgG 序列公开于,例如,

[0050]

www.

[0051] ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi ;www.

[0052] ncbi.nih.gov/blast ;www.atcc.org/phage/hdb.html ;www.mrc-

[0053] cpe.cam.ac.uk/ALIGNMENTS.php ;www.

[0054] kabatdatabase.com/top.html ;ftp.

[0055] ncbi.nih.gov/repository/kabat ;www.sciquest.com ;www.

[0056] abcam.com ;www.antibodyresource.com/onlinecomp.html ;www.

[0057] public.iastate.edu/~pedro/research_tools.html ;www.

[0058] whfreeman.com/immunology/CH05/kuby05.htm ;www.

[0059] hhmi.org/grants/lectures/1996/vlab ;www.

[0060] path.cam.ac.uk/~mrc7/mikeimages.html ;

[0061] mcb.harvard.edu/BioLinks/Immunology.html ;www.

[0062] immunologylink.com ;pathbox.wustl.edu/~hcenter/index.html ;

[0063] www.appliedbiosystems.com ;www.

[0064] nal.usda.gov/awic/pubs/antibody ;www.m.ehime-

[0065] u.ac.jp/~yasuhito/Elisa.html ;www.biodesign.com ;www.

[0066] cancerresearchuk.org ;www.biotech.ufl.edu ;www.isac-

- [0067] net.org;baserv.uci.kun.n1/-jraats/links1.html;www.
- [0068] recab.uni-hd.de/immuno.bme.nwu.edu;www.mrc-cpe.cam.ac.uk;
- [0069] www.ibt.unam.mx/vir/V_mice.html;http://www.
- [0070] bioinf.org.uk/abs;antibody.bath.ac.uk;www.unizh.ch;www.
- [0071] cryst.bbk.ac.uk/-ubcg07s;www.
- [0072] nimr.mrc.ac.uk/CC/ccaewg/ccaewg.html;www.
- [0073] path.cam.ac.uk/-mrc7/humanisation/TAHHP.html;www.
- [0074] ibt.unam.mx/vir/structure/stat_aim.html;www.
- [0075] biosci.missouri.edu/smithgp/index.html;www.jerini.de;Kabat
- [0076] et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S.
- [0077] Dept. Health(1983),
- [0078] 在此全文引入作为参考。
- [0079] 这些输入序列可以用于减少免疫原性,或用于减少、增强或修饰结合、亲和性、结合率(on-rate)、解离率(off-rate)、亲合力、特异性、半衰期或任意其它适当的特征,如本领域所公知的。一般,CDR残基直接而且最实质地涉及影响抗原结合。因此,保留非人或人CDR序列的大部分或全部,而用氨基酸或其它氨基取代可变区和恒定区的非人序列。
- [0080] 任选对抗体人源化或工程操作,或对工程化抗体或人抗体工程操作,保留抗体对抗原的高亲和性和其它有利的生物学特性。为了达到这一目的,通过采用母体,工程化和人源化序列的三维模型分析母体序列和各种得到的人源化和工程产物的过程任选制备人源化(或人)抗体。通常可以得到三维免疫球蛋白模型,并且是本领域技术人员公知的。说明和演示所选的候选免疫球蛋白序列的可能三维构象结构的计算机程序是可得到的。检查这些演示结果可以分析候选免疫球蛋白序列功能中残基的可能作用,即,分析影响候选免疫球蛋白与其抗原的结合能力的残基。以这种方式,可以选择构架区(FR)残基,并且与共有序列和输入序列结合,从而得到需要的抗体特征,如对靶抗原的亲和性增加。
- [0081] 另外,本发明的IL-23p19抗体可包括人生殖系轻链构架区。在特定的实施方案中,轻链生殖系序列选自人VK序列包括,但不限于,A1,A10,A11,A14,A17,A18,A19,A2,A20,A23,A26,A27,A3,A30,A5,A7,B2,B3,L1,L10,L11,L12,L14,L15,L16,L18,L19,L2,L20,L22,L23,L24,L25,L4/I8a,L5,L6,L8,L9,01,011,012,014,018,02,04和08。在某些实施方案中,该轻链人生殖系构架区选自V1-I1,V1-13,V1-16,V1-17,V1-18,V1-19,V1-2,V1-20,V1-22,V1-3,V1-4,V1-5,V1-7,V1-9,V2-1,V2-11,V2-13,V2-14,V2-15,V2-17,V2-19,V2-6,V2-7,V2-8,V3-2,V3-3,V3-4,V4-1,V4-2,V4-3,V4-4,V4-6,V5-1,V5-2,V5-4,和V5-6。参见PCT WO 2005/005604,用于描述各种生殖系序列。
- [0082] 在其他的实施方案中,本发明的IL-23抗体可包括人生殖系重链构架区。在特定的实施方案中,该重链人生殖系构架区选自VH1-18,VH1-2,VH1-24,VH1-3,VH1-45,VH1-46,VH1-58,VH1-69,VH1-8,VH2-26,VH2-5,VH2-70,VH3-11,VH3-13,VH3-15,VH3-16,VH3-20,VH3-21,VH3-23,VH3-30,VH3-33,VH3-35,VH3-38,VH3-43,VH3-48,VH3-49,VH3-53,VH3-64,VH3-66,VH3-7,VH3-72,VH3-73,VH3-74,VH3-9,VH4-28,VH4-31,VH4-34,VH4-39,VH4-4,VH4-59,VH4-61,VH5-51,VH6-1和VH7-81。参见PCT WO 2005/005604,用于描述各种生殖系序列。

[0083] 在特定的实施方案中,轻链可变区和 / 或重链可变区包括构架区或构架区的至少一部分(例如,包含2个或3个亚区,如FR2和FR3)。在某些实施方案中,至少FRL1,FRL2,FRL3或FRL4完全是人的。在其他的实施方案中,至少FRH1,FRH2,FRH3或FRH4完全是人的。在一些实施方案中,至少FRL1,FRL2,FRL3或FRL4是生殖系序列(例如,人生殖系),或包括用于特定的构架区的人共有序列(在如上所述的已知人Ig序列来源中可轻易地获得)。在其他的实施方案中,至少FRH1,FRH2,FRH3或FRH4是生殖系序列(例如,人生殖系),或包括用于特定构架区的人共有序列。在优选的实施方案中,构架区是人构架区。

[0084] 本发明抗体的人源化或工程化可以采用任意已知的方法进行,例如,但不限于,以下文献中描述的方法,Winter(Jones等人,Nature321:522(1986);Riechmann等人,Nature332:323(1988);Verhoeyen等人,Science239:1534(1988)),Sims等人,J.Immunol.151:2296(1993);Chothia and Lesk,J.Mol.Biol.196:901(1987),Carter等人,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.89:4285(1992);Presta等人,J.Immunol.151:2623(1993),US专利:5723323,5976862,5824514,5817483,5814476,5763192,5723323,5,766886,5714352,6204023,6180370,5693762,5530101,5585089,5225539;4816567,PCT/:US98/16280,US96/18978,US91/09630,US91/05939,US94/01234,GB89/01334,GB91/01134,GB92/01755;W090/14443,W090/14424,W090/14430,EP229246,每个都以其全部内容引入这里作为参考,包括这里引用的文献。

[0085] 在某些实施方案中,抗体包括改变的(例如,突变的)Fc区。例如,在一些实施方案中,已经对Fc区进行改变以降低或增强抗体的效应子功能。在一些实施方案中,Fc区是选自IgM,IgA,IgG,IgE的同种型,或其他的同种型。

[0086] 做为选择或另外,它可用于组合氨基酸修饰与一种或多种更进一步地氨基酸修饰,其改变IL-23p19结合分子的Fc区的CIq结合和 / 或依赖补体的细胞毒性(CDC)功能。特别关注的结合多肽可以是结合CIq并显示依赖补体的细胞毒性的多肽。具有已存在的CIq结合活性,任选更进一步能介导CDC的多肽,可以进行修饰以便增强这些活性的一种或两种。改变CIq和 / 或修饰它的依赖补体的细胞毒性功能的氨基酸修饰描述于,例如,WO/0042072,其引入这里作为参考。

[0087] 如上面公开的,可以设计具有改变的效应子功能的本发明的IL-23p19抗体的Fc区,例如,通过修饰CIq结合和 / 或FcγR结合,从而改变CDC活性和 / 或ADCC活性。“效应子功能”负责激活或削弱生物学活性(例如,在个体中)。效应子功能的例子包括,但不限于:CIq结合;依赖补体的细胞毒性(CDC),Fc受体结合;抗体依赖的细胞毒性(ADCC);吞噬作用;细胞表面受体(例如,B细胞受体;BCR)的下调,等等。这种效应子功能可能需要Fc区与结合功能域(例如,抗体可变域)连接,而且可以使用各种分析(例如,Fc结合分析,ADCC分析,CDC分析,等等)确定。

[0088] 例如,可以产生具有增强的CIq结合和增强的FcγRIII结合的IL-23p19抗体的变体Fc区(例如,同时具有增加的ADCC活性和增加的CDC活性)。做为选择,如果期望降低或除去效应子功能,可以对变体Fc区进行工程操作,以具有降低的CDC活性和 / 或降低的ADCC活性。在其他的实施方案中,这些活性中仅仅一种被增强,而且任选地,同时另一种活性降低(例如,以产生具有增强的ADCC活性,但是降低的CDC活性的Fc区变体,反之亦然)。

[0089] Fc 突变也可以引入到工程操作中,以改变它们与新生Fc受体(FcRn)的相互作用,并增强它们的药学动力学特性。已经描述了具有增强的与FcRn的结合的人Fc变体的集合(Shields等人,(2001)。Highresolution mapping of the binding site on human IgG1 for Fc γ RI, Fc γ RII, Fc γ RIII, and FcRn and design of IgG1 variants with improved binding to theFc γ R, J. Biol. Chem. 276 :6591–6604).

[0090] 另一种氨基酸取代用于改变IL-23p19抗体的Fc区的糖基化模式。Fc区的糖基化一般是N-连接的或者O-连接的。N-连接的指碳水化合物部分与天门冬酰胺残基的侧链连接。不过O-连接的糖基化指糖N-乙酰基半乳糖胺,半乳糖或木糖之一与羟氨基酸,最常见的是丝氨酸或苏氨酸连接。5-羟脯氨酸或5-羟基赖氨酸也可以使用。用于碳水化合物部分与天门冬酰胺侧链肽序列的酶促连接的识别序列,是天门冬酰胺-X-丝氨酸和天门冬酰胺-X-苏氨酸,其中X是除脯氨酸以外的任何氨基酸。因此,多肽中这些肽序列中的任何一个的存在产生了可能的糖基化位点。

[0091] 糖基化模式可以改变,例如,通过删除多肽中发现的一个或多个糖基化位点,和/或增加多肽中不存在的一个或多个糖基化位点。通过改变氨基酸序列以便它含有一个或多个以上所述的三肽序列(用于N-连接的糖基化位点),可以方便地完成添加糖基化位点到IL-23p19抗体的Fc区。示例性的糖基化变体具有重链的残基Asn 297的一个氨基酸取代。该改变也可通过添加,取代一个或多个丝氨酸或苏氨酸残基到原始多肽的序列中进行(用于O-连接的糖基化位点)。另外,Asn 297 改变为Ala可以除去一个糖基化位点。

[0092] 在某些实施方案中,本发明的IL-23p19抗体在表达β(1,4)-N-乙酰基半乳糖胺转移酶III(GnT III)的细胞中表达,以便GnT III添加GlcNAc到IL-23p19抗体上。用于以这种方式生产抗体的方法提供于WO/9954342, WO/03011878, 专利公开20030003097A1, 和Umana等,Nature Biotechnology, 17:176–180, Feb. 1999。抗IL-23p19抗体也可以任选通过免疫能够产生人类抗体所有组成成分的转基因动物(如小鼠、大鼠、仓鼠、非人灵长类等)而产生,如此处的描述和/或本领域所公知。产生抗IL-23p19抗体的细胞可以使用适当的方法从这些动物中分离并永生化,例如这里所描述的方法。

[0093] 可以产生与人抗原结合的人类抗体所有组成成分的转基因小鼠是通过已知方法产生的(例如,但不限于授权于Lonberg等的美国专利5,770,428, 5,569,825, 5,545,806, 5,625, 126, 5,625, 825, 5,633, 425, 5,661, 016 和 5,789, 650, Jakobovits等的WO 98/50433, Jakobovits等的WO 98/24893, Lonberg等的WO 98/24884, Lonberg等的WO 97/13852, Lonberg等的WO 94/25585, Kucherlapate等的WO 96/34096, Kucherlapate等的EP 0463151B1, Kucherlapate等的EP 0710 719 A1, Surani等的美国专利5,545,807, Bruggemann等的WO 90/04036, Bruggemann等的EP 0438 474 B1, Lonberg等的EP 0814 259 A2, Lonberg等的GB 2 272440 A, Lonberg等. Nature 368:856–859(1994), Taylor等人, Int. Immunol. 6(4) 579–591(1994), Green等人, Nature Genetics 7: 13–21(1994), Mendez等人, Nature Genetics 15:146–156(1997), Taylor等人, Nucleic Acids Research 20(23):6287–6295(1992), Tuailion等人, Proc Natl Acad Sci USA 90(8) 3720–3724(1993), Lonberg等人, Iht Rev Immunol 13(1):65–93(1995)和Fishwald等人, Nat Biotechnol 14(7):845–851(1996),在此全文引入每一篇文献作为参考。一般地,这些小鼠包含至少一种转基因,所述转基因包含来自于至少一种人免疫球蛋白基因座

的 DNA, 它进行了功能性重排, 或可以进行功能性重排。该小鼠中的内源性免疫球蛋白基因座可以被破坏或去除, 以便去除动物产生由内源性基因编码的抗体的能力。

[0094] 可以通过肽展示文库方便地完成筛选特异性与相似蛋白或片段结合的抗体。该方法包括筛选大量肽中具有所需功能或结构的各个成员。肽展示文库的抗体筛选是本领域公知的。展示的肽序列长度可以为 3-5000 个或更多氨基酸, 通常长度为 5-100 个氨基酸, 一般长度为约 8-25 个氨基酸。除了产生肽文库的直接化学合成方法, 也描述了几种重组 DNA 法。一种包括在噬菌体或细胞的表面展示肽序列。每种噬菌体或细胞含有具体展示的肽序列的编码核苷酸序列。这些方法描述于 PCT 专利公开 91/17271, 91/18980, 91/19818 和 93/08278。

[0095] 用于产生肽文库的其它系统同时具有体外化学合成和重组方法。见 PCT 专利公开 92/05258, 92/14843 和 96/19256。也见美国专利 5, 658, 754 和 5, 643, 768。肽展示文库、载体和筛选试剂盒可以从 Invitrogen(Carlsbad, CA) 和 Cambridge antibody Technologies(Cambridgeshire, UK) 等供应商购得。见, 例如 Enzon 的美国专利 4704692, 4939666, 4946778, 5260203, 5455030, 5518889, 5534621, 5656730, 5763733, 5767260, 5856456; Dyax 的美国专利 5223409, 5403484, 5571698, 5837500; Affymax 的美国专利 5427908, 5580717; Cambridge antibody Technologies 的美国专利 5885793; Genentech 的美国专利 5750373; Xoma 的美国专利 5618920, 5595898, 5576195, 5698435, 5693493, 5698417; Colligan, 同上; Ausubel, 同上; Sambrook, 同上。

[0096] 也可以使用至少一种编码抗 IL-23p19 抗体的核酸提供转基因动物或哺乳动物, 从而制备本发明的抗体, 所述动物如山羊、牛、马、绵羊, 兔等, 它们在其乳汁中产生这些抗体。这些动物可以通过已知的方法提供, 见, 例如, 但不限于美国专利 5, 827, 690; 5, 849, 992; 4, 873, 316; 5, 849, 992; 5, 994, 616; 5, 565, 362; 5, 304, 489 等, 在此全文引入作为参考。

[0097] 还可以使用至少一种编码抗 IL-23p19 抗体的核酸提供在植物部分或由其培养的细胞中产生所述抗体、特定部分或变体的转基因植物并培养植物细胞(例如, 但不限于烟草和玉米), 从而制备本发明的抗体。作为非限制性的实例, 已经成功使用表达重组蛋白的转基因烟叶提供大量重组蛋白, 如, 使用诱导型启动子。见, 例如, Cramer 等人, Curr. Top. Microbiol. Immunol. 240: 95-118(1999) 及其中引用的文献。同样, 已经采用转基因玉米以商业生产水平表达哺乳动物蛋白, 其生物活性等于在其它重组系统产生或从天然来源纯化的蛋白。见, 例如 Hood 等人, Adv. Exp. Med. Biol. 464: 127-147(1999) 及其中引用的文献。也已经从转基因植物种子, 包括烟草种子和马铃薯块根中大量产生了抗体, 包括抗体片段, 例如单链抗体(scFv's)。见, 例如 Conrad 等人, Plant Mol. Biol. 38: 101109(1998) 及其中引用的文献。这样, 也可以根据已知方法采用转基因植物产生本发明的抗体。也见 Fischer 等人, Biotechnol. Appl. Biochem. 30: 99-108(Oct., 1999), Ma 等人, Trends Biotechnol. 13: 522-7(1995); Ma 等人, Plant Physiol. 109: 341-6(1995); Whitelam 等人, Biochem. Soc. Trans. 22: 940-944(1994); 及其中引用的文献。

[0098] 本发明的抗体可以以宽范围的亲和性(K_D)结合人 IL-23p19。在一种优选实施方案中, 本发明的至少一种 mAb 可以任选以高亲和性结合人 IL-23p19。例如, 人或其它 mAb 可以与人 23p19 结合, 其 K_D 等于或小于约 $10^{-7}M$, 例如, 但不限于 0.1-9.9(或其中的任意

范围或任意值) $\times 10^{-7}$ 、 10^{-8} 、 10^{-9} 、 10^{-10} 、 10^{-11} 、 10^{-12} 、 10^{-13} 或其中的任意范围或任意值, 如通过表面等离子体共振或 Kinexa 方法所测定的, 如由本领域技术人员操作。在一个实施方案中, 本发明的抗体结合人 IL-23, 或更具体地, IL-23p19, 其 K_D 为大约 $3.38 \times 10^{-10} M$ 到大约 $4.3 \times 10^{-11} M$ 。

[0099] 抗体与抗原的亲和性或亲合力可以采用任何适当的方法进行实验室测定。(见, 例如, Berzofsky, 等人, "Antibody-Antigen Interactions," In Fundamental Immunology, Paul, W. E., Ed., Raven Press :New York, NY(1984); Kuby, Janis Imslunolo, gy, W. H. Freeman and Company :New York, NY(1992); 及此处描述的方法)。如果在不同的条件(如盐浓度, pH) 下测定, 所测定的特定抗体 - 抗原相互作用的亲和性可以不同。因此, 优先用标准抗体和抗原溶液、标准缓冲液, 如此处描述的缓冲液测量亲和性和其它抗原 - 抗体结合参数(例如 K_D , K_{on} , K_{off})。

[0100] 本发明的抗 IL-23p19 抗体的某些实施方案具有下面的序列表中所示的序列。例如本发明的抗 IL-23p19 抗体具有 SEQ ID NOS :9, 19, 29 和 39 的轻链 CDR1 序列之一; 具有 SEQ ID NOS :10, 20, 30 和 40 的轻链 CDR2 序列之一; 具有 SEQ ID NOS :11, 21, 31 和 41 的轻链 CDR3 序列之一; 具有 SEQ ID NOS :4, 14, 24 和 34 的重链 CDR1 序列之一; 具有 SEQ ID NOS :5, 15, 25 和 35 的重链 CDR2 序列之一; 和 / 或 SEQ ID NOS :6, 16, 26 和 36 的重链 CDR1 序列之一。

[0101] 核酸分子

[0102] 采用这里提供的信息, 如编码 SEQ ID NOS :7, 17, 27 和 37 中的至少一种轻链可变区, 和 SEQ ID NOS :2, 12, 22 和 32 的至少一种重链可变区, 其特定片断, 变体和共有序列的至少 70-100% 的连续氨基酸的核苷酸序列, 或包含这些序列中的至少一种的保藏载体, 可以根据此处描述或本领域公知的方法获得编码至少一种抗 IL-23p19 抗体的本发明的核酸分子。

[0103] 本发明的核酸分子可以是 RNA 形式, 例如 mRNA, hnRNA, tRNA 或任意其它形式, 或可以是 DNA 形式, 包括, 但不限于通过克隆或合成产生, 或其任意组合而产生的 cDNA 和基因组 DNA。DNA 可以是三链、双链或单链, 或其任意组合。DNA 或 RNA 的至少一条链的任意部分可以是编码链, 也称作有义链, 或可以是非编码链, 也称作反义链。

[0104] 本发明的分离核酸分子可以包括含有开放读码框 (ORF), 任选具有一种或多种内含子的核酸分子, 例如, 但不限于至少一种轻链 (9, 10, 11, 19, 20, 21, 29, 30, 31, 39, 40, 41) 或至少一种重链 (SEQID NOS :4, 5, 6, 14, 15, 16, 24, 25, 26, 34, 35 和 36) 的至少一种 CDR, 如 CDR1, CDR2 和 / 或 CDR3 的至少一个特定部分; 包含抗 IL-23p19 抗体或可变区的编码序列的核酸分子(如 SEQ ID NOS :7, 17, 27 和 37 的轻链可变区和 SEQ ID NOS :2, 12, 22 和 32 的重链可变区); 以及包含基本不同于上述那些的核苷酸序列的核酸分子, 但由于遗传密码简并性, 它们仍然编码此处描述和 / 或本领域公知的至少一种抗 IL-23p19 抗体。当然, 遗传密码是本领域公知的。因此, 本领域技术人员制备这种编码本发明的特异性抗 IL-23p19 抗体的简并核酸变体是常规的。见, 例如, Ausubel, 等人, 同上, 而且这些核酸变体包括在本发明中。

[0105] 如此处指出的, 包含编码抗 IL-23p19 抗体的核酸的本发明的核酸分子可以包括, 但不限于自身编码抗体片段的氨基酸序列的核酸; 完整抗体或其部分的编码序列; 抗体、

片段或部分的编码序列,以及其它的序列,例如至少一种信号前导肽或融合肽的编码序列,它具有或不具有前面提到的其它编码序列,如至少一种内含子,同时具有其它的非编码序列,包括,但不限于非编码 5' 和 3' 序列,如在转录、mRNA 加工,包括剪接和聚腺苷酸化信号中起作用(例如 mRNA 的核糖体结合和稳定性)的转录的、未翻译的序列;编码其它氨基酸,如提供其它功能的氨基酸的其它序列。因此,编码抗体的序列可以与标记序列融合,例如与促进包含抗体片段或部分的融合抗体纯化的肽的编码序列融合。

[0106] 选择性与此处描述的多核苷酸杂交的多核苷酸

[0107] 本发明提供了在选择性杂交条件下与此处公开的多核苷酸杂交的分离核酸。因此,该实施方案中的多核苷酸可以用于分离、检测和 / 或定量包含所述多核苷酸的核酸。例如,本发明的多核苷酸可以用于在保藏的文库中鉴定、分离或扩增部分或全长克隆。在一些实施方案中,多核苷酸是分离的基因组或 cDNA 序列,或者互补于来自于人或哺乳动物核酸文库的 cDNA。

[0108] 优选地, cDNA 文库包含全长序列的至少 80%,优选包含全长序列的至少 85% 或 90%,更优选包含全长序列的至少 95%。可以对 cDNA 文库进行标准化,以增加稀有序列的代表性。低或中度严格杂交条件一般、但不是专门用于相对于互补序列具有降低的序列同一性的序列。中度和高度严格性条件任选用于具有更高同一性的序列。低严格性杂交条件允许具有约 70% 的序列同一性的序列的选择性杂交,并且可以用于鉴定直向同源序列或共生同源序列。

[0109] 本发明的多核苷酸任选编码由此处描述的多核苷酸编码的抗体的至少一部分。本发明的多核苷酸包括可以用于与编码本发明的抗体的多核苷酸选择性杂交的核酸序列。见,例如 Ausubel, 同上; Colligan, 同上, 在此全文引入作为参考。

[0110] 核酸的构建

[0111] 本发明的分离核酸可以利用本领域公知的 (a) 重组方法, (b) 合成技术, (c) 纯化技术和 / 或 (d) 其组合进行制备。

[0112] 核酸可以方便地包含除本发明的多核苷酸以外的序列。例如,可以将包含一个或多个内切核酸酶限制位点的多克隆位点插入核酸,以帮助多核苷酸的分离。也可以插入可翻译的序列以帮助本发明的被翻译的多核苷酸的分离。例如,一种六组氨酸标记序列提供了纯化本发明的蛋白的方便方法。除编码序列外,本发明的核酸任选为用于克隆和 / 或表达本发明的多核苷酸的载体、连接物或接头。

[0113] 在这种克隆和 / 或表达序列中也可以加入其它序列,用于优化它们在克隆和 / 或表达中的功能,用于帮助多核苷酸的分离,用于改进多核苷酸向细胞中的导入。克隆载体、表达载体、连接物和接头的用途是本领域中公知的。(见,例如, Ausubel, 同上; 或 Sambrook, 同上)。

[0114] 构建核酸的重组方法

[0115] 本发明的分离核酸组合物,如 RNA, cDNA, 基因组 DNA 或其任意组合可以用本领域技术人员公知的任何克隆方法从生物来源中获得。在一些实施方案中,在严格条件下选择性与本发明的多核苷酸杂交的寡核苷酸探针被用于鉴定 cDNA 或基因组 DNA 文库中的所需序列。RNA 的分离和 cDNA 以及基因组文库的构建是本领域普通技术人员所公知的。(见,例如 Ausubel, 同上; 或 Sambrook, 同上)。

[0116] 核酸筛选和分离方法

[0117] 可以采用基于本发明的多核苷酸序列的探针筛选 cDNA 或基因组文库,如此处所公开。可以用探针与基因组 DNA 或 cDNA 序列杂交,以分离相同或不同生物体中的同源基因。本领域技术人员将理解,在测定中可以使用不同严格性程度的杂交,杂交或洗涤介质中的任意一个都可以是严格的。当杂交条件更严格时,探针和靶序列之间的互补性必须更高,这样才能形成双链体。严格性程度可以由温度、离子强度、pH 和甲酰胺等部分变性溶剂的存在中的一个或多个条件进行控制。例如,杂交的严格性可以通过改变反应物溶液的极性而方便地改变,反应物溶液的极性可以通过例如在 0% -50% 的范围内操作甲酰胺的浓度而改变。可检测的结合所要求的互补性程度(序列同一性)将根据杂交介质和 / 或洗涤介质的严格性而改变。互补性程度最佳为 100% 或 70-100%,或其中的任意范围或任意值。然而,应该理解,探针和引物中的小量序列变异可以通过降低杂交和 / 或洗涤介质的严格性而补偿。

[0118] 扩增 RNA 或 DNA 的方法是本领域公知的,可以根据此处的教导和指导用于本发明,而不需要过多的实验。

[0119] 已知的扩增 RNA 或 DNA 的方法包括,但不限于聚合酶链式反应 (PCR) 和相关的扩增方法(见,例如, Mullis 等的美国专利 4,683,195,4,683,202,4,800,159,4,965,188; Tabor 等的 4,795,699 和 4,921,794; Innis 的 5,142,033; Wilson 等的 5,122,464; Innis 的 5,091,310; Gyllensten 等的 5,066,584; Gelfand 等的 4,889,818; Silver 等的 4,994,370; Biswas 的 4,766,067; Ringold 的 4,656,134) 和 RNA 介导的扩增,该扩增中使用靶序列的反义 RNA 作为模板用于双链 DNA 合成 (Malek 等的美国专利 5,130,238,商品名为 NASBA),在此全文引入所有参考文献作为参考。(见,例如 Ausubel, 同上; 或 Sambrook, 同上。)

[0120] 例如,可以用聚合酶链式反应 (PCR) 技术从基因组 DNA 或 cDNA 文库直接扩增本发明的多核苷酸序列和相关基因。也可以用 PCR 和其它体外扩增方法克隆需要表达的蛋白的编码核酸序列,制备用于检测样品中是否存在所需 mRNA 的探针,对核酸测序,或其它目的。足够指导技术人员使用体外扩增方法的技术的例子见, Berger, 同上, Sambrook, 同上, 和 Ausubel, 同上, 以及 Mullis 等的美国专利 4,683,202(1987); 以及 Innis 等, PCR Protocols A Guide to Methods and Applications, Eds., Academic Press Inc., San Diego, CA(1990)。用于基因组 PCR 扩增的商品化试剂盒是本领域已知的。见,例如, Advantage-GC 基因组 PCR 试剂盒 (Clontech)。此外,如 T4 基因 32 蛋白 (Boehringer Mannheim) 可以用于改进长 PCR 产物的产率。

[0121] 构建核酸的合 I99 成方法

[0122] 本发明的分离核酸也可以根据已知方法通过直接化学合成而制备(见,例如 Ausubel 等, 同上)。化学合成一般产生单链核苷酸,该单链核苷酸可以通过与互补序列杂交或通过用单链作为模板,采用 DNA 聚合酶进行聚合而转化为双链 DNA。本领域技术人员了解,尽管 DNA 的化学合成可以限制在约 100 或更多碱基的序列,也可以通过较短序列的连接获得较长的序列。

[0123] 重组表达盒

[0124] 本发明进一步提供了包含本发明的核酸的重组表达盒。本发明的核酸序列,例如,编码本发明的抗体的 cDNA 或基因组序列可以用于构建重组表达盒,该表达盒可以被导入

至少一种需要的宿主细胞。重组表达盒一般包含本发明的多核苷酸，该多核苷酸可操作性连接于指导多核苷酸在目的宿主中转录的转录起始调节序列。异源性和非异源性（即内源性）启动子可以用于指导本发明的核酸分子的表达。

[0125] 在一些实施方案中，作为启动子、增强子或其它元件的分离核酸可以导入本发明的多核苷酸的非异源形式中的适当位置（位于内含子上游、下游或内部），以便上调或下调本发明的多核苷酸的表达。例如，可以通过突变、去除和 / 或取代而体内或体外改变内源性启动子。

[0126] 载体和宿主细胞

[0127] 本发明也涉及包含本发明的分离核酸分子的载体，用重组载体基因工程化的宿主细胞，以及通过本领域公知的重组技术产生的至少一种抗 IL-23p19 抗体。见，例如，Sambrook 等，同上；Ausubel 等，同上，在此全文引入作为参考。

[0128] 多核苷酸可以任选与含有可选择标记的载体连接，用于在宿主中增殖。一般地，将质粒载体导入一种沉淀物，例如磷酸钙沉淀，或导入具有带电脂质的复合物。如果载体是病毒，可以用适当的包装细胞系将其体外包装后转导至宿主细胞。

[0129] DNA 插入物可以操作性与适当启动子连接。表达构建体进一步包含转录起始位点、转录终止位点和转录区中的位点，以及用于翻译的核糖体结合位点。由构建体表达的成熟转录物的编码部分将优选包含位于起始处的翻译起始密码子和位于被翻译的 mRNA 末端适当位置的终止密码子（如 UAA, UGA 或 UAG），哺乳动物或真核细胞表达优选采用 UAA 和 UAG。

[0130] 表达载体优选但任选包含至少一种可选择标记。这些标记包括，例如，但不限于真核细胞培养物的氨甲喋呤 (MTX)、二氢叶酸还原酶 (DHFR, 美国专利 4, 399, 216 ;4, 634, 665 ;4, 656, 134 ;4, 956, 288 ;5, 149, 636 ;5, 179, 017)、氨苄青霉素、新霉素 (G418)、霉酚酸或用于真核细胞培养的谷氨酰胺合成酶 (GS, 美国专利 5, 122, 464 ;5, 770, 359 ;5, 827, 739) 抗性基因，以及用于培养大肠杆菌和其它细菌或原核生物的四环素或氨苄青霉素抗性基因（上述专利在此全文引入作为参考）。上述宿主细胞的适当培养基和培养条件是本领域公知的。适当的载体是本领域技术人员容易理解的。可以通过磷酸钙转染、DEAE- 右旋糖苷介导的转染、阴离子脂质介导的转染、电穿孔、转导、感染或其它已知方法将载体构建体导入宿主细胞。这些方法在本领域有描述，例如 Sambrook，同上，1-4 和 16-18 章；Ausubel，同上，1, 9, 13, 15, 16 章。

[0131] 本发明的至少一种抗体可以以修饰的形式，例如以融合蛋白的形式表达，并且可以包括分泌信号和其它异源功能区。例如，其它的氨基酸区域，特别是带电氨基酸区域可以添加至抗体的 N- 端以改进纯化或随后的加工和储存过程中在宿主细胞中的稳定性和耐受性。也可以将肽部分添加至本发明的抗体，以便于纯化。这些区域可以在抗体或其至少一个片段的最终制备之前去除。这些方法描述于许多实验室手册，例如 Sambrook，同上，17. 29-17. 42 和 18. 1-18. 74 章；Ausubel，同上，16, 17 和 18 章。

[0132] 本领域普通技术人员了解，许多表达系统都可以用于表达编码本发明的蛋白的核酸。作为选择，本发明的核酸可以通过在包含编码本发明的抗体的内源性 DNA 的宿主细胞中打开 (turning on)（通过操作）而在宿主细胞中表达。这些方法是本领域公知的，如描述于美国专利 5, 580, 734, 5, 641, 670, 5, 733, 746, 和 5, 733, 761，在此全文引入作为参考。

[0133] 用于产生抗体、其特定部分或变体的示例性的细胞培养物为哺乳动物细胞。哺

乳动物细胞系统一般是单层细胞的形式,但也可以使用哺乳动物细胞悬浮液或生物反应器。本领域中已经开发了许多能够表达完整糖基化蛋白的适当宿主细胞系,包括COS-1(如ATCC CRL 1650), COS-7(如ATCC CRL1651), HEK293, BHK21(如ATCC CRL-10), CHO(如ATCC CRL 1610)和BSC-1(如ATCC CRL-26)细胞系,Cos-7细胞,CHO细胞,hep G2细胞,P3X63Ag8. 653, SP2/0-Ag14, 293细胞,HeLa细胞等,它们可以容易从例如美国典型培养物保藏中心Manassas, Va(www.atcc.org)获得。优选的宿主细胞包括淋巴来源的细胞,如骨髓瘤和淋巴瘤细胞。特别优选的宿主细胞是P3X63Ag8. 653细胞(ATCC保藏号CRL-1580)和SP2/0-Ag14细胞(ATCC保藏号CRL-1851)。在一种特别优选的实施方案中,重组细胞是P3X63Ab8. 653或SP2/0-Ag14细胞。

[0134] 这些细胞的表达载体可以包含一种或多种以下表达调控序列,例如,但不限于复制起点;启动子(如晚期或早期SV40启动子,CMV启动子(美国专利5,168,062;5,385,839)、HSV tk、pgk(磷酸甘油酯激酶)启动子、EF-1 α 启动子(美国专利5,266,491)、至少一种人类免疫球蛋白启动子);增强子和/或加工信号位点,例如核糖体结合位点, RNA剪接位点、聚腺苷酸化位点(如SV40大TAg聚腺苷酸添加位点)和转录终止子序列。见,例如Ausubel等,同上;Sambrook等,同上。其它用于产生本发明的核酸或蛋白的细胞是已知的和/或可得到的,例如从美国典型培养物保藏中心细胞系和杂交瘤目录(www.atcc.org)或其它已知的或商业来源得到。

[0135] 当使用真核宿主细胞时,一般将聚腺苷酸化或转录终止子序列整合到载体中。终止子序列的一个例子是来自于牛生长激素基因的聚腺苷酸化序列。也可以包括用于准确剪接转录物的序列。剪接序列的一个例子是SV40的VP1内含子(Sprague,等人,J. Virol. 45:773-781(1983))。此外,用于调控宿主细胞中复制的基因序列可以整合到本领域公知的载体中。

[0136] 抗体的纯化

[0137] 可以通过公知的方法从重组细胞培养物中回收并纯化抗IL-23p19抗体,所述方法包括,但不限于,蛋白A纯化、硫酸铵或乙醇沉淀、酸提取、阴离子或阴离子交换层析、磷酸纤维素层析、疏水相互作用层析、亲和层析、羟基磷灰石层析和凝集素层析。也可以采用高效液相层析(“HPLC”)进行纯化。见,例如,Colligan, Current Protocols in Immunology, 或Current Protocols in Protein Science, John Wiley & Sons, NY, NY, (1997-2001), 例如1,4,6,8,9,10章,在此全文引入作为参考。

[0138] 本发明的抗体包括天然纯化产物,化学合成程序产物,以及通过重组技术从例如酵母、高等植物、昆虫和哺乳动物细胞等真核宿主产生的产物。根据在重组产生程序中使用的宿主,本发明的抗体可以被糖基化或可以未糖基化,优选被糖基化。这些方法描述于许多标准实验室手册,例如Sambrook,同上,17.37-17.42部分;Ausubel,同上,10,12,13,16,18和20章;Colligan, Protein Science, 同上,12-14章,在此全文引入作为参考。

[0139] 抗IL-23p19抗体

[0140] 本发明的抗IL-23p19抗体包括任何含有一种分子的蛋白或肽,该分子包含免疫球蛋白分子的至少一部分,如但不限于,至少一种配体结合部分(LBP),如但不限于,重链或轻链的一个互补决定区(CDR)或其配体结合部分,重链或轻链可变区,构架区(例如FR1, FR2, FR3, FR4或其片段,更进一步地任选包括至少一种取代,插入或缺失),重链或轻链恒

定区, (例如, 包括至少一种 CH1, hinge1, hinge2, hinge3, hinge4, CH2, 或 CH3 或其片段, 更进一步地任选包括至少一个取代, 插入或缺失), 或其任何部分, 其可以整合到本发明的抗体。本发明的抗体可包括或源自于任何哺乳动物, 如但是不限于, 人类, 小鼠, 兔, 大鼠, 哺乳类动物, 灵长类动物, 或其任何组合, 等等。

[0141] 本发明的分离抗体包含由任意适当的多核苷酸编码的此处公开的抗体氨基酸序列, 或任意分离的或制备的抗体。人抗体或抗原结合片段优选结合人 IL-23p19, 并因此部分或基本上中和该蛋白的至少一种生物活性。部分或优选基本上中和至少一种 IL-23 蛋白或其片段的至少一种生物活性的抗体或其特定部分或变体可以结合该蛋白或片段, 从而抑制由 IL-23 与一种或多种 IL-23 受体的结合介导的或其它 IL-23 依赖的或 IL-23 介导的机制。此处用到的术语“中和抗体”是指根据所采用的测定, 可以抑制约 20-120%, 优选至少约 10, 20, 30, 40, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% 或更多的 IL-23 依赖的活性的抗体。抗 IL-23p19 抗体抑制 IL-23 依赖的活性的能力优选通过至少一种适当的 IL-23 蛋白或受体测定方法进行评估, 如此处的描述和 / 或本领域公知。本发明的人抗体可以是任意类型 (IgG, IgA, IgM, IgE, IgD 等) 或同种型, 可以包含 κ 或 λ 轻链。在一种实施方案中, 人抗体包含一个 IgG 重链或限定的片段, 例如, 同种型 IgG1, IgG2, IgG3 或 IgG4 中的至少一种 (如 γ 1, γ 2, γ 3, γ 4)。这种类型的抗体可以通过使用含有至少一种人轻链 (如 IgG, IgA 和 IgM) 转基因的转基因小鼠或其它转基因非人哺乳动物制备, 如此处的描述和 / 或本领域所公知。在另一种实施方案中, 抗人 IL-23p19 抗体包含一条 IgG1 重链和一条 IgG1 轻链。

[0142] 本发明的至少一种抗体结合至少一种特异于至少一种 IL-23p19 蛋白、其亚基、片段、部分或其任意组合的至少一种特定表位。所述至少一种表位包含至少一个抗体结合区, 该区包含所述蛋白的至少一个部分, 该表位优选由所述蛋白的至少一个细胞外、可溶性、亲水性、外部或细胞质部分组成。所述至少一种特定表位可以包含 SEQ ID NO :1 (其含有 p19 蛋白亚基的起始 19 个氨基酸信号序列) 的氨基酸残基 93-104 和 127-137 的至少 1-3 个氨基酸的至少一个氨基酸序列至 SEQ ID NO :1 的氨基酸残基 93-104 和 127-137 的连续氨基酸的完整特定部分的任意组合 (或 p19 序列的氨基酸残基 74-85 和 108-118, 不包括信号序列), 例如, SEQ ID NO :1 的氨基酸残基 93, 93-94, 93-95, 93-96, 97-99, 100-102, 127, 127-128, 128-129 等, 其包括这些序列的任何部分或组合。

[0143] 本发明的抗体或抗原结合片段一般将包含一个抗原结合区, 该区包含至少一个重链可变区的至少一个互补决定区 (CDR1, CDR2 和 CDR3) 或变体和至少一个轻链可变区的至少一个互补决定区 (CDR1, CDR2 和 CDR3) 或变体。任选地, CDR 序列可以来源于人生殖系序列或严格地与该生殖系序列匹配。例如, 可以使用来源于原始的小鼠 CDR 的合成文库的 CDR。这些 CDR 可以通过掺入保守性置换从原始的小鼠序列形成。作为非限制性的实例, 抗体或抗原结合部分或变体可以包含至少一种氨基酸序列的重链 CDR3, 例如, 选自 SEQ ID NOS :6, 16, 26 和 36, 和 / 或轻链 CDR3, 例如, 选自 SEQ ID NOS :11, 21, 31 和 41。在一种特定的实施方案中, 抗体或抗原结合片段可以具有一种抗原结合区, 该区包含至少一个重链 CDR (即 CDR1, CDR2 和 / 或 CDR3) 的至少一部分 (例如, 这里公开的那些)。在另一种特定的实施方案中, 抗体或抗原结合部分或变体可以具有一种抗原结合区, 该区包含具有至少一个轻链 CDR (即 CDR1, CDR2 和 / 或 CDR3) 的至少一部分 (例如, 这里公开的那些)。

[0144] 在一种优选实施方案中,抗体或抗原结合片段的三种重链 CDR 和三种轻链 CDR,可以使用常规技术通过将抗体的各种部分(如 CDR、构架区)化学连接一起来制备,也可以通过常规重组 DNA 技术或任何其它适当方法制备和表达一种(即一种或多种)编码抗体的核酸分子来制备。

[0145] 抗 IL-23p19 抗体可以包含至少一种具有确定氨基酸序列的重链或轻链可变区。例如,在一种优选实施方案中,抗 IL-23p19 抗体包含至少一种任选选自 SEQ ID NOS :3, 13, 23 和 33 的至少一个重链可变区,和 / 或至少一种任选选自 SEQ ID NO :8, 18, 28 和 38 的至少一个轻链可变区。结合于人 IL-23p19 的抗体和包含确定的重链或轻链可变区的抗体可以用适当方法制备,例如噬菌体展示(Katsube, Y., 等人, Int J Mol Med, 1 (5) : 863-868 (1998))或使用转基因动物的方法,如本领域所公知和 / 或此处所描述。例如,可以用人 IL-23 或其片段免疫转基因小鼠以诱导抗体的产生,该转基因小鼠包含功能性重排的人免疫球蛋白重链转基因和包含来源于能够进行功能性重排的人免疫球蛋白轻链基因座的转基因。如果需要,可以采用此处描述的和 / 或本领域公知的方法分离抗体产生细胞以及制备杂交瘤或其它永生化的抗体产生细胞。作为选择,可以在适当宿主细胞中用其编码核酸或其部分表达抗体、其特定部分或变体。

[0146] 氨基酸代码

[0147] 组成本发明的抗 IL-23p19 抗体的氨基酸通常以缩写表示。氨基酸命名可以通过它的单字母代码、它的三字母代码、名称或三核苷酸密码子命名来表示氨基酸,这是本领域公知的(见 Alberts, B., 等人, Molecular Biology of The Cell, Third Ed., Garland Publishing, Inc., New York, 1994)。本发明的 IL-23p19 抗体可以包括这里所指出的通过天然突变或人工操作导致的一个或多个氨基酸取代、去除或添加。可以通过本领域公知的方法鉴定对功能必需的本发明的抗 IL-23p19 抗体中的氨基酸,如定点诱变或丙氨酸扫描诱变(如 Ausubel, 同上, 8, 15 章; Cunningham and Wells, Science 244 :1081-1085 (1989))。后一种程序在分子中每个残基处导入单个丙氨酸突变。然后检测得到的突变分子的生物活性,例如,但不限于至少一种 IL-23 中和活性。也可以通过结晶、核磁共振或光亲和性标记等结构分析鉴定抗体结合的关键位点(Smith, 等人, J. Mol. Biol. 224 :899-904 (1992) 和 de Vos, 等人, Science 255 :306-312 (1992))。

[0148] 本发明的抗 IL-23p19 抗体可以包括,但不限于选自 SEQ ID NOS :8, 18, 28 和 38 与 SEQ ID NOS :3, 13, 23 和 33 的可变区序列的 5 个至所有连续氨基酸的至少一部分、序列或组合。

[0149] 增强或保持只好一种所列的活性的非限制性变体包括,但不限于,任何上述的多肽,还包括至少一种突变,其相当于在公开的变体氨基酸序列中变化的残基中的至少一种取代。

[0150] 抗 IL-23p19 抗体任选可还包括一种多肽,该多肽具有不同于 SEQ IDNOS :3-6, 8-11, 13-16, 18-21, 23-26, 28-31, 33-36 和 38-41 的序列的氨基酸序列(例如,来自这里提供的序列的一种和多种保守性置换)。而且,本发明包括 SEQ ID NOS :8, 18, 28 和 38 的轻链可变区的氨基酸序列,或 SEQ ID NOS :3, 13, 23 和 33 的重链可变区的氨基酸序列的变体。

[0151] 如技术人员应当理解的,本发明包括本发明的至少一种生物活性抗体。生物活性抗体具有天然(非合成)、内源或相关和已知抗体比活性的至少 20%、30% 或 40%,且优选

至少 50%、60% 或 70%，且最优选至少 80%、90% 或 95%–1000% 的比活性。测定和定量测量酶促活性和底物特异性的方法是本领域技术人员众所周知的且在本文中得到描述。

[0152] 在另一方面，本发明涉及通过共价附着有机部分进行修饰、如本文描述的人抗体和抗原结合片段。此类修饰可以产生具有改善的药物代谢动力学特征（例如增加的体内血清半衰期）的抗体或抗原结合片段。有机部分可以是线性或分支的亲水聚合基团、脂肪酸基团、或脂肪酸酯基团。在具体实施方案中，亲水聚合基团可以具有约 800– 约 120,000 道尔顿的分子量，且可以是聚链烷二醇（例如聚乙二醇（PEG）、聚丙二醇（PPG））、碳水化合物聚合物、氨基酸聚合物或聚乙烯吡咯烷酮，且脂肪酸或脂肪酸酯基团可以包含约 8– 约 40 个碳原子。

[0153] 本发明修饰的抗体和抗原结合片段可以包含与抗体直接或间接共价结合的一个或多个有机部分。与本发明的抗体和抗原结合片段结合的每个有机部分可以独立地是亲水聚合基团、脂肪酸基团或脂肪酸酯基团。如本文使用的，术语“脂肪酸”包含单羧酸和二羧酸。“亲水聚合基团”如该术语在本文使用的指在水中比在辛烷中更易溶的有机聚合物。例如，聚赖氨酸在水中比在辛烷中更易溶。因此，通过共价附着聚赖氨酸修饰的抗体由本发明包含。适合于修饰本发明抗体的亲水聚合物可以是线性或分支的，且包括例如聚链烷二醇（例如 PEG、单甲氧基 – 聚乙二醇（mPEG）、PPG 等）、碳水化合物（例如葡聚糖、纤维素、寡糖、多糖等）、亲水性氨基酸聚合物（例如聚赖氨酸、聚精氨酸、聚天冬氨酸等）、聚环氧链烷（例如，聚环氧乙烷、聚环氧丙烷等）和聚乙烯吡咯烷酮。优选地，修饰本发明抗体的亲水聚合物作为单独的分子实体具有约 800– 约 150,000 道尔顿的分子量。例如可以使用 PEG₅₀₀₀ 和 PEG_{20,000}，其中下标是以道尔顿表示的聚合物的平均分子量。亲水聚合基团可以由 1– 约 6 个烷基、脂肪酸或脂肪酸酯基团取代。由脂肪酸或脂肪酸酯基团取代的亲水聚合物可以通过使用合适方法进行制备。例如，包含氨基的聚合物可以与脂肪酸或脂肪酸酯的羧基偶联，且脂肪酸或脂肪酸酯上的活化羧基（例如用 N, N- 羰基二咪唑活化的）可以与聚合物上的羟基偶联。

[0154] 适合于修饰本发明抗体的脂肪酸和脂肪酸酯可以是饱和的或可以包含一个或多个不饱和单位。适合于修饰本发明抗体的脂肪酸包括，例如正十二烷酸（C₁₂，月桂酸）、正十四烷酸（C₁₄，肉豆蔻酸）、正十八烷酸（C₁₈，硬脂酸）、正二十烷酸（C₂₀，花生酸）、正二十二烷酸（C₂₂，山嵛酸）、正三十烷酸（C₃₀）、正四十烷酸（C₄₀）、顺式 – Δ 9 – 十八烷酸（C₁₈，油酸）、全顺式 – Δ 5,8,11,14 – 二十烷四烯酸（eicosatetraenoate）（C₂₀，花生四烯酸）、辛二酸、十四烷二酸、十八烷二酸、二十二烷二酸等。合适的脂肪酸酯包括包含线性或分支低级烷基的二羧酸单酯。低级烷基可以包含 1– 约 12 个，优选 1– 约 6 个碳原子。

[0155] 修饰的人抗体和抗原结合片段可以使用合适方法，例如通过与一种或多种改性剂反应进行制备。“改性剂”如该术语在本文中使用的指包含活化基团的合适有机基团（例如亲水聚合物、脂肪酸、脂肪酸酯）。“活化基团”是化学部分或官能团，它们在合适条件下可与第二种化学基团反应，由此在改性剂和第二种化学基团之间形成共价键。例如，胺反应活化基团包括亲电基团，例如甲苯磺酸酯、甲磺酸酯、卤素（氯、溴、氟、碘）、N- 羟基琥珀酰亚胺基酯（NHS）等。可以与硫醇反应的活化基团包括例如马来酰亚胺、碘代乙酰基、丙烯酸（acryloyl）、吡啶基二硫化物、5– 硫醇 –2– 硝基苯甲酸硫醇（TNB– 硫醇）等。醛官能团可以与含胺或酰肼的分子偶联，且叠氮基可以与三价含磷基团反应以形成氨基磷

酸酯或 phosphorimide 键。将活化基团引入分子的合适方法是本领域已知的（参见例如 Hermanson, G. T. , Bioconjugate Techniques, Academic Press :San Diego, CA(1996)）。活化基团可以直接或通过接头部分与有机基团（例如亲水聚合物、脂肪酸、脂肪酸酯）结合，所述接头部分例如其中一个或多个碳原子可以由杂原子例如氧、氮或硫置换的二价 C₁–C₁₂ 基团。合适的接头部分包括例如四甘醇、-(CH₂)₃-、-NH-(CH₂)₆-NH-、-(CH₂)₂-NH- 和 -CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH-NH-。包含接头部分的改性剂可以通过下述产生：例如在 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基) 碳二亚胺 (EDC) 的存在下，使单-Boc-烷基二胺（例如单-Boc-乙二胺、单-Boc-二氨基己烷）与脂肪酸反应，以在游离胺和脂肪酸羧基之间形成酰胺键。Boc 保护基团可以通过用三氟乙酸 (TFA) 处理从产物中去除，以暴露伯胺，所述伯胺如所述地可以与另一种羧基偶联，或可以与马来酐反应，且所得到的产物环化以产生脂肪酸的活化马来酰亚胺基 (maleimido) 衍生物（参见，例如 Thompson 等人，WO 92/16221，其完整教导引入本文作为参考）。

[0156] 本发明的修饰抗体可以通过使人抗体或抗原结合片段与改性剂反应来产生。例如，有机部分可以通过使用胺反应性改性剂例如 PEG 的 NHS 酯以非位点特异性方式与抗体结合。修饰的人抗体或抗原结合片段还可以通过使抗体或抗原结合片段的二硫键（例如链内二硫键）还原来制备。还原的抗体或抗原结合片段随后可以与硫醇反应性改性剂反应以产生本发明的修饰抗体。包含有机部分的修饰的人抗体或抗原结合片段可以使用合适方法进行制备，所述有机部分与本发明抗体的特定位点结合，所述方法例如反向蛋白质水解 (Fisch 等人, Bioconjugate Chem. , 3 :147-153(1992) ;Werlen 等人, Bioconjugate Chem. , 5 :411-417(1994) ;Kumaran 等人, Protein Sci. 6(10) :2233-2241(1997) ;Itoh 等人, Bioorg. Chem. , 24(1) :59-68(1996) ;Capellas 等人, Biotechnol. Bioeng. , 56 (4) :456-463(1997))，以及 Hermanson, G. T. , Bioconjugate Techniques, Academic Press :San Diego, CA(1996) 中描述的方法。

[0157] 抗 IL-23p19 抗体组合物的抗独特型抗体

[0158] 除单克隆抗 IL-23p19 抗体外，本发明还涉及特异于本发明的这些抗体的抗独特型（抗 Id）抗体。抗 Id 抗体是识别独特决定簇的抗体，所述决定簇一般与另一种抗体的抗原结合区相关。可以用抗体或其含 CDR 的区域免疫与作为 Id 抗体来源的动物相同物种和基因型（如小鼠株）的动物，从而制备抗 Id。被免疫的动物将识别免疫抗体的独特型决定簇并对其产生应答，并且产生抗 Id 抗体。抗 Id 抗体也可以用作“免疫原”以诱导另一动物的免疫应答，产生所谓的抗-抗-Id 抗体。

[0159] 本发明也提供至少一种以非天然存在的组合物、混合物或形式提供的抗 IL-23p19 抗体组合物，其中包含此处描述的和 / 或本领域公知的至少一种、至少两种、至少三种、至少四种、至少五种、至少六种或更多抗 IL-23p19 抗体。这些组合物包括非天然存在的组合物，包括抗 IL-23p19 抗体氨基酸序列的至少一种或两种全长的序列、C 和 / 或 N 端去除的变体、结构域、片段、或特定变体，该抗 IL-23p19 抗体氨基酸序列选自 SEQ ID NOS :3-6, 8-11, 13-16, 18-21, 23-26, 28-31, 33-36 和 38-41 的 70-100% 的连续氨基酸或其特定片段、结构域或变体。优选的抗 IL-23p19 抗体组合物包括这里描述的抗 IL-23p19 抗体序列的至少一种含 CDR 或 LBR 的部分的至少一种或两种全长的序列、片段结构域或变体，例如，SEQ ID NOS :3-6, 8-11, 13-16, 18-21, 23-26, 28-31, 33-36 和 38-41 的 70-100% 或其特定片段、结构

域或变体。更优选的组合物包含,例如,SEQ ID NOS :3-6,8-11,13-16,18-21,23-26,28-31,33-36 和 38-41 的至少一种的 70-100% 的 40-99%, 或其特定片段、结构域或变体。这些组分百分比是液体或干溶液、混合物、悬浮液、乳状液或胶体的重量、体积、浓度、体积克分子浓度或重量克分子浓度百分比,如本领域所公知或此处的描述。

[0160] 包括另外的治疗活性组分的抗体组合物

[0161] 本发明的抗体组合物可任选进一步包含有效量的至少一种化合物或蛋白,其选自至少一种抗感染药,心血管 (CV) 系统药,中枢神经系统 (CNS) 药,自主神经系统 (ANS) 药,呼吸道药,胃肠 (GI) 道药,激素药,用于流体或电解质平衡的药物,血液学药,抗肿瘤药,免疫调节药,眼,耳或鼻的药,局部药物,营养药等等。这些药是本领域公知的,包括这里提供的每种药的制剂,说明,剂量和给药 (参见,例如, Nursing 2001 Handbook of Drugs, 21st edition, Springhouse Corp. , Springhouse, PA, 2001 ;Health Professional ' s Drug Guide 2001, ed. , Shannon, Wilson, Stang, Prentice-Hall, Inc, Upper Saddle River, NJ ; Pharmcotherapy Handbook, Wells 等人, ed. , Appleton & Lange, Stamford, CT, 在此全文引入作为参考)。

[0162] 抗感染药可以是至少一种选自以下物质的药:抗阿米巴药或至少一种抗原生动物药,驱虫剂,抗真菌药,抗疟药,抗结核药或至少一种抗麻风药,氨基糖苷类,青霉素,头孢菌素,四环素,氨磺酰,氟代 2-羟基喹啉,抗病毒药,大环内酯抗感染药和混杂的抗感染药。CV 药可以是至少一种选自影响收缩力药,抗心律失常药,抗咽峡炎药,抗高血压药,抗血脂药和混杂的心血管药的药。CNS 药可以是选自非麻醉的镇痛药的至少一种,或选自清热药,非甾族抗炎药,麻醉药或至少一种阿片类镇痛药,镇静剂 - 安眠药,抗惊厥剂,抗抑郁药,抗焦虑药,抗精神病药,中枢神经系统兴奋药,抗帕金森神经机能障碍的和混杂的中枢神经系统药的至少一种。ANS 药可以是选自胆碱能药物(拟副交感神经药),抗胆碱能药,肾上腺素能药物(拟交感神经药),肾上腺素能的阻滞药(交感神经阻滞药),骨骼肌松弛药和神经肌肉的阻滞药的至少一种。呼吸道药可以是选自抗组胺剂,支气管扩张药,祛痰药或至少一种止咳药和混杂的呼吸性药的至少一种。胃肠道药可以是选自抗酸药或至少一种吸附剂或至少一种抗气胀药,消化酶或至少一种胆结石增溶剂,止泻药,通便剂,止吐药和抗溃疡的至少一种。激素药可以是选自皮质甾类,雄激素或至少一种促蛋白合成甾类,雌激素或至少一种孕酮,促性腺激素,抗糖尿病药或至少一种胰高血糖素,甲状腺激素,甲状腺激素拮抗剂,垂体激素和类甲状腺旁腺药的至少一种。用于液体和电解质平衡的药可以是选自利尿剂,电解质或至少一种取代溶液,酸化剂或至少一种碱化剂的至少一种。血液学药可以是选自补血药,抗凝血药,血液衍生物和溶解血栓的酶的至少一种。抗肿瘤药可以是选自烷基化药,抗代谢物,抗生素抗肿瘤药,能改变激素平衡的抗肿瘤药和混杂的抗肿瘤药的至少一种。免疫调节药可以是选自免疫抑制剂,疫苗或至少一种类毒素,抗毒素或至少一种抗蛇毒素,免疫血清和生物反应调节物的至少一种。眼,耳和鼻的药可以是选自眼抗感染药,眼抗炎药,缩瞳药,散瞳药,眼血管收缩剂,混杂的眼,耳和鼻的药的至少一种。局部药物可以是选自局部抗感染药,杀疥螨药或至少一种灭虱药或局部的皮质甾类的至少一种。营养药可以是选自维生素,矿物质或热量物质的至少一种。参见,例如, contents of Nursing 2001 Drug Handbook, 同上。

[0163] 至少一种杀阿米巴药或抗原虫药可以是选自阿托伐醌、盐酸氯喹、磷酸氯喹、甲硝

唑、盐酸甲硝唑和羟乙磺酸戊氧苯脒的至少一种。至少一种抗蠕虫药可以是选自甲苯咪唑、双羟萘酸喹嘧啶和噻苯咪唑的至少一种。至少一种抗真菌药可以是选自两性霉素 B、两性霉素 B 胆甾醇硫酸酯复合物、两性霉素 B 脂质体复合物、两性霉素 B 脂质体、氟康唑、氟胞嘧啶、灰黄霉素微粒、超微粉化灰黄霉素、依曲康唑、酮康唑、制霉素和盐酸特比萘芬的至少一种。至少一种抗疟药可以是选自盐酸氯喹、磷酸氯喹、脱氧土霉素、硫酸羟氯喹、盐酸甲氟喹、磷酸伯氨喹、乙胺嘧啶和乙胺嘧啶 - 磺胺多辛的至少一种。至少一种抗结核药或抗麻风药可以是选自氯苯吩嗪、环丝氨酸、氨苯砜、盐酸乙胺丁醇、异烟肼、吡嗪酰胺、利福布丁、利福平、利福喷丁和硫酸链霉素的至少一种。至少一种氨基糖苷类药物可以是选自硫酸丁胺卡那霉素、硫酸双生霉素、硫酸新霉素、硫酸链霉素以及硫酸妥布霉素的至少一种。至少一种青霉素类药物可以是选自阿莫西林 / 克拉维酸钾、三水阿莫西林、氨苄青霉素、氨苄青霉素钠、三水苄青霉素、氨苄青霉素钠 / 舒巴克坦钠、氟喹西林钠、双氯西林钠、美洛西林钠、萘夫西林钠、苯唑西林钠、苄星青霉素 G、青霉素 G 钾、普鲁卡因青霉素 G、青霉素 G 钠、青霉素 V 钾、哌拉西林钠、氧哌嗪青霉素钠 / 三唑巴坦钠、替卡西林二钠以及替卡西林二钠 / 克拉维酸钾的至少一种。至少一种头孢菌素类药物可以是选自头孢克洛、头孢羟氨苄、头孢钠素、头孢地尼、盐酸头孢平、头孢克肟、头孢美唑钠、头孢尼西钠、头孢哌酮钠、头孢噻肟钠、头孢替坦二钠、头孢西丁钠、头孢罗齐、头孢他定、头孢布坦、头孢唑肟钠、头孢曲松钠、头孢呋肟酯、头孢呋肟钠、头孢呋肟钠、一水头孢力新、头孢雷定和氯拉卡比的至少一种。至少一种四环素类药物可以是选自盐酸去甲金霉素、强力霉素钙、盐酸脱氧土霉素、盐酸多西环素、一水强力霉素、盐酸二甲胺四环素和盐酸四环素的至少一种。至少一种磺胺类药物可以是选自磺胺甲基异恶唑、磺胺嘧啶、磺胺甲基异恶唑、磺胺异恶唑和磺胺乙酰基异恶唑的至少一种。至少一种氯喹诺酮类药物可以是选自阿拉曲沙星、环丙沙星、依诺沙星、左氧氟沙星、盐酸洛美沙星、萘啶酸、氟哌酸、氧氟沙星、施帕沙星和甲磺酸曲伐沙星至少一种。至少一种氟喹诺酮类药物可以是选自阿拉曲沙、环丙沙星星、依诺沙星、左氧氟沙星、盐酸洛美沙星、萘啶酸、氟哌酸、氧氟沙星、施帕沙星和甲磺酸曲伐沙星的至少一种。至少一种抗病毒药可以是选自硫酸阿巴卡韦、阿昔洛韦钠、盐酸金刚烷胺、安泼那韦、西多福韦、地拉韦定甲磺酸、地达诺新、依法韦仑、泛西洛维、福米韦生钠、膦甲酸钠、更昔洛韦、硫酸茚地那韦、拉米夫定、拉米夫定 / 齐多夫定、甲磺酸那非那韦、奈韦拉平、磷酸奥塞米韦、利巴韦林、盐酸金刚乙胺、利托那韦、沙奎那韦、甲磺酸噻唑布宁、司他夫定、盐酸伐昔洛韦、扎西他宾、扎那米韦和齐多夫定的至少一种。至少一种大环内酯抗感染药可以是选自阿齐红霉素、克拉红霉素、地红霉素、乙琥红霉素碱、无味红霉素、红霉素丁二酸乙酯、乳糖红霉素和红霉素硬脂酸盐的至少一种。至少一种杂类抗感染药可以是选自氨曲南、杆菌肽、丁二酸钠氯霉素、盐酸克林霉素、盐酸氯林可霉素棕榈酸酯、氯林可霉素磷酸酯、亚胺培南钠和西司他丁钠、倍能、粗晶呋喃妥因、微晶呋喃妥因、奎奴普丁 / 达福普汀、盐酸壮观霉素、盐酸壮观霉素和盐酸万古霉素的至少一种。(参见如 Nursing2001 Drug Handbook 的第 24-214 页)。

[0164] 至少一种促心肌收缩药可以是选自乳酸氨利酮、地高辛和米力农乳酸盐的至少一种。至少一种抗心律不齐药可以是选自阿糖腺苷、盐酸胺碘酮、硫酸阿托品、溴苄铵、盐酸地尔硫卓、毗二丙胺、磷酸双异丙毗胺、盐酸艾司洛尔、醋酸氟卡尼、延胡索酸伊布利特、盐酸利多卡因、盐酸美西律、盐酸乙吗啉嗪、苯妥英、苯妥英钠、盐酸普鲁卡酰胺、盐酸普罗帕酮、

盐酸普萘洛尔、奎尼丁重硫酸盐、奎尼丁葡萄糖酸盐、奎尼丁聚半乳糖醛酸盐、硫酸奎尼丁、索他洛尔、盐酸妥卡胺和盐酸维拉帕米的至少一种。至少一种抗心绞痛药可以是选自苯磺酸氨氯地平、亚硝戊酯、盐酸苄普地尔、盐酸地尔硫卓、硝酸异山梨酯、长效异乐定、纳多洛尔、盐酸尼卡地平、硝苯地平、硝化甘油、盐酸普萘洛尔、维拉帕米和盐酸维拉帕米的至少一种。至少一种抗高血压药可以是选自盐酸醋丁洛尔、阿罗地平磺酸盐、阿替洛尔、盐酸贝那普利、盐酸倍他洛尔、富马酸比索洛尔、坎地沙坦西酯、卡托普利、盐酸卡替洛尔、卡维地洛、可乐宁、盐酸可乐宁、二氮嗪、盐酸地尔硫卓、甲磺酸多沙唑嗪、依那普利拉、恩普利、甲磺酸依普沙坦、非洛地平、甲磺酸非诺多巴、福辛普利钠、醋酸氯压胍、硫酸胍那决尔、盐酸谷氨法新、盐酸肼苯哒嗪、依贝沙坦、依拉地平、盐酸拉贝洛尔、赖诺普利、洛沙坦钾、甲基多巴、盐酸甲基多巴乙酯、琥珀酸甲氧乙心安、酒石酸美多洛尔、米诺地尔、盐酸莫西普利、纳多洛尔、盐酸尼卡地平、硝苯地平、尼索地平、硝普钠、硫酸喷布洛尔、哌道普利特丁胺、甲磺酸酚妥拉明、吲哚洛尔、盐酸哌唑嗪、盐酸普萘洛尔、盐酸喹那普利、雷米普利、替米沙坦、盐酸特拉唑嗪、马来酸噻吗心安、群多普利、缬沙坦和盐酸维拉帕米的至少一种。至少一种抗血脂药可以是选自阿托伐他汀钙、西立伐他汀钠、消胆胺、盐酸降胆宁、非诺贝特（微粉化的）、氟伐他汀钠、吉非贝齐、洛伐他汀、烟酸、普伐他汀钠和辛伐他汀的至少一种。至少一种杂类心血管药可以是选自阿昔单抗、前列腺素 E1、盐酸阿布他明、阿布他明、氯吡格雷酸式硫酸盐、双嘧啶胺醇、依替巴肽、盐酸甲氧胺福林、己酮可可碱、盐酸塞氯匹定和盐酸替罗非班的至少一种。（参见如 Nursing 2001 Drug Handbook 的第 215-336 页）。

[0165] 至少一种非麻醉性镇痛药或解热药可以是选自扑热息痛、阿司匹林、三水杨酸胆碱镁、双氟尼酸和水杨酸镁的至少一种。至少一种非甾类抗炎药可以是选自塞来考昔、双氟芬酸钾、二氯苯胺苯乙酸钠、依托度酸、非诺洛芬钙、氟吡洛芬、布洛芬、吲哚美辛、吲哚美辛钠三水化物、酮洛芬、酮咯酸氨丁三醇、萘普酮、甲氧萘丙酸、甲氧萘丙酸钠、噁丙嗪、吡罗昔康、罗非考昔和舒林酸的至少一种。至少一种麻醉药或鸦片镇痛药可以是选自盐酸阿芬他尼、盐酸布本诺酚、酒石酸环丁甲二羟吗喃、磷酸可待因、硫酸可待因、枸橼酸芬太尼、芬太尼透皮系统、转化粘质液的芬太尼、盐酸氢化吗啡酮、哌替啶盐酸盐、盐酸美沙酮、盐酸吗啡、硫酸吗啡、酒石酸吗啡、盐酸纳布啡、盐酸氧可酮、果胶酸羟氢可待酮、盐酸羟吗啡酮、盐酸喷他佐辛、盐酸喷他佐辛和盐酸纳洛酮、乳酸喷他佐辛、盐酸丙氧芬、萘磺酸丙氧芬、盐酸瑞芬太尼、枸橼酸舒芬太尼和盐酸曲马多的至少一种。至少一种镇静催眠药可以是选自水合氯醛、艾司唑仑、盐酸氟西洋、戊巴比妥、戊巴比妥钠、苯巴比妥钠、司可巴比妥钠、羟基安定、三唑仑、扎来普隆和酒石酸佐比登的至少一种。至少一种抗惊厥剂可以是选自乙酰唑胺钠、酰胺咪嗪、氯硝西洋、二钾氯氮卓、地西洋、 α -正丙基戊酸钠二聚物、乙琥胺、磷苯妥英钠、加巴喷丁、拉莫三嗪、硫酸镁、苯巴比妥、苯巴比妥钠、苯妥英、苯妥英钠、苯妥英钠（长期用的）、去氧苯比妥、盐酸硫加宾、托吡酯、丙戊酸钠和丙戊酸的至少一种。至少一种抗抑郁药可以是选自盐酸阿米替林、双羟萘酸阿米替林、氯氧平、盐酸丁氨苯丙酮、氢溴酸西酞普兰、盐酸氟米帕明、盐酸去郁敏、盐酸多虑平、盐酸氟西汀、盐酸丙咪嗪、双羟萘酸丙咪嗪、米尔塔扎平、盐酸萘法唑酮、盐酸卡甲替林、盐酸帕罗西汀、硫酸苯乙基肼、盐酸舍曲林、硫酸反苯环丙胺、马来酸曲米帕明和盐酸文拉法辛的至少一种。至少一种抗焦虑药可以是选自阿普唑仑、盐酸丁螺旋酮、甲氨二氮卓、盐酸氯氮卓、二钾氯氮卓、地西洋、盐酸多塞平、双羟萘酸羟嗪、盐酸羟嗪、双羟萘酸羟嗪、劳拉西洋、甲丙氨酯、盐酸咪达唑仑和去甲羟安定的

至少一种。至少一种抗精神病药可以是选自盐酸氯丙嗪、氯扎平、氟奋乃静癸酸酯、庚酸氟奋乃静、盐酸氟奋乃静、氟哌啶醇、癸酸氟哌啶醇、乳酸氟哌啶醇、盐酸洛沙平、琥珀酸洛沙平、苯磺酸美索达嗪、盐酸吗啉啶醇、奥氮平、羟哌氟丙嗪、匹莫齐特、丙氯拉嗪、富马酸喹硫平、利哌利酮、盐酸甲硫达嗪、氨砜噻吨、盐酸氨砜噻吨和盐酸三氟拉嗪的至少一种。至少一种中枢神经系统兴奋剂可以是选自硫酸苯丙胺、咖啡因、硫酸右旋苯异丙胺、盐酸多沙普仑、盐酸脱氧麻黄碱、哌甲酯、莫达非尼、匹莫林和盐酸苯丁胺的至少一种。至少一种抗震颤麻痹药可以是选自盐酸金刚烷胺、甲磺酸苄托品、盐酸安克痉、乳酸安克痉、甲磺酸溴隐亭、卡比多巴-左旋多巴、恩他卡朋、左旋多巴、甲磺酸硫丙麦角林、二盐酸普拉克索、盐酸罗匹尼罗、盐酸司来吉兰、托卡朋和盐酸苯海索的至少一种。至少一种杂类中枢神经系统药可以是选自盐酸丁氨苯丙酮、盐酸多奈培齐、达哌啶醇、马来酸氟伏沙明、碳酸锂、枸橼酸锂、盐酸那拉曲坦、尼古丁香糖、尼古丁透皮系统、异丙酚、苯甲酸利扎曲坦、盐酸西布茶明一水合物、琥珀酸舒马曲坦、盐酸他克林和佐米曲坦的至少一种。（参见如 Nursing2001 Drug Handbook 的第 337-530 页）。

[0166] 至少一种胆碱能药（拟副交感神经药）可以是选自氯化氨基甲酰甲胆碱、氯化腾喜龙、溴化新斯的明、甲硫酸新斯的明、水杨酸毒扁豆碱和溴吡斯的明的至少一种。至少一种抗胆碱能药可以是选自硫酸阿托品、盐酸双环胺、胃长宁、莨菪碱、硫酸莨菪碱、溴化丙胺太林、东莨菪碱、丁溴东莨菪碱和氢溴酸东莨菪碱的至少一种。至少一种肾上腺素能药（拟交感神经药）可以是选自盐酸多巴酚丁胺、盐酸多巴胺、酒石酸间羟胺、酒石酸降肾上腺素、盐酸苯肾上腺素、盐酸假麻黄碱和硫酸假麻黄碱的至少一种。至少一种肾上腺素能阻断剂（交感神经阻滞药）可以是选自双氢麦角胺甲磺酸盐、酒石酸麦角胺、马来酸二甲麦角新碱和盐酸普萘洛尔的至少一种。至少一种骨骼肌松弛药可以是选自巴氯芬、肌安宁、氯羟苯唑、盐酸环苯扎林、丹曲洛林钠盐、美索巴莫和盐酸替扎尼定的至少一种。至少一种神经肌肉阻断剂可以是选自卡肌宁、苯碳酸顺阿曲库胺、多沙氯铵、米库氯铵、潘库溴铵、哌库溴铵、雷帕库碘铵、罗库溴铵、氯化琥珀胆碱、氯化筒箭毒碱和维库罗宁的至少一种。（参见如 Nursing 2001 Drug Handbook 的第 531-84 页）。

[0167] 至少一种抗组胺药可以是选自马来酸溴苯那敏、盐酸西替立嗪、马来酸氯苯那敏、富马酸氯苯那敏、盐酸赛庚啶、盐酸苯海拉明、盐酸非索那定、氯雷他定、盐酸异丙嗪、异丙嗪茶氯酸盐和盐酸曲普利啶的至少一种。至少一种支气管扩张药可以是选自沙丁胺醇、硫酸舒喘灵、氨茶碱、硫酸阿托品、硫酸麻黄碱、肾上腺素、重酒石酸肾上腺素、盐酸肾上腺素、异丙阿托品、异丙肾上腺素、盐酸异丙肾上腺素、硫酸异丙肾上腺素、盐酸左沙丁胺醇、硫酸间羟异丙肾上腺素、胆茶碱、醋酸毗布特罗、沙美特罗昔萘酸酯、硫酸叔丁肾上腺素和胆茶碱的至少一种。至少一种祛痰药或镇咳药可以是选自苯佐那酯、磷酸可待因、硫酸可待因、氢溴酸右甲吗喃、盐酸苯海拉明、愈创木酚甘油醚和氢化吗啡酮的至少一种。至少一种杂类呼吸系统药可以是选自乙酰半胱氨酸、二丙酸氟地米松、贝拉康坦、布地缩松、外源性肺泡表面活性剂 (calfactant)、色甘酸钠、阿法链道酶、依前列醇钠、氟尼缩松、丙酸氟替卡松、孟鲁司特钠、奈多罗米钠、帕利珠单抗、丙炎松、扎鲁司特和齐白通的至少一种。（参见如 Nursing 2001 Drug Handbook 的第 585-642 页）。

[0168] 至少一种抗酸剂、吸附剂或消胀药可以是选自碳酸铝、氢氧化铝、碳酸钙、氢氧化镁铝、氢氧化镁、氧化镁、二甲硅油和碳酸氢钠的至少一种。至少一种消化酶或胆结石增溶

剂可以是选自胰酶、胰脂酶和熊去氧胆酸的至少一种。至少一种止泻剂可以是选自硅镁土、碱式水杨酸铋、聚卡波非钙、盐酸氯苯哌酯和硫酸阿托品、洛哌丁胺、醋酸奥曲肽、阿片酊以及阿片酊（含有樟脑的）的至少一种。至少一种轻泻药可以是选自比沙可啶 (bisacodyl)、聚卡波非钙、波希鼠李皮、波希鼠李皮芳香流浸膏、波希鼠李皮流浸膏、蓖麻油、多库酯钙、多库酯钠、甘油、乳果糖、柠檬酸镁、氢氧化镁、硫酸镁、甲基纤维素、矿物油、聚乙二醇或电解质溶液、车前草、番泻叶和磷酸钠的至少一种。至少一种止吐药可以是选自盐酸氯丙嗪、茶苯海明、甲磺酸多拉司琼、屈大麻酚、盐酸格拉司琼、盐酸氯苯丙嗪、盐酸甲氧氯普胺、盐酸昂丹司琼、羟哌氯丙嗪、甲哌氯丙嗪、甲哌氯丙嗪乙二磺酸盐、甲哌氯丙嗪顺丁烯二酸盐、盐酸异丙嗪、东莨菪碱、马来酸硫乙哌丙嗪和盐酸曲美苄胺的至少一种。至少一种抗溃疡药可以是选自西米替丁、盐酸西咪替丁、法莫替丁、南索拉唑、胶体次枸橼酸铋、尼扎替丁、奥美拉唑、雷贝拉唑钠、雷尼替丁枸橼酸铋、盐酸雷尼替丁和硫糖铝的至少一种。（参见如 Nursing 2001 Drug Handbook 的第 643–95 页）。

[0169] 至少一种皮质激素可以是选自倍他米松、醋酸倍他米松或倍他米松磷酸钠、倍他米松磷酸钠、醋酸可的松、地塞米松、醋酸地塞米松、地塞米松磷酸钠、醋酸氟氢可的松、氢化可的松、醋酸氢化可的松、氢化可的松环戊丙酸酯、氢化可的松磷酸钠、氢化可的松琥珀酸钠、甲基氢化泼尼松、醋酸甲基氢化泼尼松、甲氢泼尼松琥珀酸钠、强的松龙、醋酸强的松龙、强的松龙磷酸钠、强的松龙叔丁乙酯、强的松、去炎松、丙炎松和双醋去炎松的至少一种。至少一种雄激素或促蛋白合成甾类可以是选自炔羟雄烯异唑、氟羟甲睾酮、甲基睾酮、癸酸诺龙、苯丙酸诺龙、睾酮、环戊丙酸睾酮、庚酸睾酮、丙酸睾酮和睾酮透皮系统的至少一种。至少一种雌激素或黄体激素可以是选自酯化雌激素、雌二醇、环戊丙酸雌二醇、雌二醇 / 醋炔诺酮透皮系统、雌二醇戊酸酯、雌激素（缀合的）、哌嗪雌酮硫酯、炔雌醇、炔雌醇和地索高诺酮、炔雌醇和炔诺醇二醋酸酯、炔雌醇和去氧孕烯、炔雌醇和炔诺醇二醋酸酯、炔雌醇和左炔诺孕酮、炔雌醇和炔诺酮、炔雌醇和醋酸炔诺酮、炔雌醇和炔诺肟酯、炔雌醇和甲基炔诺酮、炔雌醇和醋酸炔诺酮以及富马酸铁、左炔诺孕酮、醋酸甲羟孕酮、炔雌醇甲醚和炔诺酮、炔诺酮、醋酸炔诺酮、甲基炔诺酮和孕酮的至少一种。至少一种绒促性素可以是选自醋酸加尼瑞克、醋酸戈那瑞林、醋酸组氨瑞林和尿促性素的至少一种。至少一种抗糖尿病药或高血糖素可以是选自抑葡萄糖酶、氟磺丙脲、格列美脲、格列吡嗪、胰高血糖素、格列本脲、胰岛素、盐酸二甲双胍、米格列醇、盐酸匹格列酮、瑞格列奈、马来酸罗格列酮和曲格列酮的至少一种。至少一种甲状腺激素可以是选自左甲状腺素钠、碘塞罗宁钠、复方甲状腺素和甲状腺粉的至少一种。至少一种甲状腺激素拮抗剂可以是选自甲巯咪唑、碘化钾、碘化钾（饱和溶液）、丙基硫氧嘧啶、放射性碘（碘化钠¹³¹I）和浓碘溶液的至少一种。至少一种垂体激素可以是选自促肾上腺皮质激素、α 1-24 促肾上腺皮质激素、醋酸去氨加压素、醋酸亮丙瑞林、长效促肾上腺皮质激素、人蛋氨酸生长素、生长激素和后叶加压素的至少一种。至少一种甲状旁腺样药可以是选自骨化二醇、降钙素（人）、降钙素（鲑鱼）、钙三醇、二氢速甾醇和羟乙二磷酸二钠的至少一种。（参见如 Nursing 2001 Drug Handbook 的第 696–796 页）。

[0170] 至少一种利尿剂可以是选自乙酰唑胺、乙酰唑胺钠、盐酸阿米洛利、布美他尼、氯噻酮、利尿酸钠、利尿酸、呋塞米、氢氯噻嗪、吲达帕胺、甘露糖醇、甲苯唑啉、螺内酯、托塞米、氨苯蝶啶和尿素的至少一种。至少一种电解液或置换溶液可以是选自乙酸钙、碳酸钙、

氯化钙、柠檬酸钙、葡乳醛酸钙、葡庚糖酸钙、葡萄糖酸钙、乳酸钙、磷酸钙（二代的）、磷酸钙（三代的）、葡聚糖（高分子量）、葡聚糖（低分子量）、羟乙基淀粉、氯化镁、硫酸镁、乙酸钾、碳酸氢钾、氯化钾、葡萄糖酸钾、林格氏注射液、林格氏注射液（孔酸的）和氯化钠的至少一种。至少一种酸化剂或碱化剂可以是选自碳酸氢钠、乳酸钠和氨基丁三醇的至少一种。（参见如 *Nursing 2001 Drug Handbook* 的第 797-833 页）。

[0171] 至少一种补血药可以是选自富马酸亚铁、葡萄糖酸亚铁、硫酸亚铁、硫酸亚铁（干的）、右旋糖酐铁、山梨醇铁、多糖-铁复合物和葡糖酸铁钠复合物的至少一种。至少一种抗凝血剂可以是选自阿地肝素钠、达特肝素钠、达那肝素钠、依诺肝素钠、肝素钙、肝素钠和苄酮香豆素钠的至少一种。至少一种血液衍生物可以是选自 5% 白蛋白、25% 白蛋白、抗血友病因子、抗抑制因子凝血剂复合物、抗纤维蛋白酶 EU(人)、第 IX 因子(人)、第 IX 因子复合物和血浆蛋白部分的至少一种。至少一种血栓溶解酶类可以是选自阿替普酶、复合纤溶酶链激酶、瑞替普酶（重组体）、链激酶和尿激酶的至少一种。（参见如 *Nursing 2001 Drug Handbook* 的第 834-66 页）。

[0172] 至少一种烷化药可以是选自白消安、碳铂、卡氮芥、苯丁酸氮芥、顺铂、环磷酰胺、异磷酰胺、罗莫司丁、盐酸氮芥、美法仑、盐酸美法仑、链唑霉素、替莫唑胺和塞替派的至少一种。至少一种抗代谢物可以是选自卡培他滨、克拉屈滨、阿糖胞苷、5-氟去氧尿苷、磷酸氟达拉滨、氟尿嘧啶、羟基脲、巯基嘌呤、氨甲蝶呤、氨甲蝶呤钠和硫鸟嘌呤的至少一种。至少一种抗生素抗癌剂可以是选自硫酸博来霉素、更生霉素、枸橼酸柔红霉素脂质体、盐酸柔红霉素、盐酸阿霉素、盐酸阿霉素脂质体、盐酸表柔比星、盐酸伊达比星、丝裂霉素、喷司他丁、光辉霉素和 alrubicin 的至少一种。至少一种改变激素平衡的抗癌剂可以是选自阿纳托(司)唑、比卡鲁胺、雌氮芥磷酸钠、依西美坦、氟他米特、醋酸高锡林、来曲唑、醋酸亮丙瑞林、醋酸甲地孕酮、尼鲁米特、枸橼酸他莫昔芬、睾内酯和枸橼酸托瑞米芬的至少一种。至少一种杂类抗癌剂可以是选自天冬酰胺酶、卡介苗 (BCG) (膀胱内有效的)、氮烯唑胺、多西他奇、足叶乙甙、磷酸鬼臼乙甙、盐酸吉西他滨、盐酸依立替康、邻氯苯对氯苯二氯乙烷、盐酸米托蒽醌、紫杉醇、培加帕酶、卟吩姆钠、盐酸甲基苄肼、利妥昔单抗、鬼臼噻吩甙、盐酸拓扑替康、曲妥单抗、维甲酸、硫酸长春碱、硫酸长春新碱和酒石酸长春瑞滨的至少一种。（参见如 *Nursing 2001 Drug Handbook* 的第 867-963 页）。

[0173] 至少一种免疫抑制剂可以是选自硫唑嘌呤、巴利昔单抗、环孢霉素、达(克)珠单抗、淋巴细胞免疫球蛋白、莫罗单抗-CD3、麦考酚酸吗乙酯、盐酸麦考酚酸吗乙酯、西罗莫司和他克莫司的至少一种。至少一种疫苗或类毒素可以是选自 BCG 疫苗、霍乱菌苗、白喉-破伤风类毒素(吸附的)、吸附的白喉-破伤风类毒素-无细胞的百日咳疫苗、白喉-破伤风类毒素-全细胞百日咳疫苗、乙型嗜血杆菌缀合物疫苗、甲型肝炎疫苗(灭活的)、乙型肝炎疫苗(重组体)、流感病毒疫苗 1999-2000 三价型 A&B(纯化的表面抗原)、流感病毒疫苗 1999-2000 三价型 A&B(亚病毒粒子或纯化的亚病毒粒子)、流感病毒疫苗 1999-2000 三价型 A&B(全病毒粒子)、日本脑炎病毒疫苗(灭活的)、莱姆病疫苗(重组体 OspA)、麻疹-流行性腮腺炎-风疹病毒疫苗(活的)、麻疹-流行性腮腺炎-风疹病毒疫苗(活减毒的)、麻疹病毒疫苗(活减毒的)、流行性脑膜炎多糖疫苗、流行性腮腺炎病毒疫苗(活的)、鼠疫疫苗、肺炎球菌疫苗(多价)、脊髓灰质炎病毒疫苗(灭活的)、脊髓灰质炎病毒疫苗(活的)、口服、三价)、狂犬病疫苗(吸附的)、狂犬病疫苗(人二倍体细胞)、风疹-流行性腮腺

炎病毒疫苗(活的)、风疹病毒疫苗(活的、减毒的)、破伤风类毒素(吸附的)、破伤风类毒素(液体的)、伤寒疫苗(口服的)、伤寒疫苗(肠胃外注射用的)、伤寒Vi多糖疫苗、水痘病毒疫苗和黄热病疫苗的至少一种。至少一种抗毒素或抗蛇毒血清可以是选自黑寡妇蜘蛛毒抗毒血清、响尾蛇抗蛇毒血清(多价)、白喉抗毒素(马)和小尾眼镜蛇抗蛇毒血清的至少一种。至少一种免疫血清可以是选自巨细胞病毒免疫球蛋白(静脉注射的)、乙型肝炎病毒免疫球蛋白(人)、肌内注射的免疫球蛋白、静脉注射的免疫球蛋白、狂犬病免疫球蛋白(人)、静脉注射的呼吸道合胞体病毒免疫球蛋白(人)、Rh_o(D)免疫球蛋白(人)、静脉注射的Rh_o(D)免疫球蛋白(人)、破伤风免疫球蛋白(人)和水痘带状疱疹免疫球蛋白的至少一种。至少一种生物学应答调节物可以是选自阿地白介素、重组人红细胞生成素、非格司亭、用于注射的醋酸格拉默、复合α干扰素、干扰素α-2a(重组体)、干扰素α-2b(重组体)、干扰素β-1a、干扰素β-1b(重组体)、干扰素γ-1b、盐酸左旋咪唑、奥普瑞白介素和沙莫司亭的至少一种。(参见如Nursing 2001 Drug Handbook的第964-1040页)。

[0174] 至少一种眼用抗感染药可以是选自杆菌肽、氯霉素、盐酸环丙沙星、乙琥红霉素、硫酸双生霉素、0.3%氧氟沙星、硫酸多粘菌素B、10%磺胺醋酰钠、15%磺胺醋酰钠、30%磺胺醋酰钠、妥布霉素和阿糖腺苷的至少一种。至少一种眼用抗炎药可以是选自地塞米松、地塞米松磷酸钠、0.1%双氯酚酸钠、丙酮缩氟氢羟龙、氟比洛芬钠、酮咯酸氨丁三醇、泼尼松龙(混悬液)和强的松龙磷酸钠(溶液)的至少一种。至少一种缩瞳药可以是选自氯化乙酰胆碱、碳酰胆碱(眼内给药)、碳酰胆碱(局部给药)、二乙氧磷酰硫胆碱、匹鲁卡品、盐酸匹鲁卡品和硝酸匹鲁卡品的至少一种。至少一种扩瞳剂可以是选自硫酸阿托品、盐酸环戊通、盐酸肾上腺素、环硼肾上腺素、氢溴酸后马托品、盐酸苯肾上腺素、氢溴酸东莨菪碱和托品酰胺的至少一种。至少一种眼用血管收缩药可以是选自盐酸萘甲唑啉、盐酸羟间唑啉和盐酸四氢唑啉的至少一种。至少一种杂类眼药可以是选自阿拉可乐定盐酸盐、盐酸倍他洛尔、酒石酸溴莫尼定、盐酸卡替洛尔、地匹福林盐酸盐、盐酸多佐胺、二福马酸依美斯汀、荧光素钠、酮替芬、拉坦前列素、盐酸左布诺洛尔、盐酸美替洛尔、氯化钠(高渗的)和马来酸噻吗心安的至少一种。至少一种耳药可以是选自硼酸、过氧化氢脲、氯霉素和三乙醇胺多肽油酸冷凝物的至少一种。至少一种鼻药可以是选自二丙酸氯地米松、布地缩松、硫酸麻黄碱、盐酸肾上腺素、氟尼缩松、丙酸氟替卡松、盐酸萘甲唑啉、盐酸羟间唑啉、盐酸苯肾上腺素、盐酸四氢唑啉、丙炎松和盐酸丁苄唑啉的至少一种(参见如Nursing 2001 Drug Handbook的第1041-97页)。

[0175] 至少一种局部用抗感染药可以是选自阿昔洛维、两性霉素B、壬二酸乳膏、杆菌肽、硝酸布康唑、氯林可霉素磷酸酯、克霉唑、益康唑、乙琥红霉素、硫酸双生霉素、酮康唑、醋酸甲磺灭胍、甲硝唑(局部用)、咪康唑硝酸盐、莫匹罗星、盐酸萘替芬、硫酸新霉素、呋喃西林、制霉素、磺胺嘧啶银、盐酸特比萘芬、特康唑、盐酸四环素、噻康唑和发癣退的至少一种。至少一种杀疥螨药或灭虱药可以是选自克罗米通、林丹、扑灭司林和除虫菊酯的至少一种。至少一种局部用皮质甾类可以是选自二丙酸倍他米松、戊酸倍他米松、丙酸氯倍米松、丙缩羟强龙、去羟米松、地塞米松、地塞米松磷酸钠、双醋二氟拉松、氟西奈德、氟轻松、氟羟可舒松、丙酸氟替卡松、halcioneide、氢化可的松、醋酸氢化可的松、氢化可的松丁酸酯、戊酸氢化可的松、莫米松糠酸酯和曲安缩松的至少一种。(参见如Nursing 2001 Drug Handbook的第1098-1136页)。

[0176] 至少一种维生素或矿物质可以是选自维生素 A、复合维生素 B、氰钴胺素、叶酸、羟钴胺素、甲酰四氢叶酸钙、烟酸、烟酰胺、盐酸吡哆辛、核黄素、维生素 B1、维生素 C、维生素 D、胆钙化醇、麦角钙化醇、维生素 D 类似物、度骨化醇、帕立骨化醇、维生素 E、维生素 K 类似物、维生素 K1、氟化钠、氯化钠（局部用）、痕量元素、铬、铜、碘、锰、硒和锌的至少一种。至少一种热量物质可以是选自氨基酸输注剂（结晶的）、处于葡萄糖中的氨基酸输注剂、带有电解质的氨基酸输注剂、处于葡萄糖中的带有电解质的氨基酸输注剂、用于肝衰竭的氨基酸输注剂、用于高代谢应激的氨基酸输注剂、用于肾衰竭的氨基酸输注剂、葡萄糖、脂肪乳浊液和中链甘油三酯的至少一种。参见如 Nursing 2001 DrugHandbook 的第 1137-63 页）。

[0177] 本发明的抗 IL-23p19 抗体组合物可进一步包含至少一种任意适合且有效量的组合物或药物组合物，所述组合物或药物组合物包含与需要这样的调节、处理或治疗的细胞、组织、器官、动物或患者接触或施用于其的至少一种抗 IL-23p19 抗体，任选地进一步包含选自至少一种 TNF 拮抗剂（如但不限于 TNF 化学或蛋白拮抗剂、TNF 单克隆或多克隆抗体或片段，可溶性 TNF 受体（如 p55、p70 或 p85）或片段，它们的融合多肽，或小分子 TNF 拮抗剂，如 TNF 结合蛋白 I 或 II（TBP-I 或 TBP-II）、奈瑞莫单抗、英夫利昔单抗、依那西普、CDP-571、CDP-870、阿非莫单抗、来那西普等）、抗风湿药（如氨甲蝶呤、金诺芬、硫代葡萄糖金、硫唑嘌呤、依那西普、硫代苹果酸金钠、硫酸羟氟喹、来氟米特、柳氮磺胺吡啶）、肌肉松弛药、麻醉药、非甾体抗炎药（NSAID）、镇痛药、麻醉剂、镇静剂、局部麻醉药、神经肌肉阻断剂、抗微生物剂（如氨基葡萄糖苷、抗真菌药、抗寄生虫药、抗病毒药、碳（杂）青霉烯、头孢菌素、氟喹诺酮、大环内酯、青霉素、磺胺、四环素、其他抗微生物剂）、抗牛皮癣剂、皮质甾类、促蛋白合成甾类、糖尿病有关的药物、矿物质、营养物、甲状腺剂、维生素、钙有关的激素、止泻剂、镇咳药、止吐药、抗溃疡药、轻泻药、抗凝血剂、促红细胞生成素（如重组人肾红细胞生成素）、非格司亭（如 G-CSF, Neupogen）、沙莫司亭（GM-CSF, Leukine）、免疫接种、免疫球蛋白、免疫抑制剂（如巴利昔单抗、环孢霉素、达（克）珠单抗）、生长激素、激素置换药、雌激素受体调节剂、扩瞳剂、睫状肌麻痹剂、烷化剂、抗代谢药、有丝分裂抑制剂、防辐射药、抗抑郁药、抗躁狂剂、抗精神病药、抗焦虑剂、催眠药、拟交感神经药、兴奋剂、多奈哌齐、他克林、哮喘药、 β 激动剂、吸入的甾类、白细胞三烯抑制剂、甲基黄嘌呤、色甘酸、肾上腺素或类似物、 α 链道酶（Pulmozyme）、细胞因子或细胞因子拮抗剂的至少一种。这样的细胞因子的非限制性的例子包括但不限于 IL-1 至 IL-23 的任何一种（如 IL-1、IL-2 等）。适合的剂量是本领域众所周知的。参见如 Wells 等，编，Pharmacotherapy Handbook, 第 2 版, Appleton and Lange, Stamford, CT (2000) ; PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, 高级版, Tarascon Publishing, Loma Linda, CA (2000), 各自在此完全并入作为参考。

[0178] 这样的抗癌或抗感染药还可包括与至少一种本发明的抗体结合、结合、共同配制或同时给药的毒素分子。毒素可任选地起作用以选择性杀死病理性细胞或组织。病理性细胞可以是癌细胞或其他细胞。这样的毒素可以是但不限于纯化的或重组的毒素或包含至少一个毒素的功能性细胞毒性结构域的毒素片段，如选自至少一种蓖麻毒素、白喉毒素、蛇毒或细菌毒素。术语毒素还包括任何天然存在的、突变的或重组的细菌或病毒所产生的内毒素和外毒素，所述细菌或病毒可引起人或其他哺乳动物病理状况，包括可导致死亡的毒素休克。这样的毒素可包括但不限于产肠毒素的大肠杆菌热肠毒素 (LT)、耐热肠毒素 (ST)、志贺细胞毒素、气单胞菌肠毒素、中毒性休克综合征毒素 -1 (TSST-1)、葡萄球菌

肠毒素 A(SEA)、葡萄球菌肠毒素 B(SEB) 或葡萄球菌肠毒素 C(SEC)、链球菌肠毒素等。这样的细菌包括但不限于产肠毒素的大肠杆菌(ETEC)、肠出血的大肠杆菌(如 0157:H7 血清型菌株)、葡萄球菌(如金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、酿脓葡萄球菌(*Staphylococcus pyogenes*))、志贺氏菌(如痢疾志贺氏菌(*Shigella dysenteriae*)、弗氏志贺氏菌(*Shigella flexneri*)、波伊德志贺氏菌(*Shigella boydii*) 和宋内志贺氏菌(*Shigellasonnei*))、沙门氏菌(如伤寒沙门氏菌(*Salmonella typhi*)、猪霍乱沙门氏菌(*Salmonella cholera-suis*)、肠炎沙门氏菌(*Salmonella enteritidis*))、梭状芽孢杆菌(如产气荚膜梭状芽孢杆菌(*Clostridium perfringens*)、难辨梭状芽孢杆菌(*Clostridium difficile*)、肉毒梭状芽孢杆菌(*Clostridium botulinum*))、弯曲杆菌(如空肠弯曲杆菌(*Campylobacter jejuni*)、胚胎弯曲杆菌(*Campylobacter fetus*))、螺杆菌(如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*))、气单胞菌(如温和气单胞菌(*Aeromonas sobria*)、嗜水气单胞菌(*Aeromonas hydrophila*)、豚鼠气单胞菌(*Aeromonas caviae*))、类志贺邻单胞菌(*Pleisomonas shigelloides*)、小肠结肠耶氏菌(*Yersina enterocolitica*)、弧菌(如霍乱弧菌(*Vibrios cholerae*)、副溶血性弧菌(*Vibriosparahemolyticus*))、克雷伯氏杆菌、绿脓假单胞菌(*Pseudomonasaeruginosa*) 和链球菌的菌株。参见如 Stein, 编, INTERNAL MEDICINE, 第 3 版, pp1-13, Little, Brown and Co., Boston, (1990); Evans 等, 编, Bacterial Infections of Humans :Epidemiology and Control, 第 2 版, pp239-254, Plenum Medical Book Co., New York(1991); Mandell 等, Principles and Practice of Infectious Diseases, 第 3 版, ChurchillLivingstone, New York(1990); Berkow 等, 编, The Merck Manual, 第 16 版, Merck and Co., Rahway, NJ., 1992; Wood 等, FEMS Microbiology Immunology, 76 :121-134(1991); Marrack 等, Science, 248 :705-711(1990), 各自内容在此完全并入作为参考。

[0179] 本发明的抗 IL-23p19 抗体化合物、组合物或其组合可以进一步包含任意适当辅助物质, 例如, 但不限于稀释液、粘合剂、稳定剂、缓冲剂、盐、亲脂溶剂、防腐剂、佐剂等中的至少一种。优选药学可接受的辅助物质。这些无菌溶液的非限制性的例子和制备方法是本领域公知的, 例如, 但不限于 Gennaro, Ed., Remington' s Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co. (Easton, PA) 1990。可以常规选择药学可接受的载体, 这些载体适于抗 IL-23p19 抗体、片段或变体组合物的给药方式、溶解度和 / 或稳定性, 如本领域公知或此处的描述。

[0180] 用于本发明组合物的药用赋形剂和添加剂包括但不限于可单独或组合存在的蛋白、肽、氨基酸、脂质和碳水化合物(如糖类, 包括单糖、二糖、三糖、四糖和寡糖; 衍生的糖类, 例如糖醇、醛糖酸、酯化的糖类等; 以及多糖或糖聚合物), 单独组成或按重量或体积计以 1-99.99% 包含于组合中。代表性的蛋白赋形剂包括血清白蛋白, 例如人血清白蛋白(HSA)、重组人血清白蛋白(rHA), 明胶, 酪蛋白等。代表性的还能起缓冲容量作用的氨基酸 / 抗体组分包括丙氨酸、甘氨酸、精氨酸、甜果碱、组氨酸、谷氨酸、天冬氨酸、半胱氨酸、赖氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、阿斯巴甜糖等。一种优选的氨基酸为甘氨酸。

[0181] 适用于本发明的碳水化合物赋形剂包括, 例如, 诸如果糖、麦芽糖、半乳糖、葡萄糖、D- 甘露糖、山梨糖等的单糖; 诸如乳糖、蔗糖、海藻糖、纤维二糖等的二糖; 诸如棉子糖、

松三糖、麦芽糖糊精、葡聚糖、淀粉等的多糖；以及诸如甘露糖醇、木糖醇、麦芽糖醇、乳糖醇、木糖醇山梨糖醇（山梨醇）、肌醇等的糖醇。优选的用于本发明的碳水化合物赋形剂为甘露糖醇、海藻糖和棉子糖。

[0182] 抗 IL-23p19 抗体组合物还可包括缓冲剂或 pH 调节剂；代表性地，缓冲剂为制备自有机酸或碱的盐。代表性的缓冲剂包括有机酸盐、例如枸橼酸盐、抗坏血酸盐、葡糖酸盐、碳酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、醋酸盐或酞酸盐；Tris、氨基丁三醇盐酸盐或磷酸盐缓冲剂。用于本发明组合物的优选的缓冲剂是有机酸盐，例如枸橼酸盐。

[0183] 此外，本发明的抗 IL-23p19 抗体组合物可以包含聚合物赋形剂 / 添加剂，例如聚乙烯吡咯烷酮、菲柯尔（聚糖）、葡萄糖结合剂（如环糊精，例如 2- 羟丙基 - β - 环糊精）、聚乙二醇、调味剂、抗微生物剂、增甜剂、抗氧化剂、抗静电剂、表面活性剂（如聚山梨醇酯，例如“吐温 20”和“吐温 80”）、脂质（如磷脂、脂肪酸）、类固醇（如胆固醇）和螯合剂（如 EDTA）。

[0184] 适用于抗 IL-23p19 抗体、部分或变体组合物的这些和其它已知药物赋形剂和 / 或添加剂是本领域公知的，例如，列于 “ Remington :TheScience & Practice of Pharmacy ” , 19th ed. , Williams & Williams, (1995) , 和 “ Physician ’ s Desk Reference ” , 52nd ed. , Medical Economics, Montvale, NJ(1998) , 在此引入其完整公开内容作为参考。优选的载体或赋形剂物质是碳水化合物（如糖类和糖醇）和缓冲剂（如柠檬酸盐）或聚合物试剂。作例证的载体分子是可用于关节内递送的粘多糖、透明质酸。

[0185] 制剂

[0186] 如前面所指出的，本发明提供了稳定的制剂，优选为含有盐或选择的盐的磷酸缓冲液，以及含有防腐剂的储存溶液和制剂，适于药用或兽医用途的多用途储存制剂，它包含置于药学可接受制剂中的至少一种抗 IL-23p19 抗体。储存制剂包含至少一种已知的防腐剂或任选选自至少一种苯酚、间甲酚、对甲酚、邻甲酚、氯甲酚、苯甲醇、亚硝酸苯汞、苯氧基乙醇、甲醛、氯丁醇、氯化镁（如六水合物）、对羟基苯甲酸烷基酯（甲基、乙基、丙基、丁基等）、苯扎氯铵、苯索氯铵、脱氢乙酸钠和乙基汞硫代水杨酸钠，聚合物，或其在一种水性稀释液中的混合物。可以使用本领域公知的任何适当浓度或混合物，例如约 0.0015% , 或其中的任意范围或任意值或部分。非限制性实例包括，无防腐剂，约 0.1-2% 间甲酚（如 0.2 、 0.3 、 0.4 、 0.5 、 0.9 、 1.0 % ），约 0.1-3% 苯甲醇（如 0.5 、 0.9 、 1.1 、 1.5 、 1.9 、 2.0 、 2.5 % ），约 0.001-0.5% 乙基汞硫代水杨酸钠（如 0.005 、 0.01 、 0.001-2.0% 苯酚（如 0.05 、 0.25 、 0.28 、 0.5 、 0.9 、 1.0 % ）， 0.0005-1.0% 对羟基苯甲酸烷基酯（如 0.00075 、 0.0009 、 0.001 、 0.002 、 0.005 、 0.0075 、 0.009 、 0.01 、 0.02 、 0.05 、 0.075 、 0.09 、 0.1 、 0.2 、 0.3 、 0.5 、 0.75 、 0.9 、 1.0 % ）等。

[0187] 如前面所指出的，本发明提供了一种制品，包括包装材料和至少一个管形瓶，其中包含至少一种抗 IL-23p19 抗体的溶液和规定的缓冲剂和 / 或防腐剂，任选溶于一种水性稀释液，其中所述包装材料包括一种标签，它指出所述溶液可以保留 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 9 、 12 、 18 、 20 、 24 、 30 、 36 、 40 、 48 、 54 、 60 、 66 、 72 小时或更长的时间。本发明进一步包括一种制品，包括包装材料和含有至少一种冷冻干燥的抗 IL-23p19 抗体的第一个管形瓶，和含有规定的缓冲剂或防腐剂的水性稀释液的第二个管形瓶，其中包装材料包括一种标签，它指导患者在水性稀释液中重构至少一种抗 IL-23p19 抗体，以便形成可以保留 24 小时或更长时间的溶液。

[0188] 根据本发明而使用的至少一种抗 IL-23p19 抗体可以通过重组方法产生,包括从哺乳动物细胞或转基因制剂重组产生,或者从其它生物来源纯化,如此处所描述或本领域公知。

[0189] 在本发明的产品中的至少一种抗 IL-23p19 抗体的范围包括在湿 / 干体系中重构时,产生约 1.0 μg/ml 至约 1000mg/ml 的量,但更低和更高的浓度也是可行的,并且依赖于准备使用的递送载体,例如,溶液制剂将不同于经皮贴剂、肺、经粘膜或渗透或微泵方法。

[0190] 优选地,水性稀释液任选进一步包含药学可接受的防腐剂,优选的防腐剂包括选自苯酚、间甲酚、对甲酚、邻甲酚、氯甲酚、苯甲醇、对羟基苯甲酸烷基酯(甲酯、乙酯、丙酯、丁酯等)、苯扎氯铵、苯索氯铵、脱氢乙酸钠和乙基汞硫代水杨酸钠,或其混合物的那些。用于制剂中的防腐剂的浓度为足以产生抗微生物作用的浓度。这些浓度取决于选择的防腐剂,并且本领域技术人员很容易确定。

[0191] 其他的赋形剂,如等渗剂、缓冲剂、抗氧化剂和防腐增强剂,可任选且优选地添加到稀释剂中。诸如甘油的等渗剂通常在已知浓度下使用。优选添加生理学耐受的缓冲剂以提供改善的 pH 控制。制剂可覆盖广泛的 pH,例如从约 pH4- 约 pH10,优选的范围为约 pH5- 约 pH9,最优选的范围为约 6.0- 约 8.0。优选地,本发明的制剂具有约 6.8- 约 7.8 的 pH。优选的缓冲剂包括磷酸盐缓冲剂,最优选磷酸钠,特别是磷酸盐缓冲盐水 (PBS)。

[0192] 其他添加剂,例如药学上可接受的增溶剂象吐温 20(聚氧乙烯 (20) 脱水山梨醇单月桂酸酯)、吐温 40(聚氧乙烯 (20) 脱水山梨醇单棕酸酯)、吐温 80(聚氧乙烯 (20) 去水山梨糖醇单油酸酯)、Pluronic F68(聚氧乙烯聚氧丙烯嵌段共聚物) 和 PEG(聚乙二醇) 或非离子型表面活性剂,例如聚山梨醇酯 20 或 80 或泊洛沙姆 184 或 188、Pluronic ® 聚合物、其他的嵌段共聚物,以及螯合剂,例如 EDTA 和 EGTA,可任选地添加到制剂或组合物中以减少聚集。如果泵或塑料容器用于施用制剂,则这些添加剂特别有用。药学上可接受的表面活性剂的存在缓解了蛋白聚集的倾向。

[0193] 可以通过以下方法制备本发明的制剂,包括将至少一种抗 IL-23p19 抗体和选自苯酚、间甲酚、对甲酚、邻甲酚、氯甲酚、苯甲醇、对羟基苯甲酸烷基酯(甲酯、乙酯、丙酯、丁酯等)、苯扎氯铵、苯索氯铵、脱氢乙酸钠和乙基汞硫代水杨酸钠,或其混合物的防腐剂在一种水性稀释液中混合。采用常规的溶解和混合步骤在一种水性稀释液中混合所述至少一种抗 IL-23p19 抗体和防腐剂。为了制备适当的制剂,例如,可以将测得量的溶于缓冲液中的至少一种抗 IL-23p19 抗体在其量足以提供需要浓度的蛋白和防腐剂的缓冲液中混合。本领域技术人员可以了解该方法的变化。例如,加入各成分的顺序、是否使用其它添加剂、制备该制剂的温度和 pH 都是可以对使用的浓度和给药方式进行优化的因素。

[0194] 可以将本发明的制剂以澄清的溶液或作为双管形瓶的形式提供给患者,双管形瓶包含一个装有至少一种冷冻干燥的抗 IL-23p19 抗体的管形瓶,将其用含有水、防腐剂和 / 或赋形剂,优选磷酸缓冲剂和 / 或盐水和溶于水性稀释液中的选择的盐的第二个管形瓶重构。单一溶液的管形瓶或要求重构的双管形瓶可以重复使用多次,并且可以满足患者治疗的单个或多个周期,因此比当前存在的方法提供更方便的治疗方案。

[0195] 本发明的制品可用于在 24 小时左右或更长的时间内给药。因此,本发明的制备为患者提供了显著的优势。本发明的制剂任选可以储存在约 2-40°C 的温度下储存,并且在长时间保持蛋白的生物活性,因此,包装标签指出,该溶液可以在超过 6、12、18、24、36、48、72

或 96 小时的时间内保留和 / 或使用。如果使用了储存稀释液, 该标签指出, 该溶液可以在 1-12 个月, 半年, 一年半和 / 或两年的时间内用完。

[0196] 本发明中的至少一种抗 IL-23p19 抗体溶液可以通过包括在水性稀释液中混合至少一种抗体的方法而制备。采用常规的溶解和混合步骤进行混合。为了制备适当的稀释液, 例如, 可以将测得量的溶于水或缓冲液中的至少一种抗体以足以提供所需浓度的蛋白和任选的防腐剂或缓冲液的量混合。本领域技术人员可以了解该方法的变化。例如, 加入各成分的顺序、是否使用其它添加剂、制备该制剂的温度和 pH 都是可以对使用的浓度和给药方式进行优化的因素。

[0197] 本发明的产品可以以澄清的溶液或作为双管形瓶的形式提供给患者, 双管形瓶包含一个装有至少一种冷冻干燥的抗 IL-23p19 抗体的管形瓶, 将其用含有水性稀释液的第二个管形瓶重构。单一溶液的管形瓶或要求重构的双管形瓶可以重复使用多次, 并且可以满足患者治疗的单个或多个周期, 因此比当前存在的方法提供更方便的治疗方案。

[0198] 本发明的产品可以以澄清的溶液或作为双管形瓶的形式提供给药店、诊所、或其它机构和设施, 从而间接提供给患者, 其中双管形瓶包含一个装有至少一种冷冻干燥的抗 IL-23p19 抗体的管形瓶, 将其用含有水性稀释液的第二个管形瓶重构。此情况下的澄清溶液最多可达 1 升或甚至更多, 提供于大的储存容器, 从中可以一次或多次取出至少一种抗体溶液的更小部分, 将其转移至更小的管形瓶中, 由药店或诊所提供给它们的客户和 / 或患者。

[0199] 公认的包含单个管形瓶系统的装置包括用于递送溶液笔形注射器装置, 例如

[0200] BD Pens, BD Autojector[®], Humaject[®], NovoPen[®], B-D[®] Pen, AutoPen[®], and OptiPen[®], GenotropinPen[®], Genotronorm Pen[®], Humatro Pen[®], Reco-Pen[®], Roferon Pen[®], Biojector[®], Iject[®], J-tip Needle-Free Injector[®], Inraject[®], Medi-Ject[®], 如由以下公司生产或开发 :

[0201] Becton Dickensen (Franklin Lakes, NJ, www.bectondickenson.com), Disetronic (Burgdorf, Switzerland, www.disetronic.com; Bioject, Portland, Oregon (www.bioject.com) ; National Medical Products, Weston Medical (Peterborough, UK, www.weston-medical.com), Medi-Ject Corp (Minneapolis, MN, www.mediject.com), 和类似的合适的设备。公认的包括双管形瓶的设备包括用于在药筒中递送重构的冷冻干燥药物的笔式注射器系统, 例如 HumatroPen[®]。适合的其他设备的实例包括预先填充的注射器, 自动注射器, 无针头注射器和无针头 IV 灌输设备。

[0202] 当前要求保护的产品包括包装材料。除了管理部门要求的信息, 包装材料提供了可以使用该产品的条件。本发明的包装材料为患者提供了用两个管形瓶中的湿 / 干产品在水性稀释液中重构至少一种抗 IL-23p19 抗体, 以形成溶液, 并且在 2-24 小时或更长的时间内使用该溶液的说明。对于单一管形瓶中的溶液产品, 该标签说明该溶液可以在 2-24 小时或更长的时间内使用。当前要求保护的产品可以用于人类药用产品用途。

[0203] 本发明的制剂可以通过以下方法制备, 包括混合至少一种抗 IL-23p19 抗体和选定的缓冲液, 优选含有盐水或选定的盐的磷酸缓冲液。用常规溶解和混合步骤在水性缓冲

液中混合至少一种抗 IL-23p19 抗体和缓冲剂。为了制备适当的制剂，例如，可以将测得量的溶于水或缓冲液中的至少一种抗体以足以提供所需浓度的蛋白和缓冲剂的量与所需缓冲剂在水中混合。本领域技术人员可以了解该方法的变化。例如，加入各成分的顺序、是否使用其它添加剂、制备该制剂的温度和 pH 都是可以对使用的浓度和给药方式进行优化的因素。

[0204] 要求保护的稳定或储存的制剂可以以澄清的溶液或作为双管形瓶的形式提供给患者，双管形瓶包含一个装有至少一种冷冻干燥的抗 IL-23p19 抗体的管形瓶，将其用含有溶于水性稀释液的防腐剂或缓冲液和赋形剂的第二个管形瓶重构。单一溶液的管形瓶或要求重构的双管形瓶可以重复使用多次，并且可以满足病人治疗的单个或多个周期，因此比当前存在的方法提供更方便的治疗方案。

[0205] 除包含抗体的冻干粉末澄清溶液之外，可产生其他稳定的抗 IL-23p19 抗体的制剂或方法。非澄清溶液之一的是包含颗粒混悬液的制剂，所述颗粒为具有可变尺寸结构的含有抗 IL-23p19 抗体的组合物，已知的多种颗粒为微球、微粒 (microparticle)、毫微粒、毫微球或脂质体。按照 U.S. 4,589,330 中的教导，可通过将含有活性剂的水相和聚合物及非水相接触，之后蒸发非水相以使来自水相的颗粒聚结，从而生成这样的含有活性剂的相对均质的、基本上球形的颗粒制剂。按照 U.S. 4,818,542 中的教导，可使用含有活性剂的第一相和分散于连续溶剂中的聚合物，并通过冷冻干燥或稀释 - 萃取 - 沉淀从混悬液中除去所述溶剂，从而制备多孔微粒。优选的用于这样的制剂的聚合物为选自明胶、琼脂、淀粉、阿拉伯半乳聚糖、白蛋白、胶原、聚乙醇酸、聚乳酸、乙交酯-L(-)丙交酯、聚(ε-己内酯)、聚(ε-己内酯-CO-乳酸)、聚(ε-己内酯-CO-乙醇酸)、聚(β-羟基丁酸)、聚环氧乙烯、聚乙烯、聚(烷基-2-氰基丙烯酸酯)、聚(甲基丙烯酸羟乙酯)、聚酰胺、聚(氨基酸)、聚(2-羟乙基DL-天冬酰胺)、聚(脲酯)、聚(L-苯丙氨酸/乙二醇/1,6-二异氰酸己烷)和聚(甲基丙烯酸甲酯)的天然或合成的共聚物或聚合物。特别优选的聚合物为聚酯，例如聚乙醇酸、聚乳酸、乙交酯-L(-)丙交酯、聚(ε-己内酯)、聚(ε-己内酯-CO-乳酸)和聚(ε-己内酯-CO-乙醇酸)。用于溶解聚合物和 / 或活性成分的溶剂包括：水、六氟异丙醇、二氯甲烷、四氢呋喃、己烷、苯或六氟丙酮倍半水合物。用第二相分散含有活性成分的相的方法可包括施压所述第一相通过喷孔以形成微滴。

[0206] 可使用不同于冻干的方法产生干粉制剂，例如通过喷雾干燥或蒸发溶剂萃取或沉淀结晶组合物，之后的一步或多步是除去含水或非水溶剂。在 U.S. 6,019,968 中教导了喷雾干燥的抗体制剂的制备。在提供可呼吸的干粉条件下，可通过喷雾干燥处于溶剂中的抗体和任选地赋形剂的溶液或淤浆产生基于抗体的干粉组合物。溶剂可包括极性化合物，例如能容易地干燥的水和乙醇。可通过进行无氧喷雾干燥操作增强抗体稳定性，例如在氮气层下或通过利用氮气作为干燥气体。另一种相对干燥的制剂是按照 WO 9916419 中的教导将大量多孔微结构分散于通常包含氢氟代烷抛射剂的悬浮介质中的分散物。利用计量吸入器可将该稳定的分散物施用于患者的肺。Buchi Ltd. 或 Niro Corp 制造了喷雾干燥药物商业制备中所使用的装备。

[0207] 可以根据本发明通过各种递送方法给予患者此处描述的至少一种抗 IL-23p19 抗体的稳定或储存制剂或溶液；所述方法包括皮下或肌内注射；经皮、肺部、经粘膜、植入、渗透泵、药筒、微泵，或其它本领域公知的本领域技术人员了解的方法。

[0208] 治疗用途

[0209] 本发明也提供了使用本发明的至少一种 IL-23p19 抗体调节或治疗细胞、组织、器官、动物或患者中的至少一种本领域公知或此处描述的 IL-23p19 相关疾病的方法。例如，施用治疗有效量的 IL-23p19 抗体给细胞，组织，器官，动物或患者，或使细胞，组织，器官，动物或患者与治疗有效量的 IL-23p19 抗体接触。本发明也提供了一种调节或治疗细胞、组织、器官、动物或患者中的至少一种 IL-23p19 相关疾病的方法，所述疾病包括，但不限于，肥胖、免疫相关疾病、心血管疾病、感染性疾病、恶性疾病或神经疾病中的至少一种。

[0210] 本发明也提供了一种调节或治疗细胞、组织、器官、动物或患者中的至少一种 IL-23 相关的免疫相关疾病的方法，所述疾病包括，但不限于，以下疾病中的至少一种：类风湿性关节炎、幼年类风湿性关节炎、全身发的幼年类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎、强制性脊柱炎、胃溃疡、血清阴性关节病、骨关节炎、炎性肠病、溃疡性结肠炎、系统性红斑狼疮、抗磷脂综合征、虹膜睫状体炎 / 葡萄膜炎 / 视神经炎、特发性肺纤维化、系统性血管炎 / 韦格内氏肉芽肿症、肉样瘤病、睾丸炎 / 输精管切除逆转程序、过敏性 / 特应性疾病、哮喘、过敏性鼻炎、湿疹、过敏性接触性皮炎、过敏性结膜炎、过敏性肺炎、移植、器官移植排斥、移植植物抗宿主疾病、全身炎症反应综合征、脓毒症综合征、革兰氏阳性菌脓毒症、革兰氏阴性菌脓毒症、培养阴性菌脓毒症、真菌脓毒症、中性粒细胞减少性发热、尿脓毒症、脑膜炎球菌血症、创伤 / 出血、烧伤、离子辐射暴露、急性胰腺炎、成人呼吸窘迫综合征、类风湿性关节炎、酒精诱导的肝炎、慢性炎性病变、肉样瘤病、克隆氏病、镰状细胞贫血、糖尿病、肾病、特应性疾病、过敏反应、过敏性鼻炎、枯草热、终年性肺炎、结膜炎、子宫内膜异位、哮喘、风疹、全身过敏、皮炎、恶性贫血、溶血性疾病、血小板减少症、任何器官或组织的移植排斥、肾移植排斥、心脏移植排斥、肝移植排斥、胰腺移植排斥、肺移植排斥、骨髓移植 (BMT) 排斥、皮肤同种异体移植排斥、软骨移植排斥、骨移植排斥、小肠移植排斥、胎儿胸腺移植排斥、甲状旁腺移植排斥、任何器官或组织的异种移植排斥、同种异体排斥、抗受体过敏反应、格雷夫斯病、雷诺氏病、B 型胰岛素抵抗糖尿病、哮喘、重症肌无力、抗体介导的细胞毒性、III 型过敏反应、系统性红斑狼疮、POEMS 综合征（多发性神经病、器官巨大、内分泌病、单克隆 γ 球蛋白病和皮肤改变综合征）、多发性神经病、器官巨大、内分泌病、单克隆 γ 球蛋白病和皮肤改变综合征、抗磷脂综合征、天疱疮、硬皮病、混合性结缔组织病、特发性阿狄森氏病、糖尿病、慢性活动性肝炎、原发性胆汁性肝硬化、白癜风、血管炎、MI 心脏切开后综合征、IV 型过敏、接触性皮炎、过敏性肺炎、同种异体排斥、细胞内生物引起的肉芽肿、药物过敏、代谢性 / 特发性威尔逊氏病、血色素沉着病、α-1- 抗胰岛素缺陷、糖尿病肾病、桥本氏甲状腺炎、骨质疏松症、下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴评估、原发性胆汁性肝硬化、甲状腺炎、脑脊髓炎、恶液质、囊性纤维化、新生儿慢性肺疾病、慢性阻塞性肺疾病 (COPD)、家族性血巨噬细胞淋巴细胞组织细胞增多症、皮肤病学状况、牛皮癣、斑秃、肾病综合征、肾炎、肾小球肾炎、急性肾衰竭、血液透析、尿毒症、中毒、惊厥前状态、okt3 治疗、抗 cd3 治疗、细胞因子治疗、化疗、放疗（如包括，但不限于 toasthenia、贫血、恶液质等）、慢性水杨酸盐中毒等。见，例如 the Merck Manual, 12th-17th Editions, Merck & Company, Rahway, NJ (1972, 1977, 1982, 1987, 1992, 1999), Pharmacotherapy Handbook, Wells 等人, eds., Second Edition, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (1998, 2000)，在此引入作为参考。

[0211] 本发明还提供了一种用于调节或治疗细胞、组织、器官、动物或患者中至少一种

心血管疾病的方法,所述心血管疾病包括但不限于至少一种的心脏 stun 综合征 (cardiac stun syndrome)、心肌梗塞、充血性心力衰竭、中风、缺血性发作、出血、急性冠状动脉综合征、动脉硬化、动脉粥样硬化、再狭窄、糖尿病粥样硬化病 (diabetic atherosclerotic disease)、高血压、动脉性高血压、肾血管性高血压、晕厥、休克,心血管系统梅毒、心力衰竭、肺(原)性心脏病、原发性肺动脉高压、心律失常、心房异位性搏动、心房扑动、心房颤动(持续性或突发性)、灌注后综合征、心肺分流术炎症反应、紊乱性或多源性房性心动过速、规律性窄 QRS 心动过速、特殊心律失常、心室颤动、希氏束心律失常 (His bundle arrhythmias)、房室性传导阻滞、束支传导阻滞、心肌局部缺血性病症、冠状动脉疾病、心绞痛、心肌梗塞、心肌病、扩张性充血性心肌病、限制性心肌病、心脏瓣膜疾病、心内膜炎、心包疾病、心脏肿瘤、主动脉和周围性动脉瘤、主动脉壁夹层形成、主动脉炎症、腹主动脉及其分支闭塞、外周血管病症、闭塞性动脉病症、周围动脉粥样硬化疾病 (peripheral atherosclerotic disease)、血栓闭塞性脉管炎、机能性周围动脉病症、雷诺氏现象和疾病、手足发绀、红斑性肢痛、静脉疾病、血栓静脉炎、曲张静脉、动静脉瘘、淋巴水肿、脂肪水肿、不稳定心绞痛、再灌注损伤、泵后综合征 (post pump syndrome)、缺血 - 再灌注损伤等。这种方法可任选包括对需要这种调节,处理或治疗的细胞,组织,器官,动物或患者,施用有效量的含有至少一种抗 IL-23p19 抗体的组合物或药物组合物。

[0212] 本发明还提供了一种调节或治疗细胞,组织,器官,动物或患者中的至少一种 IL-23 相关的传染病的方法,该传染病包括,但不限于以下疾病中至少一种:急性或慢性细菌感染、急性或慢性寄生或传染过程、包括细菌、病毒和真菌感染、HTV 感染 / HIV 神经病变、脑膜炎、肝炎(如甲型、乙型或丙型等)、脓毒性关节炎、腹膜炎、肺炎、会厌炎、大肠杆菌 O157:h7、溶血性尿毒症综合征 / 溶栓性血小板减少性紫癜、疟疾、登革出血热、利什曼病、麻风病、中毒性休克综合征、链球菌肌炎、气性坏疽、结核分支杆菌、鸟分枝杆菌胞内寄生菌、卡氏肺囊虫性肺炎、盆腔炎症性疾病、睾丸炎 / 附睾炎、军团杆菌、莱姆病、甲型流感、EB 病毒、病毒相关的噬血细胞综合征、病毒性脑炎 / 无菌脑膜炎等。

[0213] 本发明还提供了一种用于调节或治疗细胞,组织,器官,动物或患者中的至少一种 IL-23 相关的恶性疾病的方法,该恶性疾病包括,但不限于以下疾病中的至少一种:白血病、急性白血病、急性淋巴母细胞性白血病 (ALL)、急性淋巴细胞性白血病、B- 细胞、T- 细胞或 FAB ALL、急性骨髓性白血病 (AML)、急性髓性白血病、慢性粒细胞性白血病 (CML)、慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、毛细胞白血病、骨髓增生异常综合征 (MDS)、淋巴瘤、何杰金氏病、恶性淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、多发性骨髓瘤、卡波济氏肉瘤、结肠直肠癌、胰腺癌、鼻咽癌、恶性组织细胞增多症、瘤外综合征 / 恶性高钙血(特发性)综合征、实体瘤、膀胱癌、乳腺癌、结直肠癌、子宫内膜癌、头癌、颈癌、遗传性非息肉癌、何杰金(氏)淋巴瘤、肝癌、肺癌、非小细胞肺癌、卵巢癌、胰癌、前列腺癌、肾细胞癌、睾丸癌、腺癌、肉瘤、恶性黑色素瘤、血管瘤、肿瘤转移性疾病,癌有关的骨吸收、癌有关的骨痛等。

[0214] 本发明还提供了一种用于调节或治疗细胞,组织,器官,动物或患者中的至少一种 IL-23 相关的神经疾病的方法,该神经疾病包括,但不限于以下疾病中的至少一种:神经变性疾病、多发性硬化症、偏头痛、AIDS 痴呆综合征、脱髓鞘性病,例如多发性硬化和急性横贯性脊髓炎;锥体束外和小脑病症,例如皮质脊髓系统损害;基底神经节病症;运动机能亢进的运动障碍,例如亨廷顿氏舞蹈病和老年性舞蹈病;药物诱发的运动障碍,例如

为阻断 CNS 多巴胺受体的药物所诱发的那些病症；运动机能减退的运动障碍，例如帕金森病；进行性前核麻痹 (Progressivesupranucleo Palsy)；小脑结构损害；脊髓小脑变性，例如脊髓性共济失调，弗里德赖希 (氏) 共济失调，小脑皮质变性，多系统变性病 (Mencel, Dejerine-Thomas, Shi-Drager 和 Machado-Joseph)；全身性病症 (雷弗素姆 (氏) 病，abetalipoproteinemia，共济失调，毛细血管扩张和线粒体多系统病症)；脱髓鞘核病症 (demyelinating core disorders)，例如多发性硬化，急性横贯性脊髓炎；以及运动单元病症例如神经性肌萎缩 (前角细胞变性，例如肌萎缩性 (脊髓) 侧索硬化、婴儿型脊髓性肌萎缩和青少年脊髓性肌萎缩)；阿尔茨海默氏病；中年人中的唐氏综合征；弥漫性 Lewy 体疾病；Lewy 体型老年性痴呆；韦尼克 - 科尔萨科夫综合征；慢性醇中毒；克罗伊茨费尔特 - 雅各布病；亚急性硬化性全脑炎、Hallervorden-Spatz 痘；拳击员痴呆；神经外伤（如脊髓损伤、脑损伤、脑震荡、重复性脑震荡）；疼痛；炎性痛；孤独症；抑郁症；中风；认知障碍；癫痫等。这样的方法可任选地包括施用有效量的包含至少一种 TNF 抗体或特定部分或变体的组合物或药物组合物于需要这样的调节、处理或治疗的细胞、组织、器官、动物或患者。参见如 the Merck Manual, 第 16 版, Merck & Company, Rahway, NJ (1992)。

[0215] 本发明还提供了一种调节或治疗细胞，组织，器官，动物或患者中的至少一种 IL-23 相关的伤口，外伤或组织损伤或相关的慢性疾病的方法，该疾病包括，但不限于以下疾病中的至少一种：与包括牙周外科手术、拔牙、牙髓治疗、牙齿植入物的插入、牙齿修复术的应用和使用的口腔外科手术有关的身体损伤或外伤；或其中创伤为选自无菌创伤、挫伤、割伤、裂伤、非穿透伤、开放性创伤、贯通创伤、穿破创伤、刺伤、染毒创伤、梗塞形成和皮下创伤；或其中创伤为选自缺血性溃疡、缺血性溃疡、瘘管、严重咬伤、热灼伤和供体部位创伤；或其中创伤为口疮创伤、外伤性创伤或疱疹有关的创伤。

[0216] 创伤和 / 或溃疡通常见于皮肤突出部分或粘膜表面上或为器官梗塞形成（“中风”）之结果。创伤可以是软组织缺损或损害或潜在病症的结果。在本发明上下文中，术语“皮肤”涉及包括人的动物的身体的最外层表面，并包含未受损的或几乎未受损的皮肤以及受损的皮肤表面。术语“粘膜”涉及未受损的或受损的诸如人的动物的粘膜，可以是口腔粘膜、颊粘膜、耳粘膜、鼻粘膜、肺粘膜、眼粘膜、胃肠粘膜、阴道粘膜或直肠粘膜。

[0217] 在本发明上下文中，术语“创伤”指具有组织结构正常完整性破坏的身体损伤。该术语还意在包含术语“疮”、“损害”、“坏死”和“溃疡”。一般地，术语“疮”是几乎所有皮肤或粘膜损害的通用术语，以及术语“溃疡”是产生自坏死组织脱落的器官或组织表面的局部缺损或陷凹。损害通常与任何组织缺损有关。坏死与感染、损伤、炎症或梗塞形成所产生的死亡组织有关。

[0218] 用于本发明上下文中的术语“创伤”指任何创伤（参见以下对创伤的分类）并在治愈过程中处于任何特定阶段，包括在任何愈合开始之前的阶段或甚至在产生特定的创伤象外科切口（预防性治疗）之前的阶段。根据本发明可被预防和 / 或治疗的创伤的例子为，如无菌创伤、挫伤、割伤、裂伤、非穿透伤（即其中皮肤未受破坏，但其下结构受损害的创伤）、开放性创伤、贯通创伤、穿破创伤、刺伤、染毒创伤、皮下创伤等。疮的例子为褥疮 (bed sores)、口疮、铬毒性溃疡、感冒疮、褥疮 (pressure sores) 等。溃疡的例子为，如消化性溃疡、十二指肠溃疡、胃溃疡、痛风溃疡、糖尿病性溃疡、高血压缺血性溃疡、淤积性溃疡、小腿溃疡（静脉曲张性溃疡）、舌下溃疡、粘膜下溃疡、症状性溃疡、营养不良性溃疡、热带溃疡

和如淋病（包括尿道炎、子宫颈内膜炎和直肠炎）所引起的软下疳。根据本发明可成功治疗的与创伤或疮有关的病症为烧伤、炭疽、破伤风、气性坏疽、猩红热、丹毒、寻常须疮、毛囊炎、触染性脓疱病或大疱性脓疱病等。在术语“创伤”和“溃疡”以及“创伤”和“疮”的使用之间，通常有一定程度的重叠，此外，这些术语通常可任意使用。因此，如上所述，在本发明上下文中，术语“创伤”包括术语“溃疡”、“损害”、“疮”和“梗塞形成”，除非另有陈述，否则这些术语可无差别地使用。

[0219] 根据本发明被治疗的创伤的种类还包括 (i) 一般创伤，例如外科、外伤性、感染性、局部缺血性、热、化学和大疱创伤；(ii) 口腔特有的创伤，例如拔牙后创伤，牙髓创伤尤其是与脓胞和脓肿、细菌、病毒或自身免疫源溃疡和损伤、机械、化学、热、感染和苔藓样伤口治疗有关的创伤；疮疹溃疡，口疮性口炎，急性坏死性溃疡性龈炎和口腔灼伤综合征是具体的例子；和 (iii) 皮肤伤口，例如赘生物、烧伤（如化学烧伤、热烧伤）、损伤（细菌、病毒、自身免疫）、咬伤和外科切口。另一种创伤分类方式为 (i) 由于外科切口、较小的擦破和较小的咬伤所致的小的组织损失，或 (ii) 明显的组织损失。后一组包括缺血性溃疡、褥疮、瘘管、裂伤、严重咬伤、热灼伤和供体部位创伤（在软组织和硬组织中）以及梗塞形成。

[0220] 其他与本发明有关的重要创伤为诸如缺血性溃疡、褥疮、瘘管、严重咬伤、热灼伤和供体部位创伤的创伤。缺血性溃疡和褥疮是通常只愈合得非常缓慢的创伤且特别在这样的情况下，改善的和快速的愈合过程对于患者当然是非常重要的。此外，当愈合得以改善并且更加快速时，与患有这样的创伤的患者治疗有关花费就会显著减少。

[0221] 供体部位创伤为例如在与从身体一部分移除硬组织到身体另一部分有关的所出现的创伤，如与移植有关的创伤。这样的操作所产生的创伤非常疼痛，因此改善的愈合是最有价值的。术语“皮肤”以非常广泛的含义使用，包括皮肤的表皮层和一在其中皮肤表面或多或少受损的那些情况下还包括皮肤的真皮层。除角质层之外，皮肤的表皮层是外（上皮）层，更深的皮肤结缔组织层称为真皮。

[0222] 本发明还提供了一种用于调节或治疗细胞，组织，器官，动物或患者中的牛皮癣，牛皮癣性关节炎，克罗恩氏病，多发性硬化和视神经炎，其它的疾病如上列的 IL-23 相关的疾病的方法，这些疾病包括，但不限于，至少一种免疫相关疾病，心血管疾病，传染性疾病，恶性的和 / 或神经疾病。这种方法可任选包括对需要这种调节，处理或治疗的细胞，组织，器官，动物或患者，施用有效量的含有至少一种抗 IL-23p19 抗体的至少一种组合物或药物组合物。

[0223] 本发明的任何方法可包括对需要这种调节，处理或治疗的细胞，组织，器官，动物或患者，施用有效量的含有至少一种抗 IL-23p19 抗体的组合物或药物组合物。这种方法可以任选还包括共同施用或联合治疗用于治疗这种疾病或紊乱，其中所述至少一种抗 IL-23p19 抗体，其特定部分或变体的施用，还包括在之前，同时和 / 或之后施用至少一种选自以下的药物：至少一种 TNF 拮抗剂（例如，但不限于 TNF 化学或蛋白拮抗剂，TNF 单克隆或多克隆抗体或片段、可溶性 TNF 受体（例如，p55, p70 或 p85）或其片段、其融合多肽、或小分子 TNF 拮抗剂，例如 TNF 结合蛋白 I 或 II (TBP-I 或 TBP-II)、nerelimonmab, infliximab, etanercept (EnbrelTM), adalimumab (HumiraTM), CDP-571, CDP-870, afelimomab, lenercept, 等等），抗风湿药物（如氨甲喋呤、金诺芬、金硫葡萄糖、硫唑嘌呤、etanercept、硫代苹果酸金钠、硫酸羟基氯喹、来氟米特、柳氮磺胺吡啶）、肌肉松弛剂、麻醉药、非甾体类抗炎

药 (NSAID)、镇痛药、麻醉剂、镇静剂、局部麻醉剂、神经肌肉阻滞剂、抗微生物剂 (如氨基糖苷、抗真菌剂、抗寄生虫剂、抗病毒剂、carbapenem、头孢菌素、氟代 2- 羟基喹啉、大环内酯、青霉素、磺胺、四环素、其它抗微生物剂)、抗牛皮癣药物、皮质类固醇、促蛋白合成类固醇、糖尿病相关试剂、矿物质、营养剂、甲状腺制剂、维生素、钙相关激素、抗腹泻药、止咳药、抗呕吐药、抗溃疡药、通便药、抗凝剂、促红细胞生成素 (如 epoetin α)、非尔司啶 (如 G-CSF, Neupogen)、沙拉斯 (GM-CSF, 白细胞素)、免疫剂、免疫球蛋白、免疫抑制剂 (如 basiliximab、环孢霉素、daclizumab)、生长激素、激素替代药物、雌激素受体调节剂、散瞳剂、睫状肌麻痹剂、烷化剂、抗代谢药、有丝分裂抑制剂、放射性药物、抗抑郁剂、抗精神病药物、抗躁狂药、抗精神病药物、抗焦虑药、催眠药、拟交感神经药物、刺激剂、donepezil、他克林、抗哮喘药、 β 激动剂、吸入性类固醇、白三烯抑制剂、甲基黄嘌呤、9- 氨基四氢吖啶、肾上腺素或类似物、 α 链道酶 (Pulmozyme)、细胞因子或细胞因子拮抗剂。适当的剂量是本领域公知的。见,例如, Wells 等人, eds., Pharmacotherapy Handbook, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, CT (2000); PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, CA (2000); Nursing 2001 Handbook of Drugs, 21st edition, Springhouse Corp., Springhouse, PA, 2001; Health Professional's Drug Guide 2001, ed., Shannon, Wilson, Stang, Prentice-Hall, Inc, Upper Saddle River, NJ. 在此全文引入作为参考。

[0224] 适用于本发明的组合物、联合治疗、共同给药、设备和 / 或方法的 TNF 拮抗剂 (进一步包括本发明的至少一种抗体、其特定片段和变体) 包括, 但不限于, 抗 TNF 抗体 (例如, 至少一种如上限定的 TNF 拮抗剂)、其抗原结合片段、以及与 TNF 特异性结合的受体分子; 防止和 / 或抑制 TNF 合成、TNF 释放或 TNF 作用于靶细胞的化合物, 如酰胺哌啶酮、替尼达普、磷酸二酯酶抑制剂 (如己酮可可碱、环戊苯吡酮)、A2b 腺苷受体激动剂和 A2b 腺苷受体增强剂; 防止和 / 或抑制 TNF 受体信号传递的化合物, 如有丝分裂原激活的蛋白 (MAP) 激酶抑制剂; 阻断和 / 或抑制膜 TNF 裂解的化合物, 如金属蛋白酶抑制剂; 阻断和 / 或抑制 TNF 活性的化合物, 如血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制剂 (如卡托普利); 和阻断和 / 或抑制 TNF 活性产生和 / 或合成的化合物, 如 MAP 激酶抑制剂。

[0225] 这里用到的“肿瘤坏死因子抗体”、“TNF 抗体”、“TNF α 抗体”或片段等在体外、原位和 / 或优选体内减少、阻断、抑制、消除或干扰 TNF α 活性。例如, 本发明的适当 TNF 人抗体可以结合 TNF α 并且包括特异性与 TNF α 结合的抗 TNF 抗体、其抗原结合片段、及其特定突变体或结构域。适当的 TNF 抗体或片段也可以减少、阻断、抑制、消除、干扰、防止和 / 或抑制 TNF RNA、DNA 或蛋白合成、TNF 释放、TNF 受体信号传递、膜 TNF 裂解、TNF 活性、TNF 产生和 / 或合成。

[0226] TNF 抗体或拮抗剂的实例是嵌合抗体 cA2。文献中描述了可用于本发明的单克隆抗 TNF 抗体的其它的实例 (参见, 例如, 美国专利 5,231,024; Moller, A. 等人, Cytokine 2(3):162-169 (1990); 美国申请 07/943,852 (1992 年, 9 月 11 日提交); Rathjen 等人, 国际公开 WO 91/02078 (1991 年 2 月 21 日出版); Rubin 等人, EPO 专利申请 0218868 (1987 年 4 月 22 日出版); Yone 等人, EPO 专利公开 0288088 (October 26, 1988); Liang, 等人, Biochem. Biophys. Res. Comm. 137:847-854 (1986); Meager, 等人, Hybridoma 6:305-311 (1987); Fendly 等人, Hybridoma 6:359-369 (1987); Bringman, 等人, Hybridoma 6:

489-507(1987) ;and Hirai, 等人, J. Immunol. Meth. 96 :51-62(1987)。

[0227] TNF 受体分子

[0228] 用于本发明的优选 TNF 受体分子是以高亲和性与 TNF α 结合 (见, 例如 Feldmann 等人, 国际公开 WO 92/07076(1992 年 4 月 30 日公开); Schall 等人, Cell 61 : 361-370(1990); 和 Loetscher 等人, Cell 61 :351-359(1990), 在此全文引入作为参考) 并且任选具有低免疫原性的受体。具体地, 55kDa(p55 TNF-R) 和 75kDa(p75 TNF-R) TNF 细胞表面受体可以用于本发明。这些受体的截短形式, 包括受体的细胞外结构域 (ECD) 或其功能部分 (见, 例如 Corcoran 等人, Emir. J. Biochem. 223 :831-840(1994)) 也可以用于本发明。已经在尿和血清中检测到了作为 30kDa 和 40kDa 的 TNF α 抑制性结合蛋白的截短形式的 TNF 受体, 其中包含 ECD (Engelmann, H. 等人, J. Biol. Chem. 265 :1531-1536(1990))。TNF 受体多聚分子和 TNF 免疫受体融合分子, 及其衍生物和片段或部分是本发明的方法和组合物中可以使用的 TNF 受体分子的其它例子。

[0229] 用于本发明的 TNF 受体多聚分子包含两种或多种 TNF 受体的 ECD 的所有或功能性部分, 它们通过一种或多种多肽接头, 例如聚乙二醇 (PEG) 连接。这种 TNF 免疫受体融合分子的实例是 TNF 受体 /IgG 融合蛋白。TNF 免疫受体融合分子和它们的生产方法在本领域中已有描述 (Lesslauer 等人, Eur. J. Immunol. 22 :2883-2886(1991); Ashkenazi 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88 :10535-10539(1991); Peppel 等人, J. Exp. Med. 274 : 1483-1489(1991); Kolls 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92 :215-219(1994); Butler 等人, Cytokine 6 (6) :616-623(1994); Baker 等人, Eur. J. Immunol. 24 :2040-2048(1994); Beutler 等人, 美国专利 5,447,851; 美国申请 08/442,133(1995 年 5 月 16 日提交), 每个以其全部内容引入这里作为参考)。用于生产免疫受体融合分子的方法也可参见 Capon 等, 美国专利 5,116,964; Capon 等, 美国专利 5,225,538; 和 Capon 等人, Nature 337 : 525-531(1989), 其以其全部内容引入这里作为参考。

[0230] 细胞因子包括任何已知的细胞因子。见, 例如 CopewithCytokines. com。细胞因子拮抗剂包括, 但不限于, 任何抗体、其片段或模拟物、任何可溶性受体、其片段或模拟物、任何小分子拮抗剂或其任何组合。

[0231] 治疗处理

[0232] 本发明的任何方法可以包括治疗 IL-23 介导的疾病的方法, 包括给予需要这种调节、处理或治疗的细胞、组织、器官、动物或患者有效量的包含至少一种 IL-23p19 抗体的组合物或药物组合物。所述方法可以任选进一步包括用于治疗这些疾病或紊乱的共同给药或联合治疗, 其中给予所述至少一种抗 IL-23p19 抗体、其特定部分或变体, 进一步包括在之前、同时和 / 或之后, 给予至少一种选自下组的药物: 抗感染药, 心血管 (CV) 系统药, 中枢神经系统 (CNS) 药, 自主神经系统 (ANS) 药, 呼吸道药, 胃肠 (GI) 道药, 激素药, 用于流体或电解质平衡的药物, 血液学药, 抗肿瘤药, 免疫调节药, 眼, 耳或鼻的药, 局部药物, 营养药等等, 至少一种 TNF 拮抗剂 (例如, 但不限于 TNF 抗体或片段、可溶性 TNF 受体或其片段、其融合蛋白、或小分子 TNF 拮抗剂)、抗风湿药物 (如氨甲喋呤、金诺芬、金硫葡萄糖、硫唑嘌呤、etanercept、硫代苹果酸金钠、硫酸羟基氯喹、来氟米特、柳氮磺胺吡啶)、肌肉松弛剂、麻醉药、非甾体类抗炎药 (NSAID)、镇痛药、麻醉剂、镇静剂、局部麻醉剂、神经肌肉阻滞剂、抗微生物剂 (如氨基葡萄糖苷、抗真菌药、抗寄生虫药、抗病毒药、碳 (杂) 青霉烯、头孢菌素、

氟喹诺酮、大环内酯、青霉素、磺胺、四环素、其他抗微生物剂)、抗牛皮癣药物、皮质类固醇、促蛋白合成类固醇、糖尿病相关试剂、矿物质、营养剂、甲状腺制剂、维生素、钙相关激素、抗腹泻药、止咳药、抗呕吐药、抗溃疡药、通便药、抗凝剂、促红细胞生成素(如重组人肾红细胞生成素)、非格司亭(如G-CSF, Neupogen)、沙莫司亭(GM-CSF, Leukine)、免疫接种、免疫球蛋白、免疫抑制剂(如巴利昔单抗、环孢霉素、达(克)珠单抗)、生长激素、激素替代药物、雌激素受体调节剂、散瞳剂、睫状肌麻痹剂、烷化剂、抗代谢药、有丝分裂抑制剂、放射性药物、抗抑郁剂、抗精神病药物、抗躁狂药、抗精神病药物、抗焦虑药、催眠药、拟交感神经药物、刺激剂、多奈哌齐、他克林、抗哮喘药、 β 激动剂、吸入性类固醇、白三烯抑制剂、甲基黄嘌呤、9-氨基四氢吖啶、肾上腺素或类似物、 α 链道酶(Pulmozyme)、细胞因子或细胞因子拮抗剂。这些药是本领域公知的,包括这里提供的每种药的制剂,说明,剂量和给药(参见,例如Nursing 2001 Handbook of Drugs, 21st edition, Springhouse Corp., Springhouse, PA, 2001; Health Professional's Drug Guide 2001, ed., Shannon, Wilson, Stang, Prentice-Hall, Inc, Upper Saddle River, NJ; Pharmcotherapy Handbook, Wells等人, ed., Appleton & Lange, Stamford, CT, 每个以其全部内容引入这里作为参考)。

[0233] 一般地,病理学状况的治疗是通过给予有效量或剂量的至少一种抗IL-23p19抗体组合物而实现的,该组合物中平均总共含有至少约0.01-500mg至少一种抗IL-23p19抗体/千克患者体重/剂,优选每单次或多次给药约0.01-100mg抗体/千克患者体重,这取决于组合物中含有的活性剂的比活性。作为选择,有效血清浓度可以包括每单次或多次给药0.1-5000 μ g/ml的血清浓度。适当的剂量是医学从业者已知的,当然,取决于特定的疾病状态、给予的组合物的比活性、以及患者正在进行的具体治疗。在一些情况下,为获得需要的治疗量,必须提供重复给药,即重复特定监测或计量剂量的各次给药,其中重复各次给药,直到达到需要的每日剂量或效果。

[0234] 优选的剂量可以任选包括大约0.1-99和/或100-500mg/kg/给药,或其中的任何范围,值或分数,或达到每单次或多次给药大约0.1-5000 μ g/ml血清浓度的血清浓度,或其中的任何范围,值或分数。用于本发明的抗IL-23p19抗体的优选剂量范围是大约1mg/kg患者体重,直到大约3,大约6或大约12mg/kg患者体重。

[0235] 做为选择,施用的剂量可以根据已知的因素改变,如特定试剂的药代动力学特征,和它的给药方式和途径;接受者的年龄,健康,和重量;症状的特性和程度,同时进行的治疗的类型,治疗的频率和要求的效果。通常活性成分的剂量可以为约0.1到100毫克每公斤体重。通常0.1到50,优选0.1到10毫克每次给药每公斤,或以持续释放的形式对于获得要求的效果是有效的。

[0236] 作为非限制性实例,人或动物的治疗可以通过一次或周期剂量的至少一种本发明的抗体而提供,其剂量为0.1-100mg/kg,例如每天约0.1到100mg/kg或其任何范围,值或分数,在第1-40天中至少一天给药,或作为选择或额外地在第1-52周的至少一周给药,或作为选择或额外地在第1-20年中的至少一年给药,其任意组合,采用单次输注或重复剂量。

[0237] 适于内部给药的剂型(组合物)一般包含约0.1mg-约500mg活性成分/单位或容器。在这些药物组合物中,活性成分的量一般为组合物总重量的约0.5-99.999wt%。

[0238] 对于肠胃外给药,可以将抗体配制为与药学可接受的肠胃外载体结合或分别提供的溶液、悬浮液、乳状液或冷冻干燥的粉末。这些载体的例子为水、盐水、林格氏液、右旋糖

溶液、和约 1-10% 的人血清白蛋白。也可以使用脂质体和非水性载体如固定的油。载体或冷冻干燥的粉末可以含有维持等渗性（如氯化钠、甘露醇）和化学稳定性（如缓冲剂和防腐剂）的添加剂。该制剂可以通过已知或适当技术灭菌。

[0239] 适当的药物载体描述于本领域的标准参考文献 Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol 的最新版本。

[0240] 作为选择的给药

[0241] 可以根据本发明采用许多公知的和开发的方式给予药学有效量的本发明的至少一种抗 IL-23p19 抗体。尽管在以下说明书中使用了肺部给药，根据本发明可以使用其它给药方式，得到适当的结果。本发明的 IL-23p19 抗体在载体中递送，作为溶液、乳状液、胶体或悬浮液、或作为干粉末递送，采用适于通过此处描述的或本领域公知的吸入或其它方式进行给药的任何设备和方法。

[0242] 肠胃外制剂和给药

[0243] 肠胃外给药的制剂可以包含作为常规赋形剂的无菌水或盐水、聚链烷醇如聚乙二醇、植物油、氢化菜等。可以通过适当的乳化剂或润湿剂和悬浮剂根据已知方法制备用于注射的水性或油性悬浮液。用于注射的试剂可以是无毒的、非口服给药的稀释剂，如水溶液或无菌可注射溶液或溶剂中的悬浮液。作为可使用的载体或溶剂，可以使用水、林格氏液、等渗盐水等；作为普通溶剂或悬浮溶剂，可以使用无菌的不挥发油。对于这些目的，可以使用任意类型的不挥发油和脂肪酸，包括天然或合成的或半合成的脂肪油或脂肪酸；天然或合成的或半合成的甘油单酯或二酯或三酯。肠胃外给药是本领域公知的，包括，但不限于，常规注射工具、描述于美国专利 No. 5,851,198 的气加压的无针头注射设备，和描述于美国专利 No. 5,839,446 的激光穿孔器设备，在此全文引入上述专利作为参考。

[0244] 作为选择的递送

[0245] 本发明进一步涉及通过肠胃外、皮下、肌内、静脉内、关节内、支气管内、腹内、囊内、软骨内、腔内、体腔内、小脑内、脑室内、结肠内、子宫颈内、胃内、肝内、心肌内、骨内、盆腔内、心包内、腹膜内、胸膜内、前列腺内、肺内、直肠内、肾内、视网膜内、脊柱内、滑膜内、胸内、子宫内、膀胱内、病灶内、快速浓注、阴道、直肠、颊、舌下、鼻内或经皮设备而给予至少一种抗 IL-23p19 抗体。可以制备至少一种抗 IL-23p19 抗体的组合物，用于肠胃外（皮下、肌内或静脉内）或任意其它给药，特别是以液体溶液或悬浮液形式给药；用于阴道或直肠给药，特别是以半固体形式给药，例如，但不限于以霜和栓剂形式给药；用于颊部或舌下给药，例如，但不限于以片剂或胶囊形式给药；或用于鼻内给药，例如，但不限于以粉末、鼻滴液或气溶胶或某些制剂形式给药；或用于经皮给药，例如，但不限于以凝胶、油膏、洗液、悬浮液或贴剂递送系统给药，同时用化学增强剂如二甲基亚砜修饰皮肤结构或增加经皮贴剂的药物浓度 (Junginger, 等人, "Drug Permeation Enhancement"; Hsieh, D. S., Eds., pp. 59-90 (Marcel Dekker, Inc. New York 1994,) 在此全文引入作为参考)，或使用氧化剂以便将含有蛋白和肽的制剂应用于皮肤上 (WO 98/53847)，或施加电场以便产生电穿孔等瞬时转运途径，或增加带电药物通过皮肤的迁移率，如离子电渗疗法，或应用超声，如超声电渗疗法（美国专利 Nos. 4,309,989 和 4,767,402）（上述文献和专利在此全文引入作为参考）。

[0246] 肺部 / 鼻部给药

[0247] 对于肺部给药,至少一种抗 IL-23p19 抗体组合物优选以有效到达肺的下气道或鼻窦的粒径进行递送。根据本发明,至少一种抗 IL-23p19 抗体可以通过本领域公知的各种吸入或鼻设备递送,用于通过吸入进行治疗剂的给药。这些设备可以将气溶胶化的制剂沉积在患者的鼻窦腔或肺泡中,所述设备包括计量吸入器、喷洒器、干粉产生器、喷雾器等。其它适于指导抗体的肺或鼻给药的设备是本领域公知的。所有这些设备可以使用适于以气溶胶形式给予分散抗体的制剂。这些气溶胶可以由溶液(水性和非水性)或固体颗粒组成。

[0248] Ventolin[®] 等计量吸入器一般使用推进气体并且在吸入时要求激活(见,例如 WO 94/16970, WO 98/35888)。由 Inhale Therapeutics 出售的 Turbuhaler[™](Astra)、Rotahaler[®] (Glaxo)、Diskus[®] (Glaxo)、Spiros[™] 吸入器 (Dura) 等干粉吸入器以及 Spinhaler[®] 粉末吸入器 (Fisons) 使用呼吸激活的混合粉末 (US 4668218 Astra, EP 237507 Astra, WO 97/25086 Glaxo, WO 94/08552 Dura, US 5458135 Inhale, WO 94/06498 Fisons, 在此全文引入作为参考)。AERx[™] Aradigm、Ultravent[®] 喷洒器 (Mallinckrodt) 和 Acorn II[®] 喷洒器 (Marquest Medical Products) ((US 5404871 Aradigm, WO 97/22376), 上述参考文献在此全文引入作为参考) 从溶液产生气溶胶,而计量吸入器、干粉吸入器等产生小颗粒气溶胶。这些商购吸入设备的具体例子是用于代表适于本发明的实施的具体设备,不准备限制本发明的范围。

[0249] 包含至少一种抗 IL-23p19 抗体的组合物优选通过干粉吸入器或喷雾器递送。用于本发明的至少一种抗体的给药的吸入设备具有一些需要的特征。例如,通过吸入设备递送是有利的,它可靠、可重复并且准确。吸入设备可以任选递送小的干颗粒,例如小于约 10 μm, 优选约 1–5 μm, 以便能够较好地呼吸。

[0250] 作为喷雾给予 IL-23p19 抗体组合物

[0251] 可以迫使至少一种抗 IL-23p19 抗体的悬浮液和溶液在压力下通过喷嘴,从而产生包括 IL-23p19 抗体组合物的喷雾。可以选择喷嘴大小和构型、施加的压力和填入液体的速度而达到需要的输出量和粒径。可以通过连接于毛细管或喷嘴的电场产生电喷雾。有利的是,由喷雾器递送的至少一种抗 IL-23p19 抗体组合物的粒径小于约 10 μm, 优选约 1–5 μm, 最优选约 2–3 μm。

[0252] 适用于喷雾器的至少一种抗 IL-23p19 抗体组合物的制剂一般包含溶于水溶液中的抗体组合物,其浓度为约每毫升溶液约 0.1–100mg 至少一种抗 IL-23 抗体组合物或 mg/gm, 或其中的任意范围或值或分数。该制剂可以包含赋形剂、缓冲剂、等渗试剂、防腐剂、表面活性剂和优选锌等试剂。该制剂也可以包含赋形剂或用于稳定抗体组合物的试剂,例如缓冲剂、还原剂、大分子蛋白或碳水化合物。用于配制抗体组合物的大分子蛋白包括白蛋白、鱼精蛋白等。用于配制抗体组合物的典型碳水化合物包括蔗糖、甘露醇、乳糖、海藻糖、葡萄糖等。抗体组合物制剂也可以包含表面活性剂,它可以减少或防止由于溶液形成气溶胶时的雾化导致的表面诱导的抗体组合物蛋白的聚集。可以使用各种常规的表面活性剂,例如聚氧乙烯脂肪酸酯和醇,以及聚氧乙烯山梨糖醇脂肪酸酯。其含量一般为制剂重量的约 0.001–14%。用于本发明的特别优选的表面活性剂为聚氧乙烯失水山梨糖醇单油酸酯、聚山梨糖醇酯 80、聚山梨糖醇酯 20 等。用于 IL-23p19 抗体或其特定部分或变体的蛋白制

剂的其它试剂是本领域公知的，也可以包含在制剂中。

[0253] 通过喷洒器给予 IL-12 抗体组合物

[0254] 可以通过喷洒器给予抗体组合物，例如喷射喷洒器或超声喷洒器。一般地，在喷射喷洒器中，用压缩气体源通过一个孔而产生高速气体喷射。当气体膨胀超过喷嘴时，产生低压区，该区将抗体组合物溶液拉拽通过与液体储存器连接的毛细管。通过毛细管的液体流出管时被剪切成不稳定的细丝和微滴，产生气溶胶，由于它溢出毛细管。可以使用各种构型、流速和挡板类型，以从给定的喷射喷洒达到需要的性能特征。在超声喷洒器中，采用高频电能产生振动、机械能，一般采用压电式换能器。该能量被直接或通过耦合流体转移至抗体组合物制剂，产生包含抗体组合物的气溶胶。有利地，由喷洒器递送的抗体组合物的粒径小于约 10 μm，优选约 1- 约 5 μm，最优选约 2- 约 3 μm。

[0255] 喷射喷洒器或超声喷洒器中适用的至少一种抗 IL-23p19 抗体制剂的浓度一般为每毫升溶液约 0.1- 约 100mg 至少一种抗 IL-23p19 抗体蛋白。该制剂可以包含赋形剂、缓冲剂、等渗试剂、防腐剂、表面活性剂和优选锌等试剂。该制剂也可以包含赋形剂或用于稳定至少一种抗 IL-23p19 抗体组合物的试剂，例如缓冲剂、还原剂、大分子蛋白或碳水化合物。用于配制至少一种抗 IL-23p19 抗体的大分子蛋白包括白蛋白、鱼精蛋白等。用于配制至少一种抗 IL-23p19 抗体的典型碳水化合物包括蔗糖、甘露醇、乳糖、海藻糖、葡萄糖等。至少一种抗 IL-23p19 抗体制剂也可以包含表面活性剂，它可以减少或防止由于溶液形成气溶胶时的雾化导致的表面诱导的至少一种抗 IL-23p19 抗体的聚集。可以使用各种常规的表面活性剂，例如聚氧乙烯脂肪酸酯和醇，以及聚氧乙烯山梨糖醇脂肪酸酯。其含量一般为制剂重量的约 0.001-4%。用于本发明的特别优选的表面活性剂为聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯、聚山梨糖醇酯 80、聚山梨糖醇酯 20 等。用于抗体蛋白等蛋白制剂的其它试剂是本领域公知的，也可以包含在制剂中。

[0256] 通过计量吸入器给予 IL-23p19 抗体组合物

[0257] 在计量吸入器 (MDI) 中，在一个小罐中装有作为包含液化的压缩气体的混合物的推进剂、至少一种抗 IL-23p19 抗体和任意赋形剂或其它添加剂。计量阀的激活释放作为气溶胶的混合物，优选含有大小小于约 10 μm，优选约 1- 约 5 μm，最优选约 2- 约 3 μm 的颗粒。需要的气溶胶粒径可以通过使用由本领域技术人员公知的各种方法，包括喷射研磨、喷雾干燥、临界点浓缩等方法产生的抗体组合物制剂而获得。优选的计量吸入器包括由 3M 或 Glaxo 制造并且使用氢氟碳推进剂的那些。计量吸入器设备中使用的至少一种抗 IL-23p19 抗体一般包含精细分割的粉末，其中含有作为非水介质中的悬浮物的至少一种抗 IL-23p19 抗体例如，在表面活性剂的帮助下悬浮于一种推进剂中。用于此目的的推进剂可以是任何常规材料，如氟氟碳、氢氯氟碳、氢氟碳或烃，包括三氯氟甲烷、二氯二氟甲烷、二氯四氟乙醇和 1,1,1,2- 四氟乙烷、HFA-134a (氢氟链烷-134a)、HFA-227 (氢氟链烷-227) 等。推进剂优选是氢氟碳。可以选择表面活性剂以稳定作为推进剂中的悬浮物的至少一种抗 IL-23p19 抗体，从而保护活性试剂免受化学降解等。适当的表面活性剂包括山梨糖醇三油酸酯、大豆卵磷脂、油酸等。在一些情况下，溶液气溶胶优选使用乙醇等溶剂。本领域已知的用于蛋白制剂的其它试剂，也可以包含在制剂中。本领域的普通技术人员将认识到，本发明的方法可以通过此处没有描述的设备对至少一种抗 IL-23p19 抗体组合物进行肺部给药而达到。

[0258] 口服制剂和给药

[0259] 口服制剂依赖于佐剂（如间苯二酚和非离子型表面活性剂如聚氧乙烯油酯和正十六烷基聚乙烯酯）的共同给药而人工增加肠壁的通透性，并且依赖于酶抑制剂（如胰蛋白酶抑制剂、二异丙基氟代硫酸酯 (DFF) 和抑肽酶）的共同给药而抑制酶促降解。US 6,309,663 教导了用于递送包括蛋白质和抗体和至少两种表面活性剂的亲水性试剂的制剂，设计用于口服，颊，粘膜，鼻，肺，阴道经膜或直肠给药。用于口服给药的固态剂型的活性组成化合物可以与至少一种添加剂混合，所述添加剂包括蔗糖、乳糖、纤维素、甘露醇、海藻糖、棉籽糖、麦芽糖醇、右旋糖苷、淀粉、琼脂、arginates、几丁质、脱乙酰壳聚糖、果胶、黄芪树胶、阿拉伯树胶、明胶、胶原、酪蛋白、白蛋白、合成或半合成聚合物和甘油酯。这些剂型也可以包含其它类型的添加剂，如非活性稀释剂、润滑剂如硬脂酸镁、对羟基苯甲酸酯、防腐剂如山梨酸、抗坏血酸、 α 生育酚、抗氧化剂如半胱氨酸、崩解剂、粘合剂、增稠剂、缓冲剂、增甜剂、矫味剂、芳香剂等。

[0260] 片剂和丸剂可以进一步加工成肠衣制剂。用于口服给药的液体制剂包括允许医学应用的乳状液、糖浆、酏剂、悬浮液和溶液制剂。这些制剂可以含有所述领域常用的非活性稀释剂，如水。也已经描述将脂质体用作胰岛素和肝素的药物递送系统（美国专利 No. 4,239,754）。最近，已经使用混合氨基酸（类蛋白）的人工聚合物微球体来递送药物（美国专利 No. 4,925,673）。此外，美国专利 No. 5,879,681 和美国专利 No. 5,5,871,753 中描述的载体化合物也已经用于口服递送生物活性试剂，这是本领域公知的。

[0261] 粘膜制剂和给药

[0262] 用于口服生物活性剂的制剂包囊于一种或多种生物相容的聚合物或共聚物赋形剂中，优选地，包囊于生物可降解聚合物或共聚物中，提供了微囊剂，由于所产生的微囊剂的合适的尺寸，使得该药剂到达并为动物的滤泡淋巴聚集体，或者称为“派伊尔氏淋巴集结”或“GALT”所摄取，而由于药剂已通过胃肠道，因此疗效没有损失。类似的滤泡淋巴聚集体可见于支气管 (BALT) 和大肠中。上述组织一般称为粘膜相关的淋巴网状组织 (MALT)。对于通过粘膜表面吸收，给予至少一种抗 IL-23p19 抗体的组合物和方法包括含有多种亚微米颗粒、粘膜吸附性大分子、生物活性肽和水性连续相的乳状液，它通过达到乳状液颗粒的粘膜吸附而促进通过粘膜表面的吸收（美国专利 Nos. 5,514,670）。适于施加本发明的乳状液的粘膜表面可以包括角膜、结膜、颊、舌下、鼻、阴道、肺、胃、肠和直肠给药途径。用于阴道或直肠给药的制剂，如栓剂，可以包含赋形剂，例如聚亚烷基二醇、凡士林、可可油等。用于鼻内给药的制剂可以是固体，包含赋形剂，例如乳糖，或可以是水性或油性的鼻滴液。对于颊部给药，赋形剂包括糖、硬脂酸钙、硬脂酸镁、预胶化淀粉等（美国专利 Nos. 5,849,695）。

[0263] 经皮制剂和给药

[0264] 对于经皮给药，将至少一种抗 IL-23p19 抗体包被于递送载体，如脂质体或聚合纳米颗粒、微颗粒、微胶囊或微球体中（除非特别指出，统一称作微颗粒）。已知有许多适当的设备，包括由以下成分组成的微颗粒：合成聚合物如多羟基酸，如聚乳酸、聚乙醇酸及其共聚物、聚原酸酯、聚酐和聚磷腈，以及天然聚合物如胶原、聚氨基酸、铝和其它蛋白、藻酸盐和其它多糖、及其组合（美国专利 Nos. 5,814,599）。

[0265] 延长的给药和制剂

[0266] 期望在持续很久的一段时间内递送本发明的化合物给受试者，例如，单次给药持续一周到一年的时间。可利用多种缓释、长效或植入剂型。例如，剂型可含有药学上可接受

的在体液中具有低溶解度的化合物的无毒盐类,例如,(a)具有诸如磷酸、硫酸、柠檬酸、酒石酸、鞣酸、双羟萘酸、海藻酸、聚谷氨酸、萘单或二磺酸、多聚半乳糖醛酸等的多元酸的酸加成盐;(b)具有诸如锌、钙、铋、钡、镁、铝、铜、钴、镍、镉等的多价金属阳离子,或具有如N,N'-二苄基-乙二胺或乙二胺所形成的有机阳离子的盐;或(c)(a)和(b)的组合,如鞣酸锌盐。此外,本发明的化合物或优选地相对不溶解的盐,例如刚才描述的那些盐,可与如适于注射的芝麻油配制为凝胶例如单硬脂酸铝凝胶。特别优选的盐类为锌盐、鞣酸锌盐、双羟萘酸盐等。另一种类型的用于注射的缓释长效制剂应含有被分散用于包囊于缓慢降解的、无毒性的、非抗原性的聚合物中的化合物或盐,所述聚合物例如聚乳酸/聚乙醇酸聚合物,如U.S.专利号3,773,919中所描述的。化合物或优选地相对不溶解的盐类,例如上述那些盐类,还可配制为胆固醇基质硅橡胶片剂,特别是供动物使用的。额外的缓释、长效或植入制剂,如气体或液体脂质体已知于文献中(U.S.专利号5,770,222和"Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems",J.R.Robinson编.,Marcel Dekker,Inc.,N.Y.,1978)。

[0267] 前面已经一般性地描述了本发明,参考以下实施例可以更容易理解本发明,实施例是用于举例说明,而不是限制性的。

[0268] **实施例**

[0269] **实施例1-IL-23p19单克隆抗体的亚基特异性**

[0270] 在细胞因子捕获ELISA中评价纯化的小鼠抗-人IL-23mAbs,以确定它们的抗原亚基特异性。简言之,把IL-23mAb涂层在平板上,分别与100ng/ml(hr=人重组体)hrIL-23,hrIL-12和hrp40孵育。接着用生物素化的抗p40mAb孵育,使用HRP-缀合的链霉抗生物素蛋白检测结合。具有已知的特异性的抗p40mAb和抗IL-12mAb(20C2,Catalog No.555065,BD Pharmingen,San Diego,CA)用作对照。

[0271] 图1证实了4种mAbs特异性结合hrIL-23与非hrIL-12或hrp40单体。因为IL-23p19亚基必须共价结合从哺乳动物细胞分泌的p40,不能识别p40单体的IL-23mAbs必须单独结合IL-23p19亚基或p19-p40异二聚体的连接抗原表位。因此,这些IL-23mAbs被称为IL-23p19mAbs。所有4种抗人IL-23p19mAbs证明了对hrIL-23的类似的结合曲线(图2),而且随后的BIAcore分析证明亲合力为43-338pM。它更进一步确定,这些IL-23mAbs没有与鼠IL-23交叉反应(数据未显示)。

[0272] **实施例2-通过IL-23p19mAbs抑制IL-23受体结合**

[0273] 为了证实IL-23p19mAbs是对p19亚基的中和抗体,测试该mAbs对IL-23与IL-23R结合的抑制。在这个实验中,IL-23R固定于平板上。把生物素化的hrIL-23单独添加到平板上,或用单独的IL-23p19mAbs预孵育以后添加到平板上。可溶性IL-23R(IL-23R-Fc)用作阳性对照。用HRP-配合的链霉抗生物素蛋白检测IL-23结合。如图3所示,所有的4种IL-23p19mAbs都能阻止IL-23/IL-23R结合,具有与可溶性IL-23R-Fc类似的效力。相反,当IL-12R β 1固定于平板上时,没有任何IL-23p19mAbs能抑制IL-23/IL-12R β 1结合(数据未显示)。类似地,IL-23p19mAbs不阻断IL-12/IL-12R β 1结合(数据未显示)。IL-23/IL-23R结合的选择性抑制和缺乏对IL-12或IL-23与IL-12R β 1结合的干扰,更进一步证明这些IL-23p19mAbs不结合p40亚基,因此中和抗人IL-23p19抗体。

[0274] **实施例3-通过IL-33p19mAbs中和IL-33生物学功能**

[0275] IL-23 已知能诱导细胞内 STAT3 磷酸化和通过 T 细胞产生 IL-17。因此, 测试 IL-23p19mAbs 抑制人 IL-23 的这些生物学功能的能力。

[0276] 在一个实验种, 用 hrIL-23 单独或者用单独的 IL-23p19mAbs 预孵化以后刺激天然杀伤 (NKL) 细胞。处理的细胞用荧光染料配合的抗磷酸 STAT3 抗体染色, 并通过细胞内流式细胞术进行分析。表明所有的 4 种 IL-23p19mAbs 抑制 STAT3 磷酸化, 具有与中和抗 p40mAb 类似的效力。

[0277] 在另一个实验中, 新分离的鼠脾细胞用滴定的 IL-23p19mAbs 或对照 mAbs 预孵育的 hrIL-23 处理。没有抗体预孵育的 hrIL-23 用作阳性对照。培养 3 天以后, 收集细胞上清液, 并使用 IL-17ELISA 二重装置 (R& D Systems) 通过 ELISA 进行分析。如图 4 所示, IL-23p19mAbs 抑制 hrIL-23 介导的 IL-17 产生。这些 mAbs 还显示抑制天然人 IL-23 (由人 PBMC 产生的) 介导的 IL-17 生产。

[0278] 为了比较, 还测试了 IL-23p19mAbs 抑制 IL-12 诱导的 IFN γ 生产的能力。简要地, NK92MI 细胞用滴定的 IL-23p19mAbs 或对照 mAbs 预孵育的 IL-12 处理。没有抗体预孵育的 IL-12 用作阳性对照。刺激 24 小时以后进行的 ELISA 分析显示, IL-23p19mAbs 对 IL-12 诱导的 IFN γ 生产没有效果, 这证明该抗体不结合 IL-12 与 IL-23 共有的 p40 亚基。

[0279] 实施例 4-IL-23p19mAbs 的表位鉴定与竞争性结合

[0280] 进行竞争结合分析以确定 4 种中和 IL-23p19mAbs 是否都结合类似的或不同的 IL-23p19 表位。IL-23mAbs 单独涂层到 ELISA 平板上。添加竞争 mAbs, 接着添加生物素化的 hrIL-23。用于阳性对照, 相同的 mAb 用于涂层用作竞争 mAb (“自我竞争”)。用链霉抗生物素蛋白检测 IL-23 结合。C1269, C1273 与 C1275 全部都显示交叉竞争, 这表明结合特别类似的位点。C1249 显示较少或不与 C1269 或 C1273 竞争, 并部分抑制 C1275。这些结果表明 mAbs 识别 IL-23 上类似的或部分重叠的表位。

[0281] 如图 7 所示, 进行与 IL-23 结合的标记的 C1269 抗体的竞争 ELISA。涂层于平板上的 5 μ L 20 μ g/ml hIL-23, 与 10nM 标记的 C1269, 与从 3000nM 到 0 连续稀释的未标记的竞争抗体, C1269 和 C1249, 以 25 μ L。通过把缺乏竞争抗体时的信号设定为 100%, 来计算相对结合。结果表明抗体 C1249 和 C1269 不竞争相同的结合表位。

[0282] 为了对它们的结合表位直接作图, IL-23p19 mAbs, 75 μ g C1249 或小鼠 IgG, 与大约 65 μ g IL-23 混合, 并 4°C 孵育过夜。通过凝胶色谱法分离抗原 - 抗体复合物, 并使用 100, 000NMWL 过滤装置转移到消化缓冲液种 (0. 1M Tris-HCl pH8. 5)。然后, 添加消化缓冲液中的 4 μ g 胰蛋白酶 (0. 16 单位), 并 37°C 孵育 2 小时。孵育以后, 通过 G 蛋白小珠捕获复合物, 用 PBS 洗涤两次, 用碳酸氢铵洗涤一次, 在 30 μ L 洗脱缓冲液 (10% 乙腈, 0. 5% TFA) 中洗脱捕获的肽。以同样的方式进行 C1269 的复合物形成和胰蛋白酶消化。

[0283] 如下所述, 通过 MALDI-TOF 质谱法分析洗脱的肽。通过把样品移液通过 C18 Zip Tip, 来对胰蛋白酶消化的复合物的洗脱液进行脱盐, ziptip 用 100% 乙腈湿润, 接着用 0. 1% TFA 平衡。洗脱液然后结合于培养基, 用 0. 1% TFA 洗涤, 在 2 μ L 体积的 α -氰基基质 (溶于水中的 10mg/mL α -氰基, 0. 1% TFA, 50% 乙腈) 洗脱, 并直接点斑于 MALDI-TOF 靶上。MALDI-TOF (Voyager DE TM STR, ABI) 用校准混合物 2 (ABI) 校准。在 1500-1800 单位之间的激光强度获得光谱, 获得物的质谱范围为 800 到 5000m/z。

[0284] 通过 C1249 和 C1269mAbs 捕获了一种位于 m/z = 1248 的 p19 肽 ($_{74}\text{IHQGLIFYEK}_{83}$)。

但是,用 C1269,这个肽较不强烈,可能是非特异性结合的。这些结果表明,区域₇₄IHQGLIFYEK₈₃促进 C1249 和 C1269 的结合表位。

[0285] 通过 huIL-23p19/muIL-23p19 蛋白的 swap 突变发生进行表位分析

[0286] 已经观察到, C1269 和 C1249 不结合小鼠 IL-23,但是, C1269,而不是 C1249,中和来自猕猴的天然 IL-23。因此,分析人、猕猴和小鼠 IL-23p19 之间的序列差异,以鉴定这些单克隆抗体的想像的结合区域。克隆猕猴的 p19 亚基并在 Centocor 上测序。显示了对来自确定为包含本发明的抗体的表位区域的至少一部分的区域₇₄IHQGLIFYKK₈₃,来自人、猕猴和小鼠的 p19 序列进行序列比对,在这个 10 残基氨基酸区域中,人与猕猴 IL-23p19 之间只在 H75 处存在一个差异。这表明 H75 C1249 结合的关键,其不中和猕猴 IL-23p19,但是好像不是 C1269 结合的关键。

[0287] 基于序列对比,进行物种交换突变发生。产生突变的人 IL-23 蛋白(指定为“3220”),其中胰肽区域突变成小鼠序列,₇₄IRQGLAFYKH₈₃,具有以粗体突出显示的 4 个突变(3220 中 4 个单一的点突变 - 人₇₅His → 小鼠₇₅Arg, 人₇₉Ile → - > 小鼠₇₉Ala, 人₈₂Glu → 小鼠₈₂Lys, 和人₈₃Lys → 小鼠₈₃His)。构建了第二个突变蛋白(指定为“3397”),其掺入该肽₇₄IRQGLAFYKHLLSDIFK₉₁(来自野生型₇₄IHQGLIFYEKLLGSDOFT₉₁)的紧接 C- 末端的 D 和 K 置换,具有以粗体突出的 6 个突变(3220 的 4 个突变以及两个另外的单一点突变 - 人₇₅His → 小鼠₇₅Arg, 人₇₉Ile → 小鼠₇₉Ala, 人₈₂Glu → 小鼠₈₂Lys, 以及人₈₃Lys → 小鼠₈₃His, 人₈₆Gly → 小鼠₈₆Asp, 和人₉₁Thr → 小鼠₉₁Lys)。

[0288] 为了确定突变蛋白的结合特异性,对 C1249, C1269 以及对照代用品抗体 CNT0 209(大鼠抗小鼠 IL-23p19)进行 ELISA 结合。结果显示于图 8A,8B 和 9 中。ELISA 结果表明,IL-23p19(3220) 中的突变将对 C1249 和 C1269 的结合活性降低了超过 80% (图 5 和图 8A 和 8B)。突变 3397 中另外的置换更进一步降低了 C1249 中的结合(降低了 95%),和 C1269 中的结合(降低了 90%)。

[0289] 大约 65 μg IL-23 分别与 75 μg C1249, C1269, 小鼠 IgG 混合,并 4°C 孵育过夜。抗原 - 抗体复合物使用 100,000NMWL 过滤装置转移到消化缓冲液中。然后,添加消化缓冲液中 4 μg 胰蛋白酶(0.16 单位),并 37°C 孵育 2 小时。消化以后,添加 G 蛋白小珠以捕获抗体结合的抗体和片段。然后,G 蛋白小珠用 PBS 洗涤一次,并用 50mM 碳酸氢铵洗涤两次,捕获的复合物用 30 μl 洗脱缓冲液(10% 乙腈,0.5% 三氟醋酸)洗脱。

[0290] 胰蛋白酶消化的复合物的洗脱液,通过把样品移液通过 ZipTip C18 来脱盐,用溶于水中的 0.1% TFA 洗涤,然后在 2 μl α - 氰基基质(溶于水中的 10mg/ml α - 氰基,0.1% TFA,50% 乙腈)中洗脱,并点斑于 MALDI-TOF 靶上。MALDI-TOF(Voyager DE TM STR, ABI)用校准混合物 2(ABI)校准。在 1,500–1,800 单位之间的激光强度获得光谱,获得物的质谱范围为 800–5,000m/z。

[0291] 用不同蛋白试剂的 5 nL 连续稀释的样本,从 100 到 0 μg/ml,对 MSD 高结合平板(Meso Scale Diagnostics, Gaithersburg, MD)4°C 涂层过夜,包括人 IL-23,鼠 IL-23 和两个片段交换的突变蛋白,3220 和 3397。添加 150 μl 5% MSD 阻断 A 缓冲液到每个孔中,并在室温下孵育 1 小时。平板用 0.1M HEPES 缓冲液, pH7.4 洗涤 3 次。这些带电荷的蛋白 ELISA 微孔用 25 μl 2 μg/mL MSD 硫代 TAG 标记的 C1249,C1269 或 CNT0209mAbs 孵育。在室温下振动孵育 2 小时以后,平板用 0.1M HEPES 缓冲液(pH7.4)洗涤 3 次。MSD Read 缓

冲液 T 用蒸馏水 (4 倍) 稀释, 并以 150 μ l / 孔的体积分配, 用 SECTOR imager 6000 进行分析。

[0292] IL-23 结构分析

[0293] 图 6 显示了基于人 IL-12 的晶体结构的人 IL-23 的结构模型 (pdb 密码 If45)。显然残基 (H75, 179, E82, K83 和 G86) 是表面暴露的并聚集在一起。这种排列是典型的抗体结合的构象表位。因此, 该片段 ($_{74}^{74}$ IHQGLIFYEKLLG $_{86}^{86}$) 可以构成 C1249 的结合表位的一部分以及表位的种特异性决定因素。一般的 Ab/Ag 结合覆盖了大约 1000 \AA^2 的表面积。这表明, 在上述片段附近 IL-23p19 的另外的暴露残基也将是一般的结合位点所需要的。分子模型的分析表明, 来自邻近的 C 螺旋的残基 (残基 L109, L110, S113, Q114, L116 和 Q117) 暴露, 而且将与 74-86 片段中的残基形成扩展面积的聚集。对鉴定并建议为 C1249 的表位的部分的残基进行标记, 并在图 6 的 stick 模型中显示。p40 亚基标记为 2, p19 亚基标记为 1。

[0294] C 螺旋的该部分的序列在人与鼠 p19 之间是相同的。作为表位的一部分, 这些残基将有助于如上所述的人到鼠交换突变体的残基结合似乎是有理的。因此, 表位由 p19 的两个片段 (74-85 与 108-118) 组成, 具有暴露的残基 (H75, 179, E82, K83, G86, L109, L110, S113, Q114, L116 和 Q117), 其很可能涉及指导抗体交互作用。

[0295] 用跨越残基 108-118 的 IL-23p19 片段进行突变发生分析, 其中残基选择性的个别地和 / 或成群地 (也即, 多重改变) 改变。在上述实验中使用跨越氨基酸残基 74-86 的 IL-23p19 片段进行突变以后, 监控 IL-23 活性。根据与各种突变组合相关的活性改变来证实表位。

[0296] 为了本发明的目的, 使用适合的计算机算法, 如本领域已知的, 确定 70-100% 氨基酸或核苷酸序列同一性 (也即, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100 或其中的任何范围或值)。

[0297] 显然可以除如上述和实施例中特别描述的实施本发明。根据上述教导, 本发明的许多修饰和变异是可能的, 因此, 在所附权利要求的范围内。

[0298] 序列表

[0299] SEQ ID NO :1 (人类 IL-23p19 亚基)

[0300] Met Leu Gly Ser Arg Ala Val Met Leu Leu Leu Leu Pro Trp Thr

[0301] 1 5 10 15

[0302] Ala Gln Gly Arg Ala Val Pro Gly Gly Ser Ser Pro Ala Trp Thr Gln

[0303] 20 25 30

[0304] Cys Gln Gln Leu Ser Gln Lys Leu Cys Thr Leu Ala Trp Ser Ala His

[0305] 35 40 45

[0306] Pro Leu Val Gly His Met Asp Leu Arg Glu Glu Gly Asp Glu Glu Thr

[0307] 50 55 60

[0308] Thr Asn Asp Val Pro His Ile Gln Cys Gly Asp Gly Cys Asp Pro Gln

[0309] 65 70 75 80

[0310] Gly Leu Arg Asp Asn Ser Gln Phe Cys Leu Gln Arg Ile His Gln Gly

[0311] 85 90 95

[0312] Leu Ile Phe Tyr Glu Lys Leu Leu Gly Ser Asp Ile Phe Thr Gly Glu
[0313] 100 105 110
[0314] Pro Ser Leu Leu Pro Asp Ser Pro Val Ala Gln Leu His Ala Ser Leu
[0315] 115 120 125
[0316] Leu Gly Leu Ser Gln Leu Leu Gln Pro Glu Gly His His Trp Glu Thr
[0317] 130 135 140
[0318] Gln Gln Ile Pro Ser Leu Ser Pro Ser Gln Pro Trp Gln Arg Leu Leu
[0319] 145 150 155 160
[0320] Leu Arg Phe Lys Ile Leu Arg Ser Leu Gln Ala Phe Val Ala Val Ala
[0321] 165 170 175
[0322] Ala Arg Val Phe Ala His Gly Ala Ala Thr Leu Ser Pro
[0323] 180 185
[0324] SEQ ID NO :2-C1273 重链核苷酸序列
[0325] Atgaggcagtgaacacagacccctcaccatgaacttcgggctcagattgattttccttgccttacttt
[0326] aaaagggtgtccagtgtacgtgaacttggtggagtcggggaggcttagtgaagcctggagggtcccc
[0327] tgaaactctctgtgcagcctctggattcaacttcagtagctataccatgtttgggttcgccagact
[0328] ccggagaagaggctggagtggtcgcaaccattagtagtgggtggtacttacacctactatccagacag
[0329] tgtgaaggccgattcaccatctccagagacaatgccaagaacaccctgtacctgcaaatgagcagtc
[0330] tgaagtctgaggcacagccatgtttactgtacaagagataaccatgcttacgacagggcccttcc
[0331] tttgactactggggccaaggcgcactctcacagtctcctca
[0332] SEQ ID NO :3-C1273 重链氨基酸序列 (CDR 序列以黑体字且加下划线显示)
[0333] MSSEHRPLTMNGLRLIFLVTLKGVQCDVNLVESGGVLVKPGGSLKLS~~CAASGFTFSSYTM~~SWVRQTL
[0334] PEKRLEWVATTISSGGTYTYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAMFYCTRDNHAYDRGPFF
[0335] FDYWGQQGATLTVSS
[0336] SEQ ID NO :4-C1273 重链 CDR1 氨基酸序列
[0337] GFTFSSYTMS
[0338] SEQ ID NO :5-C1273 重链 CDR2 氨基酸序列
[0339] TISSGGTYTYPDSVKKG
[0340] SEQ ID NO :6-C1273 重链 CDR3 氨基酸序列
[0341] DNHAYDRGPFFDY
[0342] SEQ ID NO :7-C1273 轻链核苷酸序列
[0343] Atggattcacagggcccaggttctttttactgctgtatgggttctggtaacctgtggggacattgt
[0344] gatgtcacagtccccatccctccctagttgtgtcagttggagagaaggtaactatgagctgcaagtcc
[0345] gtcagaaccttttataggagtaatcaaagaaccacttggcctggtaacctgtggggacattgt
[0346] tctcctacactgctgatTTactggacgtccactaggaaatctgggtccctgatcgcttacaggcag
[0347] tggatctgggacagattcacttcaccatcagccgtgtgaaggctgaagacctggcagtttattact
[0348] gtcagcaatattatagctatcctccgacgtcgggtggaggcaccaagctggaaatcaa
[0349] SEQ ID NO :8-C1273 轻链氨基酸序列
[0350] MDSQAQVILLLLLLWVSGTCGDTVMSQSPSSI.WVSVGEKVTMSCKSSQNI.FYRSNQKNHLAWYQQKPGQ

- [0351] SPTLLIYWTSTRESGPDRFTGSGSGTDFLTISRVAEDLAVYYCQQYYSYPPTFGGGTLEIK
[0352] SEQ ID NO :9-C1273 轻链 CDR1 氨基酸序列
[0353] KSSQNLFYRSNQKNHLA
[0354] SEQ ID NO :10-C1273 轻链 CDR2 氨基酸序列
[0355] WTSTRES
[0356] SEQ ID NO :11-C1273 轻链 CDR3 氨基酸序列
[0357] QQYYSYPP
[0358] SEQ ID NO :12-C1269 重链核苷酸序列
[0359] Atgagcagtgaacacagacccctcaccatgaacttcgggctcagattgatttccttgtcacttgcacttt
[0360] aaaagggtgtccagtgtgacgtgaacttggtgaggctggggaggcttagtgaagcctggagggtccc
[0361] tgaaactctctgtgcagccctggattcaactttcagtagtataccatgtctgggttcggccagact
[0362] ccggagaagaggctggagtgggtcgcaaccattagtagtgggtacttacacctactatccagacag
[0363] tgtgaaggccgattcaccattccagagacaatgccaagaatacatgttatctgcaaattgaggcagtc
[0364] tgaagtctgaggcacagccatctttattgtacaagagataaccatgcttacgacaggcccatttc
[0365] tttgactctgggccaaggcgccacttcacagtctcctca
[0366] SEQ ID NO :13-C1269 重链氨基酸序列
[0367] MSSEHRPLTMNFLRLIFLVTLKGVQCDVNLVESGGLVKGPGSLKLSCAASGFTFSSYTMSWVRQT
[0368] PEKRLEWVATISSGGTYTYYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAIFYCTRDNHAYDRGPF
[0369] FDSWGQGATLTVSS
[0370] SEQ ID NO :14-C1269 重链 CDR1 氨基酸序列
[0371] GFTFSSYTMS
[0372] SEQ ID NO :15-C1269 重链 CDR2 氨基酸序列
[0373] ISSGGTYTYYPDSVKKG
[0374] SEQ ID NO :16-C1269 重链 CDR3 氨基酸序列
[0375] DNHAYDRGPFFDS
[0376] SEQ ID NO :17-C1269 轻链核苷酸序列
[0377] Atggattcacaggcccaggttcttatgttactgctgtctatggtttctggtaacctgtggggacattgt
[0378] gatgtcacagtcctccatcccttagctgtgtcagttggagagaaggtaactatgagctgcaagtcca
[0379] gtcagaacctttataggaataatcaaagaactacttggcctggtaccagcagaaaccaggcag
[0380] tctcctacactgctgatattactggacgtccacttagggagtctgggtccctgatcgcttacaggcag
[0381] tggatctggacagatttcacttcaccatcagccgtgtgaaggctgaagacctggcagtttattact
[0382] gtcagcaatattatagctatcctccgacgttcgtggaggccaccaagctggaaatcaa
[0383] SEQ ID NO :18-C1269 轻链氨基酸序列
[0384] MDSQAQVLMLLLWVSGTCGDIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQNLFYRNNQKNYLAWYQQKPGQ
[0385] SPTLLIYWTSTRESGPDRFTGSGSGTDFLTISRVAEDLAVYYCQQYYSYPPTFGGGTLEIK
[0386] SEQ ID NO :19-C1269 轻链 CDR1 氨基酸序列
[0387] KSSQNLFYRNNQKNYL
[0388] SEQ ID NO :20-C1269 轻链 CDR2 氨基酸序列
[0389] YWTSTRES

- [0390] SEQ ID NO :21-C1269 轻链 CDR3 氨基酸序列
[0391] QQYYSYPPPT
[0392] SEQ ID NO :22-C1275 重链核苷酸序列
[0393] Atgtacttgggactgaactgtgtattcatagttttcttaaaagggtgtccagagtgaagtgaacct
[0394] tgaggagtctggaggaggcttggtgcaacctgaaagatccatgaaactctcctgtgtgcctctggat
[0395] tcacttcagtaactactggatgacctgggtccgcagtcctccagagaagggttgactgggtgc
[0396] gaaatttagattgaaatctaataattatgcaacacattatgcggagtcgtgaaagggaggttcaccat
[0397] ctcaagagatgattccaaaagtagtgttacactgcaaataagactgaaacaacttaagagctgaagacactgcca
[0398] tttattactgttaccagggggggggttacgacgttgcggctgtttactggggccaaggact
[0399] ctggtcactgtctcgca
[0400] SEQ ID NO :23-C1275 重链氨基酸序列
[0401] MYLGLNCVFI**V**FLLKGVQSEVNLEESGGLVQPGRSMKLSCVASGFTFSNYWMTWVRQSPEKGLEWVA
[0402] EIRLKSNNYATHYAESVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNNLRAEDTAIYYCTRG~~GGYDVGAWFAYWGQGT~~
[0403] LTVVSA
[0404] SEQ ID NO :24-C1275 重链 CDR1 氨基酸序列
[0405] GFTFSNYWMT
[0406] SEQ ID NO :25-C1275 重链 CDR2 氨基酸序列
[0407] EIRLKSNNYATHYAESVKG
[0408] SEQ ID NO :26-C1275 重链 CDR3 氨基酸序列
[0409] GGGYDVGAWFAY
[0410] SEQ ID NO :27-C1275 轻链核苷酸序列
[0411] Atggagtcagacacactctgctatgggtgctgctctgggtccaggctccactggtgacattgt
[0412] gctcacccaatetccagcttgcgtgtcttagggcagagaccaccatcctgcagagcc
[0413] gtgaaaatgttgaatattatggcacaggttaattcagtggtaccaacagaaaccaggacagccaccc
[0414] aaactcctcatctatgcttcatccaacgtagaatctgggtccctgccaggtagtggcagtggtc
[0415] tggcacagacttcagccttacatccatcctgtggaggatgatattgcaatgtattctgtcagc
[0416] aaagttaggaagggttcctcgacgttcgtggaggcaccaagctggaaatcaa
[0417] SEQ ID NO :28-C1275 轻链氨基酸序列
[0418] MESDTLLLWVLLWVPGSTGDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASENVEYYGTGLIQWYQQKPGQPP
[0419] KLLIYASSNVESGP~~A~~RFSGSGTDFSLYIHPVEEDDIAMYFCQQSRKVPSTFGGGTKLEIK
[0420] SEQ ID NO :29-C1275 轻链 CDR1 氨基酸序列
[0421] RASENVEYYGTGLI
[0422] SEQ ID NO :30-C1275 轻链 CDR2 氨基酸序列
[0423] ASSNVES
[0424] SEQ ID NO :31-C1275 轻链 CDR3 氨基酸序列
[0425] QQSRKVPST
[0426] SEQ ID NO :32-C1249 重链核苷酸序列
[0427] Atgggttgggctgaagtgggtttcttgcgttttatcaagggtgtgcattgtgagggtcaact
[0428] tgttgagtctggtgaggattggcagcctaaggatcattgaaactctcatgtgccgcctctgggtt

[0429] tcaacttaatacctatgccatgcactgggtctgccaggctccaggaaagggttggaatggattgg
[0430] cgcatagaagtaaaagtataattatgcaacagactatgccatccagtgaaagacagattcacat
[0431] ctccagagatgattcacaaggcttgcctatctgctaatacacaacactgaggacacagcca
[0432] tgtattactgtatgagggaggaaatctatggtagtttgcctactggggccaaggggactctggtaact
[0433] gtctctgca
[0434] SEQ ID NO :33-C1249 重链氨基酸序列
[0435] MVLGLKWVFFVVFYQGVHCEVQLVESGGLVQPKGSLKLSCAASGFNFNTYAMHWVCQAPGKGLEWIG
[0436] RIRSKSHNYATDYADPVKDRFTISRDDSQGLYLLMNNLKTEDTAMYCMREGIYGSFAYWGQQTLVT
[0437] VSA
[0438] SEQ ID NO :34-C1249 重链 CDR1 氨基酸序列
[0439] GFNFNTYAMH
[0440] SEQ ID NO :35-C1249 重链 CDR2 氨基酸序列
[0441] IRSKSHNYATDYADPVKD
[0442] SEQ ID NO :36-C1249 重链 CDR3 氨基酸序列
[0443] EGIYGSFAY
[0444] SEQ ID NO :37-C1249 轻链核苷酸序列
[0445] Atggagacagacacactctgttatggtaactgctgtgggtccagggttccactggtgacattgt
[0446] gctgacacagtccctgcttccttagctgtatctctggggcagaggcccaccatctcatgcaggcca
[0447] gcaaaaagtgtcagttcatctgcctatagttttccactggtaccaacagaagccaggacagccaccc
[0448] aaactcctcatctatctgcatccaacctacaatctgggtccctgcaggttcagttggcagtggc
[0449] tgggacagacttcaccctcaacatccatcctgtggctcgaaaaatggaaataaaa
[0450] acagtgggagacttcattcagttcggctcgaaaaatggaaataaaa
[0451] SEQ ID NO :38-C1249 轻链氨基酸序列
[0452] METDTLLLWVLLWVPGSTGDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVSSAYSFFHWYQQKPGQPPK
L
[0453] LIYLASNLQSGVPARFSGSGTDFTLNIHPVEAEDAATYYCQHSGELPFTFGSGTKLEIK
[0454] SEQ ID NO :39-C1249 轻链 CDR1 氨基酸序列
[0455] CRASKSVSSAYSFFH
[0456] SEQ ID NO :40-C1249 轻链 CDR2 氨基酸序列
[0457] LASNLQS
[0458] SEQ ID NO :41-C1249 轻链 CDR3 氨基酸序列
[0459] CQHSGELPFT

[0001]

CPC(H0765184P. 序列表

序列表

<110> Centocor, Inc.

<120> Anti-IL-23 Antibodies, Compositions, Methods and Uses

<130> CEN5103PCT

<140> PCT/US2006/026174

<141> 2006-06-30

<150> 60/695,831

<151> 2005-06-30

<160> 41

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 189

<212> PRT

<213> 人类

<400> 1

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

<210> 2

<211> 450

<212> DNA

<213> 人类

<400> 2

atgagcagtg aacacagacc	cctcaccafg aacttcgggc	ttagattgtt tttcccttgtc	60
cttactttaa aagggtgtcca	gttgtgaegtg aacttgggtgg	agtctggggg aggcttagtg	120
aaggctggag	gttccctgaa actctctgt	geagectctg gattcacitt	180
accatgtttt	gggttgcgca gactccggag	aggaggctgg agtgggtcgc	240
atgtggfggta	cttacaccta cttatccagac	aatgtgtggg geegatctac	300
gacaatgcca	agaacacccct gtacctgca	atgacgatc tgaagtctga	360
atgttttact	taaccatgtc taacatggg	ggacacagcc	420
ggccaaaggg	ccactctcac agtctccca	gcctttttt tgactactgg	450

<210> 3

<211> 150

[0002]

CPCH0765184P. 序列表

<212> PRT
<213> 人类

<400> 3

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

<210> 4
<211> 10
<212> PRT
<213> 人类

<400> 4

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Met Ser
 1 5 10

<210> 5
<211> 17
<212> PRT
<213> 人类

<400> 5

Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 6
<211> 13
<212> PRT
<213> 人类

<400> 6

Asp Asn His Ala Tyr Asp Arg Gly Pro Phe Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 7
<211> 399
<212> DNA
<213> 人类

<400> 7

atggatttca	aggccccagg	tcttttgtta	ctgtgttat	gggtttctgg	tacctgtggg	60
gacatttgta	tgtcacagtc	cccatcttc	ctagttgtt	cagttggaga	gaanggttact	120
atgagcttca	atgtccagtca	gaaacctttt	tataggagta	atccaaangaa	ccacttgccc	180
tggatccaccgc	agaaaaccagg	gcaggctctt	acactgtgt	tttactggac	gtccacttagg	240
gaatctgggg	tcctgtatcg	cttcacagge	atgtggatctg	ggacagattt	cacttcacc	300
atcagccgtg	tgaagggtga	agactgtggca	gttttattact	gtcagcaata	ttatagttat	360
ctcccgacgt	tccgtggagg	caccaagctg	gaaatcaa			399

[0003]

CPCH0765184P. 序列表

<210> 8
<211> 133
<212> PRT
<213> 人类

<400> 8

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

<210> 9
<211> 17
<212> PRT
<213> 人类

<400> 9

Lys Ser Ser Gln Asn Leu Phe Tyr Arg Ser Asn Gln Lys Asn His Leu
1 5 10 15
Ala

<210> 10
<211> 7
<212> PRT
<213> 人类

<400> 10

Trp Thr Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 11
<211> 9
<212> PRT
<213> 人类

<400> 11

Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Pro Pro Thr
1 5

<210> 12
<211> 450
<212> DNA
<213> 人类

<400> 12

atgngcagtg	aacacagacc	cctcacatg	aacttgggc	tca	atgtat	tttc	tttg	tc	60
ctgactttaa	aagggtgtccaa	gtgtgacgtg	aacttgggg	agt	ctgggggg	aggc	tttagt	g	120
aaggcctggag	ggtccctgaa	actctectgt	gcagccctcg	gat	toac	ttt	cag	tagt	180
accatgtctt	gggttgcaca	gactccggag	aangaggtgg	agt	gggg	tcgc	aacc	attgt	240
agtgggtgta	cttacaceta	ctatccagac	atgtgtgaagg	cc	gat	tcac	attt	ccaga	300
gacaaatgcca	agaatacatt	gtatctgca	atgacagtc	tga	atgt	tcga	gg	acacagcc	360
atcttttatt	gtacaaagaga	taaccatgt	ta	gac	agg	gg	cc	tttttttt	420

[0004]

		CPCH0765184P. 序列表	
ggccaaggcg	ccacttcac agtctctea		450
<210>	13		
<211>	150		
<212>	PRT		
<213>	人类		
<400>	13		
Met Ser Ser Glu His Arg Pro Leu Thr Met Asn Phe Gly Leu Arg Leu			
1 5 10 15			
Ile Phe Leu Val Leu Thr Leu Lys Gly Val Gln Cys Asp Val Asn Leu			
20 25 30			
Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu			
35 40 45			
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Met Ser Trp			
50 55 60			
Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val Ala Thr Ile Ser			
65 70 75 80			
Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe			
85 90 95			
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser			
100 105 110			
Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Ile Phe Tyr Cys Thr Arg Asp Asn			
115 120 125			
His Ala Tyr Asp Arg Gly Pro Phe Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ala			
130 135 140			
Thr Leu Thr Val Ser Ser			
145 150			
<210>	14		
<211>	10		
<212>	PRT		
<213>	人类		
<400>	14		
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Met Ser			
1 5 10			
<210>	15		
<211>	16		
<212>	PRT		
<213>	人类		
<400>	15		
Ile Ser Ser Glu Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly			
5 10 15			
<210>	16		
<211>	13		
<212>	PRT		
<213>	人类		
<400>	16		
Asp Asn His Ala Tyr Asp Arg Gly Pro Phe Phe Asp Ser			
1 5 10			
<210>	17		
<211>	399		
<212>	DNA		
<213>	人类		
<400>	17		
atgattcac aggccccagg ttttatgtta ctgttgtat gggtttctgg tacctgtggg			60
gacatttgta tgcacaggc tccatccccc ctatgtgtt cagttggaga gaaggtaact			120
atgagatgca atgcacggca gaaacctttt tataggaata atcaaaaatca ctacttgcc			180
tggtaccatc agaaaaccagg gcacgtctct acactgtgtt ttactgtgac gtccactagg			240

[0005]

CPCH0765184P. 序列表		
gaggctgggg	teccctgatecg	cttcacagge
atcageccgtg	tgaaggctga	agacactggca
cctcegaegt	tccgtggagg	caccaagctg
		gaatacaa
300	360	399
<210> 18		
<211> 133		
<212> PRT		
<213> 人类		
<400> 18		
Met Asp Ser Gln Ala Gln Val Leu Met Leu Leu Leu Trp Val Ser		
1 5 10 15		
Gly Thr Cys Gly Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala		
20 25 30		
Val Ser Val Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Asn		
35 40 45		
Leu Phe Tyr Arg Asn Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln		
50 55 60		
Lys Pro Gly Gln Ser Pro Thr Leu Leu Ile Tyr Trp Thr Ser Thr Arg		
65 70 75 80		
Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp		
85 90 95		
Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr		
100 105 110		
Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr		
115 120 125		
Lys Leu Glu Ile Lys		
130		
<210> 19		
<211> 17		
<212> PRT		
<213> 人类		
<400> 19		
Lys Ser Ser Gln Asn Leu Phe Tyr Arg Asn Asn Gln Lys Asn Tyr Leu		
1 5 10 15		
Ala		
<210> 20		
<211> 8		
<212> PRT		
<213> 人类		
<400> 20		
Tyr Trp Thr Ser Thr Arg Glu Ser		
1 5		
<210> 21		
<211> 9		
<212> PRT		
<213> 人类		
<400> 21		
Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Pro Pro Thr		
1 5		
<210> 22		
<211> 426		
<212> DNA		
<213> 人类		
<400> 22		
atgtaacttgg gactgaactg tgtattcata gttttctct taaaangtgtt ccagagtcaa		60

[0006]

CPCH0765184P. 序列表
 gtaaaccttg aggagtctgg aggaggcttg gtgcacacccg gaagatccat gaaactctcc
 tggtttgcct ctggatcac ttccatgttt tactggatga cctgggtcccg ccagtcctcc
 gagaaggggc ttagtgtggt tgctgaaatt agatgttaat ctaataatta tgcacacat
 tatggggat ctgtgtaaaagg gagggtcacc atctcaagag atgttccaa aatgtatgtc
 tacatgtccaa tgaacaactt aagagctgaa gacactgcca tttattactg taccaggggg
 ggggttaacg acgttaggacg ctgggttgcg tactggggcc aaggactctt ggtactgtc
 tctgtca 120
 180
 240
 300
 360
 420
 426

<210> 23
 <211> 142
 <212> PRT
 <213> 人类

<400> 23

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

<210> 24
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人类

<400> 24

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Trp Met Thr
 1 5 10

<210> 25
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> 人类

<400> 25

Glu Ile Arg Leu Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu Ser
 1 5 10 15
 Val Lys Gly

<210> 26
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人类

<400> 26

Gly Gly Gly Tyr Asp Val Gly Ala Trp Phe Ala Tyr
 1 5 10

<210> 27
 <211> 393
 <212> DNA
 <213> 人类

<400> 27

[0007]

CPCH0765184P. 序列表		
atggagtcag acacactcc tgcataatgggtg ctgcgtgtct gggttccagg ctccactgggt	60	
gacatgtgc tcaaccaatc tcacgttct ttggctgtgt ctcttagggca gagagccacc	120	
atcteetgca gagccagtga aaatgttgaa tattatggca caggtttaat tcagtggtag	180	
caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctteatccaa cgtagaatct	240	
ggggtccctg ccaggtttag tgccatgtgg tctggacag acttcagcct ctacatccat	300	
cctgiggagg aggatgalat tcaatgtat ttcgtcagc aaatgtggaa ggatcttcg	360	
acgttcgttg gaggcaccaa gctgtggaaatc aaa	393	
<210> 28		
<211> 131		
<212> PRT		
<213> 人类		
<400> 28		
Met Glu Ser Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro		
1 5 10 15		
Gly Ser Thr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala		
20 25 30		
Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn		
35 40 45		
Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Gly Leu Ile Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro		
50 55 60		
Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ser Ser Asn Val Glu Ser		
65 70 75 80		
Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser		
85 90 95		
Leu Tyr Ile His Pro Val Glu Glu Asp Asp Ile Ala Met Tyr Phe Cys		
100 105 110		
Gln Gln Ser Arg Lys Val Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu		
115 120 125		
Glu Ile Lys		
130		
<210> 29		
<211> 15		
<212> PRT		
<213> 人类		
<400> 29		
Arg Ala Ser Glu Asn Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Gly Leu Ile Gln		
1 5 10 15		
<210> 30		
<211> 7		
<212> PRT		
<213> 人类		
<400> 30		
Ala Ser Ser Asn Val Glu Ser		
1 5		
<210> 31		
<211> 9		
<212> PRT		
<213> 人类		
<400> 31		
Gln Gln Ser Arg Lys Val Pro Ser Thr		
1 5		
<210> 32		
<211> 417		
<212> DNA		
<213> 人类		
<400> 32		
atgggtttgg ggctgaagtg ggtttttttt gttgtttttt atcaagggtgt gcattgttag	60	

[0008]

CPCH0765184P. 序列表

gtgcaacttg ttgagtcgg tggaggattt gtgcagccaa aaggatcatt gaaactctca	120
tgtgcgcct ctggttccaa ctcaataac tatgcacatgc actgggtctg ccaggctca	180
ggaagggtt tggatggat tggtcgcata agaagtaaaa gtcataatta tgcaacagac	240
tatgcgcata cagtggaaaga cagatcaca atctccagag atgatcaca aggctgc	300
tatgcgcata tgaacaacct gaaaactgag gacacagccaa tgtattactg tatgagggag	360
ggaatctatg ttagtttgc ttatgggc caaggggactc tggtcacttgt ctctgca	417

<210> 33
<211> 139
<212> PRT
<213> 人类

<400> 33

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

<210> 34
<211> 10
<212> PRT
<213> 人类

<400> 34

Gly Phe Asn Phe Asn Thr Tyr Ala Met His	
1 5 10	

<210> 35
<211> 18
<212> PRT
<213> 人类

<400> 35

Ile Arg Ser Lys Ser His Asn Tyr Ala Thr Asp Tyr Ala Asp Pro Val	
1 5 10 15	
Lys Asp	

<210> 36
<211> 9
<212> PRT
<213> 人类

<400> 36

Glu Gly Ile Tyr Gly Ser Phe Ala Tyr	
1 5	

<210> 37
<211> 393
<212> DNA
<213> 人类

<400> 37

[0009]

CPCH0765184P. 序列表

atggagacag	acacactcct	gttatggta	ctgtgtctt	gggttcagg	ttccactgg	60
gacattgtgc	tgacacagtc	tcctgttcc	ttagtgtat	ctctgggca	gagggccacc	120
atctcatgca	gggcacgcaa	aagtgtcgt	tcatctgtat	atagttttt	ccactggta	180
caacagaagc	caggacacgc	acccaaactc	ctcaatatac	ttgcatccaa	cctacaatct	240
ggggtcctg	ccagggttcag	tggcgtgtgg	tctgggacag	acttcaccc	caacatccat	300
cctgtggagg	cgaggatgc	tgcaacctat	tactgtcaac	acagtggga	gcttccatc	360
acgttgcgt	cggggacaaa	gttggaaata	aaa			393

<210> 38
<211> 131
<212> PRT
<213> 人类

<400> 38

Met	Glu	Thr	Asp	Thr	Leu	Leu	Leu	Trp	Val	Leu	Leu	Leu	Trp	Val	Pro
1	5				10				15						
Gly	Ser	Thr	Gly	Asp	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Ser	Leu	Ala
					20			25				30			
Val	Ser	Leu	Gly	Gln	Arg	Ala	Thr	Ile	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Lys	Ser
					35			40			45				
Val	Ser	Ser	Ser	Ala	Tyr	Ser	Phe	Phe	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro
					50			55			60				
Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Ile	Tyr	Leu	Ala	Ser	Asn	Leu	Gln	Ser	
					70			75			80				
Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr
					85			90			95				
Leu	Asn	Ile	His	Pro	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys
					100			105			110				
Gln	His	Ser	Gly	Glu	Leu	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu
					115			120			125				
Glu	Ile	Lys													
		130													

<210> 39
<211> 16
<212> PRT
<213> 人类

<400> 39

Cys	Arg	Ala	Ser	Lys	Ser	Val	Ser	Ser	Ala	Tyr	Ser	Phe	Phe	His
1					5			10			15			

<210> 40
<211> 7
<212> PRT
<213> 人类

<400> 40

Leu	Ala	Ser	Asn	Leu	Gln	Ser
1				5		

<210> 41
<211> 10
<212> PRT
<213> 人类

<400> 41

Cys	Gln	His	Ser	Gly	Glu	Leu	Pro	Phe	Thr
1					5			10	

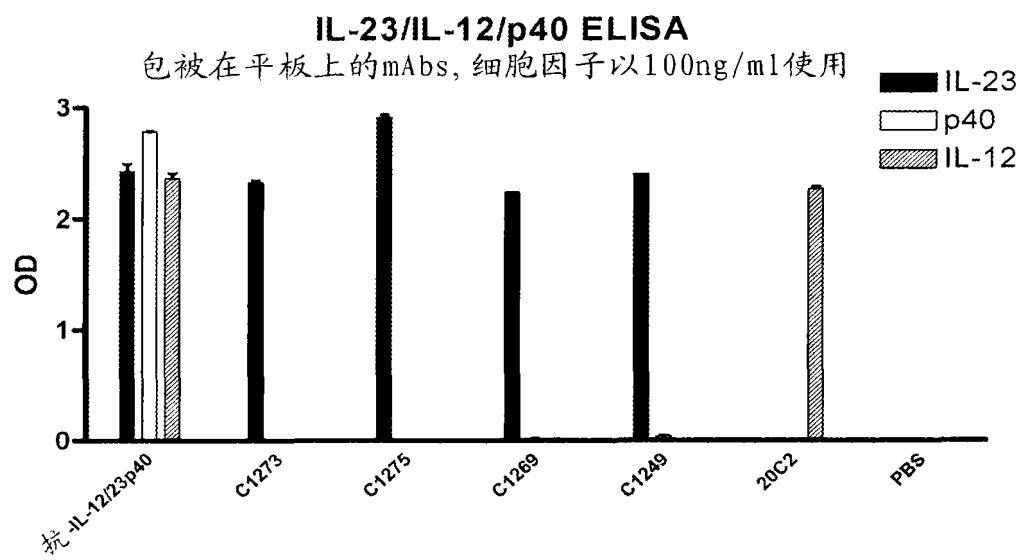


图 1

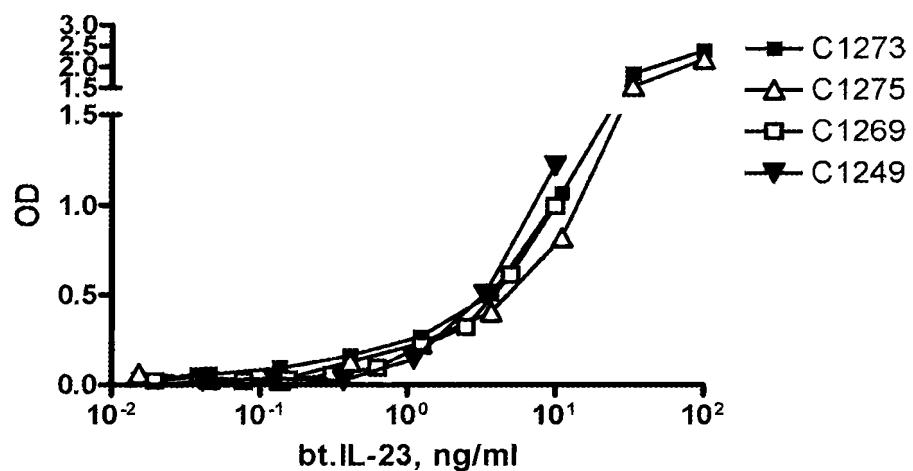


图 2

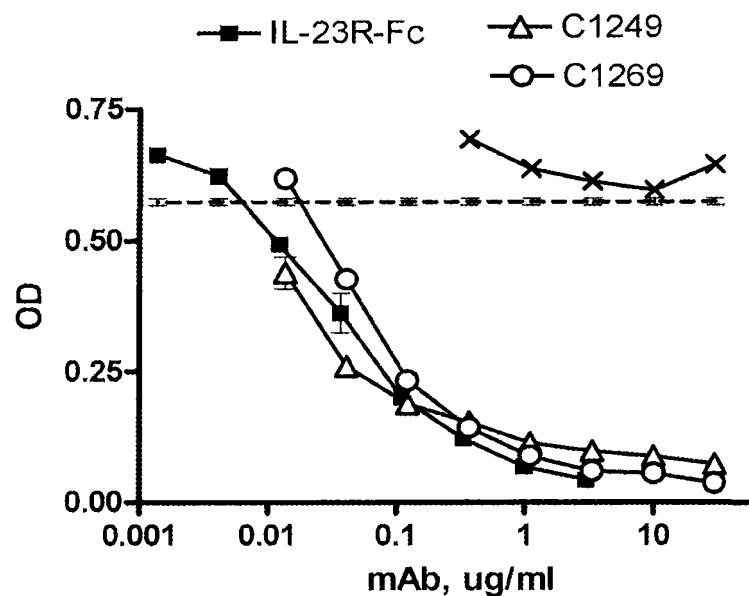


图 3A

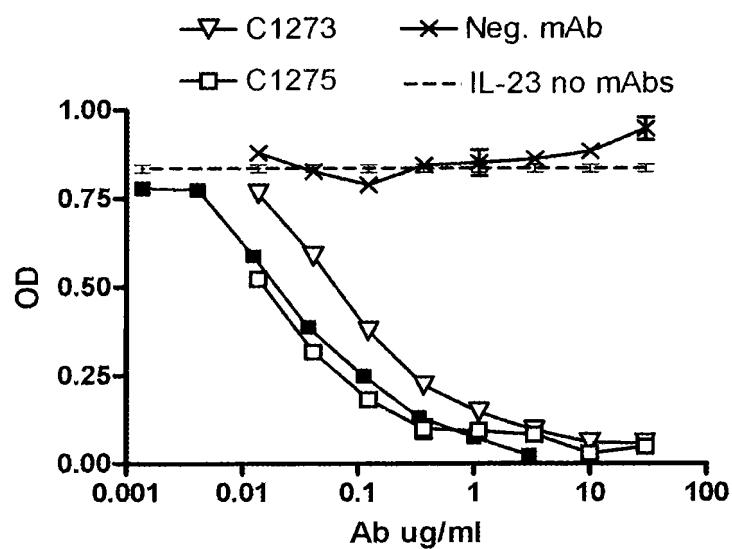


图 3B

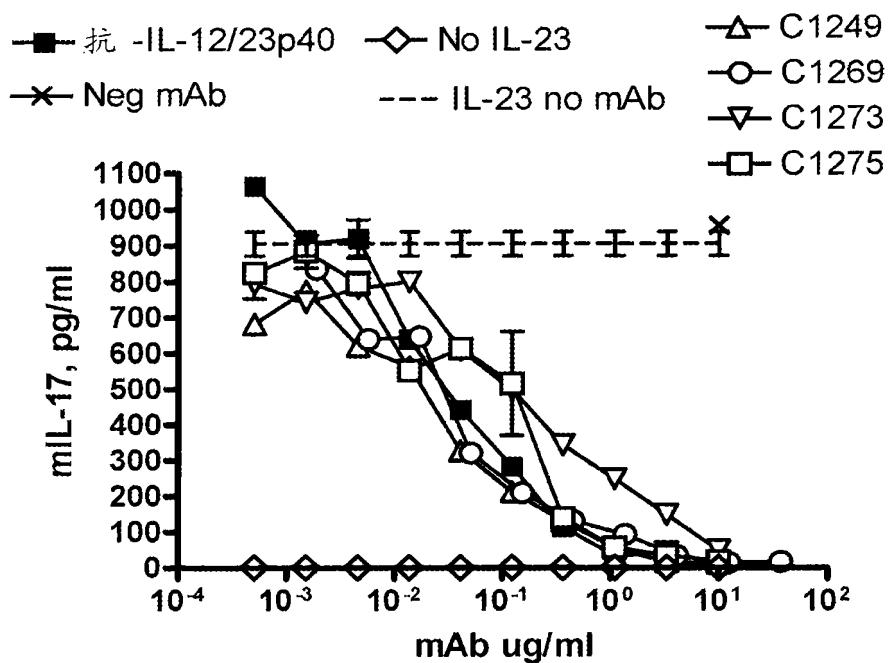


图 4

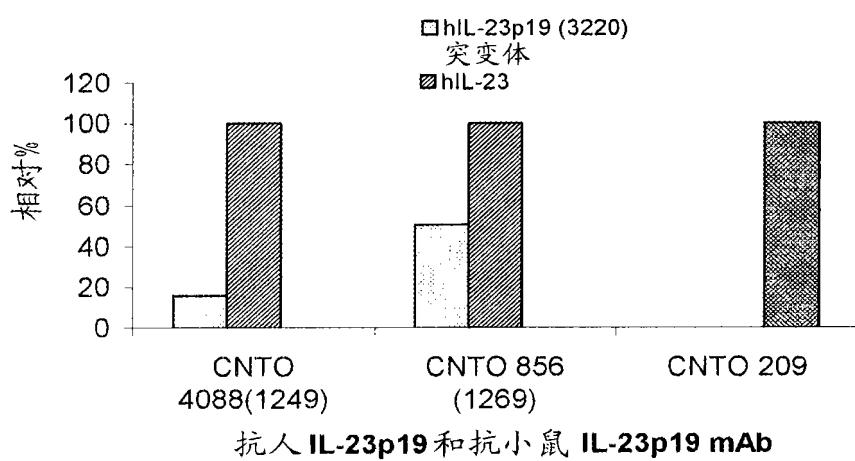


图 5

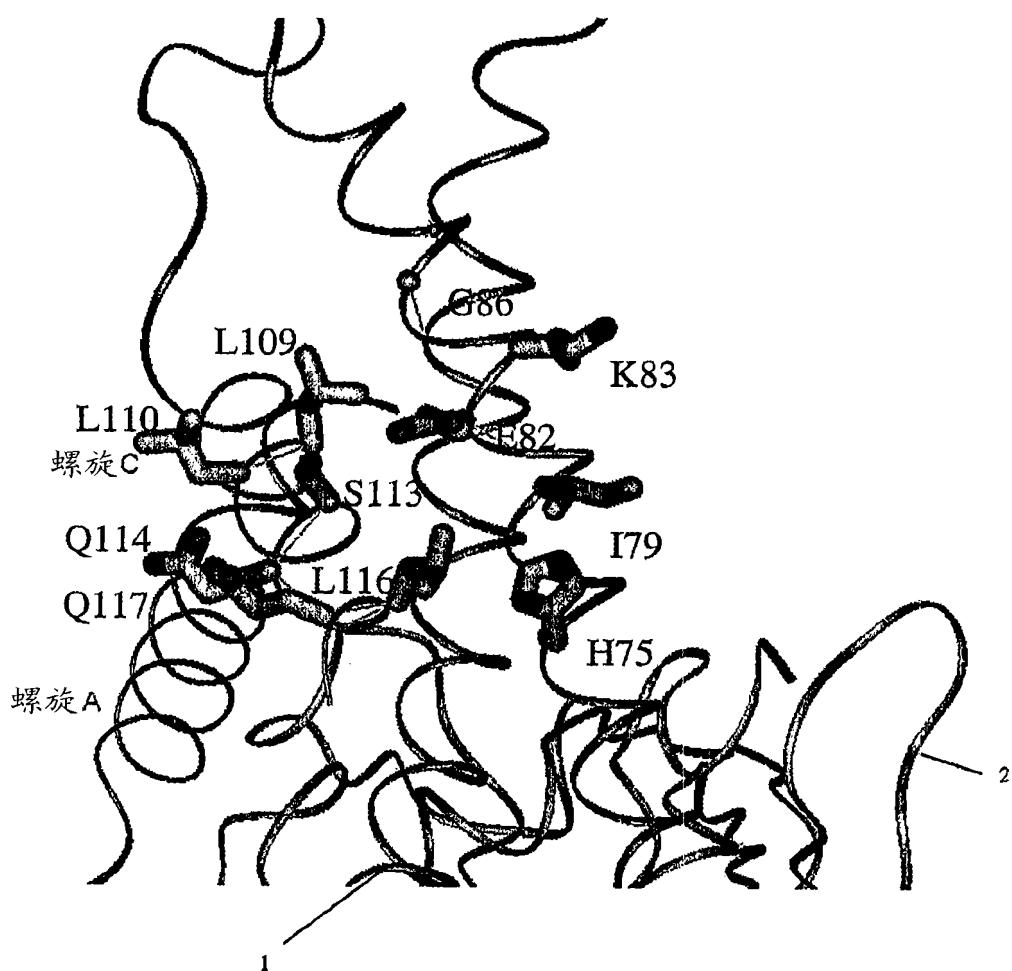


图 6

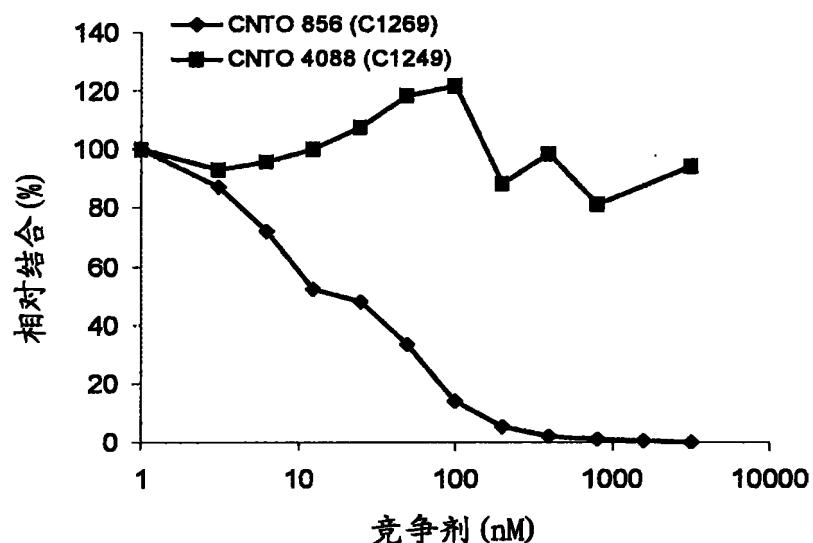


图 7

IL-23突变体对于CNT0 4088 (C1249) 的结合的影响

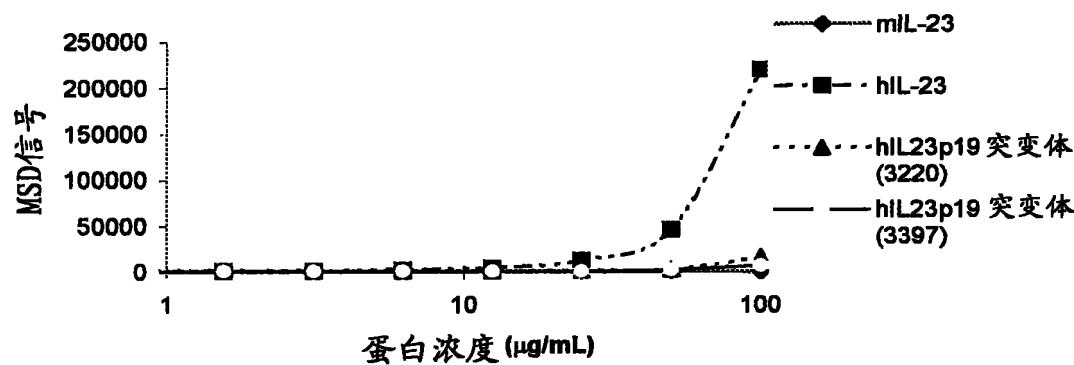


图 8A

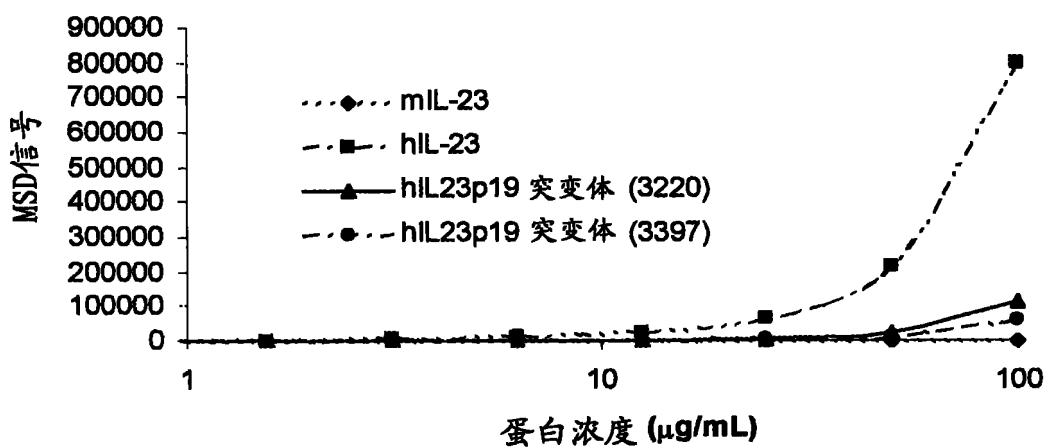


图 8B

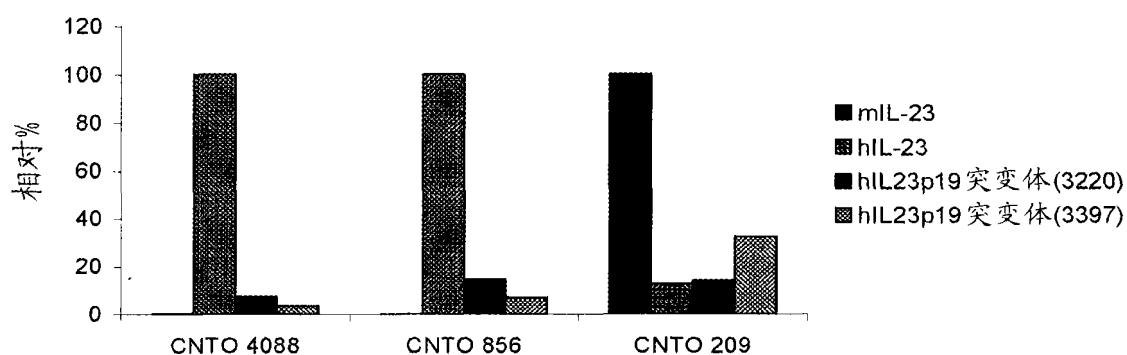


图 9