



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0612728-2 A2**

(22) Data de Depósito: 30/06/2006
(43) Data da Publicação: 30/11/2010
(RPI 2082)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 39/395
G01N 33/567
C07H 21/04
C12P 21/06
C07K 16/24

(54) Título: **ANTICORPOS DE ANTI-IL-23P19, COMPOSIÇÕES, MÉTODOS E USOS**

(30) Prioridade Unionista: 30/06/2005 US 60/695,861

(73) Titular(es): CENTOCOR, INC.

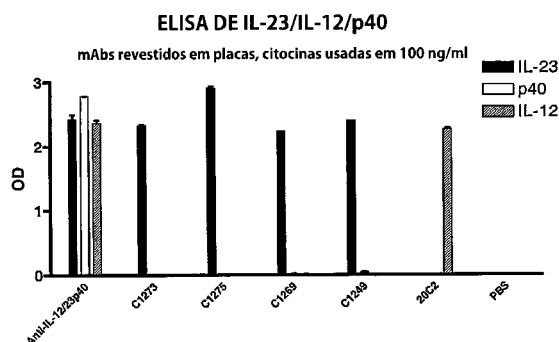
(72) Inventor(es): CYNTHIA DUCHALA, JACQUELINE BENSON, JILL GILES-KOMAR, JUNQUAN LUO, MARK CUNNINGHAM, MICHAEL A. RYCYZYN, RAYMOND SWEET

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006026174 de 30/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/005955 de 11/01/2007

(57) Resumo: ANTICORPOS DE ANTI-IL-23P19, COMPOSIÇÕES, MÉTODOS E USOS. A presente invenção refere-se a um anticorpo de anti-IL-23p19, incluindo ácidos nucleicos isolados que codificam pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19, vetores, células hospedeiras, animais ou plantas transgênicos, e métodos de fazer e usar o mesmo que tem aplicações em composições, métodos e dispositivos diagnósticos e/ou terapêuticos.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**ANTICORPOS DE ANTI-IL-23P19, COMPOSIÇÕES, MÉTODOS E USOS**".

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a anticorpos, incluindo porções ou variantes especificadas, específicos para pelo menos uma proteína de IL-23, ou fragmento desta, como também anticorpos anti-idiotípicos, e ácidos nucleicos codificando anticorpos de anti-IL-23p19, ácidos nucleicos complementares, vetores, células hospedeiras, e métodos de fazer e usar estes, incluindo formulações terapêuticas, administração e dispositivos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Interleucina (IL)-12 é uma citocina heterodimérica segregada compreendida de 2 subunidades de proteína glicosilada ligada a dissulfeto, designadas p35 e p40 para seus pesos moleculares aproximados. IL-12 é produzida primariamente por células de apresentação de antígenos e dirige imunidade mediada por célula ligando a um complexo de receptor de duas cadeias que é expresso na superfície de células T ou células assassinas naturais (NK). A cadeia do receptor beta-1 de IL-12 (IL-12R β 1) liga à subunidade de p40 de IL-12, fornecendo a interação primária entre IL-12 e seu receptor. Porém, é a ligação de IL-12p35 da segunda cadeia do receptor, IL-12R β 2, que confere sinalização intracelular (por exemplo fosforilação de STAT4) e ativação da célula portadora de receptor (Presky et al, 1996). Sinalização de IL-12 simultânea com a apresentação de antígeno é suposto invocar diferenciação de células T para o fenótipo ajudante 1 de T (Th1), caracterizado através da produção de interferona gama (IFN γ) (Trinchieri, 2003). É acreditado que células de Th1 promovam imunidade para alguns patógenos intracelulares, gerem isótipos de anticorpo de fixação de complemento, e contribuam para imunovigilância do tumor. Desse modo, IL-12 é suposta ser um componente significativo para ser hospedar mecanismos de defesa imunes.

Foi descoberto que a subunidade de proteína de p40 de IL-12 pode também associar-se com uma subunidade de proteína separada, designada p19, para formar uma citocina nova, IL-23 (Oppman et al, 2000).

IL-23 também sinaliza através de um complexo de receptor de duas cadeias. Uma vez que a subunidade de p40 é compartilhada entre IL-12 e IL-23, segue que a cadeia de IL-12R β 1 também ser compartilhada entre IL-12 e IL-23. Porém, é a ligação de IL-23p19 do segundo componente do complexo de receptor de IL-23, IL-23R, que confere sinalização intracelular específica de IL-23 (por exemplo, fosforilação de STAT3) e produção subsequente de IL-17 através de células T (Parham et al, 2002; Aggarwal et al. 2003). Estudos recentes demonstraram que as funções biológicas de IL-23 são distintas daquelas de IL-12, apesar da similaridade estrutural entre as duas citocinas (Langrish et al, 2005).

Regulação anormal de populações de IL-12 e de células de Th1 foi associada a muitas doenças imunomediadas uma vez que a neutralização de IL-12 através de anticorpos é eficaz em tratar modelos animais de psoríase, esclerose múltipla (MS), artrite reumatóide, doença inflamatória do intestino, diabetes melito insulino-dependente (tipo 1), e uveíte (Leonard et al, 1995; Hong et al, 1999; Malfait et al, 1998; Davidson et al, 1998). Porém, uma vez que estes estudos alvejaram a subunidade de p40 compartilhada, tanto IL-12 quanto IL-23 foram neutralizadas *in vivo*. Portanto, estava incerto se IL-12 ou IL-23 estava mediando a doença, ou se ambas as citocinas necessitavam ser inibidas para alcançar supressão da doença. Recentes estudos confirmaram através de camundongos deficientes de IL-23p19 ou neutralização de anticorpo específico de IL-23 que inibição de IL-23 pode fornecer benefício equivalente como estratégias de anti-IL-12p40 (Cua et al, 2003, Murphy et al, 2003, Benson et al 2004). Portanto, há evidência crescente para o papel específico de IL-23 em doença imunomediada. Neutralização de IL-23 sem inibição das vias de IL-12 poderia depois proporcionar terapia eficaz de doença imunomediada com impacto limitado no mecanismo imune de defesa do hospedeiro importante. Isto representaria uma melhoria significativa sobre as opções terapêuticas atuais.

30 SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece anticorpos isolados mamíferos, incluindo, sem limitação, humanos, que ligam à subunidade de IL-23 de p19,

anticorpos de anti-IL-23p19 (também referidos como anticorpos de IL-23p19), imunoglobulinas, fragmentos, produtos de clivagem e outras porções especificadas e suas variantes, como também composições de anticorpo de anti-IL-23p19, anticorpos de antiidiotipo de IL-23p19, ácidos nucleicos de codificação ou complementares, vetores, células hospedeiras, composições, combinações, formulações, dispositivos, animais transgênicos, plantas transgênicas, e métodos de fazer e os usar.

A presente invenção fornece, em um aspecto, moléculas compreendendo ácido nucléico isolado, complementar, ou hibridado com, um polinucleotídeo que codifica anticorpos específicos de anti-IL-23p19 ou anticorpos de antiidiotipo, compreendendo pelo menos uma seqüência especificada, domínio, porção ou variante desta. A presente invenção também fornece vetores recombinantes compreendendo as ditas moléculas de ácido nucléico de anticorpo de anti-IL-23p19, células hospedeiras contendo tais ácidos nucleicos e/ou vetores recombinantes, como também métodos de fazer e/ou usar tais ácidos nucleicos de anticorpo, vetores e/ou células hospedeiras.

A presente invenção também fornece pelo menos um método para expressar pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19, ou anticorpo de Antiidiotipo de IL-23p19, em uma célula hospedeira, compreendendo cultivar uma célula hospedeira como descrita aqui sob condições em que pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19 é expresso em quantidades detectáveis e/ou recuperáveis.

A presente invenção também fornece pelo menos uma composição compreendendo (a) um anticorpo de anti-IL-23p19 isolado que codifica ácido nucléico e/ou anticorpo como descrito aqui; e (b) um veículo ou diluente adequado e/ou farmacêuticamente aceitável.

A presente invenção também fornece pelo menos um método de anticorpo ou composição de anti-IL-23p19, para administrar em uma quantidade terapêuticamente eficaz para modular ou tratar pelo menos uma Condição relacionada a IL-23p19 em uma célula, tecido, órgão, animal ou paciente e/ou, antes, subsequente, ou durante uma condição relacionada, como

conhecido na técnica e/ou como descrito aqui.

A presente invenção também fornece pelo menos uma composição, dispositivo e/ou método de liberação de uma quantidade terapêutica ou profilaticamente eficaz de pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19, de acordo com a presente invenção.

A presente invenção também fornece pelo menos um método de anticorpo de anti-IL-23p19 ou composição, para diagnosticar pelo menos uma condição relacionada a IL-23 em uma célula, tecido, órgão, animal ou paciente e/ou, antes, subsequente, ou durante uma condição relacionada, como conhecido na técnica e/ou como descrito aqui.

A presente invenção também fornece pelo menos uma composição, dispositivo e/ou método de liberação para diagnosticar pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19, de acordo com a presente invenção.

Também fornecido é um dispositivo médico, compreendendo pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19 mamífero isolado da invenção, em que o dispositivo é adequado para contatar ou administrar Pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19, anticorpo anti-idiotípico de IL-23p19, molécula de ácido nucléico, composto, proteína, e/ou composição.

Também fornecido é um artigo de fabricação para o uso farmacêutico ou diagnóstico humano, compreendendo material de embalagem e um recipiente compreendendo uma solução ou uma forma liofilizada de pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19 isolado da presente invenção. O artigo de fabricação pode opcionalmente ter o recipiente como um componente de um dispositivo ou sistema de liberação.

A presente invenção também provê qualquer invenção descrita aqui.

DESCRIÇÃO DAS figuras

A figura 1 mostra que anticorpos de IL23p19 especificamente ligam ao monômero hrlL-23 e não hrlL-12 ou hrp40. Um anticorpo de p40 de anti-IL12/IL23 é mostrado ligar IL-23, IL-12 e ao monômero de p40. Um anticorpo de anti-IL12 (20C2) é mostrado ligar IL-12 apenas.

A figura 2 mostra a ligação de IL-23 aos anticorpos de IL-23p19

imobilizados em placa da invenção em que todos os quatro anticorpos testados mostram curvas de ligação similares.

A figura 3A mostra que os anticorpos C1249 e C1269 bloqueiam ligação normal de IL-23/IL-23R.

5 A figura 3B mostra que os anticorpos C1273 e C1275 bloqueiam ligação normal de IL-23/IL-23R.

A figura 4 mostra que os anticorpos de IL-23p19 da invenção inibem produção de IL-17 mediada por hrlL-23.

10 A figura 5 mostra o impacto das Mutações de IL-23 na Ligação de C1249, C1269 e CNTO 209.

A figura 6 mostra um modelo estrutural de IL-23 humana em uma representação de tiras.

A figura 7 mostra os resultados da análise de competição de anticorpos C1249 e C1269.

15 A figura 8A mostra uma análise de ELISA de proteínas de IL-23 mutantes que ligam ao anticorpo C1249.

A figura 8B mostra uma análise de ELISA de proteínas de IL-23 mutantes que ligam ao anticorpo C1269.

20 A figura 9 mostra uma comparação da atividade de ligação relativa para as proteínas de IL-23 mutantes que ligam ao anticorpo C1249, C1269 e de controle.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece anticorpos de anti-IL-23p19 isolados, recombinantes e/ou sintéticos, incluindo, sem limitação, anticorpos
25 mamíferos (por exemplo, anticorpos humanos) e de antiidiotipo de IL-23p19 para estes, como também composições e moléculas de codificação de ácido nucléico compreendendo pelo menos um polinucleotídeo que codifica pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19 ou anticorpo antiidiotipo. A presente invenção também inclui, mas não é limitada a, métodos de fazer e usar tais
30 ácidos nucléicos e anticorpos e anticorpos de antiidiotipo, incluindo composições, métodos e dispositivos diagnósticos e terapêuticos.

Como aqui usado, um "anticorpo de anti-IL-23p19", "anticorpo

de IL-23p19", "porção de anticorpo de anti-IL-23p19", ou "fragmento de anticorpo de anti-IL-23p19" e/ou "variante de anticorpo de anti-IL-23p19" e similares incluem qualquer proteína ou peptídeo contendo molécula compreendendo pelo menos uma porção de uma molécula de imunoglobulina, como

5 mas não limitada a, pelo menos uma região de determinação de complementaridade (CDR) de uma cadeia pesada ou leve ou uma porção de ligação de ligando desta, uma região variável de cadeia pesada ou de cadeia leve, uma região constante de cadeia pesada ou cadeia leve, uma região de estrutura, ou qualquer porção destas, ou pelo menos uma porção de um receptor de IL-23 ou proteína de ligação que pode ser incorporada em um anticorpo da presente invenção. Tal anticorpo opcionalmente também afeta um ligando específico, como mas não limitado a, onde tal anticorpo modula, diminui, aumenta, antagoniza, agoniza, mitiga, alivia, bloqueia, inibe, ab-roga e/ou interfere com pelo menos uma atividade ou ligação de IL-23, ou com

10 atividade ou ligação de receptor de IL-23, *in vitro*, *in situ* e/ou *in vivo*. Como um exemplo não-limitativo, um anticorpo de anti-IL-23p19 adequado, porção especificada ou variante da presente invenção pode ligar Pelo menos uma molécula de IL-23, ou porções, variantes ou domínios especificados desta. Um anticorpo de anti-IL-23p19, porção especificada, ou variante adequada

15 pode também opcionalmente afetar pelo menos uma da atividade ou função de IL-23p19, como mas não limitado a, síntese de RNA, DNA ou de proteína, liberação de IL-23, sinalização de receptor de IL-23, clivagem de IL-23 de membrana, atividade de IL-23, produção e/ou síntese de IL-23.

20

O termo "anticorpo" é também intencionado abranger anticorpos, fragmentos de digestão, porções especificadas e variantes destes, incluindo, sem limitação, miméticos de anticorpo ou porções compreendendo anticorpos que mimetizam a estrutura e/ou função de um anticorpo ou fragmento ou porção especificada deste, incluindo, sem limitação, anticorpos de cadeia simples, anticorpos de domínio simples, e fragmentos destes. Fragmentos funcionais incluem fragmentos de ligação de antígeno que ligam a

25 um IL-23p19 humano. Por exemplo, fragmentos de anticorpo capazes de ligar IL-23p19 ou porções deste, incluindo, mas não limitados a, Fab (por

30

exemplo, através de digestão de papaína), Fab' (por exemplo, por digestão e redução parcial de pepsina) e F(ab')₂ (por exemplo, através de digestão de pepsina), facb (por exemplo, através de digestão de plasmina), pFc' (por exemplo, por digestão de pepsina ou plasmina), Fd (por exemplo, por digestão, redução parcial e reagregação de pepsina), fragmentos de Fv ou scFv (por exemplo, através de técnicas de biologia molecular), são abrangidos pela invenção (vide, por exemplo, Colligan, Immunology, supra).

Tais fragmentos podem ser produzidos por clivagem enzimática, técnicas sintéticas ou recombinantes, como conhecidas na técnica e/ou como descritas aqui. Anticorpos podem também ser produzidos em uma variedade de formas truncadas usando genes de anticorpo que foram introduzidos em um ou mais códons de parada a montante do sítio de parada natural. Por exemplo, um gene de combinação que codifica uma porção de cadeia pesada de F(ab')₂ pode ser projetado para incluir seqüências de DNA que codificam o domínio de CH₁ e/ou região de dobradiça da cadeia pesada. As várias porções de anticorpos podem ser unidas quimicamente através de técnicas convencionais, ou podem ser preparadas como uma proteína contígua usando técnicas de engenharia genética.

O termo "anticorpo humano", como aqui usado, é intencionado incluir anticorpos tendo regiões variáveis e constantes derivadas de seqüências de imunoglobulina de linhagem germinal humana ou estritamente equiparadas. Os anticorpos humanos da invenção podem incluir resíduos de aminoácidos não codificados por seqüências de imunoglobulina de linhagem germinal humana (por exemplo, mutações introduzidas aleatórias ou mutagênese específica *in vitro* ou através de mutação somática *in vivo*). Desse modo, como aqui usado, o termo "anticorpo humano" refere-se a um anticorpo em que substancialmente toda parte da proteína (por exemplo, CDR, estrutura, CL, domínios de CH (por exemplo, CH₁, CH₂, CH₃), dobradiça, (V_L, V_H)) é substancialmente similar a um anticorpo de linhagem germinal humana. Anticorpos humanos foram classificados em agrupamentos com base em suas similaridades de seqüência de aminoácido, vide por exemplo <http://people.cryst.bbk.ac.uk/~ubcg07s/>. Desse modo, usando uma pesquisa

de similaridade de seqüência, um anticorpo com seqüência linear similar pode ser selecionado como um modelo para criar "anticorpos humanizados".

"Humanização" (também chamada Reformatação ou enxerto de CDR) é agora uma técnica bem estabelecida para reduzir a imunogenicidade de anticorpos monoclonais (mAbs) de fontes xenogênicas (comumente roedor) e para melhorar as funções efetoras (ADCC, ativação de complemento, ligação de C1q). O mAb criado é criado usando as técnicas de biologia molecular, porém enxerto de CDR simples das regiões de determinação de complementaridade roedoras (CDRs) em estruturas humanas frequentemente resulta em perda da afinidade e/ou especificidade de ligação do mAb original. Para humanizar um anticorpo, o projeto do anticorpo humanizado inclui variações como substituições de aminoácido conservadoras em resíduos das CDRs, e re-substituição de resíduos do mAb roedor nas regiões de estrutura humanas (remutações). As posições podem ser discernidas ou identificadas por comparação da seqüência para análise estrutural ou por análise de um modelo de homologia da estrutura 3D das regiões variáveis. O processo de maturação de afinidade tem mais recentemente usado bibliotecas de fago para variar os aminoácidos nas posições escolhidas. Similarmente, muitos métodos foram usados para selecionar as estruturas humanas mais apropriadas para enxertar as CDRs de roedor. À medida que os conjuntos de dados de parâmetros conhecidos para as estruturas de anticorpo aumenta, assim também aumenta a sofisticação e refinamento destas técnicas. Seqüências de consensos ou de linhagem germinal de um anticorpo simples ou fragmentos das seqüências de estrutura dentro de cada região variável de cadeia leve ou pesada de vários mAbs humanos diferentes podem ser usados. Outro método para humanização é modificar apenas resíduos de superfície da seqüência de roedor com os resíduos mais comuns encontrados em mAbs humanos e foi denominada "faceamento" ou "restauração". Seqüências de Ig humana conhecidas são descritas, por exemplo, em 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;

design.com; antibody.bath.ac.uk; www.unizh.ch; www.cryst.bbk.ac.uk/~ubcg07s; Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, U. S. Depart. Health (1983), cada um completamente incorporado aqui por referência. Frequentemente, o anticorpo humano ou humanizado é substancialmente não-imunogênico em seres humanos.

Similarmente, anticorpos designados primatas (macaco, babuíno, chimpanzé, etc.), roedor (camundongo, rato, coelho, cobaia, porquinho-da-índia, e similares) e similares mamíferos designam tais espécies, subgênero, gênero, subfamília, e anticorpos específicos para família. Anticorpos adicionais, quiméricos podem incluir qualquer combinação dos acima. Tais alterações ou variações opcional e preferivelmente retêm ou reduzem a imunogenicidade em seres humanos ou outras espécies com relação aos anticorpos não-modificados. Desse modo, um anticorpo humano é distinto de um anticorpo quimérico ou humanizado.

É indicado que um anticorpo humano pode ser produzido por um animal não-humano ou célula procariótica ou eucariótica que é capaz de expressar genes de imunoglobulina humana funcionalmente rearranjados (por exemplo, cadeia pesada e/ou cadeia leve). Também, quando um anticorpo humano for um anticorpo de cadeia simples ou de domínio simples, ele pode compreender um peptídeo ligante que não é encontrado em anticorpos humanos nativos. Por exemplo, um Fv pode compreender um peptídeo ligante, como dois a cerca de oito outros resíduos de glicina ou de aminoácido que conectam à região variável da cadeia pesada e à região variável da cadeia leve. Tais peptídeos ligantes são considerados ser de origem humana.

Anticorpos biespecíficos, heteroespecíficos, heteroconjugados ou similares podem também ser usados que são anticorpos monoclonais, preferivelmente, humanos ou humanizados, que têm especificidades de ligação Pelo menos dois antígenos diferentes. No caso presente, uma das especificidades de ligação é para pelo menos uma subunidade de proteína de IL-23p19, a outra é para qualquer outro antígeno. Métodos para fazer anticorpos biespecíficos são conhecidos na técnica. Tradicionalmente, a

produção recombinante de anticorpos biespecíficos é com base na co-expressão de dois pares de imunoglobulina de cadeia leve-cadeia pesada onde as duas cadeias pesadas têm especificidades diferentes (Milstein e Cuello, Nature 305:537 (1983)). Por causa do sortimento aleatório das ca-

5 cadeias pesadas e leves da imunoglobulina, estes hibridomas (quadromas) produzem uma mistura potencial de 10 moléculas de anticorpo diferentes dos quais apenas um tem a estrutura biespecífica correta. A purificação da molécula correta é usualmente feita através de etapas de cromatografia de afinidade. Procedimentos similares são descritos, por exemplo, em WO

10 93/08829, patentes US Nos, 6210668, 6193967, 6132992, 6106833, 6060285, 6037453, 6010902, 5989530, 5959084, 5959083, 5932448, 5833985, 5821333, 5807706, 5643759, 5601819, 5582996, 5496549, 4676980, WO 91/00360, WO 92/00373, EP 03089, Traunecker et al., EMBO J. 10:3655 (1991), Suresh et al., Methods in Enzymology 121:210 (1986),

15 cada uma completamente incorporada aqui por referência.

Anticorpos de anti-IL-23p19 úteis nos métodos e composições da presente invenção podem opcionalmente ser caracterizados por afinidade alta ligando a IL-23p19 e, opcional e preferivelmente, como tendo baixa toxicidade. Em particular, um anticorpo, fragmento especificado ou variante

20 da invenção onde os componentes individuais, como a região variável, região constante e estrutura, individual e/ou coletivamente, opcional e preferivelmente possuem baixa imunogenicidade, são úteis na presente invenção. Os anticorpos que podem ser usados na invenção são opcionalmente caracterizados por sua habilidade para tratar os pacientes durante períodos es-

25 tendidos com alívio mensurável de sintomas e toxicidade baixa e/ou aceitável. Imunogenicidade baixa ou aceitável e/ou afinidade alta, como também outras propriedades adequadas, podem contribuir para os resultados terapêuticos alcançados. "Imunogenicidade baixa" é definida aqui como a incidência de níveis tituláveis de anticorpos para o anticorpo de anti-IL-23p19

30 em pacientes tratados com anticorpo de anti-IL-23p19 como ocorrendo em menos que 25 % dos pacientes, preferivelmente, em menos que 10 % dos pacientes tratados com a dose recomendada para o curso recomendado de

terapia durante o período de tratamento.

Os ácidos nucléicos isolados da presente invenção podem ser usados para a produção de pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19 ou variante especificada deste, que podem ser usado para medir ou realizar em
5 uma célula, tecido, órgão ou animal (incluindo mamíferos e seres humanos), diagnosticar, monitorar, modular, tratar, aliviar, ajudar a impedir a incidência, ou reduzir os sintomas, de pelo menos uma condição relacionada a IL-23, selecionada de, mas não limitada a, pelo menos um de um distúrbio ou doença imune, um distúrbio ou doença cardiovascular, um distúrbio ou doença
10 infecciosa, maligna, e/ou neurológica, ou outra condição relacionada a IL-23 conhecida ou especificada.

Um tal método pode compreender administrar uma quantidade eficaz de uma composição ou uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19 a uma célula, tecido, órgão,
15 animal ou paciente em necessidade de tal modulação, tratamento, alívio, prevenção, ou redução nos sintomas, efeitos ou mecanismos. A quantidade eficaz pode compreender uma quantidade de cerca de 0,001 a 500 mg/kg por administração simples (por exemplo, bolus), múltipla ou contínua, ou para alcançar uma concentração de soro de concentração de soro de 0,01-
20 5000 µg/ml por administração simples, múltipla, ou contínua, ou qualquer faixa eficaz ou valor nela, como feito e determinado usando métodos conhecidos, como descritos aqui ou conhecidos nas técnicas relevantes.

ANTICORPOS DA PRESENTE INVENÇÃO - PRODUÇÃO E GERAÇÃO

Pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19 da presente invenção
25 pode ser opcionalmente produzido por uma linhagem celular, uma linhagem celular misturada, uma célula imortalizada ou população clonal de células imortalizadas, como bem-conhecido na técnica. Vide, por exemplo, Ausubel, et al., ed., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, Inc., NY, NY (1987-2001); Sambrook, et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2ª Edição, Cold Spring Harbor, NY (1989); Harlow e Lane, Antibodies,
30 a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, NY (1989); Colligan, et al., eds., Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, Inc., NY (1994-2001);

Colligan et al., Current Protocols in Protein Science, John Wiley & Sons, NY, NY, (1997-2001).

Anticorpos que são específicos para proteínas humanas de IL-23p19 ou fragmentos destas podem ser suscitados contra um antígeno imunogênico apropriado, como uma proteína de IL-23p19 isolada e/ou uma porção desta (incluindo moléculas sintéticas, como peptídeos sintéticos). Outros anticorpos específicos ou gerais, incluindo, sem limitação, anticorpos mamíferos, podem ser suscitados similarmente. Preparação de antígenos imunogênicos, e produção de anticorpo monoclonal pode ser executada usando qualquer técnica adequada.

Em um método, um hibridoma é produzido fundindo uma linhagem celular imortal adequada (por exemplo, uma linhagem celular de mieloma, como, mas não limitado a, 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, AÇÃO IV, MOLT4, DA-1, JURKAT, WEHI, K-562, COS, RAJI, NIH 3T3, HL-60, MLA 144, NAMALWA, NEURO 2A, ou outros, ou heteromilomas, produtos de fusão destes, ou qualquer célula ou célula de fusão derivada deles, ou qualquer outra linhagem celular adequada como conhecida na técnica) (vide, por exemplo, www.atcc.org, www.lifetech.com, e similares), com células produtoras de anticorpo, como, mas não limitadas a, baço isolado ou clonado, sangue periférico, linfa, amígdala, ou outras células imunes ou contendo células B, ou quaisquer outras células expressando seqüências constantes ou variáveis de cadeia pesada ou leve ou de estrutura ou de CDR, ou como ácido nucléico endógeno ou heterólogo, como recombinante ou endógeno, viral, bacteriano, algal, procariótico, anfíbio, inseto, réptil, peixe, mamífero, roedor, eqüino, ovino, cabra, ovelha, primata, eucariótico, DNA genômico, cDNA, rDNA, DNA ou RNA mitocondrial, DNA ou RNA de cloroplasto, hnRNA, mRNA, tRNA, simples, bi ou trifilamentar, hibridado, e similares ou qualquer combinação destes. Vide, por exemplo, Ausubel, supra, e Colligan, Immunology, supra, capítulo 2, completamente incorporado aqui por referência.

Células produtoras de anticorpos podem também ser obtidas do

sangue periférico ou, preferivelmente, do baço ou linfonodos, de seres humanos ou outros animais adequados que foram imunizados com o antígeno de interesse. Qualquer outra célula hospedeira adequada pode também ser usada para expressar ácido nucléico heterólogo ou endógeno que codifica um anticorpo, fragmento especificado ou variante deste, da presente invenção. As células fundidas (hibridomas) ou células recombinantes podem ser isoladas usando condições de cultura seletivas ou outros métodos conhecidos adequados, e clonadas limitando a diluição ou classificação das células, ou outros métodos conhecidos. Células que produzem anticorpos com a especificidade desejada podem ser selecionadas por um ensaio adequado (por exemplo, ELISA).

Métodos para criar ou humanizar anticorpos não-humanos ou humanos podem também ser usados e são bem-conhecidos na técnica. Um anticorpo humanizado ou modificado pode ter um ou mais resíduos de aminoácido uma fonte que seja não-humana, por exemplo, mas não limitado a, camundongo, rato, coelho, primata não-humano ou outro mamífero. Estes resíduos de aminoácido não-humanos são substituídos por resíduos que são freqüentemente referidos como resíduos de "importação" que são tipicamente tirados de uma variável de "importação", constante ou outro domínio de uma seqüência humana conhecida.

As seqüências de Ig humana conhecidas são descritas, por exemplo, www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi; www.ncbi.nih.gov/igblast; www.atcc.org/phage/hdb.html; www.mrc-cpe.cam.ac.uk/ALIGNMENTS.php; www.kabatdatabase.com/top.html; [ftp. ncbi.nih.gov/repository/kabat](ftp://ncbi.nih.gov/repository/kabat); www.sciquest.com; www.abcam.com; www.antibodyresource.com/onlinecomp.html; www.public.iastate.edu/~pedro/research_tools.html; www.whfreeman.com/immunology/CH05/kuby05.htm; www.hhmi.org/grants/lectures/1996/vlab; www.path.cam.ac.uk/~mrc7/mikeimages.html; mcb.harvard.edu/BioLinks/Immunology.html; www.imunologylink.com; [pathbox. wustl.edu/~hcenter/index.html](http://pathbox.wustl.edu/~hcenter/index.html); www.appliedbiosystems.com;

www.nal.usda.gov/awic/pubs/antibody;
www.m.ehime-u.ac.jp/~yasuhito/Elisa.html;
www.biodesign.com; www.cancerresearchuk.org;
www.biotech.ufl.edu; www.isac-net.org; [baserv. uci.kun.nl/~jraats/links1.html](http://baserv.uci.kun.nl/~jraats/links1.html);
5 www.recab.uni-hd.de/imuno.bme.nwu.edu;
www.mrc-cpe.cam.ac.uk; www.ibt.unam.mx/vir/V_mice.html;
http://www.bioinf.org.uk/abs; antibody.bath.ac.uk; www.unizh.ch;
www.cryst.bbk.ac.uk/~ubcg07s;
www.nimr.mrc.ac.uk/CC/ccaewg/ccaewg.html;
10 www.path.cam.ac.uk/~mrc7/humanisation/TAHHP.html;
www.ibt.unam.mx/vir/structure/stat_aim.html;
www.biosci.missouri.edu/smithgp/index.html; www.jerini.de; Kabat et al.,
Sequences of Proteins of Immunological Interest, U. S. Dept. Health (1983),
cada uma completamente incorporada aqui por referência.

15 Tais seqüências importadas podem ser usadas para reduzir i-
munogenicidade ou reduzir, intensificar ou modificar a ligação, afinidade,
taxa interna, taxa externa, avides, especificidade, meia-vida, ou qualquer
outra característica adequada, como conhecido na técnica. Em geral, os re-
síduos de CDR são direta e substancialmente envolvidos em influenciar li-
20 gação de antígeno. Conseqüentemente, parte ou todas as seqüências de
CDR não-humanas ou humanas são mantidas enquanto as seqüências não-
humanas das regiões variáveis e constantes podem ser substituídas com
aminoácidos humanos ou outros.

25 Anticorpos podem também opcionalmente ser humanizados ou
modificados ou anticorpos humanos modificados com retenção de afinidade
alta para o antígeno e outras propriedades biológicas favoráveis. Para al-
cançar esta meta, anticorpos humanizados (ou seres humanos) podem ser
opcionalmente preparados por um processo de análise das seqüências pa-
rentais e vários produtos conceituais humanizados e modificados usando
30 modelos tridimensionais das seqüências parentais, modificadas e humani-
zadas. Modelos de imunoglobulina tridimensionais estão comumente dispo-
níveis e são familiarizadas àqueles versados na técnica. Programas de com-

putação estão disponíveis que ilustram e exibem estruturas conformacionais tridimensionais prováveis das seqüências de imunoglobulina candidatas selecionadas. Inspeção destas exibições permite análise do possível papel dos resíduos no funcionamento da seqüência de imunoglobulina candidata, isto é, a análise de resíduos que influenciam a habilidade da imunoglobulina candidata para ligar seu antígeno. Desse modo, resíduos de estrutura (FR) podem ser selecionados e combinados das seqüências de consensos e importar seqüências de forma que a característica de anticorpo desejada, como afinidade aumentada para o(s) antígeno(s), seja alcançado.

Além disso, o anticorpo de IL-23p19 da presente invenção pode compreender uma estrutura de cadeia leve de linhagem germinal humana. Em particular modalidades, a seqüência de linhagem germinal de cadeia leve é selecionada das seqüências de VK humanas incluindo, mas não limitadas a, 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, L4/18a, L5, L6, L8, L9, O1, O11, O12, O14, O18, O2, O4, e O8. Em certas modalidades, esta estrutura de linhagem germinal humana de cadeia leve é selecionada de V1-11, 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, e V5-6. Vide PCT WO 2005/005604 para uma descrição das seqüências de linhagem germinal diferentes.

Em outras modalidades, o anticorpo de IL-23 da presente invenção pode compreender uma estrutura de linhagem germinal humana de cadeia pesada. Em particular modalidades, esta estrutura de linhagem germinal humana de cadeia pesada é selecionada de 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, e VH7-81. Vide PCT WO

2005/005604 para uma descrição das seqüências de linhagem germinal diferentes.

Em particular modalidades, a região variável de cadeia leve e/ou região variável de cadeia pesada compreende uma região de estrutura ou pelo menos uma porção de uma região de estrutura (por exemplo, contendo 2 ou 3 sub-regiões, como FR2 e FR3). Em certas modalidades, pelo menos FRL1, FRL2, FRL3, ou FRL4 é completamente humana. Em outras modalidades, pelo menos FRH1, FRH2, FRH3, ou FRH4 é completamente humana. Em algumas modalidades, pelo menos FRL1, FRL2, FRL3, ou FRL4 é uma seqüência de linhagem germinal (por exemplo, linhagem germinal humana) ou compreende seqüências de consenso humanas para a estrutura particular (facilmente disponível nas fontes de seqüências de Ig humana conhecidas descritas acima). Em outras modalidades, pelo menos FRH1, FRH2, FRH3, ou FRH4 é uma seqüência de linhagem germinal (por exemplo, linhagem germinal humana) ou compreende seqüências de consenso humanas para a estrutura particular. Em modalidades preferidas, a região de estrutura é uma região de estrutura humana.

Humanização ou modificação de anticorpos da presente invenção pode ser executada usando qualquer método conhecido, como mas não limitado àqueles descritos em Winter (Jones et al., *Nature* 321:522 (1986); Riechmann et al., *Nature* 332:323 (1988); Verhoeyen et al., *Science* 239:1534 (1988)), Sims et al., *J. Immunol.* 151: 2296 (1993); Chotia e Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901 (1987), Carter et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 89:4285 (1992); Presta et al., *J. Immunol.* 151:2623 (1993), patentes US Nos: 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; WO90/14443, WO90/14424, WO90/14430, EP 229246, cada um completamente incorporado aqui por referência, inclusas referências neles citadas.

Em certas modalidades, o anticorpo compreende uma região de Fc alterada (por exemplo, mutada). Por exemplo, em algumas modalidades,

a região de Fc foi alterada para reduzir ou intensificar as funções efetoras do anticorpo. Em algumas modalidades, a região de Fc é um isótipo selecionado de IgM, IgA, IgG, IgE, ou outro isótipo.

Alternativa ou adicionalmente, pode ser útil combinar modificações de aminoácido com uma ou mais modificações de aminoácido adicionais que alteram ligação de C1q e/ou a função de citotoxicidade dependente de complemento (CDC) da região de Fc de uma molécula de ligação de IL-23p19. O polipeptídeo de ligação de interesse particular pode ser um que liga a C1q e exibe citotoxicidade dependente de complemento. Polipeptídeos com atividade de ligação de C1q pré-existente, tendo também opcionalmente a habilidade para mediar CDC, podem ser modificados de modo que um ou ambas destas atividades são intensificadas. Modificações de aminoácido que alteram C1q e/ou modificam sua função de citotoxicidade dependente de complemento são descritas, por exemplo, em WO/0042072, que é por este meio incorporado por referência.

Como descrito acima, pode-se projetar uma região de Fc do anticorpo de IL-23p19 da presente invenção com função efetora alterada, por exemplo, modificando ligação de C1q e/ou ligação de Fc γ R e assim a atividade de CDC e/ou a atividade de ADCC variável. "Funções efetoras" são responsáveis para ativar ou diminuir uma atividade biológica (por exemplo, em um sujeito). Exemplos de funções efetoras incluem, mas não são limitadas a: ligação de C1q; citotoxicidade dependente de complemento (CDC); receptor de ligação de Fc; citotoxicidade mediada por célula dependente de anticorpo (ADCC); fagocitose; sub-regulação de receptores de superfície de célula (por exemplo, receptor de célula B; BCR), etc. Tais funções efetoras podem requerer que a região de Fc seja combinada com um domínio de ligação (por exemplo, um domínio variável de anticorpo) e podem ser avaliadas usando vários ensaios (por exemplo, ensaios de ligação de Fc, ensaios de ADCC, ensaios de CDC, etc.).

Por exemplo, pode-se gerar uma região de Fc variante do anticorpo de IL-23p19 com ligação de C1q melhorada e ligação de Fc γ RIII melhorada (por exemplo, ambos tendo atividade de ADCC melhorada e ativida-

de de CDC melhorada). Alternativamente, se for desejado que a função efetora seja reduzida ou removida, uma região de Fc variante pode ser criada com atividade de CDC reduzida e/ou atividade de ADCC reduzida. Em outras modalidades, apenas uma destas atividades pode ser aumentada, e, 5 opcionalmente, também a outra atividade reduzida (por exemplo, para gerar uma região variante de Fc com atividade de ADCC melhorada, mas atividade de CDC reduzida e vice-versa).

Mutações de Fc podem também ser introduzidas na engenharia para alterar sua interação com o receptor de Fc neonatal (FcRn) e melhorar 10 suas propriedades farmacocinéticas. Uma coletânea de variantes de Fc humanas com ligação melhorada para o FcRn foi descrita (Shields et al., (2001). High resolution mapping of the binding site on human IgG1 for FcγRI, FcγRII, FcγRIII, and FcRn and design of IgG1 variants with improved binding to the FcγR, J. Biol. Chem. 276:6591-6604).

15 Outro tipo de substituição de aminoácido serve para alterar o padrão de glicosilação da região de Fc do anticorpo de IL-23p19. Glicosilação de uma região de Fc é tipicamente ligada a N ou O. Ligada a N refere-se à ligação da porção de carboidrato à cadeia lateral de um resíduo de asparagina. Glicosilação O-ligada refere-se à ligação de um dos açúcares N- 20 acetilgalactosamina, galactose, ou xilose a um ácido hidroxiamino, comumente serina ou treonina, embora 5-hidroxiprolina ou 5-hidroxilisina possam também ser usados. As seqüências de reconhecimento para ligação enzimática da porção de carboidrato para as seqüências de peptídeo de cadeia lateral de asparagina são asparagina-X-serina e asparagina-X-treonina onde 25 X é qualquer aminoácido exceto prolina. Desse modo, a presença de qualquer uma destas seqüências de peptídeo em um polipeptídeo cria um sítio de glicosilação potencial.

O padrão de glicosilação pode ser alterado, por exemplo, excluindo um ou mais sítios de glicosilação encontrados no polipeptídeo, e/ou 30 adicionando um ou mais sítios de glicosilação que não estão presentes no polipeptídeo. Adição de sítios de glicosilação à região de Fc de um anticorpo de IL-23p19 é convenientemente realizada alterando a seqüência de amino-

ácido modo que ela contenha uma ou mais das seqüências de tripeptídeo acima descritas (para sítios de glicosilação N-ligados). Uma variante de glicosilação exemplar tem uma substituição de aminoácido resíduo Asn 297 da cadeia pesada. A alteração pode também ser feita pela adição, ou substituição, de um ou mais resíduos de serina ou de treonina para a seqüência do polipeptídeo original (para sítios de glicosilação O-ligados). Adicionalmente, uma alteração de Asn 297 para Ala pode remover um dos sítios de glicosilação.

Em certas modalidades, o anticorpo de IL-23p19 da presente invenção é expresso em células que expressam beta (1,4)-N-acetilglucosaminiltransferase III (GnT III), de modo que GnT III adiciona GlcNAc ao anticorpo de IL-23p19. Métodos para produzir anticorpos em um tal maneira são fornecidos em WO/9954342, WO/03011878, publicação de patente 20030003097A1, e Umana et al., *Nature Biotechnology*, 17:176-180, fevereiro de 1999. Um anticorpo de anti-IL-23p19 pode ser opcionalmente gerado por imunização de um animal transgênico (por exemplo, camundongo, rato, hamster, primata não-humano, e similares) capaz de produzir um repertório de anticorpos humanos, como descrito aqui e/ou como conhecido na técnica. Células que produzem um anticorpo de anti-IL-23p19 podem ser isoladas de tais animais e imortalizadas usando métodos adequados, como os métodos descritos aqui.

Camundongos transgênicos que podem produzir um repertório de anticorpos humanos que ligam a antígenos humanos podem ser produzidos através de métodos conhecidos (por exemplo, mas não limitados a, Pats. U. S. Nos: 5.770.428, 5.569.825, 5.545.806, 5.625.126, 5.625.825, 5.633.425, 5.661.016 e 5.789.650 emitida por Lonberg et al.; Jakobovits et al. WO 98/50433, Jakobovits et al. WO 98/24893, Lonberg et al. WO 98/24884, Lonberg et al. WO 97/13852, Lonberg et al. WO 94/25585, Kucherlapate et al. WO 96/34096, Kucherlapate et al. EP 0463 151 B1, Kucherlapate et al. EP 0710 719 A1, Surani et al. Pat. US No. 5.545.807, Bruggemann et al. WO 90/04036, Bruggemann et al. EP 0438 474 B1, Lonberg et al. EP 0814 259 A2, Lonberg et al. GB 2 272 440 A, Lonberg et al. *Nature*

368:856-859 (1994), Taylor et al., *Int. Immunol.* 6(4):579-591 (1994), Green et al., *Nature Genetics* 7:13-21 (1994), Mendez et al., *Nature Genetics* 15:146-156 (1997), Taylor et al., *Nucleic Acids Research* 20(23):6287-6295 (1992), Tuailon et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 90(8):3720-3724 (1993), Longberg et al., *Int Rev Immunol* 13(1):65-93 (1995) e Fishwald et al., *Nat Biotechnol* 14(7):845-851 (1996) que são cada um completamente incorporado aqui por referência). Em geral, estes camundongos compreendem pelo menos um transgene compreendendo o DNA de pelo menos um locus de imunoglobulina humana que é rearranjado funcionalmente, ou que pode sofrer rearranjo funcional. Os loci de imunoglobulina endógena podem ser rompidos em tais camundongos ou deletados para eliminar a capacidade do animal de produzir anticorpos codificados por genes endógenos.

Triagem de anticorpos para ligação específica para proteínas ou fragmentos similares pode ser convenientemente alcançada usando bibliotecas de exibição de peptídeo. Este método envolve a triagem de coletâneas grandes de peptídeos para membros individuais tendo a função ou estrutura desejada. Triagem de anticorpo de bibliotecas de exibição de peptídeo é bem-conhecida na técnica. As seqüências de peptídeo exibidas podem ser de 3 a 5000 ou mais aminoácidos em comprimento, freqüentemente de 5-100 aminoácidos de comprimento, e freqüentemente de cerca de 8 a 25 aminoácidos de comprimento. Além dos métodos sintéticos químicos diretos para gerar bibliotecas de peptídeo, vários métodos de DNA recombinante foram descritos. Um tipo envolve a exibição de uma seqüência de peptídeo na superfície de um bacteriófago ou célula. Cada bacteriófago ou célula contém a seqüência de nucleotídeo que codifica a seqüência de peptídeo particular exibida. Tais métodos são descritos nas Publicações de Patente PCT Nos. 91/17271, 91/18980, 91/19818, e 93/08278.

Outros sistemas para gerar bibliotecas de peptídeos têm aspectos tanto da síntese química *in vitro* como métodos recombinantes. Vide, Publicações de Patente PCT Nos. 92/05258, 92/14843, e 96/19256. Vide também, patentes U. S. Nos. 5.658.754; e 5.643.768. Bibliotecas de exibição de peptídeo, vetor, e kits de triagem estão comercialmente disponíveis

de tais provedores como Invitrogen (Carlsbad, CA), e Cambridge Antibody Technologies (Cambridgeshire, UK). Vide, por exemplo, Pats. U. S. Nos. 4704692, 4939666, 4946778, 5260203, 5455030, 5518889, 5534621, 5656730, 5763733, 5767260, 5856456, atribuída a Enzon; 5223409, 5403484, 5571698, 5837500, atribuídas a Dyax, 5427908, 5580717, atribuída a Affymax; 5885793, atribuída a Cambridge Antibody Technologies; 5750373, atribuída a Genentech, 5618920, 5595898, 5576195, 5698435, 5693493, 5698417, atribuída a Xoma, Colligan, supra; Ausubel, supra; ou Sambrook, supra.

10 Anticorpos da presente invenção podem também ser preparados usando pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19 que codifica ácido nucléico para fornecer animais ou mamíferos transgênicos, como cabras, vacas, cavalos, ovelha, coelhos e similares, que produzam tais anticorpos em seu leite. Tais animais podem ser fornecidos usando métodos conhecidos. Vide, 15 por exemplo, mas não limitado a, patentes US Nos. 5.827.690; 5.849.992; 4.873.316; 5.849.992; 5.994.616; 5.565.362; 5.304.489, e similares, cada uma destas é completamente incorporada aqui por referência.

 Anticorpos da presente invenção podem ser adicionalmente preparados usando pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19 que codifica 20 ácido nucléico para fornecer plantas transgênicas e células de plantas cultivadas (por exemplo, mas não limitadas a, tabaco e milho) que produzem tais anticorpos, porções especificadas ou variantes nas partes de plantas ou em células cultivadas delas. Como um exemplo não-limitativo, folhas de tabaco transgênico expressando proteínas recombinantes foram de forma bem sucedida usadas para fornecer quantidades grandes de proteínas recombinantes, por exemplo, usando um promotor induzível. Vide, por exemplo, Cramer et al., Curr. Top. Microbol. Immunol. 240:95-118 (1999) e referências nele citadas. Também, milho transgênico foi usado para expressar proteínas 25 mamíferas em níveis de produção comercial, com atividades biológicas equivalentes às produzidas em outros sistemas recombinantes ou purificadas de fontes naturais. Vide, por exemplo, Hood et al., Adv. Exp. Med. Biol. 464:127-147 (1999) e referências nele citadas. Anticorpos foram também 30

produzidos em quantidades grandes de sementes de plantas transgênicas incluindo fragmentos de anticorpo, como anticorpos de cadeia simples (scFv), incluindo sementes de tabaco e tubérculos de batata. Vide, por exemplo, Conrad et al., *Plant Mol. Biol.* 38:101-109 (1998) e referências nele citadas. Desse modo, anticorpos da presente invenção podem também ser produzidos usando plantas transgênicas, de acordo com os métodos conhecidos. Vide também, por exemplo, Fischer et al., *Biotechnol. Appl. Biochem.* 30:99-108 (out., 1999), Ma et al., *Trends Biotechnol.* 13:522-7 (1995); Ma et al., *Plant Physiol.* 109:341-6 (1995); Whitelam et al., *Biochem. Soc. Trans.* 22:940-944 (1994); e referências neles citadas.

Os anticorpos da invenção podem ligar IL-23p19 humano com uma gama extensiva de afinidades (K_D). Em uma modalidade preferida, pelo menos um mAb da presente invenção pode opcionalmente ligar IL-23p19 humano com afinidade alta. Por exemplo, um mAb humano ou outro pode ligar IL-23p19 humano com uma K_D igual ou menor que cerca de 10^{-7} M, como mas não limitado a, 0,1-9,9 (ou qualquer faixa ou valor nela) $\times 10^{-7}$, 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} , 10^{-12} , 10^{-13} , 10^{-14} , 10^{-15} ou qualquer faixa ou valor nela, como determinado por ressonância de plasmon de superfície ou pelo método de Kinexa, como praticado por aqueles versados na técnica. Em uma modalidade, os anticorpos da invenção ligam IL-23 humana, ou mais especificamente, IL-23p19, com uma K_D entre cerca de $3,38 \times 10^{-10}$ M e cerca de $4,3 \times 10^{-11}$ M.

A afinidade ou avidez de um anticorpo para um antígeno pode ser determinada experimentalmente usando qualquer método adequado. (Vide, por exemplo, Berzofsky, *et al.*, "Antibody-Antigen Interactions", Em *Fundamental Immunology*, Paul, W. E., Ed., Raven Press: Nova Iorque, NI (1984); Kubly, Janis *Immunology*, W. H. Freeman and Company: Nova Iorque, NI (1992); e métodos descritos aqui). A afinidade medida de uma interação de anticorpo-antígeno particular pode variar se medida sob condições diferentes (por exemplo, concentração de sal, pH). Desse modo, medições de afinidade e similares parâmetros de ligação de antígeno (por exemplo, K_D , K_{on} , K_{off}) são preferivelmente feitas com soluções padronizadas de anti-

corpo e antígeno, e um tampão padronizado, como o tampão descrito aqui.

Certas modalidades dos anticorpos de anti-IL-23p19 da invenção têm as seqüências mostradas nas Tabelas de Seqüência abaixo. Por exemplo, um anticorpo de anti-IL-23p19 da invenção tem uma das seqüências de CDR1 de cadeia leve da SEQ ID NOS: 9, 19, 29, e 39; uma das seqüências de CDR2 de cadeia leve da SEQ ID NOS: 10, 20, 30, e 40; uma das seqüências de cadeia leve de CDR3 da SEQ ID NOS: 11, 21, 31, e 41; uma das seqüências de CDR1 de cadeia pesada da SEQ ID NOS: 4, 14, 24, e 34; uma das seqüências de CDR2 de cadeia pesada da SEQ ID NOS: 5, 15, 25, e 35; e/ou uma das seqüências de CDR1 de cadeia pesada da SEQ ID NOS: 6, 16, 26, e 36.

MOLÉCULAS DE ÁCIDO NUCLEÍCO

Usando a informação fornecida aqui, por exemplo, as seqüências de nucleotídeo que codificam pelo menos 70-100 % dos aminoácidos contíguos de pelo menos uma das regiões variáveis de cadeia leve da SEQ ID NOS: 7, 17, 27, e 37 e pelo menos uma das regiões variáveis de cadeia pesada da SEQ ID NOS: 2, 12, 22, e 32, fragmentos especificados, variantes ou seqüências de consenso destas, ou um vetor depositado compreendendo pelo menos uma destas seqüências, uma molécula de ácido nucléico da presente invenção que codifica pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19 pode ser obtida usando métodos descritos aqui ou como conhecidos na técnica.

Moléculas de ácido nucléico da presente invenção podem ser na forma de RNA, como mRNA, hnRNA, tRNA ou qualquer outra forma, ou na forma de DNA, incluindo, mas não limitado a, cDNA e DNA genômico obtido clonando ou produzindo sinteticamente, ou qualquer combinação destes. O DNA pode ser trifilamentar, bifilamentar ou unifilamentar, ou qualquer combinação destes. Qualquer porção de pelo menos um filamento do DNA ou RNA pode ser o filamento de codificação, também conhecido como o filamento sense, ou pode ser o filamento de não-codificação, também referido como o filamento anti-sentido.

Moléculas de ácido nucléico isolado da presente invenção po-

dem incluir moléculas de ácido nucléico compreendendo uma estrutura de leitura aberta (ORF), opcionalmente, com um ou mais íntrons, por exemplo, mas não limitado a, pelo menos uma porção especificada de pelo menos uma CDR, como CDR1, CDR2 e/ou CDR3 de pelo menos cadeia leve (9, 10, 11, 19, 20, 21, 29, 30, 31, 39, 40, 41) ou pelo menos uma cadeia pesada (SEQ ID NOS: 4, 5, 6, 14, 15, 16, 24, 25, 26, 34, 35, e 36); moléculas de ácido nucléico compreendendo a seqüência de codificação para um anticorpo de anti-IL-23p19 ou região de variável (por exemplo, regiões variáveis de cadeia leve da SEQ ID NOS: 7, 17, 27, e 37 e regiões variáveis de cadeia pesada da SEQ ID NOS: 2, 12, 22, e 32); e moléculas de ácido nucléico compreendendo uma seqüência de nucleotídeo substancialmente diferente daquelas descritas acima mas que, devido à degeneração do código genético, ainda codificam pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19 como descrito aqui e/ou como conhecido na técnica. Claro que, o código genético é bem-conhecido na técnica. Desse modo, seria rotineiro para alguém versado na técnica gerar tais variantes de ácido nucléico degeneradas que codificam para anticorpos específicos de anti-IL-23p19 da presente invenção. Vide, por exemplo, Ausubel, et al., supra, e tais variantes de ácido nucléico são incluídas na presente invenção.

Como indicado aqui, moléculas de ácido nucléico da presente invenção compreendendo um ácido nucléico que codifica um anticorpo de anti-IL-23p19 podem incluir, mas não são limitadas a, aquelas codificando a seqüência de aminoácido um fragmento de anticorpo, por si só; a seqüência de codificação para o anticomprimento total ou uma porção desta; a seqüência de codificação para um anticorpo, fragmento ou porção, como também seqüências adicionais, como a seqüência de codificação de pelo menos um peptídeo líder de sinal ou de fusão, com ou sem as seqüências de codificação adicionais acima mencionadas, com Pelo menos um íntron, junto com seqüências de não-codificação adicionais, incluindo mas não limitadas a, seqüências de não-codificação de 5' e 3', como as seqüências transcritas, não-transladadas que representam um papel na transcrição, processamento de mRNA, incluindo sinais de encaixe e de poliadenilação (por exemplo, li-

gação de ribossoma e estabilidade de mRNA); uma sequência de codificação adicional que codifica para aminoácidos adicionais, como aqueles que fornecem funcionalidades adicionais. Desse modo, a sequência que codifica um anticorpo pode ser fundida com uma sequência rotuladora, como uma
 5 sequência que codifica um peptídeo que facilita a purificação do anticorpo fundido compreendendo um fragmento de anticorpo ou porção.

POLINUCLEOTÍDEOS SELETIVAMENTE HIBRIDAM COM UM POLINUCLEOTÍDEO COMO DESCRITO AQUI

A presente invenção fornece ácidos nucleicos isolados que hibridam sob condições de hibridação seletivas com um polinucleotídeo descrito aqui. Desse modo, os polinucleotídeos desta modalidade podem ser usados para isolar, detectar, e/ou quantificar os ácidos nucleicos compreendendo tais polinucleotídeos. Por exemplo, polinucleotídeos da presente invenção podem ser usados para identificar, isolar, ou amplificar clones parciais ou de comprimento total em uma biblioteca depositada. Em algumas
 10 modalidades, os polinucleotídeos são genômicos ou sequências de cDNA isoladas, ou do contrário complementares a, um cDNA de uma biblioteca de ácido nucleico humana ou mamífera.

Preferivelmente, a biblioteca de cDNA compreende pelo menos
 20 80% de sequências de comprimento total, preferivelmente, pelo menos 85% ou 90% de sequências de comprimento total, e, mais preferivelmente, pelo menos 95% de sequências de comprimento total. As bibliotecas de cDNA podem ser normalizadas para aumentar a representação de sequências raras. Condições de hibridação de severidade baixa ou moderada são tipicamente, mas não exclusivamente, empregadas com sequências que têm uma
 25 identidade de sequência reduzida com relação às sequências complementares. Condições de severidade moderada e alta podem opcionalmente ser empregadas para sequências de maior identidade. Condições de severidade baixa permitem hibridação seletiva das sequências que têm cerca de 70%
 30 de identidade de sequência e podem ser empregadas para identificar sequências ortólogos ou parólogas.

Opcionalmente, polinucleotídeos desta invenção codificarãPelo

menos uma porção de um anticorpo codificado pelos polinucleotídeos descritos aqui. Os polinucleotídeos desta invenção abrangem seqüências de ácido nucléico que podem ser empregadas para hibridação seletiva com um polinucleotídeo que codifica um anticorpo da presente invenção. Vide, por exemplo, Ausubel, supra; Colligan, supra, cada um completamente incorporado aqui por referência.

CONSTRUÇÃO DE ÁCIDOS NUCLÉICOS

Os ácidos nucléicos isolados da presente invenção podem ser feitos usando (a) métodos recombinantes, (b) técnicas sintéticas, (c) técnicas de purificação, e/ou (d) combinações destas, como bem-conhecidas na técnica.

Os ácidos nucléicos podem convenientemente compreender seqüências além de um polinucleotídeo da presente invenção. Por exemplo, um sítio de multiclonagem compreendendo um ou mais sítios de restrição de endonuclease pode ser inserido no ácido nucléico para auxiliar no isolamento do polinucleotídeo. Também, seqüências traduzíveis podem ser inseridas para auxiliar no isolamento do polinucleotídeo transladado da presente invenção. Por exemplo, uma seqüência de rotulador de hexa-histidina fornece um meio conveniente para purificar as proteínas da presente invenção. O ácido nucléico da presente invenção, excluindo a seqüência de codificação, é opcionalmente um vetor, adaptador, ou ligante para clonagem e/ou expressão de um polinucleotídeo da presente invenção.

Seqüências adicionais podem ser acrescentadas a tais seqüências de clonagem e/ou de expressão para otimizar sua função de clonagem e/ou expressão, auxiliar no isolamento do polinucleotídeo, ou melhorar a introdução do polinucleotídeo em uma célula. Uso de vetores de clonagem, vetores de expressão, adaptadores, e ligantes são bem-conhecidos na técnica. (Vide, por exemplo, Ausubel, supra; ou Sambrook, supra)

MÉTODOS RECOMBINANTES PARA CONSTRUIR ÁCIDOS NUCLÉICOS

As composições de ácido nucléico isolado desta invenção, como RNA, cDNA, DNA genômico, ou qualquer combinação destes, podem ser obtidas de fontes biológicas usando qualquer número de metodologias de

clonagem conhecidas àqueles versados na técnica. Em algumas modalidades, sondas de oligonucleotídeo que seletivamente hibridam, sob condições rigorosas, com os polinucleotídeos da presente invenção são usadas para identificar a seqüência desejada em uma biblioteca de cDNA ou de DNA genômica. O isolamento de RNA, e construção de cDNA e bibliotecas genômicas, são bem-conhecidos àqueles versados na técnica. (Vide, por exemplo, Ausubel, supra; ou Sambrook, supra)

MÉTODOS DE TRIAGEM E DE ISOLAMENTO DE ÁCIDO NUCLÉICO

Uma biblioteca de cDNA ou genômica pode ser triada usando uma sonda com base na seqüência de um polinucleotídeo da presente invenção, como aquele descrito aqui. As sondas podem ser usadas para hibridar com seqüências de DNA ou de cDNA genômicas para isolar genes homólogos nos mesmos organismos ou diferentes. Aqueles versados na técnica apreciarão que vários graus de severidade de hibridação podem ser empregados no ensaio; e ou a hibridação ou o meio de lavagem pode ser rigoroso. À medida que as condições para hibridação ficam mais rigorosas, deve haver um maior grau de complementaridade entre a sonda e o alvo para formação dupla ocorrer. O grau de severidade pode ser controlado por um ou mais de temperatura, resistência iônica, pH e pela presença de um solvente parcialmente desnaturando, como formamida. Por exemplo, a severidade de hibridação é convenientemente variada alterando a polaridade da solução de reagente através de, por exemplo, manipulação da concentração de formamida dentro da faixa de 0 % a 50 %. O grau de complementaridade (identidade de seqüência) requerido para ligação detectável variará de acordo com a severidade do meio de hibridação e/ou meio de lavagem. O grau de complementaridade será otimamente 100%, ou 70-100%, ou qualquer faixa ou valor nela. Porém, deveria ser entendido que variações de seqüência secundária nas sondas e preparadores podem ser compensadas reduzindo a severidade da hibridação e/ou meio de lavagem.

Métodos de amplificação de RNA ou DNA são bem-conhecidos na técnica e podem ser usados de acordo com a presente invenção sem experimentação imprópria, com base no ensinamento e orientação apresen-

tados aqui.

Métodos conhecidos de DNA ou amplificação de RNA incluem, mas não são limitados a, reação em cadeia de polimerase (PCR) e processos relacionados à amplificação (vide, por exemplo, Patentes U. S. Nos. 4.683.195, 4.683.202, 4.800.159, 4.965.188, para Mullis, et al.; 4.795.699 e 4.921.794 para Tabor. et al; 5.142.033 para Innis; 5.122.464 para Wilson. et al.; 5.091.310 para Innis; 5.066.584 para Gyllensten, et al; 4.889.818 para Gelfand, et al; 4.994.370 Silver, et al; 4.766.067 para Biswas; 4.656.134 para Ringold) e amplificação mediada por RNA que usa RNA anti-sentido para a seqüência alvo como um modelo para síntese de DNA bifilamentar (patente U. S. No. 5.130.238 para Malek, et al, com o nome comercial NASBA), os conteúdos inteiros destas referências são incorporadas aqui por referência. (Vide, por exemplo, Ausubel, supra; ou Sambrook, supra.)

Por exemplo, tecnologia de reação em cadeia de polimerase (PCR) pode ser usada para amplificar as seqüências de polinucleotídeos da presente invenção e genes relacionados diretamente das bibliotecas de DNA ou de cDNA genômicas. PCR e similares métodos de amplificação *in vitro* podem também ser úteis, por exemplo, para clonar seqüências de ácido nucléico que codificam para proteínas a ser expressas, para fazer ácidos nucléicos para usar como sondas para detectar a presença do mRNA desejado nas amostras, para seqüenciação de ácido nucléico, ou para outros propósitos. Exemplos de técnicas suficientes para direcionar as pessoas de habilidade através de métodos de amplificação *in vitro* são encontrados em Berger, supra, Sambrook, supra, e Ausubel, supra, como também Mullis, et al., Patente U. S. No. 4.683.202 (1987); e Innis, et al., PCR Protocols A Guide to Methods and Applications, Eds., Academic Press Inc., San Diego, CA (1990). Kits comercialmente disponíveis para amplificação de PCR genômica são conhecidos na técnica. Vide, por exemplo, Kit de PCR Genômica Advantage-GC (Clontech). Adicionalmente, por exemplo, o gene de proteína de T4 32 (Boehringer Mannheim) pode ser usado para melhorar o rendimento dos produtos de PCR longos.

MÉTODOS SINTÉTICOS PARA CONSTRUIR ÁCIDOS NUCLÉICOS

Os ácidos nucléicos isolados da presente invenção podem também ser preparados por síntese química direta através de métodos conhecidos (vide, por exemplo, Ausubel, et al., supra). Síntese química em geral produz um oligonucleotídeo unifilamentar que pode ser convertido em DNA bifilamentar para hibridação com uma seqüência complementar ou para polimerização com uma DNA polimerase usando o filamento simples como um modelo. Alguém de habilidade na técnica reconhecerá que embora a síntese química de DNA possa ser limitada às seqüências de cerca de 100 ou mais bases, seqüências mais longas podem ser obtidas pela ligação de seqüências mais curtas.

CASSETES DE EXPRESSÃO RECOMBINANTES

A presente invenção também fornece cassetes de expressão recombinantes compreendendo um ácido nucléico da presente invenção. Uma seqüência de ácido nucléico da presente invenção, por exemplo, um cDNA ou uma seqüência genômica que codifica um anticorpo da presente invenção, pode ser usada para construir um cassete de expressão recombinante que pode ser introduzido pelo menos em uma célula hospedeira desejada. Um cassete de expressão recombinante tipicamente compreenderá um polinucleotídeo da presente invenção operavelmente ligado às seqüências reguladoras de iniciação transcricionais que direcionarão a transcrição do polinucleotídeo na célula hospedeira intencionada. Promotores heterólogo e não-heterólogos (isto é, endógenos) podem ser empregados para direcionar a expressão dos ácidos nucléicos da presente invenção.

Em algumas modalidades, ácidos nucléicos isolados que servem como promotor, intensificador, ou outros elementos podem ser introduzidos na posição apropriada (a montante, a jusante ou no íntron) de uma forma não-heteróloga de um polinucleotídeo da presente invenção para sobre ou sub-regular a expressão de um polinucleotídeo da presente invenção. Por exemplo, os promotores endógenos podem ser alterados *in vivo* ou *in vitro* através de mutação, deleção e/ou substituição.

VETORES E CÉLULAS HOSPEDEIRAS

A presente invenção também diz respeito aos vetores que inclu-

em moléculas de ácido nucléico isolado da presente invenção, células hospedeiras que são criadas geneticamente com os vetores recombinantes, e à produção de pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19 através de técnicas recombinantes, como é bem-conhecido na técnica. Vide, por exemplo, 5 Sambrook, et al., supra; Ausubel, et al., supra, cada um completamente incorporado aqui por referência.

Os polinucleotídeos podem opcionalmente ser unidos a um vetor que contém um rotulador selecionável para propagação em um hospedeiro. Em geral, um vetor de plasmídeo é introduzido em um precipitado, como um 10 precipitado de fosfato de cálcio, ou em um complexo com um lipídio carregado. Se o vetor for um vírus, ele pode ser empacotado *in vitro* usando uma linhagem celular de embalagem apropriada e depois transduzido para células hospedeiras.

A inserção de DNA deveria ser operativamente ligada a um 15 promotor apropriado. Os constructos de expressão também conterão sítios para iniciação de transcrição, terminação e, na região transcrita, um sítio de ligação de ribossoma para translação. A porção de codificação das transcrições maduras expressas pelos constructos preferivelmente incluirá uma translação que inicia no princípio e um códon de terminação (por exemplo, 20 UAA, UGA ou UAG) apropriadamente posicionado no término do mRNA a ser translado, com UAA e UAG preferidos para expressão de célula mamífera ou eucariótica.

Vetores de expressão de preferência mas opcionalmente incluirão Pelo menos um rotulador selecionável. Tais rotuladores incluem, por exemplo, mas não são limitados a, metotrexato (MTX), diidrofolato reductase 25 (DHFR, Pats. U.S. N^{os}. 4.399.216; 4.634.665; 4.656.134; 4.956.288; 5.149.636; 5.179.017, ampicilina, neomicina (G418), ácido micofenólico, ou glutamina sintetase (GS, Pat. U.S. Nos. 5.122.464; 5.770.359; 5.827.739) de resistência à cultura de célula eucariótica, e genes de resistência à tetraciclina ou ampicilina para cultivar em *E. coli* e outras bactérias ou procarióticos 30 (as patentes acima são por este meio completamente incorporadas por referência). Meios e condições de cultura apropriados para as células hospedei-

ras acima descritas são conhecidos na técnica. Vetores adequados serão facilmente evidentes ao artesão versado. Introdução de uma construção de vetor em uma célula hospedeira pode ser realizada através de transfecção de fosfato de cálcio, transfecção mediada por DEAE-dextrano, transfecção catiônica mediada por lipídio, eletroporação, transdução, infecção ou outros métodos conhecidos. Tais métodos são descritos na técnica, como Sambrook, supra, Capítulos 1-4 e 16-18; Ausubel, supra, Capítulos 1, 9, 13, 15, 16.

Pelo menos um anticorpo da presente invenção pode ser expresso em uma forma modificada, como uma proteína de fusão, e não só pode incluir sinais de secreção, mas também regiões funcionais heterólogas adicionais. Por exemplo, uma região de aminoácidos adicionais, particularmente aminoácidos carregados, pode ser acrescentada ao término N de um anticorpo para melhorar a estabilidade e persistência na célula hospedeira, durante a purificação, ou durante a manipulação e armazenamento subsequentes. Também, porções de peptídeo podem ser acrescentadas a um anticorpo da presente invenção para facilitar a purificação. Tais regiões podem ser removidas antes da preparação final de um anticorpo ou pelo menos um fragmento deste. Tais métodos são descritos em muitos manuais de laboratório padrão, como Sambrook, supra, Capítulos 17.29-17.42 e 18.1-18.74; Ausubel, supra, Capítulos 16, 17 e 18.

Aqueles versados usual na técnica são instruídos sobre os numerosos sistemas de expressão disponíveis para expressão de um ácido nucléico que codifica uma proteína da presente invenção. Alternativamente, ácidos nucléicos da presente invenção podem ser expressados em uma célula hospedeira transformando (através de manipulação) em uma célula hospedeira que contém DNA endógeno que codifica um anticorpo da presente invenção. Tais métodos são bem-conhecidos na técnica, por exemplo, como descritos nas patentes US Nos. 5.580.734, 5.641.670, 5.733.746, e 5.733.761, completamente incorporadas aqui por referência.

Ilustrativas de culturas de células úteis para a produção dos anticorpos, porções especificadas ou variantes destes, são células mamíferas. Sistemas de células mamíferas freqüentemente serão na forma de mono-

camadas de células embora suspensões de células mamíferas ou biorreatores possam também ser usados. Várias linhagens de célula hospedeira adequadas capazes de expressar proteínas glicosiladas intactas foram desenvolvidas na técnica, e incluem linhagens celulares de COS-1 (por exemplo, ATCC CRL 1650), COS-7 (por exemplo, ATCC CRL-1651), HEK293, BHK21 (por exemplo, ATCC CRL-10), CHO (por exemplo, ATCC CRL 1610) e BSC-1 (por exemplo, ATCC CRL-26), células de Cos-7, células de CHO, células de hep G2, P3X63Ag8.653, SP2/0-Ag14, células 293, células de HeLa e outras, que estão facilmente disponíveis, por exemplo, American Type Culture Collection, Manassas, Va (www.atcc.org). Células hospedeiras preferidas incluem células de origem linfóide, como células de mieloma e de linfoma. Células hospedeiras particularmente preferidas são células de P3X63Ag8.653 (Número de Acesso de ATCC CRL-1580) e células de SP2/0-Ag14 (Número de Acesso de ATCC CRL-1851). Em uma modalidade particularmente preferida, a célula recombinante é uma célula de P3X63Ab8.653 ou uma de SP2/0-Ag14.

Vetores de expressão para estas células podem incluir uma ou mais das seqüências de controle de expressão a seguir, como, mas não limitadas a, uma origem de replicação; um promotor (por exemplo, promotores de SV40 tardios ou prematuros, promotor de CMV (Pats. U. S. Nos. 5.168.062; 5.385.839), um promotor de tk de HSV, um promotor de pgk (fosfoglicerato cinase), um promotor de EF-1 alfa (Pat. US No. 5.266.491), pelo menos um promotor de imunoglobulina humana; um intensificador, e/ou sítios de processamento de informação, como sítios de ligação de ribossoma, sítios de encaixe de RNA, sítios de poliadenilação (por exemplo, um sítio de adição de poli A de T Ag grande de SV40), e seqüências terminadoras transcricionais. Vide, por exemplo, Ausubel et al., supra; Sambrook, et al., supra. Outras células úteis para produção de ácidos nucléicos ou proteínas da presente invenção são conhecidas e/ou disponíveis, por exemplo, do American Type Culture Collection Catalogue de Linhagens Celulares e Híbridomas (www.atcc.org) ou outras fontes conhecidas ou comerciais.

Quando células hospedeiras eucarióticas forem empregadas,

seqüências terminadoras de poliadenilação ou de transcrição são tipicamente incorporadas no vetor. Um exemplo de uma seqüência terminadora é a seqüência de poliadenilação do gene de hormônio de crescimento bovino. Seqüências para encaixe preciso da transcrição podem também ser incluídas. Um exemplo de uma seqüência de encaixe é o íntron de VP1 de SV40 (Sprague, et al., J. Virol. 45:773-781 (1983)). Adicionalmente, seqüências de gene podem ser incorporadas para controlar a replicação na célula hospedeira no vetor, como conhecido na técnica.

PURIFICAÇÃO DE UM ANTICORPO

Um anticorpo de anti-IL-23p19 pode ser restabelecido e purificado de culturas de células recombinantes através de métodos bem-conhecidos incluindo, mas não limitados a, purificação de proteína A, precipitação de sulfato de amônio ou etanol, extração de ácido, cromatografia de permuta de ânion ou cátion, cromatografia de fosfocelulose, cromatografia de interação hidrofóbica, cromatografia de afinidade, cromatografia de hidroxilapatita e cromatografia de lectina. Cromatografia líquida de alto desempenho ("HPLC") pode também ser empregada para purificação. Vide, por exemplo, Colligan, Current Protocols in Immunology, ou Current Protocols in Protein Science, John Wiley & Sons, NY, NY, (1997-2001), por exemplo, Capítulos 1, 4, 6, 8, 9, 10, cada um completamente incorporado aqui por referência.

Anticorpos da presente invenção incluem produtos naturalmente purificados, produtos de procedimentos sintéticos químicos, e produtos produzidos através de técnicas recombinantes de um hospedeiro eucariótico, incluindo, por exemplo, células de levedura, planta mais alta, inseto e mamíferas. Dependendo do hospedeiro empregado em um procedimento de produção recombinante, o anticorpo da presente invenção pode ser glicosilado ou não-glicosilado, com glicosilado preferido. Tais métodos são descritos em muitos manuais de laboratório padrão, como Sambrook, supra, Seções 17.37-17.42; Ausubel, supra, Capítulos 10, 12, 13, 16, 18 e 20, Colligan, Protein Science, supra, Capítulos 12-14, todos completamente incorporados aqui por referência.

ANTICORPOS DE ANTI-IL-23p19

- Um anticorpo de anti-IL-23p19 de acordo com a presente invenção inclui qualquer proteína ou peptídeo que contém molécula compreendendo pelo menos uma porção de uma molécula de imunoglobulina, como mas não limitado a, pelo menos uma porção de ligação de ligando (LBP), como mas não limitada a, uma região de determinação de complementaridade (CDR) de uma cadeia pesada ou leve ou uma porção de ligação de ligando desta, uma região variável de cadeia pesada ou de cadeia leve, uma região de estrutura (por exemplo, FR1, FR2, FR3, FR4 ou fragmento desta, outro compreendendo opcionalmente pelo menos uma substituição, inserção ou deleção), uma região constante de cadeia pesada ou cadeia leve, (por exemplo, compreendendo pelo menos uma C_H1, dobradiça1, dobradiça2, dobradiça3, dobradiça4, CH2, ou CH3 ou fragmento destes, outra compreendendo opcionalmente pelo menos uma substituição, inserção ou deleção), ou qualquer porção desta, que pode ser incorporada em um anticorpo da presente invenção. Um anticorpo da invenção pode incluir ou derivar de qualquer mamífero, como mas não limitado a, um humano, um camundongo, um coelho, um rato, um roedor, um primata, ou qualquer combinação destes, e similares.
- Os anticorpos isolados da presente invenção compreendem as seqüências de aminoácido de anticorpo descritas aqui codificadas por qualquer polinucleotídeo adequado, ou qualquer anticorpo isolado ou preparado. Preferivelmente, o anticorpo humano ou fragmento de ligação de antígeno IL-23p19 humano e, assim, parcial ou substancialmente neutraliza pelo menos uma atividade biológica da proteína. Um anticorpo, ou porção ou variante especificada deste, que parcialmente ou de preferência substancialmente neutraliza pelo menos uma atividade biológica de pelo menos uma proteína de IL-23 ou fragmento, pode ligar a proteína ou fragmento e assim inibir as atividades mediadas através da ligação de IL-23 a um ou mais dos receptores de IL-23 ou através de similares mecanismos dependentes ou mediados por IL-23. Como aqui usado, o termo "anticorpo de neutralização" refere-se a um anticorpo que pode inibir uma atividade dependente de IL-23 por cerca

de 20-120 %, preferivelmente por pelo menos cerca de 10, 20, 30, 40, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100 % ou mais dependendo do ensaio. A capacidade de um anticorpo de anti-IL-23p19 para inibir uma atividade dependente de IL-23 é preferivelmente avaliada por pelo menos um ensaio de proteína de IL-23 ou receptor adequado, como descrito aqui e/ou como conhecido na técnica. Um anticorpo humano da invenção pode ser de qualquer classe (IgG, IgA, IgM, IgE, IgD, etc.) ou isótipo e pode compreender uma cadeia leve capa ou lambda. Em uma modalidade, o anticorpo humano compreende uma cadeia pesada de IgG ou fragmento definido, por exemplo, pelo menos um de isótipos, IgG1, IgG2, IgG3 ou IgG4 (por exemplo, γ 1, γ 2, γ 3, ou γ 4). Anticorpos deste tipo podem ser preparados empregando um camundongo transgênico ou outro mamífero não-humano transgênico compreendendo pelo menos um transgene de cadeia leve humana (por exemplo, IgG, IgA, e IgM) como descrito aqui e/ou como conhecido na técnica. Em outra modalidade, o anticorpo de anti-IL-23p19 humano compreende uma cadeia pesada de IgG1 e uma cadeia leve de IgG1.

Pelo menos um anticorpo da invenção liga pelo menos um epítopo específico especificado para pelo menos uma proteína de IL-23p19, subunidade, fragmento, porção ou qualquer combinação desta. Pelo menos um epítopo pode compreender pelo menos um região de ligação de anticorpo compreendendo pelo menos uma porção da proteína, cujo epítopo é preferivelmente compreendido de pelo menos uma porção externa ou citoplásmica extracelular, solúvel, hidrófila da proteína. Pelo menos um epítopo especificado pode compreender qualquer combinação de pelo menos uma sequência de aminoácido de pelo menos 1-3 aminoácidos para a porção especificada inteira de aminoácidos contíguos de resíduos de aminoácido 93-104 e 127-137 da SEQ ID NO: 1 (que contém a sequência de sinal de 19 aminoácidos inicial para a subunidade de proteína de p19) (ou resíduos de aminoácido 74-85 e 108-118 da sequência de p19 sem inclusão da sequência de sinal), por exemplo, resíduos de aminoácido 93, 93-94, 93-95, 93-96, 97-99, 100-102, 127, 127-128, 128-129, etc. da SEQ ID NO: 1, etc. que in-

cluem qualquer porção ou combinações destas seqüências.

Em geral, o anticorpo ou fragmento de ligação de antígeno da presente invenção compreenderá uma região de ligação de antígeno compreendendo pelo menos uma região de determinação de complementaridade (CDR1, CDR2 e CDR3) ou variante de pelo menos uma região variável de cadeia pesada e pelo menos uma região de determinação de complementaridade (CDR1, CDR2 e CDR3) ou variante de pelo menos uma região variável de cadeia leve. Opcionalmente, as seqüências de CDR podem ser derivadas de seqüências de linhagem germinais humanas ou seqüências de linhagem germinal estritamente equiparadas. Por exemplo, as CDRs de uma biblioteca sintética derivada das CDRs de camundongo originais podem ser usadas. Estas CDRs podem ser formadas mediante incorporação de substituições conservadoras da seqüência de camundongo de original. Como um exemplo não-limitativo, a porção ou variante de ligação de anticorpo ou antígeno pode compreender pelo menos uma da CDR3 de cadeia pesada, por exemplo, selecionada da SEQ ID NOS: 6, 16, 26, e 36, e/ou uma CDR3 de cadeia leve, por exemplo, selecionada da SEQ ID NOS: 11, 21, 31, e 41. Em uma modalidade particular, o anticorpo ou fragmento de ligação de antígeno pode ter uma região de ligação de antígeno compreendendo pelo menos uma porção de pelo menos uma CDR de cadeia pesada (isto é, CDR1, CDR2 e/ou CDR3) (por exemplo, aquelas descritas aqui). Em outra modalidade particular, a porção ou variante de ligação de anticorpo ou antígeno pode ter uma região de ligação de antígeno compreendendo pelo menos uma porção de pelo menos uma CDR de cadeia leve (isto é, CDR1, CDR2 e/ou CDR3) (por exemplo, aquelas descritas aqui).

Em uma modalidade preferida, a três CDRs de cadeia pesada e as três CDRs de cadeia leve do fragmento de ligação de anticorpo ou antígeno podem ser preparadas quimicamente unindo as várias porções (por exemplo, CDRs, estrutura) do anticorpo usando técnicas convencionais, preparando e expressando uma molécula de ácido nucléico (isto é, uma ou mais) que codifica o anticorpo usando técnicas convencionais de tecnologia de DNA recombinante ou usando qualquer outro método adequado.

O anticorpo de anti-IL-23p19 pode compreender pelo menos um de uma região variável de cadeia pesada ou leve tendo uma sequência de aminoácido definida. Por exemplo, em uma modalidade preferida, o anticorpo de anti-IL-23p19 compreende pelo menos um de pelo menos uma região variável de cadeia pesada opcionalmente selecionada da SEQ ID NOS: 3, 13, 23, e 33 e/ou pelo menos uma região variável de cadeia leve opcionalmente selecionada da SEQ ID NOS: 8, 18, 28, e 38. Anticorpos que ligam a IL-23p19 humano e que compreendem uma região variável de cadeia pesada ou leve definida pode ser preparados usando métodos adequados, como exibição de fago (Katsube, Y., et al., *Int J Mol. Med*, 1(5):863-868 (1998)) ou métodos que empregam animais transgênicos, como conhecido na técnica e/ou como descrito aqui. Por exemplo, um camundongo transgênico, compreendendo transgene de cadeia pesada de imunoglobulina humana funcionalmente rearranjado e um transgene compreendendo o DNA de um locus de cadeia leve de imunoglobulina humana pode sofrer rearranjo funcional, ser imunizado com IL-23 humana ou um fragmento desta para suscitar a produção de anticorpos. Se desejado, as células produtoras de anticorpo podem ser isoladas e hibridomas ou outras células produtoras de anticorpo imortalizadas podem ser preparadas como descrito aqui e/ou como conhecido na técnica. Alternativamente, o anticorpo, porção especificada ou variante pode ser expressa usando o ácido nucleico de codificação ou porção deste em uma célula hospedeira adequada.

CÓDIGOS DE AMINOÁCIDO

Os aminoácidos que compõem os anticorpos de anti-IL-23p19 da presente invenção são freqüentemente abreviados. As designações de aminoácido podem ser indicadas designando o aminoácido por seu código de uma letra, seu código de três letras, nome, ou três códons de nucleotídeo, como são bem-entendidos na técnica (vide Alberts, B., et al., *Molecular Biology of the Cell*, Terceira Ed., Garland Publication, Inc., Nova Iorque, 1994). Um anticorpo de anti-IL-23p19 da presente invenção pode incluir uma ou mais substituições, deleções ou adições de aminoácido, ou de mutações manipulação natural ou humana, como especificado aqui. Aminoácidos em

um anticorpo de anti-IL-23p19 da presente invenção que são essenciais para a função podem ser identificados por métodos conhecidos na técnica, como mutagênese dirigida ou mutagênese de varredura por alanina (por exemplo, Ausubel, supra, Capítulos 8, 15; Cunningham e Wells, Science 244:1081-1085 (1989)). O procedimento posterior introduz mutações de alanina simples em cada resíduo na molécula. As moléculas mutantes resultantes são depois testadas para atividade biológica, como, mas não limitada a, pelo menos uma atividade de neutralização de IL-23. Sítios que são críticos para ligação de anticorpo podem também ser identificados por análise estrutural, como cristalização, ressonância magnética nuclear ou marcação de fotoafinidade (Smith, et al., J. Mol. Biol. 224:899-904 (1992) e de Vos, et al., Science 255:306-312 (1992)).

Anticorpos de anti-IL-23p19 da presente invenção podem incluir, mas não são limitados a, pelo menos uma porção, seqüência ou combinação selecionada de 5 a todos os aminoácidos contíguos das seqüências de região variável da SEQ ID NOS: 8, 18, 28, e 38 e SEQ ID NOS: 3, 13, 23, e 33.

Variantes não-limitativas que podem intensificar ou manter pelo menos uma das atividades listadas incluem, mas não são limitadas a, qualquer um dos polipeptídeos acima, adicionalmente compreendendo pelo menos uma mutação que corresponde Pelo menos uma substituição nos resíduos variados entre as seqüências de aminoácido variantes descritas.

Um anticorpo de anti-IL-23p19 pode também opcionalmente compreender um polipeptídeo com uma seqüência de aminoácido que varia da seqüência da SEQ ID NOS: 3-6, 8-11, 13-16, 18-21, 23-26, 28-31, 33-36, e 38-41 (por exemplo, uma ou mais substituições conservadoras das seqüências fornecidas aqui). Também, a presente invenção compreende variantes da seqüência de aminoácido de uma região variável de cadeia leve da SEQ ID NOS: 8, 18, 28, e 38 ou a seqüência de aminoácido de uma região variável de cadeia pesada da SEQ ID NOS: 3, 13, 23, e 33.

Como aqueles versados apreciarão, a presente invenção inclui pelo menos um anticorpo biologicamente ativo da presente invenção. Anti-

corpos biologicamente ativos têm uma atividade específica de pelo menos 20 %, 30 %, ou 40 %, e, preferivelmente, pelo menos 50 %, 60 %, ou 70 %, e, o mais preferivelmente, pelo menos 80 %, 90 %, ou 95 %-1000 % ou mais que do anticorpo nativo (não-sintético), endógeno ou relacionado e conhecido. Métodos de ensaiar e quantificar as medidas de atividade enzimática e especificidade de substrato são bem-conhecidos àqueles versados na técnica.

Em outro aspecto, a invenção diz respeito aos anticorpos humanos e fragmentos de ligação de antígeno, como descritos aqui, que são modificados pela ligação covalente de uma porção orgânica. Tal modificação pode produzir um anticorpo ou fragmento de ligação de antígeno com propriedades farmacocinéticas melhoradas (por exemplo, meia-vida de soro *in vivo* aumentada). A porção orgânica pode ser um grupo polimérico hidrófilo linear ou ramificado, grupo ácido graxo, ou grupo éster de ácido graxo. Em particular modalidades, o grupo polimérico hidrófilo pode ter um peso molecular de cerca de 800 a cerca de 120.000 Dáltons e pode ser um polialcano glicol (por exemplo, polietileno glicol (PEG), polipropileno glicol (PPG)), polímero de carboidrato, polímero de aminoácido ou polivinil pirolidona, e o grupo ácido graxo ou éster de ácido graxo pode compreender de cerca de oito a cerca de quarenta átomos de carbono.

Os anticorpos modificados e fragmento de ligação de antígenos da invenção podem compreender uma ou mais porções orgânicas que são covalentemente ligadas, direta ou indiretamente, ao anticorpo. Cada porção orgânica que é ligada a um anticorpo ou fragmento de ligação de antígeno da invenção pode independentemente ser um grupo polimérico hidrófilo, um grupo de ácido graxo ou um grupo éster de ácido graxo. Como aqui usado, o termo "ácido graxo" abrange ácidos monocarboxílicos e ácidos dicarboxílicos. Um "grupo polimérico hidrófilo", como o termo é aqui usado, refere-se a um polímero orgânico que é mais solúvel em água que em octano. Por exemplo, polilisina é mais solúvel em água que em octano. Desse modo, um anticorpo modificado pela ligação covalente de polilisina é abrangido pela invenção. Polímeros hidrófilos adequados para modificar anticorpos da in-

venção podem ser lineares ou ramificados e podem incluir, por exemplo, polialcano glicóis (por exemplo, PEG, monometóxi-poliétileno glicol (mPEG), PPG e similares), carboidratos (por exemplo, dextrano, celulose, oligossacarídeos, polissacarídeos e similares), polímeros de aminoácidos hidrófilos (por exemplo, polilisina, poliarginina, poliaspartato e similares), óxidos de polialcano (por exemplo, óxido de poliétileno, óxido de polipropileno e similares) e polivinil pirrolidona. Preferivelmente, o polímero hidrófilo que modifica o anticorpo da invenção tem um peso molecular de cerca de 800 a cerca de 150.000 Dáltons como uma entidade molecular separada. Por exemplo, PEG₅₀₀₀ e PEG_{20.000}, em que a subscrição é o peso molecular médio do polímero em Dáltons, podem ser usados. O grupo polimérico hidrófilo pode ser substituído com um a cerca de seis grupos alquila, ácido graxo ou éster de ácido graxo. Polímeros hidrófilos que são substituídos com um grupo ácido graxo ou éster de ácido graxo podem ser preparados empregando métodos adequados. Por exemplo, um polímero compreendendo um grupo amina pode ser acoplado a um carboxilato do ácido graxo ou éster de ácido graxo, e um carboxilato ativado (por exemplo, ativado com N, N-carbonil diimidazol) em um ácido graxo ou éster de ácido graxo pode ser acoplado a um grupo hidroxila em um polímero.

Ácidos graxos e ésteres de ácido graxo adequados para modificar os anticorpos da invenção podem ser saturados ou conter uma ou mais unidades de insaturação. Ácidos graxos que são adequados para modificar anticorpos da invenção incluem, por exemplo, n-dodecanoato (C₁₂, laurato), n-tetradecanoato (C₁₄, miristato), n-octadecanoato (C₁₈, estearato), n-eicosanoato (C₂₀, araquidato), n-docosanoato (C₂₂, beenato), n-triacontanoato (C₃₀), n-tetracontanoato (C₄₀), cis- Δ 9-octadecanoato (C₁₈, oleato), todo cis- Δ 5,8,11,14-eicosatetraenoato (C₂₀, araquidonato), ácido octanodióico, ácido tetradecanodióico, ácido octadecanodióico, ácido docosanodióico, e similares. Ésteres de ácido graxo adequados incluem mono-ésteres de ácidos dicarboxílicos compreendendo um grupo alquila inferior linear ou ramificado. O grupo alquila inferior pode compreender de um a cerca de doze, preferivelmente, um a cerca de seis, átomos de carbono.

Os anticorpos humanos modificados e fragmentos de ligação de antígeno podem ser preparados usando métodos adequados, como por reação com um ou mais agentes modificadores. Um "agente modificador" como o termo é aqui usado, refere-se a um grupo orgânico adequado (por exemplo, polímero hidrófilo, um ácido graxo, um éster de ácido graxo) que compreende um grupo ativador. Um "grupo ativador" é uma porção química ou grupo funcional que pode, sob condições apropriadas, reagir com um segundo grupo químico assim formando uma ligação covalente entre o agente modificador e o segundo grupo químico. Por exemplo, grupos ativadores reativos com amina incluem grupos eletrofílicos, como tosilato, mesilato, halo (cloro, bromo, flúor, iodo), ésteres de N-hidroxissuccinimidila (NHS), e similares. Grupos ativadores que podem reagir com tióis incluem, por exemplo, maleimida, iodoacetila, acrilolila, dissulfetos de piridila, tiol de ácido 5-tiol-2-nitrobenzóico (TNB-tiol), e similares. Um aldeído grupo funcional pode ser acoplado às moléculas contendo amina ou hidrazida, e um grupo azida pode reagir com um grupo fósforo trivalente para formar ligações de fosforamidata ou de fosforimida. Métodos adequados para introduzir grupos de ativação nas moléculas são conhecidos na técnica (vide por exemplo, Hermanson, G. T., *Bioconjugate Techniques*, Academic Press: San Diego, CA (1996)). Um grupo de ativação pode ser diretamente ligado ao grupo orgânico (por exemplo, polímero hidrófilo, ácido graxo, éster de ácido graxo), ou através de uma porção ligante, por exemplo, um grupo C₁-C₁₂ divalente em que um ou mais átomos de carbono podem ser substituídos por um heteroátomo, como oxigênio, nitrogênio ou enxofre. Porções ligantes adequadas incluem, por exemplo, tetraetileno glicol, -(CH₂)₃-, -NH-(CH₂)₆-NH-, -(CH₂)₂-NH- e -CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-NH-. Agentes modificadores compreendendo uma porção ligadora podem ser produzidos, por exemplo, reagindo um mono-Boc-alquildiamina (por exemplo, mono-Boc-etilenodiamina, mono-Boc-diaminoexano) com um ácido graxo na presença de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC) para formar uma ligação de amida entre a amina livre e o carboxilato de ácido graxo. O grupo de proteção de Boc pode ser removido do produto através de tratamento com

ácido trifluoroacético (TFA) para expor uma amina primária que pode ser acoplada a outro carboxilato, como descrito, ou pode ser reagido com anidrido maléico e o produto resultante ciclizado para produzir um derivado de maleimido ativado do ácido graxo. (Vide, por exemplo, Thompson, et al.,
5 WO 92/16221, os ensinamentos inteiros deste são incorporados aqui por referência.)

Os anticorpos modificados da invenção podem ser produzidos reagindo um anticorpo humano ou fragmento de ligação de antígeno com um agente modificador. Por exemplo, as porções orgânicas podem ser liga-
10 das ao anticorpo em uma maneira não específica ao sítio empregando um agente modificador reativo com amina, por exemplo, um éster de NHS de PEG. Anticorpos humanos modificados ou fragmentos de ligação de antígeno podem também ser preparados reduzindo as ligações de dissulfeto (por exemplo, ligações de dissulfeto de intracadeia) de um anticorpo ou fragmen-
15 to de ligação de antígeno. O anticorpo reduzido ou fragmento de ligação de antígeno pode depois ser reagido com um agente modificador reativo com tiol para produzir o anticorpo modificado da invenção. Anticorpos humanos modificados e fragmentos de ligação de antígeno compreendendo uma porção orgânica que está ligada aos sítios específicos de um anticorpo da pre-
20 sente invenção podem ser preparados usando métodos adequados, como proteólise reversa (Fisch et al., *Bioconjugate Chem.*, 3:147-153 (1992); Werlen et al., *Bioconjugate Chem.*, 5:411-417 (1994); Kumaran et al., *Protein Sci.* 6(10):2233-2241 (1997); Itoh et al., *Bioorg. Chem.*, 24(1): 59-68 (1996); Capellas et al., *Biotechnol. Bioeng.*, 56(4):456-463 (1997)), e os métodos
25 descritos em Hermanson, G. T., *Bioconjugate Techniques*, Academic Press: San Diego, CA (1996).

ANTICORPOS DE ANTIIDIOTIPO PARA COMPOSIÇÕES DE ANTICORPO DE ANTI-IL-23p19

Além dos anticorpos de anti-IL-23p19 monoclonais, a presente
30 invenção é também direcionada a um anticorpo antiidiotípico (anti-id) específico para tais anticorpos da invenção. Um anticorpo anti-id é um anticorpo que reconhece determinantes únicos em geral associados à região de liga-

ção de antígeno de outro anticorpo. O anti-id pode ser preparado imunizando um animal da mesma espécie e tipo genético (por exemplo, cepa de camundongo) como a fonte do anticorpo Id com o anticorpo ou uma CDR contendo região deste. O animal imunizado reconhecerá e responderá aos determinantes idiotípicos do anticorpo imunizante e produzirá um anticorpo anti-id. O anticorpo anti-id pode também ser usado como um "imunógeno" para induzir uma resposta imune em ainda outro animal, produzindo um assim-chamado anticorpo anti-anti-id.

A presente invenção também fornece pelo menos uma composição de anticorpo anti-IL-23p19 compreendendo pelo menos um, pelo menos dois, pelo menos três, pelo menos quatro, pelo menos cinco, pelo menos seis ou mais anticorpos de anti-IL-23p19 deste, como descrito aqui e/ou como conhecido na técnica que é fornecida em uma composição de ocorrência não-natural, mistura ou forma. Tais composições compreendem composições de ocorrência não-natural compreendendo pelo menos uma ou duas variantes de comprimento total, C- e/ou N-terminalmente excluídas, domínios, fragmentos, ou variantes especificadas, da sequência de aminoácido anticorpo anti-IL-23p19 selecionada do grupo que consiste em 70-100 % dos aminoácidos contíguos da SEQ ID NOS: 3-6, 8-11, 13-16, 18-21, 23-26, 28-31, 33-36, e 38-41, ou fragmentos, domínios ou variantes especificados destas. Composições de anticorpo anti-IL-23p19 preferidas incluem pelo menos um ou dois fragmentos de comprimento total, domínios ou variantes de pelo menos uma CDR ou porções contendo LBP da sequência de anticorpo anti-IL-23p19 descrita aqui, por exemplo, 70-100% da SEQ ID NOS: 3-6, 8-11, 13-16, 18-21, 23-26, 28-31, 33-36, e 38-41, ou fragmentos, domínios ou variantes especificados destas. Outras composições preferidas compreendem, por exemplo, 40-99% de pelo menos um de 70-100% da SEQ ID NOS: 3-6, 8-11, 13-16, 18-21, 23-26, 28-31, 33-36, e 38-41, ou fragmentos, domínios ou variantes especificados destas. Tais porcentagens de composição são em peso, volume, concentração, molaridade, ou molalidade como soluções líquidas ou secas, misturas, suspensão, emulsões, partículas, pó, ou colóides, como conhecido na técnica ou como descrito aqui.

COMPOSIÇÕES DE ANTICORPO COMPREENDENDO OUTROS INGREDIENTES TERAPEUTICAMENTE ATIVOS

- As composições de anticorpo da invenção podem opcionalmente também compreender uma quantidade eficaz de pelo menos um composto ou proteína selecionada de pelo menos um de um fármaco anti-infeccioso,
- 5 um fármaco do sistema cardiovascular (CV), um fármaco do sistema nervoso central (CNS), um fármaco do sistema nervoso autônomo (ANS), um fármaco do trato respiratório, um fármaco do trato gastrointestinal (GI), um fármaco hormonal, um fármaco para equilíbrio de fluido ou de eletrólito, um
- 10 fármaco hematológico, um antineoplásico, um fármaco de imunomodulação, um fármaco oftálmico,ótico ou nasal, um fármaco tópico, um fármaco nutricional ou outros. Tais fármacos são bem-conhecidos na técnica, incluindo formulações, indicações, doseamento e administração para cada um apresentado aqui (vide, por exemplo, Nursing 2001 Handbook of Drugs, 21^a
- 15 edição, Springhouse Corp., Springhouse, PA, 2001; Health Professional's Drug Guide 2001, ed., Shannon, Wilson, Stang, Prentice-Hall, Inc, Upper Saddle River, NJ; Pharmacotherapy Handbook, Wells et al., ed., Appleton & Lange, Stamford, CT, cada um completamente incorporado aqui por referência).
- 20 O fármaco anti-infeccioso pode ser pelo menos um selecionado de amebicidas ou pelo menos um antiprotozoários, anti-helmínticos, antifúngicos, antimaláricos, antituberculosos ou pelo menos um antilepróticos, aminoglicosídeos, penicilinas, cefalosporinas, tetraciclinas, sulfonamidas, fluoroquinolonas, antivirais, anti-infecciosos de macrolida, e anti-infecciosos diversos.
- 25 O fármaco de CV pode ser pelo menos um selecionado de inotrópicos, antiarrítmicos, antianginais, anti-hipertensivos, antilipêmicos, e fármacos cardiovasculares diversos. O fármaco de CNS pode ser pelo menos um selecionado de analgésicos não-narcóticos ou pelo menos um selecionado de antipiréticos, fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais, narcótico ou pelo
- 30 menos um analgésico opióide, hipnóticos sedativos, anticonvulsivos, antidepressivos, fármacos anti-ansiedade, antipsicóticos, estimulantes do sistema nervoso central, antiparkinsonianos, e fármacos diversos do sistema

nervoso central. O fármaco de ANS pode ser pelo menos um selecionado de colinérgicos (parassimpatomiméticos), anticolinérgicos, adrenérgicos (simpatomiméticos), bloqueadores adrenérgicos (simpatolíticos), relaxantes dos músculos esqueléticos, e bloqueadores neuromusculares. O fármaco do trato respiratório pode ser pelo menos um selecionado de anti-histamínicos, broncodilatores, expectorantes ou pelo menos um antitussivo, e fármacos respiratórios diversos. O fármaco do trato GI pode ser pelo menos um selecionado de antiácidos ou pelo menos um adsorvente ou pelo menos um antitflatulento, enzima digestiva ou pelo menos um solubilizante de cálculo biliar, antidiarréicos, laxantes, antieméticos, e fármacos antiúlcera. O fármaco hormonal pode ser pelo menos um selecionado de corticosteróides, andrógeno ou pelo menos um esteróide anabólico, estrogênio ou pelo menos uma progestina, gonadotropina, fármaco antidiabético ou pelo menos um glucagon, hormônio da tireóide, antagonista de hormônio da tireóide, hormônio pituitário, e fármaco semelhante à paratireóide. O fármaco para fluido e equilíbrio de eletrólitos pode ser pelo menos um selecionado de diuréticos, eletrólitos ou pelo menos uma solução de substituição, acidificante ou pelo menos um alcalinizante. O fármaco hematológico pode ser pelo menos um selecionado de hematínicos, anticoagulantes, derivados de sangue, e enzimas trombolíticas. Os antineoplásticos pode ser pelo menos um selecionado de fármacos de alquilação, antimetabolitos, antineoplásticos antibióticos, antineoplásticos que altera o equilíbrio hormonal, e antineoplásticos diversos. O fármaco de imunomodulação pode ser pelo menos um selecionado de imunossuppressores, vacinas ou pelo menos um toxóide, antitoxina ou pelo menos um antiveneno, soro imune, e modificador de resposta biológica. Os fármacos oftálmicos, óticos, e nasais podem ser pelo menos um selecionado de antiinfeciosos oftálmicos, antiinflamatórios oftálmicos, mióticos, midríaticos, vasoconstritores oftálmicos, oftálmicos diversos, óticos, e fármacos nasais. O fármaco tópico pode ser pelo menos um selecionado de antiinfeciosos locais, escabicidas ou pelo menos um pediculicida ou corticosteróide tópico. O fármaco nutricional pode ser pelo menos um selecionado de vitaminas, minerais, ou calóricos. Vide, por exemplo, conteúdos de *Nursing*

2001 Drug Handbook, supra.

- Pelo menos um amebicida ou antiprotozoário pode ser pelo menos um selecionado de atovaquona, cloridrato de cloroquina, fosfato de cloroquina, metronidazol, cloridrato de metronidazol, e isetionato de pentamidina. Pelo menos um anti-helmíntico pode ser pelo menos um selecionado de mebendazol, pamoato de pirantel, e tiabendazol. Pelo menos um antifúngico pode ser pelo menos um selecionado de anfotericina B, complexo de anfotericina B - sulfato de colesisterila, complexo de anfotericina B-lipídio, anfotericina B lipossomal, fluconazol, flucitosina, griseofulvina de microtamanho, griseofulvina de ultramicrotamanho, itraconazol, cetoconazol, nistatina, e cloridrato de terbinafina. Pelo menos um antimalárico pode ser pelo menos um selecionado de cloridrato de cloroquina, fosfato de cloroquina, doxiciclina, sulfato de hidroxicloroquina, cloridrato de mefloquina, fosfato de primaquina, pirimetamina, e pirimetamina com sulfadoxina. Pelo menos um antituberculótico ou antileprótico pode ser pelo menos um selecionado de clofazimina, ciclosserina, dapsona, cloridrato de etambutol, isoniazid, pirazinamida, rifabutina, rifampina, rifapentina, e sulfato de estreptomicina. Pelo menos uma aminoglicosida pode ser pelo menos uma selecionada de sulfato de ampicilina, sulfato de gentamicina, sulfato de neomicina, sulfato de estreptomicina, e sulfato de tobramicina. Pelo menos uma penicilina pode ser pelo menos uma selecionada de amoxicilina/clavulanato de potássio, triidrato de amoxicilina, ampicilina, ampicilina sódica, triidrato de ampicilina, ampicilina sódica/sulbactama de sódio, cloxacilina sódica, dicloxacilina sódica, mezlocilina sódica, nafcilina sódica, oxacilina sódica, penicilina G de benzatina, penicilina G de potássio, penicilina G de procaína, penicilina G sódica, penicilina V de potássio, piperacilina sódica, piperacilina sódica/tazobactama de sódio, ticarcilina dissódica, e ticarcilina de dissódio/clavulanato de potássio. Pelo menos uma cefalosporina pode ser pelo menos uma selecionada de cefaclor, cefadroxil, cefazolina sódica, cefdinir, cloridrato de cefepima, cefixima, cefmetazol sódico, cefonicid sódico, cefoperazona sódica, cefotaxima sódica, cefotetan dissódico, cefoxitina sódica, proxetil de cefpodoxima, cefprozil, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima sódica, ceftriaxona sódica, axetil de

cefuroxima, cefuroxima sódica, cloridrato de cefalexina, monidrato de cefalexina, cefradina, e loracarbef. Pelo menos uma tetraciclina pode ser pelo menos uma selecionada de cloridrato de demeclociclina, cálcio de doxiciclina, hclato de doxiciclina, cloridrato de doxiciclina, monidrato de doxiciclina, 5 cloridrato de minociclina, e cloridrato de tetraciclina. Pelo menos uma sulfonamida pode ser pelo menos uma selecionada de co-trimoxazol, sulfadiazina, sulfametoxazol, sulfisoxazol, e sulfisoxazol acetil. Pelo menos uma fluoroquinolona pode ser pelo menos uma selecionada de mesilato de alatrofloxacina, ciprofloxacina, enoxacina, levofloxacina, cloridrato de lomefloxacina, 10 ácido nalidíxico, norfloxacina, ofloxacina, sparfloxacina, e mesilato de trovafloxacina. Pelo menos uma fluoroquinolona pode ser pelo menos uma selecionada de mesilato de alatrofloxacina, ciprofloxacina, enoxacina, levofloxacina, cloridrato de lomefloxacina, ácido nalidíxico, norfloxacina, ofloxacina, esparfloxacina, e mesilato de trovafloxacina. Pelo menos um antiviral pode 15 ser pelo menos um selecionado de sulfato de abacavir, aciclovir sódico, cloridrato de amantadina, amprenavir, cidofovir, mesilato de delavirdina, didanosina, efavirenz, fanciclovir, fomivirsén sódico, foscarnet sódico, ganciclovir, sulfato de indinavir, lamivudina, lamivudina/zidovudina, mesilato de nelfinavir, nevirapina, fosfato de oseltamivir, ribavirin, cloridrato de rimantadina, 20 ritonavir, saquinavir, mesilato de saquinavir, estavudina, cloridrato de valaciclovir, zalcitabina, zanamivir, e zidovudina. Pelo menos um antiinfecioso de macrolina pode ser pelo menos um selecionado de azitromicina, claritromicina, diritromicina, base de eritromicina, estolato de eritromicina, etilsuccinato de eritromicina, lactobionato de eritromicina, e estearato de eritromicina. Pelo 25 menos um antiinfecioso diverso pode ser pelo menos um selecionado de aztreonam, bacitracina, succinato de sódio de cloranfenicol, cloridrato de clindamicina, cloridrato de palmitato de clindamicina, fosfato de clindamicina, imipenem e cilastatina sódica, meropenem, macrocristais de nitrofurantoína, microcristais de nitrofurantoína, quinupristina/dalfopristina, cloridrato de espectinomicina, trimetoprim, e cloridrato de vancomicina. (Vide, por exemplo, 30 págs. 24-214 de *Nursing 2001 Drug Handbook*.)

Pelo menos um inotrópico pode ser pelo menos um selecionado

- de lactato de anrinona, digoxina, e lactato de milrinona. pelo menos um anti-arrítmico pode ser pelo menos um selecionado de adenosina, cloridrato de amiodarona, sulfato de atropina, tosilato de bretilio, cloridrato de diltiazem, disopiramida, fosfato de disopiramida, cloridrato de esmolol, acetato de fle-
- 5 cainida, fumarato de ibutilida, cloridrato de lidocaína, cloridrato de mexileti-
na, cloridrato de moricizina, fenitoína, fenitoína sódica, cloridrato de procai-
namida, cloridrato de propafenona, cloridrato de propranolol, bissulfato de
quinidina, gluconato de quinidina, poligalacturonato de quinidina, sulfato de
quinidina, sotalol, cloridrato de tocinida, e cloridrato de verapamil. Pelo me-
- 10 nos um antianginal pode ser pelo menos um selecionado de besilato de a-
mlodipina, nitrito de amila, cloridrato de bepridil, cloridrato de diltiazem,
dinitrato de isossorbida, mononitrato de isossorbida, nadolol, cloridrato de
nicardipina, nifedipina, nitroglicerina, cloridrato de propranolol, verapamil, e
cloridrato de verapamil. Pelo menos um anti-hipertensivo pode ser pelo me-
- 15 nos um selecionado de cloridrato de acebutolol, besilato de amlodipina, ate-
nolol, cloridrato de benazepril, cloridrato de betaxolol, fumarato de bisoprolol,
cilexetil de candesartan, captopril, cloridrato de carteolol, carvedilol, clonidi-
na, cloridrato de clonidina, diazóxido, cloridrato de diltiazem, mesilato de do-
xazosina, enalaprilat, maleato de enalapril, mesilato de eprosartan, felodipi-
- 20 na, mesilato de fenoldopam, fosinopril sódico, acetato de guanabenz, sulfato
de guanadrel, cloridrato de guanfacina, cloridrato de hidralazina, irbesartan,
isradipina, cloridrato de labetalol, lisinopril, potássio de losartan, metildopa,
cloridrato de metildopato, succinato de metoprolol, tartarato de metoprolol,
minoxidil, cloridrato de moexipril, nadolol, cloridrato de nicardipina, nifedipi-
- 25 na, nisoldipina, nitroprussida sódica, sulfato de penbutolol, erbumina de pe-
rindopril, mesilato de fentolamina, pindolol, cloridrato de prazosina, cloridrato
de propranolol, cloridrato de quinapril, ramipril, telmisartan, cloridrato de te-
razosina, maleato de timolol, trandolapril, valsartan, e cloridrato de verapa-
mil. Pelo menos um antilipêmico pode ser pelo menos um selecionado de
- 30 atorvastatina de cálcio, cerivastatina sódica, colestiramina, cloridrato de co-
lestipol, fenofibrato (micronized), fluvastatina sódica, genfibrozil, lovastatina,
niacina, pravastatina sódica, e sinvastatina. Pelo menos um fármaco de CV

diverso pode ser pelo menos um selecionado de abciximab, alprostadil, cloridrato de arbutamina, cilostazol, bissulfato de clopidogrel, dipiridamol, eptifibatida, cloridrato de midodrina, pentoxifilina, cloridrato de ticlopidina, e cloridrato de tirofiban. (Vide, por exemplo, págs. 215-336 de *Nursing 2001 Drug Handbook*.)

Pelo menos um analgésico de não-narcótico ou antipirético pode ser pelo menos um selecionado de acetaminofeno, aspirina, trisalicilato de magnésio de colina, diflunisal, e salicilato de magnésio. Pelo menos um fármaco antiinflamatório não-esteroidal pode ser pelo menos um selecionado de celecoxib, diclofenaco de potássio, diclofenaco sódico, etodolaco, fenoprofeno de cálcio, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, triidrato de sódio de indometacina, cetoprofeno, trometamina de cetorolaco, nabumetona, naproxeno, naproxeno sódico, oxaprozina, piroxicam, rofecoxib, e sulindaco. Pelo menos um narcótico ou analgésico de opióide pode ser pelo menos um selecionado de cloridrato de alfentanil, cloridrato de buprenorfina, tartarato de butorfanol, fosfato de codeína, sulfato de codeína, citrato de fentanila, sistema transdérmico de fentanila, fentanila transmucosal, cloridrato de hidromorfona, cloridrato de meperidina, cloridrato de metadona, cloridrato de morfina, sulfato de morfina, tartarato de morfina, cloridrato de nalbufina, cloridrato de oxycodona, pectinato de oxycodona, cloridrato de oximorfona, cloridrato de pentazocina, cloridrato de pentazocina e cloridrato de naloxona, lactato de pentazocina, cloridrato de propoxifeno, napsilato de propoxifeno, cloridrato de remifentanil, citrato de sufentanil, e cloridrato de tramadol. Pelo menos um sedativo-hipnótico pode ser pelo menos um selecionado de hidrato de cloral, estazolam, cloridrato de flurazepam, pentobarbital, pentobarbital sódico, fenobarbital sódico, secobarbital sódico, temazepam, triazolam, zaleplon, e tartarato de zolpidem. Pelo menos um anticonvulsivo pode ser pelo menos um selecionado de acetazolamida sódica, carbamazepina, clonazepam, clorazepato dipotássio, diazepam, divalproex sódico, etosuximida, fosfenitoína sódica, gabapentina, lamotrigina, sulfato de magnésio, fenobarbital, fenobarbital sódico, fenitoína, fenitoína sódica, fenitoína sódica (estendida), primidona, cloridrato de tiagabina, topiramato, valproato sódico,

e ácido valpróico. Pelo menos um antidepressivo pode ser pelo menos um selecionado de cloridrato de amitriptilina, pamoato de amitriptilina, amoxapina, cloridrato de bupropion, hidrobrometo de citalopram, cloridrato de clomipramina, cloridrato de desipramina, cloridrato de doxepina, cloridrato de fluoxetina, cloridrato de imipramina, pamoato de imipramina, mirtazapina, cloridrato de nefazodona, cloridrato de nortriptilina, cloridrato de paroxetina, sulfato de fenolizina, cloridrato de sertralina, sulfato de tranilcipromina, maleato de trimipramina, e cloridrato de venlafaxina. Pelo menos um fármaco de anti-
5 tianxiedade pode ser pelo menos um selecionado de alprazolam, cloridrato de buspirona, clordiazepóxido, cloridrato de clordiazepóxido, clorazepato de dipotássio, diazepam, cloridrato de doxepina, embonato de hidroxizina, cloridrato de hidroxizina, pamoato de hidroxizina, lorazepam, mefrobamato, cloridrato de midazolam, e oxazepam. Pelo menos um fármaco antipsicótico pode ser pelo menos um selecionado de cloridrato de clorpromazina, clozapina, decanoato de flufenazina, enantato de fluefenazina, cloridrato de flufenazina, haloperidol, decanoato de haloperidol, lactato de haloperidol, cloridrato de loxapina, succinato de loxapina, besilato de mesoridazina, cloridrato de molindona, olanzapina, perfenazina, pimozida, proclorperazina, fumarato de quetiapina, risperidona, cloridrato de tioridazina, tiotixeno, cloridrato de
10 tiotixeno, e cloridrato de trifluoperazina. Pelo menos um estimulante do sistema nervoso central pode ser pelo menos um selecionado de sulfato de anfetamina, cafeína, sulfato de dextroanfetamina, cloridrato de doxapram, cloridrato de metanfetamina, cloridrato de metilfenidato, modafinil, pemolina, e cloridrato de fentermina. Pelo menos um antiparkinsoniano pode ser pelo
15 menos um selecionado de cloridrato de amantadina, mesilato de benztropina, cloridrato de biperiden, lactato de biperiden, mesilato de bromocriptina, carbidopa-levodopa, entacapona, levodopa, mesilato de pergolida, cloridrato de pramipexol, cloridrato de ropinirol, cloridrato de selegilina, tolcapona, e cloridrato de triexifenidila. Pelo menos um fármaco do sistema nervoso cen-
20 tral diverso pode ser pelo menos um selecionado de cloridrato de bupropion, cloridrato de donepezil, droperidol, maleato de fluvoxamina, carbonato de lítio, citrato de lítio, cloridrato de naratriptan, polacrilex de nicotina, sistema

transdérmico de nicotina, propofol, benzoato de rizatriptan, monoidrato de cloridrato de sibutramina, succinato de sumatriptan, cloridrato de tacrina, e zolmitriptan. (Vide, por exemplo, págs. 337-530 de *Nursing 2001 Drug Handbook*.)

- 5 Pelo menos um colinérgico (por exemplo, parassimatomimético) pode ser pelo menos um selecionado de cloreto de betanocol, cloreto de edrofônio, brometo de neostigmina, metilsulfato de neostigmina, salicilato de fisostigmina, e brometo de piridostigmina. Pelo menos um anticolinérgico pode ser pelo menos um selecionado de sulfato de atropina, cloridrato de
- 10 diciclomina, glicopirrolato, hiosciamina, sulfato de hiosciamina, brometo de propantelina, escopolamina, butilbrometo de escopolamina, e hidrobrometo de escopolamina. Pelo menos um adrenérgico (simpatomiméticos) pode ser pelo menos um selecionado de cloridrato de dobutamina, cloridrato de dopamina, bitartarato de metaraminol, bitartarato de norepinefrina, cloridrato
- 15 de fenilefrina, cloridrato de pseudoefedrina, e sulfato de pseudoefedrina. Pelo menos um bloqueador adrenérgico (simpatolítico) pode ser pelo menos um selecionado de mesilato de diidroergotamina, tartarato de ergotamina, maleato de metisergida, e cloridrato de propranolol. Pelo menos um relaxante muscular esquelético pode ser pelo menos um selecionado de baclofeno,
- 20 carisoprodol, clorzoxazona, cloridrato de ciclobenzaprina, dantroleno sódico, metocarbamol, e cloridrato de tizanidina. Pelo menos um bloqueador neuromuscular pode ser pelo menos um selecionado de besilato de atracúrio, besilato de cisatracúrio, cloreto de doxacúrio, cloreto de mivacúrio, brometo de pancurônio, brometo de pipecurônio, brometo de rapacurônio, brometo
- 25 de rocurônio, cloreto de succinilcolina, cloreto de tubocurarina, e brometo de vecurônio. (Vide, por exemplo, págs. 531-84 de *Nursing 2001 Drug Handbook*.)

- Pelo menos um anti-histamínico pode ser pelo menos um selecionado de maleato de bronfeniramina, cloridrato de cetirizina, maleato de
- 30 clorfeniramina, fumarato de clemastina, cloridrato de ciproheptadina, cloridrato de difenidramina, cloridrato de fexofenadina, loratadina, cloridrato de prometazina, teoclato de prometazina, e cloridrato de triprolidina. Pelo menos

- um broncodilatador pode ser pelo menos um selecionado de albuterol, sulfato de albuterol, aminofilina, sulfato de atropina, sulfato de efedrina, epinefrina, bitartarato de epinefrina, cloridrato de epinefrina, brometo de ipratrópio, isoproterenol, cloridrato de isoproterenol, sulfato de isoproterenol, cloridrato de levabuterol, sulfato de metaproterenol, oxtrifilina, acetato de pirbuterol, xinafoato de salmeterol, sulfato de terbutalina, e teofilina. Pelo menos um expectorante ou antitussivo pode ser pelo menos um selecionado de benzonatato, fosfato de codeína, sulfato de codeína, hidrobrometo de dexametorfano, cloridrato de difenidramina, guaifenosina, e cloridrato de hidromorfona.
- 5 Pelo menos um fármaco respiratório diverso pode ser pelo menos um selecionado de acetilcisteína, dipropionato de beclometasona, beractant, budesonida, calfactant, cromolina sódica, dornase alfa, epoprostenol sódico, flunisolida, propionato de fluticasona, montelukast sódico, nedocromil sódico, palivizumab, acetona de triancinolona, zafirlukast, e zileuton. (Vide, por exemplo, págs. 585-642 de *Nursing 2001 Drug Handbook*.)
- 10 Pelo menos um antiácido, adsorvente, ou antiflatulento pode ser pelo menos um selecionado de carbonato de alumínio, hidróxido de alumínio, carbonato de cálcio, magaldrato, hidróxido de magnésio, óxido de magnésio, simeticona, e bicarbonato de sódio. Pelo menos uma enzima digestiva ou solubilizante de cálculo biliar pode ser pelo menos um selecionado de pancreatina, pancrelipase, e ursodiol. Pelo menos um antidiarréico pode ser pelo menos um selecionado de atapulgita, subsalicilato de bismuto, policarbofil de cálcio, cloridrato de difenoxilato e sulfato de atropina, loperamida, acetato de octreotida, tintura de ópio, e tincure de ópio (canforado). Pelo
- 20 menos um laxante pode ser pelo menos um selecionado de bisocodil, policarbofil de cálcio, extrado fluido de casca sagrada aromático, extrato fluido de casca sagrada, óleo de rícino, docusato cálcio, docusato sódico, glicerina, lactulose, citrato de magnésio, hidróxido de magnésio, sulfato de magnésio, metilcelulose, óleo mineral, polietileno glicol ou solução de eletrólito, psílio, sene, e fosfato de sódio. Pelo menos um antiemético pode ser pelo
- 25 menos um selecionado de cloridrato de clorpromazina, dimenidrinato, mesilato de dolasetron, dronabinol, cloridrato de granisetron, cloridrato de mecli-
- 30

zina, cloridrato de metocloproamida, cloridrato de ondansetron, perfenazina, proclorperazina, edisilato de proclorperazina, maleato de proclorperazina, cloridrato de prometazina, escopolamina, maleato de tietilperazina, e cloridrato de trimetobenzamida. Pelo menos um fármaco de antiúlcera pode ser

5 pelo menos um selecionado de cimetidina, cloridrato de cimetidina, famotidina, lansoprazol, misoprostol, nizatidina, omeprazol, rabeprozol sódico, citrato de bismuto de rantidina, cloridrato de ranitidina, e sucralfato. (Vide, por exemplo, págs. 643-95 de *Nursing 2001 Drug Handbook*.)

Pelo menos um corticosteróide pode ser pelo menos um selecionado de betametasona, acetato de betametasona ou fosfato de sódio de betametasona, fosfato de sódio de betametasona, acetato de cortisona, dexametasona, acetato de dexametasona, fosfato de sódio de dexametasona, acetato de fludrocortisona, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, cipionato de hidrocortisona, fosfato de sódio de hidrocortisona, succinato de sódio de hidrocortisona, metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, succinato de sódio de metilprednisolona, prednisolona, acetato de prednisolona, fosfato de sódio de prednisolona, tebutato de prednisolona, prednisona, triancinolona, acetonida de triancinolona, e diacetato de triancinolona. Pelo menos um andrógeno ou esteróide anabólico pode ser pelo menos um selecionado de danazol, fluoximasterona, metiltestosterona, decanoato de nandrolona, fenpropionato de nandrolona, testosterona, cipionato de testosterona, enantato de testosterona, propionato de testosterona, e sistema transdérmico de testosterona. Pelo menos um estrogênio ou progestina pode ser pelo menos um selecionado de estrogênios estereificados, estradiol, cipionato de estradiol, sistema transdérmico de estradiol/acetato de noretindrona, valerato de estradiol, estrogênios (conjugados), estropipato, estradiol de etinila, estradiol de etinila e desogestrel, estradiol de etinila e diacetato de etinodiol, estradiol de etinila e desogestrel, estradiol de etinila e diacetato de etinodiol, estradiol de etinila e levonorgestrel, estradiol de etinila e noretindrona, estradiol de etinila e acetato de noretindrona, estradiol de etinila e norgestimato, estradiol de etinila e norgestrel, estradiol de etinila e noretindrona e acetato e fumarato ferroso, levonorgestrel, acetato de medroxipro-

10

15

20

25

30

- gesterona, mestranol e noretindron, noretindrona, acetato de noretindrona, norgestrel, e progesterona. Pelo menos uma gonadotropina pode ser pelo menos uma selecionada de acetato de ganirelix, acetato de gonadorrelina, acetato de histrelina, e menotropinas. Pelo menos um antidiabético ou glucagon pode ser pelo menos um selecionado de acarbose, clorpropamida, glimepirida, glipizida, glucagon, gliburida, insulinas, cloridrato de metformina, miglitol, cloridrato de pioglitazona, repaglinida, maleato de rosiglitazona, e troglitazona. Pelo menos um hormônio da tireóide pode ser pelo menos um selecionado de levotiroxina sódica, liotironina sódica, liotrix, e tireóide. Pelo menos um antagonista de hormônio da tireóide pode ser pelo menos um selecionado de metimazol, iodeto de potássio, iodeto de potássio (solução saturada), propiltiouracila, iodo radioativo (^{131}I iodeto de sódio), e solução de iodo forte. Pelo menos um hormônio pituitário pode ser pelo menos um selecionado de corticotropina, cosintropina, acetato de desmofressina, acetato de leuprolida, corticotropina repositória, somatrem, somatropina, e vasopressina. Pelo menos um fármaco semelhante à paratireóide pode ser pelo menos um selecionado de calcifediol, calcitonina (humana), calcitonina (salmão), calcitriol, diidrotacisterol, e dissodioetidronato. (Vide, por exemplo, págs. 696-796 de *Nursing 2001 Drug Handbook*.)
- Pelo menos um diurético pode ser pelo menos um selecionado de acetazolamida, acetazolamida sódica, cloridrato de amilorida, bumetanida, clortalidona, etacrinato sódico, ácido etacrínico, furosemida, hidroclorotiazida, indapamida, manitol, metolazona, espironolactona, torsemida, triamtereno, e uréia. Pelo menos um eletrólito ou solução de substituição pode ser pelo menos uma selecionada de acetato de cálcio, carbonato de cálcio, cloreto de cálcio, citrato de cálcio, glubionato de cálcio, gluceptato de cálcio, gluconato de cálcio, lactato de cálcio, fosfato de cálcio (dibásico), fosfato de cálcio (tribásico), dextrano (peso molecular alto), dextrano (peso molecular baixo), heta-amido, cloreto de magnésio, sulfato de magnésio, acetato de potássio, bicarbonato de potássio, cloreto de potássio, gluconato de potássio, injeção de Ringer, injeção de Ringer (lactada), e cloreto de sódio. Pelo menos um acidificante ou alcalinizante pode ser pelo menos um selecionado

de bicarbonato de sódio, lactato de sódio, e trometamina. (Vide, por exemplo, págs. 797-833 de *Nursing 2001 Drug Handbook*.)

Pelo menos um hematínico pode ser pelo menos um selecionado de fumarato ferroso, gluconato ferroso, sulfato ferroso, sulfato ferroso (secado), dextrano de ferro, sorbitol de ferro, complexo de polissacarídeo-ferro, complexo de sódio-gluconato férrico. Pelo menos um anticoagulante pode ser pelo menos um selecionado de ardeparina sódica, dalteparina sódica, danaparóide sódico, enoxaparina sódica, heparina de cálcio, heparina sódica, e warfarina sódica. Pelo menos um derivado de sangue pode ser pelo menos um selecionado de albumina 5 %, albumina 25 %, fator anti-hemofílico, complexo coagulante de anti-inibidor, antitrombina III (humana), fator IX (humano), complexo de fator IX, e frações de proteína do plasma. Pelo menos uma enzima trombolítica pode ser pelo menos uma selecionada de alteplase, anistreplase, reteplase (recombinante), estreptocinase, e urocinase. (Vide, por exemplo, págs. 834-66 de *Nursing 2001 Drug Handbook*.)

Pelo menos um fármaco de alquilação pode ser pelo menos um selecionado de bussulfano, carboplatina, carmustina, clorambucil, cisplatina, ciclofosfamida, ifosfamida, lomustina, cloridrato de mecloretamina, melfalan, cloridrato de melfalan, estreptozocina, temozolomida, e tiotepa. Pelo menos um antimetabólito pode ser pelo menos um selecionado de capecitabina, cladribina, citarabina, floxuridina, fosfato de fludarabina, fluorouracil, hidroxauréia, mercaptopurina, metotrexato, metotrexato sódico, e tioguanina. Pelo menos um antibiótico antineoplástico pode ser pelo menos um selecionado de sulfato de bleomicina, dactinomicina, lipossomal de citrato de daunorrubicina, cloridrato de daunorrubicina, cloridrato de doxorubicina, cloridrato de doxorubicina lipossomal, cloridrato de epirubicina, cloridrato de idarrubicina, mitomicina, pentostatina, plicamicina, e valrubicina. Pelo menos um antineoplástico que altera o equilíbrio hormonal pode ser pelo menos um selecionado de anastrozol, bicalutamida, fosfato de estramustina sódica, exemestano, flutamida, acetato de goserrelina, letrozol, acetato de leuprolida, acetato de megestrol, nilutamida, citrato de tamoxifeno, testolactona, e citrato de toremifeno. Pelo menos um antineoplástico diverso pode ser pelo me-

nos um selecionado de asparaginase, bacillus Calmette-Guerin (BCG) (intravesical viva), dacarbazina, docetaxel, etoposida, fosfato de etoposida, cloridrato de gencitabina, cloridrato de irinotecan, mitotano, cloridrato de mitoxantrona, paclitaxel, pegaspargase, porfímero sódico, cloridrato de procarbazina, rituximab, teniposida, cloridrato de topotecan, trastuzumab, tretinoína, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, e tartarato de vinorelbina. (Vide, por exemplo, págs. 867-963 de *Nursing 2001 Drug Handbook*.)

Pelo menos um imunossupressor pode ser pelo menos um selecionado de azatioprina, basiliximab, ciclosporina, daclizumab, linfócito imunoglobulina, muromonab-CD3, mofetil de micofenolato, cloridrato de mofetil de micofenolato, sirolimus, e tacrolimus. Pelo menos uma vacina ou toxóide pode ser pelo menos uma selecionada de vacina de BCG, vacina de cólera, toxóides de difteria e de tétano (adsorvidos), toxóides de difteria e de tétano e vacina de coqueluche acelular adsorvida, toxóides de difteria e de tétano e vacina de coqueluche de célula inteira-, vacinas conjugadas de *Haemophilus b*, vacina de hepatite A (inativada), vacina de hepatite B (recombinante), vacina de vírus influenza 1999-2000 tipos trivalentes A & B (antígeno de superfície purificado), vacina de vírus influenza 1999-2000 tipos trivalentes A & B (subvirion ou subvirion purificado), vacina de vírus influenza 1999-2000 tipos trivalentes A & B (virion inteiro), vacina de vírus de encefalite japonesa (inativada), vacina da doença de Lyme (OspA recombinante), vacina de sarampo e caxumba e rubéola (viva), vacina de sarampo e caxumba e rubéola (viva atenuada), vacina de sarampo (viva atenuada), vacina de polissacarídeo meningocócico, vacina anticaxumba (viva), vacina de pestilência, vacina pneumocócica (polivalente), vacina de poliovírus (inativado), vacina de poliovírus (viva, oral, trivalente), vacina anti-rábica (adsorvida), vacina anti-rábica (célula diplóide humana), vacina de rubéola e anticaxumba (viva), vacina de rubéola (viva, atenuada), toxóide de tétano (adsorvido), toxóide de tétano (fluido), vacina antitífica (oral), vacina antitífica (parenteral), vacina de polissacarídeo Vi de tifoide, vacina do vírus de varicela, e vacina da febre amarela. Pelo menos uma antitoxina ou antiveneno pode ser pelo menos um selecionado de antiveneno de aranha viúva negra, antiveneno de Crotalidae

- (polivalente), antitoxina de difteria (equina), e antiveneno de *Micrurus fulvius*. Pelo menos um soro imune pode ser pelo menos um selecionado de imunoglobulina de citomegalovírus (intravenosa), imunoglobulina de hepatite B (humana), imunoglobulina intramuscular, imunoglobulina intravenosa, imunoglobulina de raivas (humana), imunoglobulina intravenosa de vírus sincicial respiratório (humana), Rh₀(D) imunoglobulina (humana), imunoglobulina intravenosa de Rh₀(D) (humana), imunoglobulina de tétano (humana), e imunoglobulina de varicela-zoster. Pelo menos um modificador de resposta biológica pode ser pelo menos um selecionado de aldesleucina, alfa de epoetina, filgrastim, acetato de glatirâmero para injeção, interferona alfacon-1, interferona alfa-2a (recombinante), interferona alfa-2b (recombinante), interferona beta-1a, interferona beta-1b (recombinante), interferona gama-1b, cloridrato de levamisol, oprelvecina, e sargramostima. (Vide, por exemplo, págs. 964-1040 de *Nursing 2001 Drug Handbook*.)
- 15 Pelo menos um antiinfecioso oftálmico pode ser selecionado de bacitracina, cloranfenicol, cloridrato de ciprofloxacina, eritromicina, sulfato de gentamicina, ofloxacina 0,3 %, sulfato de polimixina B, sulfacetamida sódica 10 %, sulfacetamida sódica 15 %, sulfacetamida sódica 30 %, tobramicina, e vidarabina. Pelo menos um antiinflamatório oftálmico pode ser pelo menos
- 20 um selecionado de dexametasona, fosfato de sódio de dexametasona, diclofenaco sódico 0,1 %, fluorometolona, flurbiprofeno sódico, trometamina de cetorolaco, acetato de prednisolona (suspensão) e fosfato de sódio de prednisolona (solução). Pelo menos um miótico pode ser pelo menos um selecionado de cloreto de acetilcolina, carbachol (intra-ocular), carbachol (tópico),
- 25 iodeto de ecotiofato, pilocarpina, cloridrato de pilocarpina, e nitrato de pilocarpina. Pelo menos um midriático pode ser pelo menos um selecionado de sulfato de atropina, cloridrato de ciclopentolato, cloridrato de epinefrina, borato de epinefrila, hidrobrometo de homatropina, cloridrato de fenilefrina, hidrobrometo de escopolamina, e tropicamida. Pelo menos um vasoconstritor oftálmico pode ser pelo menos um selecionado de cloridrato de nafazolina,
- 30 cloridrato de oximetazolina, e cloridrato de tetraidrozolina. Pelo menos um oftálmico diverso pode ser pelo menos um selecionado de cloridrato de

apraclonidina, cloridrato de betaxolol, tartarato de brimonidina, cloridrato de carteolol, cloridrato de dipivefrina, cloridrato de dorzolamida, difumarato de emedastina, fluoresceína sódica, fumarato de cetotifeno, latanoprost, cloridrato de levobunolol, cloridrato de metipranolol, cloreto de sódio (hipertônico), e maleato de timolol. Pelo menos um ótico pode ser pelo menos um selecionado de ácido bórico, peróxido de carbamida, cloranfenicol, e condensato de oleato de polipeptídeo de trietanolamina. Pelo menos um fármaco nasal pode ser pelo menos um selecionado de dipropionato de beclometasona, budesonida, sulfato de efedrina, cloridrato de epinefrina, flunisolida, propionato de fluticasona, cloridrato de nafazolina, cloridrato de oximetazolina, cloridrato de fenilefrina, cloridrato de tetraidrozolina, acetonida de triancinolona, e cloridrato de xilometazolina. (Vide, por exemplo, págs. 1041-97 de *Nursing 2001 Drug Handbook*.)

Pelo menos um antiinfecioso local pode ser pelo menos um selecionado de aciclovir, anfotericina B, creme de ácido azelaico, bacitracina, nitrato de butoconazol, fosfato de clindamicina, clotrimazol, nitrato de econazol, eritromicina, sulfato de gentamicina, cetoconazol, acetato de mafenida, metronidazol (tópico), nitrato de miconazol, mupirocina, cloridrato de naftifina, sulfato de neomicina, nitrofurazona, nistatina, sulfadiazina de prata, cloridrato de terbinafina, terconazol, cloridrato de tetraciclina, tioconazol, e tolnaftato. Pelo menos uma escabicida ou pediculicida pode ser pelo menos uma selecionada de crotamiton, lindano, permetrina e piretrinas. Pelo menos um corticosteróide tópico pode ser pelo menos um selecionado de dipropionato de betametasona, valerato de betametasona, propionato de clobetasol, desonida, desoximatasona, dexametasona, dexametasona fosfato de sódio, diacetato de diflorasona, acetonida de fluocinolona, fluocinonida, flurandrenolida, propionato de fluticasona, halcionida, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, valerato de hidrocortisona, furoato de mometasona, e acetonida de triancinolona. (Vide, por exemplo, págs. 1098-1136 de *Nursing 2001 Drug Handbook*.)

Pelo menos uma vitamina ou mineral pode ser pelo menos um selecionado de vitamina A, vitamina do complexo de B, cianocobalamina,

ácido fólico, hidroxocobalamina, cálcio de leucovorina, niacina, niacinamida, cloridrato de piridoxina, riboflavina, cloridrato de tiamina, vitamina C, vitamina D, colecalciferol, ergocalciferol, análogo de vitamina D, doxercalciferol, paricalcitol, vitamina E, análogo de vitamina K, fitonadiona, fluoreto de sódio, fluoreto de sódio (tópico), elementos de traço, cromo, cobre, iodo, manganês, selênio, e zinco. Pelo menos um calórico pode ser pelo menos um selecionado de infusões de aminoácido (cristalinas), infusões de aminoácido em dextrose, infusões de aminoácido com eletrólitos, infusões de aminoácido com eletrólitos em dextrose, infusões de aminoácido para insuficiência hepática, infusões de aminoácido para tensão metabólica alta, infusões de aminoácido para insuficiência renal, dextrose, emulsões graxas, e triglicerídeos de cadeia média. (Vide, por exemplo, págs. 1137-63 de *Nursing 2001 Drug Handbook*.)

Composições de anticorpo de anti-IL-23p19 da presente invenção podem também compreender pelo menos um de qualquer quantidade adequada e eficaz de uma composição ou composição farmacêutica compreendendo pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19 contatado ou administrado a uma célula, tecido, órgão, animal ou paciente em necessidade de tal modulação, tratamento ou terapia, adicionalmente compreendendo opcionalmente pelo menos um selecionado de pelo menos um antagonista de TNF (por exemplo, mas não limitado a, um antagonista de TNF químico ou de proteína, anticorpo monoclonal ou policlonal de TNF ou fragmento, um receptor de TNF solúvel (por exemplo, p55, p70 ou p85) ou fragmento, polipeptídeos de fusão destes, ou um antagonista de TNF de molécula pequena, por exemplo, Proteína de Ligação de TNF I ou II (TBP-1 ou TBP-II), nerelimonmab, infliximab, etanercept, CDP-571, CDP-870, afelimomab, lenercept, e similares), um anti-reumático (por exemplo, metotrexato, auranofina, aurotioglicose, azatioprina, etanercept, tiomalato de sódio de ouro, sulfato de hidroxiclороquina, leflunomida, sulfasalzina), um relaxante muscular, um narcótico, um fármaco antiinflamatório não-esteróide (NSAID), um analgésico, um anestésico, um sedativo, um anestésico local, um bloqueador neuromuscular, um antimicrobiano (por exemplo, aminoglicosida, um antifúngi-

co, um antiparasitário, um antiviral, um carbapenem, cefalosporina, uma fluorquinolona, uma macrolida, uma penicilina, uma sulfonamida, uma tetraciclina, outro antimicrobiano), um antipsoriático, um corticosteróide, um esteróide anabólico, um agente relacionado a diabetes, um mineral, um nutricional, um agente tireóide, uma vitamina, um hormônio relacionado a cálcio, um antidiarréico, um antitussivo, um antiemético, um antiúlcera, um laxante, um anticoagulante, uma eritropoietina (por exemplo, epoetina alfa), um filgrastim (por exemplo, G-CSF, Neupogen), um sargramostim (GM-CSF, Leukine), uma imunização, uma imunoglobulina, um imunossupressor (por exemplo, basiliximab, ciclosporina, daclizumab), um hormônio de crescimento, um fármaco de substituição hormonal, um modulador de receptor de estrogênio, um midriático, um cicloplégico, um agente de alquilação, um antimetabólito, um inibidor de mitótico, um radiofarmacêutico, um antidepressivo, agente antimaníaco, um antipsicótico, um ansiolítico, um hipnótico, um simpatomimético, um estimulante, donepezil, tacrina, uma medicação de asma, um agonista beta, um esteróide inalado, um inibidor de leucotrieno, uma metilxantina, uma cromolina, uma epinefrina ou análogo, dornase alfa (Pulmozyme), uma citocina ou um antagonista de citocina. Exemplos não-limitativos de tais citocinas incluem, mas não são limitados a, qualquer de IL-1 a IL-28 (por exemplo, IL-1, IL-2, etc.). Dosagens adequadas são bem-conhecidas na técnica. Vide, por exemplo, Wells et al., eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2ª Edição, Appleton e Lange, Stamford, CT (2000); *PDR Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Edição Deluxe, Tarascon Publishing, Loma Linda, CA (2000), cada uma destas referências é completamente incorporada aqui por referência.

Tal anticâncer ou anti-infecciosos podem também incluir moléculas de toxina que são associadas, ligadas, co-formuladas ou co-administradas com pelo menos um anticorpo da presente invenção. A toxina pode atuar opcionalmente para seletivamente matar a célula patológica ou tecido. A célula patológica pode ser um câncer ou outra célula. Tais toxinas podem ser, mas não são limitadas a, toxina purificada ou recombinante ou fragmento de toxina compreendendo pelo menos um domínio citotóxico funcional de

toxina, por exemplo, selecionada de pelo menos um de ricina, toxina de difteria, uma toxina de veneno, ou uma toxina bacteriana. O termo toxina também inclui endotoxinas e exotoxinas produzidas por quaisquer bactérias ou vírus de ocorrência natural, mutantes ou recombinantes que podem causar

5 qualquer condição patológica nos humanos e similares mamíferos, incluindo choque de toxina que pode resultar em morte. Tais toxinas podem incluir, mas não são limitadas a, enterotoxina instável ao calor de *E. coli* enterotoxigênica (LT), enterotoxina estável ao calor (ST), citotoxina de *Shigella*, enterotoxinas de *Aeromonas*, toxina-1 de síndrome de choque tóxico (TSST-1),

10 enterotoxina de Estafilocócica A (MAR), B (SEB), ou C (SEC), enterotoxinas Estreptocócicas e similares. Tais bactérias incluem, mas não são limitadas a, cepas de uma espécie de *E. coli* enterotoxigênica (ETEC), *E. coli* enterohemorrágica (por exemplo, cepas de sorotipo 0157:H7), espécies de Estafilococos (por exemplo, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pyogenes*),

15 espécies de *Shigella* (por exemplo, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella boydii*, e *Shigella sonnei*), espécies de *Salmonella* (por exemplo, *Salmonella typhi*, *Salmonella cholera-suis*, *Salmonella enteritidis*), espécies de *Clostridium* (por exemplo, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Clostridium botulinum*), espécies de *Camphlobacter* (por exemplo, *Camphlobacter jejuni*, *Camphlobacter fetus*), espécies de *Heliobacter*, (por exemplo, *Heliobacter pylori*), espécies de *Aeromonas* (por exemplo, *Aeromonas sobria*, *Aeromonas hydrophila*, *Aeromonas caviae*), *Pleisomonas shigelloides*, *Yersina enterocolitica*, espécies de *Vibrios* (por exemplo, *Vibrios cholerae*, *Vibrios parahemolyticus*), *Klebsiella* species, *Pseudomonas aeruginosa*, e

20 *Streptococci*. Ver, por exemplo, Stein, ed., INTERNAL MEDICINE, 3ª ed., págs. 1-13, Little, Brown and Co., Boston, (1990); Evans et al., eds., Bacterial Infections of Humans: Epidemiology and Control, 2ª. Ed., págs 239-254, Plenum Medical Book Co., Nova Iorque (1991); Mandell et al, Principles and Practice of Infectious Diseases, 3ª. Ed., Churchill Livingstone, Nova Iorque

25 (1990); Berkow et al, eds., *The Merck Manual*, 16ª edição, Merck e Co., Rahway, N.J., 1992; Wood et al, FEMS Microbiology Immunology, 76:121-134 (1991); Marrack et al, Science, 248:705-711 (1990), os conteúdos des-

30

tas referências são completamente incorporados aqui por referência.

Compostos de anticorpo de anti-IL-23p19, composições ou combinações da presente invenção podem também compreender pelo menos um de qualquer auxiliar adequado, como, mas não limitado a, diluente, aglutinante, estabilizante, tampões, sais, solventes lipofílicos, conservante, adjuvante ou outros. Auxiliares farmacêuticamente aceitáveis são preferidos. Exemplos não-limitativos, e métodos de preparar tais soluções estéreis são bem-conhecidos na técnica, como, mas limitado a, Gennaro, Ed., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª Edição, Mack Publishing Co. (Easton, PA) 1990. Veículos farmacêuticamente aceitáveis podem ser habitualmente selecionados que sejam adequados para o modo de administração, solubilidade e/ou estabilidade do anticorpo de anti-IL-23p19, fragmento ou composição variante como bem-conhecido na técnica ou como descrito aqui.

Excipientes farmacêuticos e aditivos úteis na composição presente incluem, mas não são limitados a, proteínas, peptídeos, aminoácidos, lipídios, e carboidratos (por exemplo, açúcares, incluindo monossacarídeos, di-, tri-, tetra-, e oligossacarídeos; açúcares derivatizados, como alditóis, ácidos aldônicos, açúcares estereificados e similares; e polissacarídeos ou polímeros de açúcar) que podem estar presentes isoladamente ou em combinação, compreendendo sozinho ou em combinação 1-99,99 % em peso ou volume. Excipientes de proteína exemplares incluem albumina de soro, como albumina de soro humano (HSA), albumina humana recombinante (rHA), gelatina, caseína, e similares. Componentes de aminoácido/anticorpo representativos que podem também funcionar em uma capacidade de tamponação, incluem alanina, glicina, arginina, betaína, histidina, ácido glutâmico, ácido aspártico, cisteína, lisina, leucina, isoleucina, valina, metionina, fenilalanina, aspartame, e similares. Um aminoácido preferido é glicina.

Excipientes de carboidrato adequados para o uso na invenção incluem, por exemplo, monossacarídeos, como frutose, maltose, galactose, glicose, D-manose, sorbose, e similares; dissacarídeos, como lactose, sacarose, trealose, celobiose, e similares; polissacarídeos, como rafinose, melizitose, maltodextrinas, dextranos, amidos, e similares; e alditóis, como mani-

tol, xilitol, maltitol, lactitol, sorbitol de xilitol (glucitol), mioinositol e similares. Excipientes de carboidrato preferidos para o uso na presente invenção são manitol, trealose, e rafinose.

Composições de anticorpo de anti-IL-23p19 podem também incluir um tampão ou um agente de ajuste de pH; tipicamente, o tampão é um sal preparado de um ácido ou base orgânica. Tampões representativos incluem sais de ácidos orgânicos, como sais de ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido glucônico, ácido carbônico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido acético, ou ácido ftálico; Tris, cloridrato de trometamina, ou tampões de fosfato.

10 Tampões preferidos para o uso nas composições presentes são sais de ácidos orgânicos, como citrato.

Adicionalmente, composições de anticorpo de anti-IL-23p19 da invenção podem incluir excipientes/aditivos poliméricos, como polivinilpirrolidonas, ficóis (um açúcar polimérico), dextratos (por exemplo, ciclodextrinas, como 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina), polietileno glicóis, agentes aromatizantes, agentes antimicrobianos, adoçantes, antioxidantes, agentes antiestáticos, tensoativos (por exemplo, polissorbatos, como "TWEEN 20" e "TWEEN 80"), lipídios (por exemplo, fosfolipídeos, ácidos graxos), esteróides (por exemplo, colesterol), e agentes quelantes (por exemplo, EDTA).

Estes e excipientes e/ou aditivos farmacêuticos adicionais conhecidos adequados para o uso no anticorpo de anti-IL-23p19, porção ou composições variantes de acordo com a invenção são conhecidos na técnica, por exemplo, como listado em "Remington: The Science & Practice of Pharmacy", 19^a ed., Williams & Williams, (1995), e na "Physician's Desk Reference", 52^a ed., Medical Economics, Montvale, NJ (1998), as descrições destas são completamente incorporadas aqui por referência. Materiais de veículo ou de excipiente preferidos são carboidratos (por exemplo, sacarídeos e alditóis) e tampões (por exemplo, citrato) ou agentes poliméricos. Molécula de veículo exemplares são mucopolissacarídeo, ácido hialurônico

30 que pode ser útil para liberação intra-articular.

FORMULAÇÕES

Como observado acima, a invenção provê formulações estáveis

que preferivelmente compreendem um tampão de fosfato com solução salina ou um sal escolhido, como também soluções e formulações preservadas que contêm um conservante como também formulações preservadas de multiuso adequadas para uso farmacêutico ou veterinário, compreendendo pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19 em uma formulação farmacêuticamente aceitável. Formulações preservadas contêm pelo menos um conservante conhecido ou opcionalmente selecionadas do grupo que consiste em pelo menos um fenol, m-cresol, p-cresol, o-cresol, clorocresol, álcool benzílico, nitrito fenilmercúrico, fenoxietanol, formaldeído, clorobutanol, cloreto de magnésio (por exemplo, hexahidrato), alquilparabeno (metila, etila, propila, butila e similares), cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio, deidroacetato de sódio e timerosal, polímeros, ou misturas destes em um diluente aquoso. Qualquer concentração ou mistura adequada pode ser usada como conhecido na técnica, como cerca de 0,0015 %, ou qualquer faixa, valor, ou fração nela. Exemplos não-limitativos incluem, nenhum conservante, cerca de 0,1-2 % de m-cresol (por exemplo, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,9, 1,0 %), cerca de 0,1-3 % de álcool benzílico (por exemplo, 0,5, 0,9, 1,1, 1,5, 1,9, 2,0, 2,5 %), cerca de 0,001-0,5 % de timerosal (por exemplo, 0,005, 0,01), cerca de 0,001-2,0 % de fenol (por exemplo, 0,05, 0,25, 0,28, 0,5, 0,9, 1,0 %), 0,0005-1,0 % de alquilparabeno(s) (por exemplo, 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%), e similares.

Como observado acima, a invenção fornece um artigo de fabricação, compreendendo material de embalagem e pelo menos um frasco compreendendo uma solução de pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19 com os tampões e/ou conservantes prescritos, opcionalmente em um diluente aquoso, em que o dito material de embalagem compreende uma marcação que indica que tal solução pode ser mantida por um período de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 18, 20, 24, 30, 36, 40, 48, 54, 60, 66, 72 horas ou mais. A invenção também compreende um artigo de fabricação, compreendendo material de embalagem, um primeiro frasco compreendendo liofilizado pelo

menos um anticorpo de anti-IL-23p19, e um segundo frasco compreendendo um diluente aquoso de tampão ou conservante prescrito, em que o dito material de embalagem compreende uma marcação que ensina que um paciente reconstitua Pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19 no diluente aquoso para formar uma solução que pode ser mantida por um período de
5 vinte e quatro horas ou mais.

Pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19 usado de acordo com a presente invenção pode ser produzido através de meios recombinantes, incluindo de preparações de células mamíferas ou transgênicas, ou pode
10 ser purificado de outras fontes biológicas, como descritas aqui ou como conhecidas na técnica.

A faixa de pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19 no produto da presente invenção inclui quantidades que rendem sob reconstituição, se em um sistema seco/molhado, concentrações de cerca de 1,0 µg/ml a cerca
15 de 1000 mg/ml, embora concentrações inferiores e mais altas são operáveis e são dependentes do veículo de liberação intencionado, por exemplo, formulações de solução diferirão do emplasto transdérmico, métodos de microbombeamento pulmonar, transmucosal, ou osmótico.

Preferivelmente, o diluente aquoso opcionalmente também
20 compreende um conservante farmacêuticamente aceitável. Conservantes preferidos incluem aqueles selecionados do grupo que consiste em fenol, m-cresol, p-cresol, o-cresol, clorocresol, álcool benzílico, alquilparabeno (metila, etila, propila, butila e similares), cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio, deidroacetato de sódio e timerosal, ou misturas destes. A concentra-
25 ção de conservante usada na formulação é uma concentração suficiente render um efeito antimicrobiano. Tais concentrações são dependentes do conservante selecionado e são facilmente determinadas pelo artesão versado.

Outros excipientes, por exemplo, agentes de isotonicidade, tam-
30 pões, antioxidantes, e intensificadores conservantes, podem ser opcionalmente e de preferência acrescentados ao diluente. Um agente de isotonicidade, como glicerina, é comumente usado em concentrações conhecidas.

Um tampão fisiologicamente tolerado é preferivelmente adicionado para fornecer controle de pH melhorado. As formulações podem cobrir uma gama extensiva de pHs, como de cerca de pH 4 a cerca de pH 10, e faixas preferidas de cerca de pH 5 a cerca de pH 9, e uma faixa mais preferida de cerca de 6,0 a cerca de 8,0. Preferivelmente, as formulações da presente invenção têm um pH entre cerca de 6,8 e cerca de 7,8. Tampões preferidos incluem tampões de fosfato, o mais preferivelmente, fosfato de sódio, particularmente, solução salina tamponada com fosfato (PBS).

Outros aditivos, como uns solubilizantes farmaceuticamente aceitável como Tween 20 (monolaurato de sorbitano de polioxietileno (20)), Tween 40 (monopalmitato de sorbitano de polioxietileno (20)), Tween 80 (monooleato de sorbitano de polioxietileno (20)), Pluronic F68 (copolímeros de bloco de polioxietileno - polioxipropileno), e PEG (polietileno glicol) ou tensoativos não-iônicos, como polissorbato 20 ou 80 ou poloxâmero 184 ou 188, polilas de Pluronic®, outros co-polímeros de bloco, e quelantes, como EDTA e EGTA, podem opcionalmente ser acrescentados às formulações ou composições para reduzir a agregação. Estes aditivos são particularmente úteis se uma bomba ou recipiente de plástico for usado para administrar a formulação. A presença de tensoativo farmaceuticamente aceitável mitiga a tendência da proteína se agregar.

As formulações da presente invenção podem ser preparadas por um processo compreendendo misturar pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19 e um conservante selecionado do grupo que consiste em fenol, m-cresol, p-cresol, o-cresol, clorocresol, álcool benzílico, alquilparabeno, (metila, etila, propila, butila e similares), cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio, deidroacetato de sódio e timerosal ou misturas destes em um diluente aquoso. Mistura do pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19 e conservante em um diluente aquoso é realizada usando procedimentos de dissolução e mistura convencionais. Para preparar uma formulação adequada, por exemplo, uma quantidade medida de pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19 em solução tamponada ela é combinada com o conservante desejado em uma solução tamponada em quantidades suficiente para fornecer a

proteína e conservante nas concentrações desejadas. Variações deste processo seriam reconhecidas por alguém versado técnica. Por exemplo, a ordem que os componentes são adicionados, se aditivos adicionais são usados, a temperatura e pH sob os quais a formulação é preparada, são todos
5 fatores que podem ser otimizados para a concentração e meios de administração usados.

As formulações reivindicadas podem ser fornecidas a pacientes como soluções claras ou como frascos duais compreendendo um frasco de liofilizados de pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19 que é reconstituído
10 com um segundo frasco contendo água, um conservante e/ou excipientes, preferivelmente, um tampão de fosfato e/ou solução salina e um sal escolhido, em um diluente aquoso. Um frasco de solução simples ou frasco dual que requer reconstituição pode ser usado de novo múltiplas vezes e pode ser suficiente durante uns ciclos simples ou múltiplos de tratamento do paciente e desse modo fornecer um regime de tratamento mais conveniente que
15 correntemente disponível.

Os artigos de fabricação presentes reivindicados são úteis para administração em um período que varia de imediato a vinte e quatro horas ou mais. Conseqüentemente, os artigos de fabricação presentemente reivindicados oferecem vantagens significativas para o paciente. Formulações
20 da invenção podem opcionalmente ser seguramente armazenadas em temperatura de cerca de 2°C a cerca de 40°C e retém a atividade biológica da proteína durante períodos estendidos de tempo, desse modo permitindo uma marcação de pacote que indica que a solução pode ser mantida e/ou usada em um período de 6, 12, 18, 24, 36, 48, 72, ou 96 horas ou mais. Se
25 diluente preservado for usado, tal marcação pode incluir uso até 1-12 meses, porção, uma porção e meia, e/ou dois anos.

As soluções de pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19 da invenção podem ser preparadas por um processo compreendendo misturar
30 pelo menos um anticorpo em um diluente aquoso. Mistura é realizada usando procedimentos de dissolução e mistura convencionais. Preparar um diluente adequado, por exemplo, uma quantidade medida de pelo menos um

anticorpo em água ou tampão é combinada em quantidades suficientes para fornecer a proteína e, opcionalmente, um conservante ou tampão nas concentrações desejadas. Variações deste processo seriam reconhecidas por alguém versado técnica. Por exemplo, a ordem que os componentes são
5 adicionados, se aditivos adicionais são usados, a temperatura e pH aos quais a formulação é preparada, são todos fatores que podem ser otimizados para a concentração e meios de administração usados.

Os produtos reivindicados podem ser fornecidos a pacientes como soluções claras ou como frascos duais compreendendo um frasco de
10 liofilizados de pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19 que é reconstituído com um segundo frasco contendo o diluente aquoso. Um frasco de solução simples ou frasco dual que requerem reconstituição podem ser usados de novo múltiplas vezes e podem ser suficientes durante uns ciclos simples ou múltiplos de tratamento do paciente e desse modo fornecer um regime de
15 tratamento mais conveniente que correntemente disponível.

Os produtos reivindicados podem ser fornecidos indiretamente aos pacientes fornecendo às farmácias, clínicas, ou outras tais instituições e instalações, soluções claras ou frascos duais compreendendo um frasco de liofilizados de pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19, que é reconstituí-
20 do com um segundo frasco contendo o diluente aquoso. A solução clara neste caso pode estar até um litro ou até mais em tamanho, fornecendo um reservatório grande do qual porções menores da pelo menos uma solução de anticorpo podem ser recuperadas uma ou múltiplas vezes por transferência em frascos menores e pode ser fornecida pela farmácia ou clínica a seus
25 clientes e/ou os pacientes.

Dispositivos reconhecidos compreendendo sistemas de frasco simples incluem dispositivos de injetor de caneta para liberação de uma solução, como BD Pens, BD Autojector®, Humaject®, NovoPen®, B-D® Pen, AutoPen®, and OptiPen®, GenotropinPen®, Genotronorm Pen®, Humatro Pen®,
30 Reco-Pen®, Roferon Pen®, Biojector®, Iject®, J-tip Needle-Free Injector®, Intraject®, Medi-Ject®, por exemplo, como feitos ou desenvolvidos por Becton Dickenson (Franklin Lakes, NJ, www.bectondickenson.com), Disetronic

(Burgdorf, Suíça, www.disetronic.com; Bioject, Portland, Oregon (www.bioject.com); National Medical Products, Weston Medical (Peterborough, UK, www.weston-medical.com), Medi-Ject Corp (Mineápolis, MN, www.mediject.com), e dispositivos adequados similares. Dispositivos reco-

5 nhecidos compreendendo um sistema de frasco dual incluem aqueles sistemas de caneta-injetor para reconstituir um fármaco liofilizado em um cartucho para liberação da solução reconstituída, como o HumatroPen®. Exemplos de similares dispositivos adequados incluem seringas preenchidas, auto-injetores, injetores livres de agulha e conjuntos de infusão livres de agulha

10 IV.

Os produtos presentemente reivindicados incluem material de embalagem. O material de embalagem fornece, além da informação requerida pelos órgãos fiscalizadores, as condições sob as quais o produto pode ser usado. O material de embalagem da presente invenção fornece instru-

15 ções ao paciente para reconstituir Pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19 no diluente aquoso para formar uma solução e usar a solução em um período de 2-24 horas ou mais para o produto dos dois frascos, seco/molhado. Para o produto de solução de frasco simples, a marcação indica que tal solução pode ser usada em um período de 2-24 horas ou mais.

20 Os produtos presentemente reivindicados são úteis para uso de produto farmacêutico humano.

As formulações da presente invenção podem ser preparadas por um processo compreendendo misturar pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19 e um tampão selecionado, preferivelmente, um tampão de fosfato

25 que contém solução salina ou um sal escolhido. Mistura do pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19 e tampão em um diluente aquoso é realizada usando procedimentos de dissolução e mistura convencionais. Para preparar uma formulação adequada, por exemplo, uma quantidade medida de pelo menos um anticorpo em água ou tampão é combinada com o agente tamponante desejado em água em quantidades suficiente para fornecer a proteína e tampão nas concentrações desejadas. Variações deste processo seriam reconhecidas por alguém versado técnica. Por exemplo, a ordem que os

30

componentes são adicionados, se aditivos adicionais são usados, a temperatura e pH sob os quais a formulação é preparada, são todos fatores que podem ser otimizados para a concentração e meios de administração usados.

5 As formulações reivindicadas estáveis ou preservadas podem ser fornecidas aos pacientes como soluções claras ou como frascos duais compreendendo um frasco de liofilizados de pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19 que é reconstituído com um segundo frasco contendo um conservante ou tampão e excipientes em um diluente aquoso. Um frasco de
10 solução simples ou frasco dual que requer reconstituição pode ser usado de novo múltiplas vezes e pode ser suficiente durante uns ciclos simples ou múltiplos de tratamento do paciente e desse modo fornece um regime de tratamento mais conveniente que correntemente disponível.

 Outras formulações ou métodos de estabilizar o anticorpo de
15 anti-IL-23p19 pode resultar em diferente de uma solução clara de pó liofilizado compreendendo o anticorpo. Entre as soluções não-claras estão formulações compreendendo suspensões particuladas, os ditos particulados sendo uma composição que contém o anticorpo de anti-IL-23p19 em uma estrutura de dimensão variável e variadamente conhecidos como uma mi-
20 croesfera, micropartícula, nanopartícula, nanoesfera, ou lipossoma. Tais formulações essencialmente esféricas, particuladas relativamente homogêneas contendo um agente ativo podem ser formadas contatando uma fase aquosa que contém o agente ativo e um polímero e uma fase não-aquosa seguido por evaporação da fase não-aquosa para causar a coalescência
25 das partículas da fase aquosa como ensinado na U. S. 4.589.330. Micropartículas porosas podem ser preparados usando uma primeira fase contendo agente ativo e um polímero disperso em um solvente contínuo e removendo o dito solvente da suspensão mediante secagem por congelamento ou diluição-extração-precipitação como ensinado em U. S. 4.818.542. Polímeros
30 preferidos para tais preparações são copolímeros naturais ou sintéticos ou polímeros selecionados do grupo que consiste em ágar de gleetina, amido, arabinogalactana, albumina, colágeno, ácido poliglicólico, ácido polilático,

glicolida-L (-)lactídeo poli(epsilon-caprolactona), ácido láctico de poli (epsilon-caprolactona-CO), ácido glicólico de poli(epsilon-caprolactona-CO), ácido butírico de poli(β -hidróxi), óxido de polietileno, polietileno, poli(alquil-2-cianoacrilato), metacrilato de poli(hidroxietila), poliamidas, poli(amino) ácidos, poli(2-hidroxietil DL-aspartamida), uréia de poli(éster), poli(L-fenilalanina/etileno glicol/1,6-diisocianatoexano) e metacrilato de poli(metila). Polímeros particularmente preferidos são poliésteres, como ácido poliglicólico, ácido poliláctico, glicolida-L (-) lactídeo poli(epsilon-caprolactona), ácido láctico de poli(epsilon-caprolactona-CO), e ácido glicólico de poli(epsilon-caprolactona-CO). Solventes úteis para dissolver o polímero e/ou o ativo incluem: água, hexafluoroisopropanol, metilencloreto, tetraidrofurano, hexano, benzeno, ou sesquidrato de hexafluoroacetona. O processo de dispersar a fase contendo ativo com uma segunda fase pode incluir pressão forçando a dita primeira fase através de um orifício em um bico para afetar a formação de gotícula.

Formulações de pó seco podem ser o resultado de processos diferentes de liofilização, como por secagem de atomização ou extração de solvente por evaporação ou por precipitação de uma composição cristalina seguido por uma ou mais etapas para remover o solvente aquoso ou não-aquoso. Preparação de uma preparação de anticorpo secada por pulverização é ensinada em U. S. 6.019.968. As composições de pó seco baseadas em anticorpo podem ser produzidas através de soluções de secagem por pulverização ou pastas do anticorpo e, opcionalmente, excipientes, em um solvente sob condições para fornecer um pó seco respirável. Solventes podem incluir compostos polares, como água e etanol que podem ser secados facilmente. Estabilidade do anticorpo pode ser intensificada executando a pulverização procedimentos de secagem na ausência de oxigênio, como sob uma manta de nitrogênio ou usando nitrogênio como o gás secante. Outra formulação relativamente seca é uma dispersão de uma pluralidade de microestruturas perfuradas dispersas em um meio de suspensão que tipicamente compreende um propulsor de hidrofluoroalcano como ensinado em WO 9916419. As dispersões estabilizadas podem ser administradas ao

pulmão de um paciente usando um inalador de dose medida. Equipamento útil na fabricação comercial de medicamentos secados por pulverização é fabricado por Buchi Ltd. ou Niro Corp.

5 Pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19 ou as formulações ou soluções estáveis ou preservadas descritas aqui, podem ser administradas a um paciente de acordo com a presente invenção por meio de uma variedade de métodos de liberação incluindo injeção de SC ou IM; transdérmica, pulmonar, transmucosal, implante, bomba osmótica, cartucho, micro bomba, ou outros meios apreciados pelo artesão versado, como bem-conhecido na
10 técnica.

APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

A presente invenção também provê um método para modular ou tratar pelo menos uma doença relacionada a IL-23, em uma célula, tecido, órgão, animal, ou paciente, como conhecido na técnica ou como descrito
15 aqui, usando pelo menos um anticorpo de IL-23p19 da presente invenção, por exemplo, administrando ou contatando a célula, tecido, órgão, animal, ou paciente com uma quantidade eficaz terapêutica de anticorpo de IL-23p19. A presente invenção também provê um método para modular ou tratar pelo menos uma doença relacionada a IL-23, em uma célula, tecido, órgão, animal, ou paciente incluindo, mas não limitado a, pelo menos um de
20 obesidade, uma doença relacionada imune, uma doença cardiovascular, uma doença infecciosa, uma doença maligna ou uma doença neurológica.

A presente invenção também provê um método para modular ou tratar pelo menos uma doença relacionada imune relacionada a IL-23, em
25 uma célula, tecido, órgão, animal, ou paciente incluindo, mas não limitada a, pelo menos uma de artrite reumatóide, artrite reumatóide juvenil, artrite reumatóide juvenil de princípio sistêmico, artrite psoriática, espondilite ancilossante, úlcera gástrica, artropatias seronegativas, osteoartrite, osteólise, afrouxamento asséptico de implantes ortopédicos, doença inflamatória do
30 intestino, colite ulcerativa, lúpus sistêmico eritematoso, síndrome de antifosfolípidios, iridociclite/uveíte/neurite óptica, fibrose pulmonar idiopática, vasculite sistêmica/granulomatose de Wegener, sarcoidose, procedimentos de

reversão de orquite/vasectomia, doenças alérgicas/atópicas, asma, rinite alérgica, eczema, dermatite de contato alérgica, conjuntivite alérgica, pneumonite de hipersensibilidade, transplantes, rejeição de transplante de órgão, doença de enxerto-versus-hospedeiro, síndrome de resposta inflamatória

5 sistêmica, síndrome de sepse, sepse gram-positiva, sepse gram-negativa, sepse negativa de cultura, sepse fúngica, febre neutropênica, urosepse, meningococemia, trauma/hemorragia, queimaduras, exposição à radiação ionizante, pancreatite aguda, síndrome de angústia respiratória adulta, artrite reumatóide, hepatite induzida por álcool, patologias inflamatórias crônicas,

10 sarcoidose, patologia de Crohn, anemia de célula de foicinho, diabetes, nefrose, doenças atópicas, reações de hipersensibilidade, rinite alérgica, febre do feno, rinite perene, conjuntivite, endometriose, asma, urticária, anafalaxia sistêmica, dermatite, anemia perniciosa, doença hemolítica, trombocitopenia, enxerte rejeição de qualquer órgão ou tecido, rejeição de transplante de

15 rim, rejeição de transplante de coração, rejeição de transplante de fígado, rejeição de transplante de pâncreas, rejeição de transplante pulmonar, transplante de medula óssea (BMT) rejeição, rejeição de aloenxerto de pele, rejeição de transplante de cartilagem, rejeição de enxerto de osso, rejeição de transplante de intestino delgado, rejeição de implante de timo fetal, rejeição de transplante da paratireóide, rejeição de xenoenxerto de qualquer órgão ou tecido, rejeição de aloenxerto, reações de hipersensibilidade de anti-receptor, doença de Grave, doença de Raynaud, diabetes insulino-resistente do tipo B, asma, miastenia grave, citotoxicidade mediada por anticorpo, reações de hipersensibilidade do tipo III, síndrome de POEMS (polineuropatia,

25 organomegalia, endocrinopatia, gamopatia monoclonal, e síndrome de alteração de pele), polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, gamopatia monoclonal, síndrome de alteração de pele, síndrome de antifosfolípídeos, pênfigo, escleroderma, doença de tecido conjuntivo misturada, doença de Addison idiopática, diabetes melito, hepatite ativa crônica, cirrose biliar primária, vitiligo, vasculite, síndrome pós-MI cardiotorax, hipersensibilidade do

30 tipo IV, dermatite de contato, pneumonite de hipersensibilidade, rejeição de aloenxerto, granulomas devido a organismos intracelulares, sensibilidade de

fármaco, metabólica/idiopática, doença de Wilson, hemacromatose, deficiência de alfa-1-antitripsina, retinopatia diabética, tiroidite de Hashimoto, osteoporose, avaliação de eixo geométrico hipotalâmico-pituitário-ad-renal, cirrose biliar primária, tiroidite, encefalomielite, caquexia, fibrose cística, doença pulmonar crônica neonatal, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), linfoistiocitose hematofagocítica familiar, condições dermatológicas, psoríase, alopecia, síndrome nefrótica, nefrite, nefrite glomerular, insuficiência renal aguda, hemodiálise, uremia, toxicidade, preeclampsia, terapia de okt3, terapia de anti-cd3, terapia de citocina, quimioterapia, terapia de radiação (por exemplo, incluindo mas não limitado a, astenia, anemia, caquexia, e outras), intoxicação de salicilato crônica, e similares. Vide, por exemplo, Merck Manual, 12^a-17^a Edições, Merck & Company, Rahway, NJ (1972, 1977, 1982, 1987, 1992, 1999), Pharmacotherapy Handbook, Wells et al., eds., Segunda Edição, Appleton e Lange, Stamford, Conn. (1998, 2000), cada uma completamente incorporada por referência.

A presente invenção também provê um método para modular ou tratar pelo menos uma doença cardiovascular em uma célula, tecido, órgão, animal, ou paciente, incluindo, mas não limitado a, pelo menos um de síndrome cardíaca, infartação do miocárdio, parada cardíaca congestiva, acidente vascular cerebral, acidente vascular cerebral isquêmico, hemorragia, síndrome coronária aguda, arteriosclerose, aterosclerose, restenose, doença aterosclerótica diabética, hipertensão, hipertensão arterial, hipertensão renovascular, síncope, choque, sífilis do sistema cardiovascular, parada cardíaca, cor pulmonar, hipertensão pulmonar primária, arritmias cardíacas, batidas ectópicas atriais, agitação atrial, fibrilação atrial (contínua ou paroximal), síndrome de pós-perfusão, resposta de inflamação de desvio cardiopulmonar, caótico ou multifocal taquicardia atrial, taquicardia de QRS estreita regular, arritmias específicas, fibrilação ventricular, arritmias de feixe His, bloqueio atrioventricular, bloco de ramificação de feixe, distúrbios isquêmicos do miocárdio, doença de artéria coronária, angina pectoris, infartação do miocárdio, cardiomiopatia, cardiomiopatia congestiva dilatada, cardiomiopatia restritiva, doenças de coração valvulares, endocardite, doença pericardi-

al, tumores cardíacos, aneurismas aórticos e periféricos, dissecação aórtica, inflamação da aorta, oclusão da aorta abdominal e suas ramificações, distúrbios vasculares periféricos, distúrbios arteriais oclusivos, doença ateroscleróticas periférica, tromboangite obliterans, distúrbios arteriais periféricos

5 funcionais, fenômeno e doença de Raynaud, acrocianose, eritromelalgia, doenças venosas, trombose venosa, veias varicosas, fístula arteriovenosa, linfoderma, lipedema, angina instável, lesão de reperfusão, síndrome de pós bomba, lesão de isquemia-reperfusão, e similares. Um tal método pode opcionalmente compreender administrar uma quantidade eficaz de uma composição ou composição farmacêutica compreendendo pelo menos um anti-

10 corpo de anti-IL-23p19 a uma célula, tecido, órgão, animal ou paciente em necessidade de tal modulação, tratamento ou terapia.

A presente invenção também provê um método para modular ou tratar pelo menos uma doença infecciosa relacionada a IL-23 em uma célula,

15 la, tecido, órgão, animal ou paciente, incluindo, mas não limitado a, pelo menos uma de: infecção bacteriana aguda ou crônica, processos parasitários ou infecciosos agudos e crônicos, incluindo infecções bacterianas, virais e fúngicas, infecção por HIV/neuropatia de HIV, meningite, hepatite (por exemplo, A, B ou C, ou outras), artrite séptica, peritonite, pneumonia, epiglottite,

20 te, 0157:h7 de *E. coli*, síndrome urêmica hemolítica/púrpura trombocitopênica trombolítica, malária, febre hemorrágica de dengue, leishmaniose, lepra, síndrome de choque tóxico, miosite estreptocócica, gangrena gasosa, tuberculose de micobactéria, micobactéria de avium intracelular, pneumonia por pneumociste carinii, doença inflamatória pélvica, orquite/epididimite, legionella,

25 la, doença de Lyme, influenza a, vírus de epstein-barr, síndrome hemafagocítica viral associada, encefalite viral/meningite asséptica, e outras.

A presente invenção também provê um método para modular ou tratar pelo menos uma doença maligna relacionada IL-23 em uma célula, tecido, órgão, animal ou paciente, incluindo, mas não limitada a, pelo menos

30 uma de: leucemia, leucemia aguda, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia linfocítica aguda, ALL de célula B, célula T ou de FAB, leucemia mielóide aguda (AML), leucemia mielogenosa aguda, leucemia mielocítica crô-

nica (CML), leucemia linfocítica crônica (CLL), leucemia de célula pilosa, síndrome mielodisplástica (MDS), um linfoma, doença de Hodgkin, um linfoma maligno, linfoma de não-hodgkin, linfoma de Burkitt, mieloma múltiplo, sarcoma de Kaposi, carcinoma colorretal, carcinoma pancreático, carcinoma
 5 de nasofaríngeo, histiocitose maligna, síndrome paraneoplástica/hipercalcemia de malignidade, tumores sólidos, câncer de bexiga, câncer de mama, câncer colorretal, câncer de endometrial, câncer de cabeça, câncer de pescoço, câncer de não-polipose hereditária, linfoma de Hodgkin, câncer de fígado, câncer do pulmão, câncer do pulmão de célula não-pequena,
 10 câncer ovariano, câncer pancreático, câncer de próstata, carcinoma de célula renal, câncer testicular, adenocarcinomas, sarcomas, melanoma maligno, hemangioma, doença metastática, ressecção óssea relacionada a câncer, dor óssea relacionada a câncer, e outras.

A presente invenção também provê um método para modular ou
 15 tratar pelo menos uma doença neurológica relacionada a IL-23 em uma célula, tecido, órgão, animal ou paciente, incluindo, mas não limitada a, pelo menos uma de: doenças neurodegenerativas, esclerose múltipla, dor de cabeça de enxaqueca, complexo de demência de AIDS, doenças desmielinizantes, como esclerose múltipla e mielite transversal aguda; distúrbios extrapiramidais e cerebelares, como lesões do sistema corticoespinal; distúrbios dos gânglios basais; distúrbios de movimento hiperkinético, como o Coreia de Huntington e coreia senil; distúrbios de movimento induzidos por fármaco, como aqueles induzidos por fármacos que bloqueiam receptores de dopamina do CNS; distúrbios de movimento hipocinético, como doença
 20 de Parkinson; paralisia de supranúcleo progressiva; lesões estruturais do cerebelo; degenerações espinocerebelares, como ataxia espinal, ataxia de Friedreich, degenerações corticais cerebelares, degenerações de sistemas múltiplos (Mencel, Dejerine-Thomas, Shi-Drager, e Machado-Joseph); distúrbios sistêmicos (doença de Refsum, abetalipoproteinemia, ataxia, telangiectasia, e distúrbio de multi-sistema mitocondrial); distúrbios de núcleos desmielinizantes, como esclerose múltipla, mielite transversal aguda; e distúrbios da unidade motora, como atrofia muscular neurogênica (degenera-
 25
 30

- ção de célula de corno anterior, como esclerose lateral amiotrófica, atrofia muscular espinhal infantil e atrofia muscular espinhal juvenil); doença de Alzheimer; Síndrome de Down em meia-idade; Doença difusa de corpos de Lewy; Demência Senil do tipo corpos de Lewy; síndrome de Wernicke-Korsakoff; alcoolismo crônico; doença de Creutzfeldt-Jakob; panencefalite esclerosante subaguda, doença de Hallerorden-Spatz; Demência pugilística; lesão neurotraumática (por exemplo, lesão de espinha dorsal, lesão de cérebro, choque, choque repetitivo); dor; dor inflamatória; autismo; depressão; acidente vascular cerebral; distúrbios cognitivos; epilepsia; e similares.
- 5 Korsakoff; alcoolismo crônico; doença de Creutzfeldt-Jakob; panencefalite esclerosante subaguda, doença de Hallerorden-Spatz; Demência pugilística; lesão neurotraumática (por exemplo, lesão de espinha dorsal, lesão de cérebro, choque, choque repetitivo); dor; dor inflamatória; autismo; depressão; acidente vascular cerebral; distúrbios cognitivos; epilepsia; e similares.
- 10 Um tal método pode opcionalmente compreender administrar uma quantidade eficaz de uma composição ou composição farmacêutica compreendendo pelo menos um anticorpo de TNF ou porção especificada ou variante a uma célula, tecido, órgão, animal ou paciente em necessidade de tal modulação, tratamento ou terapia. Vide, por exemplo, Merck Manual, 16ª Edição, Merck
- 15 & Company, Rahway, NJ (1992).

- A presente invenção também provê um método para modular ou tratar pelo menos uma ferida, trauma ou lesão de tecido relacionada a IL-23, ou condição crônica relacionada, em uma célula, tecido, órgão, animal ou paciente, incluindo, mas não limitada a, pelo menos uma de: lesão corporal
- 20 ou um trauma associado à cirurgia oral incluindo cirurgia peridental, extração(ões) de dente, tratamento endodôntico, inserção de implantes de dente, aplicação e uso de prótese de dente; ou em que a ferida é selecionada do grupo que consiste em feridas assépticas, feridas contusadas, feridas incisadas, feridas laceradas, feridas não-penetrantes, feridas abertas, feridas penetrantes, feridas perfurantes, feridas puntiformes, feridas sépticas, infartações e feridas subcutâneas; ou em que a ferida é selecionada do grupo que
- 25 consiste em úlceras isquêmicas, chagas de pressão, fístulas, mordidas severas, queimaduras térmicas e feridas no sítio de doador; ou em que a ferida é uma ferida aftosa, uma ferida traumática ou uma ferida associada a
- 30 herpes.

Feridas e/ou úlceras são normalmente encontradas protraindo-se da pele ou em uma superfície mucosa ou como resultado de uma infarta-

ção em um órgão ("acidente vascular cerebral"). Uma ferida pode ser um resultado de um defeito de tecido macio ou uma lesão ou de uma condição subjacente. No contexto presente, o termo "pele" diz respeito à superfície mais externa do corpo de um animal, incluindo um ser humano, e abrange

5 pele intacta ou quase intacta como também uma superfície de pele ferida. O termo "mucosa" diz respeito à mucosa não danificada ou estragada de um animal, como um ser humano, e pode ser a mucosa oral, bucal, auricular, nasal, pulmonar, olho, gastrointestinal, vaginal, ou retal.

No contexto presente o termo "ferida" denota uma lesão corporal

10 com rompimento da integridade normal das estruturas do tecido. O termo é também intencionado abranger os termos "chaga", "lesão", "necrose", e "úlceras". Normalmente, o termo "chaga" é um termo popular para quase qualquer lesão da pele ou membranas mucosas e o termo "úlceras" é um defeito local, ou escavação, da superfície de um órgão ou tecido, que é produzida

15 mudando de tecido necrótico. Lesão em geral diz respeito a qualquer defeito de tecido. Necrose está relacionada ao tecido morto que é o resultado de infecção, lesão, inflamação ou infartações.

O termo "ferida" usado no contexto presente denota qualquer ferida (vide abaixo para uma classificação de feridas) e a qualquer estágio

20 particular no processo curativo, incluindo o estágio antes de qualquer cura ter iniciado ou mesmo antes de uma ferida específica como uma incisão cirúrgica ser feita (tratamento profilático). Exemplos de feridas que podem ser impedidas e/ou tratadas de acordo com a presente invenção são, por exemplo, feridas assépticas, feridas contusadas, feridas incisas, feridas laceradas, feridas não-penetrantes (isto é, feridas em que não há nenhum rom-

25 pimento da pele mas há lesão das estruturas subjacentes), feridas abertas, feridas penetrantes, feridas perfurantes, feridas puntiformes, feridas sépticas, feridas subcutâneas, etc. Exemplos de chagas são chagas de leito, chagas bucais, chagas de cromo, chagas frias, chagas de pressão, etc. E-

30 xemplos de úlceras são, por exemplo, uma úlcera péptica, úlcera duodenal, úlcera gástrica, úlcera gotosa, úlcera diabética, úlcera isquêmica hipertensiva, úlcera de estase, *ulcus cruris* (úlcera venosa), úlcera sublingual, úlcera

submucosa, úlcera sintomática, úlcera trófica, úlcera tropical, e úlcera venérea, por exemplo, causada por gonorréia (incluindo uretrite, endocervicite e proctite). Condições relacionadas às chagas ou feridas que podem ser de forma bem sucedida tratadas de acordo com a invenção são queimaduras, antraz, tétano, gangrena gasosa, escarlatina, erisipelas, sicoses da barba, foliculite, impetigo contagioso, ou impetigo bolhoso, etc. Há freqüentemente uma certa sobreposição entre o uso dos termos "ferida" e "úlcera" e "ferida" e "chaga" e, além disso, os termos são freqüentemente usados ao acaso. Portanto, como mencionado acima, no contexto presente o termo "ferida" abrange os termos "úlcera", "lesão", "chaga" e "infartação", e os termos são indiscriminadamente usados a menos que do contrário indicado.

Os tipos de feridas a ser tratadas de acordo com a invenção incluem também (i) feridas gerais, como, por exemplo, feridas cirúrgicas, traumáticas, infecciosas, isquêmicas, térmicas, químicas e bolhosa; (ii) feridas específicas para a cavidade oral, como, por exemplo, feridas pós-extração, feridas endodônticas especialmente com relação a tratamento de cistos e abscessos, úlceras e lesões de origem bacteriana, viral ou autoimunológica, feridas mecânicas, químicas, térmicas, infecciosas e liquenóides; úlceras de herpes, estomatite aftosa, gengivite ulcerativa necrosante aguda e síndrome de boca ardente são exemplos específicos; e (iii) ferida na pele, como, por exemplo, neoplasma, queima (por exemplo químico, térmico), lesões (bacterianas, virais, autoimunológicas), mordidas e incisões cirúrgicas. Outro modo de classificar as feridas é como (i) perda de tecido pequena devido a incisões cirúrgicas, abrasões secundárias e mordidas menores, ou como (ii) perda de tecido significativa. O grupo posterior inclui úlceras isquêmicas, chagas de pressão, fístulas, dilacerações, mordidas severas, queimaduras térmicas e feridas de sítio de doador (em tecidos macios e duros) e infartações.

Outras feridas que são de importância com relação à presente invenção são feridas como úlceras isquêmicas, chagas de pressão, fístulas, mordidas severas, queimaduras térmicas e feridas de sítio de doador. Úlceras isquêmicas e chagas de pressão são feridas que normalmente apenas

curam muito lentamente e especialmente em tais casos, um processo melhorado e curativo mais rápido é, claro, de grande importância para o paciente. Além disso, os custos envolvidos no tratamento de pacientes que sofrem de tais feridas são notadamente reduzidos quando a cura é melhorada e ocorre mais rapidamente.

Feridas de sítio de doador são feridas que, por exemplo, ocorrem com relação à remoção de tecido duro de uma parte do corpo para outra parte do corpo, por exemplo, com relação à transplantação. As feridas que são o resultado de tais operações são muito dolorosas e uma cura melhorada é portanto muito valiosa. O termo "pele" é usado em um sentido muito vasto que abrange a camada epidérmica da pele e - naqueles casos onde a superfície de pele está mais ferida - também a camada dérmica da pele. Além do estrato córneo, a camada epidérmica da pele é a camada externa (epitelial) e a camada de tecido conjuntivo mais profunda da pele é chamada a derme.

A presente invenção também provê um método para modular ou tratar psoríase, artrite psoriática, doença de Crohn, esclerose múltipla, e neurite ótica, entre as outras doenças listadas acima como relacionadas a IL-23, em uma célula, tecido, órgão, animal, ou paciente incluindo, mas não-limitadas a, pelo menos uma de doença relacionada imune, doença cardiovascular, infecciosa, maligna e/ou doença neurológica. Um tal método pode opcionalmente compreender administrar uma quantidade eficaz de pelo menos uma composição ou composição farmacêutica compreendendo pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19 para uma célula, tecido, órgão, animal ou paciente em necessidade de tal modulação, tratamento ou terapia.

Qualquer método da presente invenção pode compreender administrar uma quantidade eficaz de uma composição ou composição farmacêutica compreendendo pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19 a uma célula, tecido, órgão, animal ou paciente em necessidade de tal modulação, tratamento ou terapia. Um tal método pode opcionalmente também compreender co-administração ou terapia de combinação para tratar tais doenças ou distúrbios, em que a administração do dito pelo menos um anticorpo de

anti-IL-23p19, porção especificada ou variante deste, também compreende administrar, antes, simultaneamente, e/ou após, pelo menos um selecionado de pelo menos um antagonista de TNF (por exemplo, mas não limitado a, um TNF químico ou antagonista de proteína, anticorpo de TNF monoclonal ou policlonal ou fragmento, um receptor de TNF solúvel (por exemplo, p55, p70 ou p85) ou fragmento, polipeptídeos de fusão destes, ou um antagonista de TNF de molécula pequena, por exemplo, Proteína Ligadora de TNF I ou II (TBP-1 ou TBP-II), nerelimonmab, infliximab, etanercept (Enbrel™), adalimumab (Humira™), CDP-571, CDP-870, afelimomab, lenercept, e similares), um anti-reumático (por exemplo, metotrexato, auranofin, aurotioglicose, azatioprina, tiomalato de sódio de ouro, sulfato de hidroxicloroquina, leflunomida, sulfasalzina), um relaxante muscular, um narcótico, um fármaco antiinflamatório não-esteróide (NSAID), um analgésico, um anestésico, um sedativo, uma anestesia local, um bloqueador neuromuscular, um antimicrobiano (por exemplo, aminoglicosida, um antifúngico, um antiparasitário, um antiviral, um carbapenem, cefalosporina, uma flurorquinolona, uma macrolida, uma penicilina, uma sulfonamida, uma tetraciclina, outro antimicrobiano), um antipsoriático, um corticosteróide, um esteróide anabólico, um agente relacionado a diabetes, um mineral, um nutricional, um agente da tireóide, uma vitamina, um hormônio relacionado a cálcio, um antidiarréico, um anti-tussivo, um antiemético, um antiúlcera, um laxante, um anticoagulante, uma eritropoietina (por exemplo, epoetina alfa), um filgrastim (por exemplo, G-CSF, Neupogen), um sargramostim (GM-CSF, Leukine), uma imunização, uma imunoglobulina, um imunossupressor (por exemplo, basiliximab, ciclosporina, daclizumab), um hormônio de crescimento, um fármaco de substituição de hormônio, um modulador de receptor de estrogênio, um midriático, um cicloplégico, um agente de alquilação, um antimetabólito, um inibidor mitótico, um radiofarmacêutico, um antidepressivo, agente antimaníaco, um antipsicótico, um ansiolítico, um hipnótico, um simpatomimético, um estimulante, donepezil, tacrina, uma medicação de asma, um agonista beta, um esteróide inalado, um inibidor de leucotrieno, uma metilxantina, uma cromolina, uma epinefrina ou análogo, dornase alfa (Pulmozyme), uma citocina ou

um antagonista de citocina. Dosagens adequadas são bem-conhecidas na técnica. Vide, por exemplo, Wells et al., eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2ª Edição, Appleton e Lange, Stamford, CT (2000); *PDR Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Edição Deluxe, Tarascon Publishing, Loma Linda, CA (2000); *Nursing 2001 Handbook of Drugs*, 21ª edição, Springhouse Corp., Springhouse, PA, 2001; *Health Professional's Drug Guide 2001*, ed., Shannon, Wilson, Stang, Prentice-Hall, Inc, Upper Saddle River, NJ, cada uma destas referências é completamente incorporada aqui por referência.

10 Antagonistas de TNF adequados para composições, terapia de combinação, co-administração, dispositivos e/ou métodos da presente invenção (adicionalmente compreendendo pelo menos um anticorpo, porção especificada e variante deste, da presente invenção), incluem, mas não são limitados, anticorpos de anti-TNF (por exemplo, pelo menos um antagonista de TNF como definido acima), fragmento de ligação de antígenos destes, e 15 moléculas de receptor que especificamente ligam a TNF; compostos que impedem e/ou inibem síntese de TNF, liberação de TNF ou sua ação em células alvos, como talidomida, tenidap, inibidores de fosfodiesterase (por exemplo, pentoxifilina e rolipram), agonistas de receptor de adenosina de 20 A2b e intensificadores de receptor de adenosina de A2b; compostos que impedem e/ou inibem sinalização de receptor de TNF, como inibidores de proteína cinase ativada por mitógeno (MAP); compostos que bloqueiam e/ou inibem clivagem de membrana de TNF, como inibidores de metaloproteína-se; compostos que bloqueiam e/ou inibem a atividade de TNF, como inibidores de enzima de conversão de angiotensina (ACE) (por exemplo, captopril); 25 e compostos que bloqueiam e/ou inibem a produção de TNF e/ou síntese, como inibidores de MAP cinase.

Como aqui usado, um "anticorpo de fator de necrose tumoral", "anticorpo de TNF", "anticorpo de TNF α ", ou fragmento e similares diminui, 30 bloqueia, inibe, ab-roga ou interfere com a atividade de TNF α *in vitro*, *in situ* e/ou, preferivelmente, *in vivo*. Por exemplo, um anticorpo humano de TNF adequado da presente invenção pode ligar TNF α e inclui anticorpos de anti-

TNF, fragmentos de ligação de antígeno destes, e mutantes ou domínios especificados destes que especificamente ligam a TNF α . Um anticorpo de TNF adequado ou fragmento pode também diminuir, bloquear, ab-rogar, interferir, impedir e/ou inibir a síntese de RNA, DNA ou de proteína de TNF, liberação de TNF, sinalização de receptor de TNF, clivagem de TNF de membrana, atividade de TNF, produção e/ou síntese de TNF.

Um exemplo de um anticorpo de TNF ou antagonista é o anticorpo quimérico cA2. Exemplos adicionais de anticorpos de anti-TNF monoclonais que podem ser usados na presente invenção são descritos na técnica (vide, por exemplo, Patente U. S. No. 5.231.024; Möller, A., et al., *Cytokine* 2(3):162-169 (1990); Pedido de Patente U. S. No. 07/943.852 (depositado em 11 de setembro de 1992); Rathjen et al., Publicação Internacional No. WO 91/02078 (publicada em 21 de fevereiro de 1991); Rubin et al., Publicação de Patente de EPO No. 0 218 868 (publicada em 22 de abril de 1987); Yone et al., Publicação de Patente de EPO No. 0 288 088 (26 de outubro de 1988); Liang, et al., *Biochem. Biofis. Res. Comm.* 137:847-854 (1986); Meager, et al., *Hybridoma* 6:305-311 (1987); Fendly et al., *Hybridoma* 6:359-369 (1987); Bringman, et al., *Hybridoma* 6:489-507 (1987); e Hirai, et al., *J. Immunol. Met.* 96:57-62 (1987).

20 MOLÉCULAS DE RECEPTOR DE TNF

Moléculas de receptor de TNF preferidas úteis na presente invenção são aquelas que ligam TNF α com afinidade alta (vide, por exemplo, Feldmann et al., Publicação Internacional No. WO 92/07076 (publicada em 30 de abril de 1992); Schall et al., *Cell* 61:361-370 (1990); e Loetscher et al., *Cell* 61:351-359 (1990) cujas referências são completamente incorporadas aqui por referência) e opcionalmente possuem baixa imunogenicidade. Em particular, os receptores de superfície de célula de TNF de 55 kDa (TNF-R de p55) e de 75 kDa (TNF-R de p75) são úteis na presente invenção. Formas truncadas destes receptores, compreendendo os domínios extracelulares (ECD) dos receptores ou porções funcionais destes (vide, por exemplo, Corcoran et al., *Eur. J. Biochem.* 223:831-840 (1994)), são também úteis na presente invenção. Formas truncadas dos receptores de TNF, compreen-

dendo ECD, foram detectadas em urina e soro como inibidores de proteínas ligadoras de TNF α de 30 kDa e 40 kDa (Engelmann, H., et al., *J. Biol. Chem.* 265:1531-1536 (1990)). Moléculas multiméricas de receptor de TNF e moléculas de fusão de imunorreceptor de TNF, e derivados e fragmentos ou porções destas, são exemplos adicionais de moléculas de receptor de TNF que são úteis nos métodos e composições da presente invenção.

Moléculas multiméricas de receptor de TNF úteis na presente invenção compreendem todo ou uma porção funcional do ECD de dois ou mais receptores de TNF ligados por meio de um ou mais ligantes de polipeptídeo ou outros ligantes não-peptídicos, como polietileno glicol (PEG). Um exemplo de uma tal molécula de fusão de imunorreceptor de TNF é proteína de fusão de receptor/IgG de TNF. Moléculas de fusão de imunorreceptor de TNF e métodos para sua produção foram descritos na técnica (Lesslauer et al., *Eur. J. Immunol.* 21:2883-2886 (1991); Ashkenazi et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:10535-10539 (1991); Peppel et al., *J. Exp. Med.* 174:1483-1489 (1991); Kolls et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91:215-219 (1994); Butler et al., *Cytokine* 6(6):616-623 (1994); Baker et al., *Eur. J. Immunol.* 24:2040-2048 (1994); Beutler et al., Patente U. S. No. 5.447.851; e Pedido de Patente U. S. No. 08/442.133 (depositado em 16 de maio de 1995), cada uma destas referências são completamente incorporadas aqui por referência). Métodos para produzir moléculas de fusão de imunorreceptor podem também ser encontrados em Capon et al., Patente U.S. No. 5.116.964; Capon et al., Patente U. S. No. 5.225.538; e Capon et al., *Nature* 337:525-531 (1989), cujas referências são completamente incorporadas aqui por referência.

Citocinas incluem qualquer citocina conhecida. Vide, por exemplo, CopewithCitokines.com. Antagonistas de citocina incluem, mas não são limitados a, qualquer anticorpo, fragmento ou mimético, qualquer receptor solúvel, fragmento ou mimético, qualquer antagonista de molécula pequena, ou qualquer combinação destes.

TRATAMENTOS TERAPÊUTICOS

Qualquer método da presente invenção pode compreender um

método para tratar um distúrbio mediado por IL-23, compreendendo administrar uma quantidade eficaz de uma composição ou composição farmacêutica compreendendo pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19 a uma célula, tecido, órgão, animal ou paciente em necessidade de tal modulação, tratamento ou terapia. Um tal método pode opcionalmente também compreender co-administração ou terapia de combinação para tratar tais doenças ou distúrbios, em que a administração do dito pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19, porção especificada ou variante deste, também compreende administrar antes, simultaneamente, e/ou após, pelo menos um selecionado de um fármaco anti-infeccioso, um fármaco do sistema cardiovascular (CV), um fármaco do sistema nervoso central (CNS), um fármaco do sistema nervoso autônomo (ANS), um fármaco do trato respiratório, um fármaco do trato gastrointestinal (GI), um fármaco hormonal, um fármaco para equilíbrio de fluido ou de eletrólito, um fármaco hematológico, um antineoplástico, um fármaco de imunomodulação, um fármaco oftálmico,ótico ou nasal, um fármaco tópico, um fármaco nutricional ou outros, pelo menos um antagonista de TNF (por exemplo, mas não limitado a um anticorpo de TNF ou fragmento, um receptor de TNF solúvel ou fragmento, proteínas de fusão deste, ou um antagonista de TNF de molécula pequena), um anti-reumático (por exemplo, metotrexato, auranofina, aurotioglicose, azatioprina, etanercept, tiomalato de sódio de ouro, sulfato de hidroxiquina, leflunomida, sulfasalazina), um relaxante muscular, um narcótico, um fármaco anti-inflamatório não-esteróide (NSAID), um analgésico, um anestésico, um sedativo, uma anestesia local, um bloqueador neuromuscular, um antimicrobiano (por exemplo, aminoglicosida, um antifúngico, um antiparasitário, um antiviral, um carbapenem, cefalosporina, um flurorquinolona, uma macrolida, uma penicilina, uma sulfonamida, uma tetraciclina, outro antimicrobiano), um antipsoriático, um corticosteróide, um esteróide anabólico, um agente relacionado a diabetes, um mineral, um nutricional, um agente da tireóide, uma vitamina, um hormônio relacionado a cálcio, um antidiarréico, um antitussivo, um anti-emético, um anti-úlceras, um laxante, um anticoagulante, uma eritropoietina (por exemplo, epoetina alfa), um filgrastim (por exemplo, G-CSF, Neupo-

gen), um sargramostim (GM-CSF, Leukine), uma imunização, uma imunoglobulina, um imunossupressor (por exemplo, basiliximab, ciclosporina, daclizumab), um hormônio de crescimento, um fármaco de substituição hormonal, um modulador de receptor de estrogênio, um midriático, um cicloplé-
 5 gico, um agente de alquilação, um antimetabólito, um inibidor mitótico, um radiofarmacêutico, um antidepressivo, agente antimaníaco, um antipsicótico, um anxiolítico, um hipnótico, um simpatomimético, um estimulante, donepezil, tacrina, uma medicação de asma, um agonista beta, um esteróide inalado, um inibidor de leucotrieno, uma metilxantina, uma cromolina, uma epine-
 10 frina ou análogo, dornase alfa (Pulmozyme), uma citocina ou um antagonista de citocina. Tais fármacos são bem-conhecidos na técnica, incluindo formulações, indicações, doseamento e administração para cada um apresentados aqui (vide, por exemplo, Nursing 2001 Handbook of Drugs, 21ª edição, Springhouse Corp., Springhouse, PA, 2001; Health Professional's Drug Guide
 15 de 2001, ed., Shannon, Wilson, Stang, Prentice-Hall, Inc, Upper Saddle River, NJ; Pharmacotherapy Handbook, Wells et al., ed., Appleton & Lange, Stamford, CT, cada uma completamente incorporada aqui por referência).

Tipicamente, tratamento de condições patológicas é realizado administrando uma quantidade ou dosagem eficaz de pelo menos uma
 20 composição de anticorpo anti-IL-23p19 que uma faixa total, em média, de pelo menos cerca de 0,01 a 500 miligramas de pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19 por quilograma de paciente por dose, e, preferivelmente, de pelo menos cerca de 0,1 a 100 miligramas de anticorpo/quilograma de paci-
 25 ente por administração simples ou múltipla, dependendo da atividade específica do agente ativo contido na composição. Alternativamente, a concentração de soro eficaz pode compreender 0,1-5000 µg/ml de concentração de soro por administração simples ou múltipla. Dosagens adequadas são co-
 30 nhecidas aos médicos e, claro, dependerão do estado de doença particular, atividade específica da composição sendo administrada, e do paciente particular que passa pelo tratamento. Para alcançar a quantidade terapêutica desejada, pode ser necessário prover administração repetida em algumas circunstâncias, isto é, administrações individuais repetidas de uma dose par-

ticular monitorada ou medida onde as administrações individuais são repetidas até a dose diária desejada ou efeito ser alcançado.

5 Doses preferidas podem opcionalmente incluir cerca de 0,1-99 e/ou 100-500 mg/kg/administração, ou qualquer faixa, valor ou fração desta, ou para alcançar uma concentração de soro de cerca de 0,1-5000 µg/ml de concentração de soro por administração simples ou múltipla, ou qualquer faixa, valor ou fração desta. Uma faixa de dosagem preferida para o anticorpo de anti-IL-23p19 da presente invenção é de cerca de 1 mg/kg, até cerca de 3, cerca de 6 ou cerca de 12 mg/kg de peso do corpo do paciente.

10 Alternativamente, a dosagem administrada pode variar, dependendo de fatores conhecidos, como as características farmacodinâmicas do agente particular, e seu modo e rota de administração; idade, saúde, e peso do recipiente; natureza e extensão dos sintomas, tipo de tratamento simultâneo, frequência de tratamento, e o efeito desejado. Usualmente uma dosagem de ingrediente ativo pode ser cerca de 0,1 a 100 miligramas por quilograma de peso do corpo. Ordinariamente 0,1 a 50, e, preferivelmente, 0,1 a 10 miligramas por quilograma por administração ou em forma de liberação contínua é eficaz para obter resultados desejados.

20 Como um exemplo não-limitativo, tratamento de humanos ou animais pode ser fornecido como uma dosagem única ou periódica de pelo menos um anticorpo da presente invenção cerca de 0,1 a 100 mg/kg ou qualquer faixa, valor ou fração desta por dia, em pelo menos um de dia 1-40, ou, alternativa ou adicionalmente, pelo menos um de semana 1-52, ou, alternativa ou adicionalmente, pelo menos um de 1-20 anos, ou qualquer combinação destas, usando infusão simples, ou doses repetidas.

25 Formas de dosagem (composição) adequadas para administração interna em geral contêm de cerca de 0,001 miligrama a cerca de 500 miligramas de ingrediente ativo por unidade ou recipiente. Nestas composições farmacêuticas o ingrediente ativo ordinariamente estará presente em 30 uma quantidade de cerca de 0,5-99,999 % em peso com base no peso total da composição.

Para administração parenteral, o anticorpo pode ser formulado

como uma solução, suspensão, emulsão, partícula, pó, ou pó liofilizado em associação, ou separadamente fornecido, com um veículo parenteral farmacêuticamente aceitável. Exemplos de tais veículos são água, solução salina, solução de Ringer, solução de dextrose, e cerca de 1-10 % albumina de sorro humano. Lipossomas e veículos não-aquosos, como óleos fixos, podem também ser usados. O veículo ou pó liofilizado pode conter aditivos que mantêm isotonicidade (por exemplo, cloreto de sódio, manitol) e estabilidade química (por exemplo, tampões e conservantes). A formulação é esterilizada através de técnicas conhecidas ou adequadas.

10 Veículos farmacêuticos adequados são descritos na mais recente edição de Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol, um texto de referência padrão neste campo.

ADMINISTRAÇÃO ALTERNATIVA

Muitos modos conhecidos e desenvolvidos podem ser usados de acordo com a presente invenção para administrar quantidades farmacêuticamente eficazes de pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19 de acordo com a presente invenção. Embora administração pulmonar seja usada na descrição a seguir, outros modos de administração podem ser usados de acordo com a presente invenção com resultados adequados. Anticorpos de IL-23p19 da presente invenção podem ser liberados em veículo, como uma solução, emulsão, colóide, ou suspensão, ou como um pó seco, usando qualquer de uma variedade de dispositivos e métodos adequados para administração por inalação ou outros modos descritos aqui dentro ou conhecidos na técnica.

25 FORMULAÇÕES E ADMINISTRAÇÃO PARENTERAIS

Formulações para administração parenteral podem conter como excipientes comuns água estéril ou solução salina, polialquilenoglicóis, como polietileno glicol, óleos de origem vegetal, naftalenos hidrogenados e similares. Suspensões aquosas ou oleosas para injeção podem ser preparadas usando um emulsificante ou umidificante apropriado e um agente de suspensão, de acordo com os métodos conhecidos. Agentes para injeção podem ser um agente diluente não-tóxico, não-oralmente administrável, co-

mo solução aquosa, uma solução ou suspensão injetável estéril em um solvente. Como o veículo utilizável ou solvente, água, solução de Ringer, solução salina isotônica, etc. são permitidos; como um solvente usual ou solvente suspensor, pode ser usado óleo não-volátil estéril. Para estes propósitos, qualquer tipo de óleo não-volátil e ácido graxo pode ser usado, incluindo óleos graxos ou ácidos graxos naturais ou sintéticos ou semi-sintéticos; mono- ou di- ou tri-glicerídeos naturais ou sintéticos ou semi-sintéticos. Administração parental é conhecida na técnica e inclui, mas não é limitada a, meios convencionais de injeções, uma injeção de menos agulha pressurizada a gás como descrita na Pat. U. S. No. 5.851.198, e um dispositivo perfurador a laser como descrito na Pat. U. S. No. 5.839.446 completamente incorporada aqui por referência.

LIBERAÇÃO ALTERNATIVA

A invenção também diz respeito à administração de pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19 por meios parenterais, subcutâneos, intramusculares, intravenosos, intra-articulares, intrabronquiais, intra-abdominais, intracapsulares, intracartilaginosos, intracavitários, intraceliais, intracerebelares, intracerebroventriculares, intracólicos, intracervicais, intragástricos, intra-hepáticos, intramiocárdicos, intra-osteais, intrapélvicos, intrapericardíacos, intraperitoneais, intrapleurais, intraprostáticos, intrapulmonares, intrarretais, intrarrenais, intrarretinais, intra-espinhais, intrassinoviais, intratorácicos, intra-uterinos, intravesicais, intralesionais, bolus, vaginais, retais, bucais, sublinguais, intranasais, ou transdérmicos. Pelo menos uma composição de anticorpo de anti-IL-23p19 pode ser preparada para uso para administração parenteral (subcutânea, intramuscular ou intravenosa) ou qualquer outra particularmente na forma de soluções ou suspensões líquidas; para uso em administração vaginal ou retal particularmente em formas semi-sólidos, como, mas não limitados a, cremes e supositórios; para administração bucal, ou sublingual, como, mas não limitados a, na forma de comprimidos ou cápsulas; ou intranasalmente, como, mas não limitados a, a forma de pós, gotas nasais ou aerossóis ou certos agentes; ou transdermicamente, como não limitados a um gel, ungüento, loção, suspensão ou sistema de liberação de

emplasto com intensificadores químicos como sulfóxido de dimetila para modificar a estrutura da pele ou aumentar a concentração de fármaco no emplasto transdérmico (Junginger, et al. Em "Crug Permeation Enhancement"; Hsieh, D. S., Eds., págs. 59-90 (Marcel Dekker, Inc. Nova Iorque 1994, completamente incorporada aqui por referência), ou com agentes oxidantes que permitem a aplicação de formulações contendo proteínas e peptídeos sobre a pele (WO 98/53847), ou aplicações de campos elétricos para criar vias de transporte transientes, como eletroporação, ou para aumentar a mobilidade dos fármacos carregados através da pele, como iontoforese, ou aplicação de ultra-som, como sonoforese (Pats. U. S. Nos. 4.309.989 e 4.767.402) (as publicações e patentes acima sendo completamente incorporadas aqui por referência).

ADMINISTRAÇÃO PULMONAR/NASAL

Para administração pulmonar, preferivelmente, pelo menos uma composição de anticorpo de anti-IL-23p19 é liberada em um tamanho de partícula eficaz para alcançar as vias aéreas inferiores do pulmão ou seios. De acordo com a invenção, pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19 pode ser liberado por qualquer de uma variedade de inalação ou dispositivos nasais conhecidos na técnica para administração de um agente terapêutico através de inalação. Estes dispositivos capazes de depositar formulações aerosolizadas na cavidade dos seios ou alvéolos de um paciente incluem inaladores de dose medida, nebulizadores, geradores de pó secos, pulverizadores, e similares. Outros dispositivos adequados para direcionar a administração pulmonar ou nasal de anticorpos são também conhecidos na técnica. Todos tais dispositivos podem usar formulações adequadas para a administração dispensando o anticorpo em um aerossol. Tais aerossóis podem ser compreendidos de quaisquer soluções (tanto aquosas como não aquosas) ou partículas sólidas.

Inaladores de dose medida como o inalador de dose medida Ventolin[®], tipicamente usam um gás propulsor e requerem atuação durante a inspiração (Vide, por exemplo, WO 94/16970, WO 98/35888). Inaladores de pó seco como Turbuhaler[®] (Astra), Rotahaler[®] (Glaxo), Diskus[®] (Glaxo),

inalador de Spiros[®] (Dura), dispositivos comercializados por Inalam Therapeutics, e o inalador de pó de Spinhaler[®] (Fisons), usam atuação de respiração de um pó misturado (US 4668218 Astra, EP 237507 Astra, WO 97/25086 Glaxo, WO 94/08552 Dura, US 5458135 Inhale, WO 94/06498 Fisons, completamente incorporados aqui por referência). Nebulizadores como AERx[®] Aradigm, o nebulizador de Ultravent[®] (Mallinckrodt), e o nebulizador de Acorn II[®] (Marquest Medical Products) (US 5404871 Aradigm, WO 97/22376), as referências acima completamente incorporadas aqui por referência, produzem aerossóis de soluções, inaladores de dose medida, inaladores de pó seco, etc. geram aerossóis de partícula pequena. Estes exemplos específicos de dispositivos de inalação comercialmente disponíveis são intencionados ser um representativo dos dispositivos específicos adequados para a prática desta invenção, e não são intencionados a limitar o escopo da invenção.

Preferivelmente, uma composição compreendendo pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19 é liberada por um inalador de pó seco ou um pulverizador. Há várias características desejáveis de um dispositivo de inalação para administrar pelo menos um anticorpo da presente invenção. Por exemplo, liberação pelo dispositivo de inalação é vantajosamente segura, reprodutível, e precisa. O dispositivo de inalação pode opcionalmente liberar partículas secas pequenas, por exemplo, menores que cerca de 10 μm , preferivelmente cerca de 1-5 μm , para respirabilidade boa.

ADMINISTRAÇÃO DE COMPOSIÇÕES DE ANTICORPO DE IL-23p19 COMO UMA PULVERIZAÇÃO

Uma pulverização incluindo composição de anticorpo de IL-23p19 pode ser produzida forçando uma suspensão ou solução de pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19 através de um bico sob pressão. O tamanho e configuração do bico, a pressão aplicada, e a taxa de alimentação líquida podem ser selecionados para alcançar a saída e tamanho desejados da partícula. Uma eletropulverização pode ser produzida, por exemplo, por um campo elétrico com relação a um vaso capilar ou alimentação de bico. Vantajosamente, partículas de pelo menos uma composição de anticorpo de

anti-IL-23p19 liberada por um pulverizador têm um tamanho de partícula menor que cerca de 10 μm , preferivelmente, na faixa de cerca de 1 μm a cerca de 5 μm , e, o mais preferivelmente, cerca de 2 μm a cerca de 3 μm .

Formulações de pelo menos uma composição de anticorpo de anti-IL-23p19 adequada para o uso com um pulverizador tipicamente incluem composição de anticorpo em uma solução aquosa a uma concentração de cerca de 0,1 mg a cerca de 100 mg de pelo menos uma composição de anticorpo de anti-IL-23p19 por ml de solução ou mg/gm, ou qualquer faixa, valor, ou fração nela. A formulação pode incluir agentes, como um excipiente, um tampão, um agente de isotonicidade, um conservante, um tensoativo, e, preferivelmente, zinco. A formulação pode também incluir um excipiente ou agente para estabilização da composição de anticorpo, como um tampão, um agente redutor, uma proteína de volume, ou um carboidrato. Proteínas de volume úteis na formulação das composições de anticorpo incluem albumina, protamina, e similares. Carboidratos típicos úteis na formulação das composições de anticorpo incluem sacarose, manitol, lactose, trealose, glicose, e similares. A formulação de composição de anticorpo pode também incluir um tensoativo que pode reduzir ou impedir agregação induzida por superfície da composição de anticorpo causada por atomização da solução formando um aerossol. Vários tensoativos convencionais, como ésteres e alcoóis de ácido graxo de polioxietileno, e ésteres de ácido graxo de sorbitol de polioxietileno, podem ser empregados. Quantidades em geral variarão entre 0,001 e 14 % em peso da formulação. Tensoativos especialmente preferidos para os propósitos desta invenção são monooleato de sorbitano de polioxietileno, polissorbato 80, polissorbato 20, e similares. Agentes adicionais conhecidos na técnica para formulação de uma proteína, como anticorpos de IL-23p19, ou porções ou variantes especificadas, podem também ser incluídos na formulação.

ADMINISTRAÇÃO DE COMPOSIÇÕES DE ANTICORPO DE IL-23p19 POR UM NEBULIZADOR

Composições de anticorpo da invenção podem ser administradas por um nebulizador, como nebulizador a jato ou um nebulizador ultra-

sônico. Tipicamente, em um nebulizador a jato, uma fonte de ar comprimido é usada para criar um jato de ar de alta velocidade através de um orifício. À medida que o gás se expande além do bico, uma região de baixa pressão é criada que extrai uma solução de composição de anticorpo através de um

5 tubo capilar conectado a um reservatório líquido. O fluxo líquido do tubo capilar é cisalhado em filamentos instáveis e gotículas à medida que sai do tubo, criando o aerossol. Uma faixa de configurações, taxas de fluxo, e tipos de abafador podem ser empregados para alcançar as características de desempenho desejadas de um nebulizador de jato dado. Em um nebulizador

10 ultra-sônico, frequência alta é usada para criar energia elétrica vibratória, energia mecânica, tipicamente empregando um transdutor piezoelétrico. Esta energia é transmitida diretamente à formulação de composição de anticorpo ou através de um fluido de acoplamento, criando um aerossol incluindo a composição de anticorpo. Vantajosamente, as partículas da composição

15 de anticorpo liberadas por um nebulizador têm um tamanho de partícula menor que cerca de 10 μm , preferivelmente, na faixa de cerca de 1 μm a cerca de 5 μm , e, o mais preferivelmente, cerca de 2 μm a cerca de 3 μm .

Formulações de pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19 adequado para o uso com um nebulizador, jato ou ultra-sônico, tipicamente incluem uma concentração de cerca de 0,1 mg a cerca de 100 mg de pelo menos uma proteína de anticorpo de anti-IL-23p19 por ml de solução. A formulação pode incluir agentes, como um excipiente, um tampão, um agente de isotonicidade, um conservante, um tensoativo, e, preferivelmente, zinco. A formulação pode também incluir um excipiente ou agente para esta-

20 bilização da pelo menos uma composição de anticorpo de anti-IL-23p19, como um tampão, um agente redutor, uma proteína de volume, ou um carboidrato. Proteínas de volume úteis na formulação de pelo menos uma composição de anticorpo anti-IL-23p19 incluem albumina, protamina, ou outras. Carboidratos típicos úteis na formulação de pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19 incluem sacarose, manitol, lactose, trealose, glicose, ou

25 outros. Pelo menos uma formulação de anticorpo de anti-IL-23p19 pode também incluir um tensoativo que pode reduzir ou impedir agregação indu-

30

zida por superfície do pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19 causada por atomização da solução na formação de um aerossol. Vários tensoativos convencionais podem ser empregados, como ésteres e alcoóis de ácido graxo de polioxietileno, e ésteres de ácido graxo de sorbitol de polioxietileno.

- 5 Quantidades em geral variarão entre cerca de 0,001 e 4 % em peso da formulação. Tensoativos especialmente preferidos para propósitos desta invenção são monooleato de sorbitano de polioxietileno, polissorbato 80, polissorbato 20, ou outros. Agentes adicionais conhecidos na técnica para formulação de uma proteína, como proteína de anticorpo, podem também ser
- 10 incluídos na formulação.

ADMINISTRAÇÃO DE COMPOSIÇÕES DE ANTICORPO DE IL-23p19 POR UM INALADOR DE DOSE MEDIDA

- Em um inalador de dose medida (MDI), um propulsor, pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19, e quaisquer excipientes ou outros aditi-
- 15 vos são contidos em uma lata como uma mistura incluindo um gás comprimido liquidificado. Atuação da válvula dosadora libera a mistura como um aerossol, preferivelmente contendo partículas no tamanho variando de menos que cerca de 10 μm , preferivelmente, cerca de 1 μm a cerca de 5 μm , e, o mais preferivelmente, cerca de 2 μm a cerca de 3 μm . O tamanho de par-
- 20 tícula de aerossol desejado pode ser obtido empregando uma formulação de composição de anticorpo produzida por vários métodos conhecidos àqueles versados na técnica, incluindo moagem a jato, secagem por pulverização, condensação de ponto crítico, ou outros. Inaladores de dose medida preferidos incluem aqueles fabricados por 3M ou Glaxo e empregando um propul-
- 25 sor de hidrofluorocarbono. Formulações de pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19 para uso com um dispositivo inalador de dose medida em geral incluirão um pó finamente dividido contendo pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19 como uma suspensão em um meio não-aquoso, por exemplo, suspenso em um propulsor com a ajuda de um tensoativo. O propulsor pode
- 30 ser qualquer material convencional empregado para este propósito, como clorofluorocarbono, um hidroclorofluorocarbono, um hidrofluorocarbono, ou um hidrocarboneto, incluindo triclorofluorometano, diclorodifluorometano,

diclorotetrafluoroetanol e 1,1,1,2-tetrafluoroetano, HFA-134a (hidrofluoroalcano-134a), HFA-227 (hidrofluoroalcano-227), ou outros. Preferivelmente, o propulsor é um hidrofluorocarbono. O tensoativo pode ser selecionado para estabilizar Pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19 como uma suspensão
5 no propulsor, para proteger o agente ativo contra degradação química, e similares. Tensoativos adequados incluem trioleato de sorbitano, lecitina de soja, ácido oléico, ou outros. Em alguns casos, aerossóis de solução são preferidos usando solventes, como etanol. Agentes adicionais conhecidos na técnica por formulação de uma proteína podem também ser incluídos na
10 formulação. Alguém versado técnica reconhecerá que os métodos da invenção atual podem ser alcançados por administração pulmonar de pelo menos uma composição de anticorpo de anti-IL-23p19 por meio de dispositivos não descritos aqui.

FORMULAÇÕES ORAIS E ADMINISTRAÇÃO

15 Formulações para administração oral contam com a co-administração de adjuvantes (por exemplo, resorcinóis e tensoativos não-iônicos, como éter de oleíla de polioxietileno e éter de n-hexadecilpolietileno) para artificialmente aumentar a permeabilidade das paredes intestinais, como também a co-administração de inibidores enzimáticos (por exemplo, inibidores
20 res pancreáticos de tripsina, diisopropilfluorofosfato (DFF) e trasilol) para inibir degradação enzimática. Formulações para liberação de agentes hidrófilos incluindo proteínas e anticorpos e uma combinação de pelo menos dois tensoativos intencionados para administração oral, bucal, mucosa, nasal, pulmonar, transmembrana vaginal, ou retal são ensinadas na U. S.
25 6.309.663. O composto constituinte ativo da forma de dosagem do tipo sólido para administração oral pode ser misturado com pelo menos um aditivo, incluindo sacarose, lactose, celulose, manitol, trealose, rafinose, maltitol, dextrano, amidos, ágar, arginatos, quitinas, quitosanas, pectinas, goma tragacanto, goma arábica, gelatina, colágeno, caseína, albumina, polímero sintético ou semi-sintético, e glicerídeo. Estas formas de dosagem podem tam-
30 bém conter outro(s) tipo(s) de aditivos, por exemplo, agente diluente inativo, lubrificante, como estearato de magnésio, parabeno, agente preservante,

como ácido sórbico, ácido ascórbico, alfa- tocoferol, antioxidante como cisteína, desintegrador, aglutinante, espessante, agente tamponante, agente adoçante, agente aromatizante, agente perfumante, etc.

Comprimidos e pílulas podem ser também processados em preparações revestidas entéricas. As preparações líquidas para administração oral incluem emulsão, xarope, elixir, preparações de suspensão e de solução permissíveis para uso médico. Estas preparações ordinariamente podem conter agentes diluentes inativos usados no dito campo, por exemplo, água. Lipossomas têm também sido descritos como sistemas de liberação de fármaco para insulina e heparina (Pat. U. S. No. 4.239.754). Mais recentemente, microesferas de polímeros artificiais de aminoácidos misturados (proteinóides) foram usadas para liberar farmacêuticos (Pat. U. S. No. 4.925.673). Além disso, os compostos de veículo descritos na Pat. U. S. No. 5.879.681 e Pat. U. S. No. 5.871.753 e usados para oralmente liberar agentes biologicamente ativos são conhecidos na técnica.

FORMULAÇÕES MUCOSAS E ADMINISTRAÇÃO

Uma formulação para oralmente administrar um agente bioativo encapsulado em um ou mais excipientes de polímero ou copolímero biocompatíveis, preferivelmente, um polímero ou copolímero biodegradável, fornecendo microcápsulas que devido ao tamanho apropriado das microcápsulas resultantes resultam no agente alcançando e sendo absorvido pelos folículos linfáticos agregados, do contrário conhecidos como o "emplasto de Peyer", ou "GALT" do animal sem perda de eficácia devido ao agente tendo passado pelo trato gastrointestinal. Folículos linfáticos agregados similares podem ser encontrados nos tubos dos brônquios (BALT) e no intestino grosso. Os tecidos acima descritos são referidos em geral como tecidos linforreticulares mucosalmente associados (MALT). Para absorção através das superfícies da mucosa, composições e métodos de administrar pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19 incluem uma emulsão compreendendo uma pluralidade de partículas de submícron, uma macromolécula mucoadesiva, um peptídeo bioativo, e uma fase contínua aquosa que promovem absorção através das superfícies mucosas alcançando mucoadesão das partículas da

emulsão (Pat. U. S. No. 5.514.670). Superfícies mucosas adequadas para aplicação das emulsões da presente invenção podem incluir rotas córneas, conjuntivais, bucais, sublinguais, nasais, vaginais, pulmonares, estomacais, intestinais, e retais de administração. Formulações para administração vaginal ou retal, por exemplo, supositórios, podem conter como excipientes, por exemplo, polialquilenoglicóis, vaselina, manteiga de cacau, e outras. Formulações para administração intranasal podem ser sólidas e conter como excipientes, por exemplo, lactose ou ser soluções aquosas ou oleosas de gotas nasais. Para administração bucal, excipientes incluem açúcares, estearato de cálcio, estearato de magnésio, amido pré-gelatinizado, e similares (Pat. U. S. No. 5.849.695).

FORMULAÇÕES TRANSDÉRMICAS E ADMINISTRAÇÃO

Para administração transdérmica, pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19 é encapsulado em um dispositivo de liberação, como um lipossoma ou nanopartículas poliméricas, micropartícula, microcápsula, ou microesferas (referidas coletivamente como micropartículas a menos que do contrário declarado). Vários dispositivos adequados são conhecidos, incluindo micropartículas feitas de polímeros sintéticos, como poliidroxi ácidos, como ácido polilático, ácido poliglicólico e copolímeros destes, poliortoésteres, polianidridos, e polifosfazenos, e polímeros naturais, como colágeno, poliamino ácidos, albumina e outras proteínas, alginato e similares polissacarídeos, e combinações destes (Pat. U. S. No. 5.814.599).

ADMINISTRAÇÃO PROLONGADA E FORMULAÇÕES

Pode ser desejável liberar os compostos da presente invenção ao sujeito em períodos prolongados de tempo, por exemplo, durante períodos de uma semana a um ano de uma administração simples. Várias formas de dosagem de liberação lenta, depósito ou implante podem ser usadas. Por exemplo, uma forma de dosagem pode conter um sal não-tóxico farmacologicamente aceitável dos compostos tendo um baixo grau de solubilidade em fluidos do corpo, por exemplo, (a) um sal de adição de ácido com um ácido polibásico, como ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido tânico, ácido pamóico, ácido algínico, ácido poliglutâmico, ácidos naf-

taleno mono- ou di-sulfônicos, ácido poligalacturônico, e similares; (b) um sal com um cátion de metal polivalente, como zinco, cálcio, bismuto, bário, magnésio, alumínio, cobre, cobalto, níquel, cádmio e similares, ou com um cátion orgânico formado por exemplo de, N,N'-dibenzil-etilenodiamina ou etilenodiamina; ou (c) combinações de (a) e (b), por exemplo, um sal de tanato de zinco. Adicionalmente, os compostos da presente invenção ou, preferivelmente, um sal relativamente insolúvel, como aqueles recém-descritos, pode ser formulado em um gel, por exemplo, um gel de monoestearato de alumínio com, por exemplo, óleo de gergelim, adequado para injeção. Sais particularmente preferidos são sais de zinco, sais de tanato de zinco, sais de pamoato, e similares. Outro tipo de formulação de depósito de liberação lenta para injeção conteria o composto ou sal disperso para encapsulação em um polímero degradante, não-tóxico, não-antigênico lento, como um polímero de ácido polilático/ácido poliglicólico por exemplo como descrito na Pat. U. S. No. 3.773.919. Os compostos ou, preferivelmente, sais relativamente insolúveis, como aqueles descritos acima, podem também ser formulados em péletes silásticas de matriz de colesterol, particularmente para uso em animais. Formulações adicionais de liberação lenta, depósito ou de implante, por exemplo, gás ou lipossomas líquidos, são conhecidas na literatura (Pat. U. S. No. 5.770.222 e "Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems", J. R. Robinson ed., Marcel Dekker, Inc., N. Y., 1978).

Tendo em geral descrito a invenção, a mesma será entendida mais facilmente em referência aos exemplos a seguir que são fornecidos por via de ilustração e não são intencionados como limitação.

25 EXEMPLOS

EXEMPLO 1 - ESPECIFICIDADE DA SUBUNIDADE DOS ANTICORPOS MONOCLONAIS DE IL-23p19

mAbs de IL-23 anti-humano de camundongo purificados foram avaliados em ELISA de captura de citocina para determinar sua especificidade da subunidade de antígeno. Brevemente, mAbs de IL-23 foram revestidos sobre placas e incubadas com 100 ng/ml (h = recombinante humano) hrIL-23, hrIL-12, e hrp40, respectivamente. Seguindo incubação com mAb

de anti-p40 biotinilado, a ligação foi detectada usando estreptavidina conjugada com HRP. Um mAb de anti-p40 e um mAb de anti-IL-12 (20C2, Catálogo No. 555065, BD Pharmingen, San Diego, CA) com especificidade conhecida foi usado como controles.

5 Figura 1 demonstra que quatro mAbs especificamente ligam hrIL-23 e não monômero de hrIL-12 ou de hrp40. Porque a subunidade de IL-23p19 deve covalentemente associar-se a p40 para ser segregada das células mamíferas, mAbs de IL-23 não reconhecem o monômero de p40 ou têm que ligar à subunidade de IL-23p19 sozinhos ou um epitopo de junção
10 do heterodímero de p19-p40. Portanto, estes mAbs de IL-23 são referidos como mAbs de IL-23p19. Todos os quatro mAbs de anti-IL-23p19 humanos demonstram curvas de ligação similares a hrIL-23 (Figura 2) e análise de BIAcore subsequente demonstrou afinidades variando de 43-338 pM. Foi também determinado que estes mAbs de IL-23 não reagem cruzado com IL-
15 23 murino (dados não mostrados).

EXEMPLO 2 - INIBIÇÃO DE LIGAÇÃO DE RECEPTOR DE IL-23 POR mAbs DE IL-23p19

Para demonstrar que os mAbs de IL-23p19 são anticorpos neutralizantes contra a subunidade de p19, os mAbs foram testados para sua
20 inibição de ligação de IL-23 e IL-23R. Neste experimento, IL-23R foi imobilizado em uma placa. HrIL-23 biotinilado ou foi adicionado sozinho à placa ou após pré-incubação com mAbs de IL-23p19 individuais. IL-23R solúvel (IL-23R-Fc) foi usado como um controle positivo. Ligação de IL-23 foi detectada com estreptavidina HRP-conjugada. Como mostrado na figura 3, todos os
25 quatro mAbs de IL-23p19 puderam impedir ligação de IL-23/IL-23R com potência comparável ao IL-23R-Fc solúvel. Em contraste, quando IL-12R β 1 foi imobilizado em uma placa, nenhum dos mAbs de IL-23p19 puderam inibir ligação de IL-23/IL-12R β 1 (dados não mostrados). Similarmente, os mAbs de IL-23p19 não bloqueiam ligação de IL-12/IL-12R β 1 (dados não mostra-
30 dos). A inibição seletiva de ligação de IL-23/IL-23R e a carência de interferência com IL-12 ou IL-23 ligando IL-12R β 1 também demonstra que estes mAbs de IL-23p19 não ligam à subunidade de p40 e desse modo são anti-

corpos de anti-IL-23p19 neutralizantes humanos.

EXEMPLO 3 - NEUTRALIZAÇÃO DA FUNÇÃO BIOLÓGICA DE IL-23 POR mAbs de IL-23p19

IL-23 é conhecido induzir fosforilação de STAT3 intracelular e produção de IL-17 através de células T. Portanto, mAbs de IL-23p19 foram testados por sua habilidade em inibir estas funções biológicas de IL-23 humano.

Em um experimento, células assassinas naturais (NKL) foram estimuladas com hrIL-23 sozinhas ou após pré-incubação com mAbs de IL-23p19 individuais. As células tratadas foram tingidas com anticorpos de anti-fosfo-STAT3 conjugado com fluorocromo e analisadas através de citometria de fluxo intracelular. Foi mostrado que todos os quatro mAbs de IL-23p19 inibem fosforilação de STAT3 com potência comparável a um mAb de anti-p40 neutralizante.

Em outro experimento, esplenócitos murinos recentemente isolados foram tratados com hrIL-23 pré-incubados com mAbs de IL-23p19 titulados ou mAbs de controle. hrIL-23 sem pré-incubação de anticorpo foi usado como o controle positivo. Após 3 dias em cultura, os sobrenadantes de célula foram colhidos e ensaiados por ELISA usando conjunto dual de ELISA de IL-17 (R&D Systems). Como mostrado na figura 4, mAbs de IL-23p19 inibem produção de IL-17 mediada por hrIL-23. Estes mAbs foram também mostrados inibir produção de IL-17 mediada por IL-23 humano nativo (produzido por PBMC humano).

Em comparação, mAbs de IL-23p19 foram também testados por sua habilidade para inibir produção de IFN γ induzida por IL-12. Brevemente, células de NK92MI foram tratadas com IL-12 pré-incubado com mAbs de IL-23p19 titulados ou mAbs de controle. IL-12 sem pré-incubação de anticorpo foi usado como o controle positivo. Análise de ELISA executada 24 horas pós-estimulação não mostrou nenhum efeito de mAbs de IL-23p19 na produção de IFN γ induzida por IL-12 que demonstra que os anticorpos não ligam à subunidade de p40 compartilhada por IL-12 e IL-23.

EXEMPLO 4 - IDENTIFICAÇÃO DE EPITOPO DE mABS DE IL-23p19 E LI-

GAÇÃO COMPETITIVA

Análise de ligação de competição foi executada para determinar se os quatro mAbs de IL-23p19 neutralizantes ligam a epitopos de IL-23p19 similares ou diferentes. mAbs de IL-23 foram revestidos individualmente em
5 placas de ELISA. mAbs de competição foram adicionados, seguido pela adição de hrIL-23 biotinilado. Para controle positivo, o mesmo mAb para revestimento foi usado como o mAb de competição ("auto-competição"). Ligação de IL-23 foi detectada usando estreptavidina. C1269, C1273 e C1275 todos mostram competição cruzada indicando ligação a um sítio espacialmente
10 similar. C1249 mostra pouca ou nenhuma competição com C1269 ou C1273 e inibição parcial de C1275. Estes resultados indicam que os mAbs reconhecem epitopos similares ou parcialmente de sobreposição em IL-23.

ELISA de competição de anticorpo de C1269 rotulado ligado a IL-23 foi executado como mostrado na figura 7. 5 μ L de 20 μ g/ml de hrIL-23
15 revestido na placa, misturados com 10 nM de C1269 rotulado e serialmente diluídos de 3000 nM a 0 competidor não-rotulado, C1269 e C1249, em 25 μ L. Ligação relativa foi calculada ajustando o sinal na ausência de competidor para 100%. Os resultados indicam que os anticorpos C1249 e C1269 não competem para o mesmo epitopo de ligação.

20 Para mapear seus epitopos de ligação diretamente, os mAbs de IL-23p19, 75 μ g de C1249 ou IgG de camundongo, foram misturados com cerca de 65 μ g de IL-23 e incubados a 4°C durante a noite. O complexo de antígeno-anticorpo foi isolado através de cromatografia em gel e transferidos para tampão de digestão (0,1 M de Tris-HCL pH 8,5) usando uma unidade
25 de filtro de 100,000 NMWL. Depois, 4 μ g de tripsina (0,16 unidades) em tampão de digestão foram adicionados e incubados durante 2 horas a 37°C. Após incubação, os complexos foram capturados através de contas de Proteína G, lavados duas vezes com PBS e uma vez com bicarbonato de amônio, e os peptídeos capturados eluídos em 30 μ L de tampão de eluição (10% de Acetonitrila, 0,5% de TFA). Formação do complexo e digestão com tripsina
30 de C1269 foram realizadas da mesma maneira.

Os peptídeos eluídos foram analisados através de espectrome-

tria de massa de MALDI-TOF como descrito abaixo. Eluentes do complexo de digestão com tripsina foram dessalgados pipetando a amostra através de um Zip Tip de C18, a Zip Tip foi intumescida com 100 % de Acetonitrila seguido por equilíbrio com 0,1% de TFA. O eluente foi depois ligado aos
 5 meios, lavados com 0,1% de TFA e eluído em um volume de 2 μ L de matriz de α -ciano (10 mg/mL de α -ciano, 0,1% de TFA, 50% de Acetonitrila em água) e diretamente manchado no alvo de MALDI-TOF. O MALDI-TOF (Voyager-DE™ STR, ABI) foi calibrado com mistura de Calibração 2 (ABI). Os espectros foram obtidos em intensidade de laser entre 1500-1800 unidades
 10 e faixa de massa de aquisição de 800 a 5000 m/z.

Um peptídeo de p19 a m/z = 1248 ($_{74}$ IHQGLIFYEK $_{83}$) foi capturado pelos mAbs de C1249 e C1269. Porém, com C1269, este peptídeo foi menos intenso e não-especificamente pôde ser ligado. Estes resultados indicam que a região de $_{74}$ IHQGLIFYEK $_{83}$ contribui para o epitopo de ligação
 15 para C1249 e C1269.

ANÁLISE DE EPITOPO POR MUTAGÊNESE DE TROCA DE PROTEÍNAS DE huIL-23p19/muIL-23p19

Foi observado que C1269 e C1249 não ligam à IL-23 de camundongo, porém, C1269, mas não C1249, neutraliza IL-23 nativa de macaco
 20 cinomolgo. Portanto, diferenças de sequência entre IL-23p19 de humano, macaco cinomolgo, e camundongo foram analisadas para identificar as regiões de ligação putativas para estes anticorpos monoclonais. A subunidade de p19 de macaco cinomolgo foi clonada e seqüenciada em Centocor. Alinhamento das seqüências de p19 humano, cinomolgo e para camundongo é
 25 mostrado da região identificada como compreendendo pelo menos uma porção da região de epitopo para os anticorpos da presente invenção - $_{74}$ IHQGLIFYEK $_{83}$. Nesta região de aminoácido de 10 resíduos, há apenas uma diferença simples em H75 entre o IL-23p19 humano e de macaco cinomolgo. Isto indica que H75 é crítico para a ligação de C1249 que não neu-
 30 traliza IL-23p19 de cinomolgo, mas não parece ser crítico para ligação de C1269.

Com base no alinhamento de sequência, mutagênese de troca

de espécies foi executada. Uma proteína de IL-23 humana mutante (designada "3220") foi gerada em que a região de peptídeo tríptica foi mutada na sequência de camundongo, **${}_{74}\text{IRQGLAFYKH}_{83}$** , com as quatro mutações realçadas em negrito (quatro mutações de ponto simples em 3220 - ${}_{75}\text{His}$ humano $\rightarrow$ ${}_{75}\text{Arg}$ de camundongo, ${}_{79}\text{Ile}$ humano $\rightarrow$ ${}_{79}\text{Ala}$ de camundongo, ${}_{82}\text{Glu}$ humano $\rightarrow$ ${}_{82}\text{Lys}$ de camundongo e ${}_{83}\text{Lys}$ humano $\rightarrow$ ${}_{83}\text{His}$ de camundongo. Uma segunda proteína mutante (designada "3397") foi construída que incorpora as substituições D e K imediatamente C-terminais deste peptídeo - **${}_{74}\text{IRQGLAFYKHLLDSDIFK}_{91}$** (do tipo selvagem ${}_{74}\text{IHQGLIFYEKLKLGSDOFT}_{91}$) com as seis mutações realçadas em negrito (as quatro mutações de 3220 junto com duas mutações de ponto simples adicionais $\rightarrow$ ${}_{75}\text{His}$ Humano $\rightarrow$ ${}_{75}\text{Arg}$ de Camundongo, ${}_{79}\text{Ile}$ Humano $\rightarrow$ ${}_{79}\text{Ala}$ de Camundongo, ${}_{82}\text{Glu}$ Humano $\rightarrow$ ${}_{82}\text{Lys}$ de Camundongo e ${}_{83}\text{Lys}$ Humano $\rightarrow$ ${}_{83}\text{His}$ de Camundongo, ${}_{86}\text{Gly}$ Humano $\rightarrow$ ${}_{86}\text{Asp}$ de Camundongo e ${}_{91}\text{Thr}$ Humano $\rightarrow$ ${}_{91}\text{Lys}$ de Camundongo).

Para avaliar a especificidade de ligação para as proteínas mutantes, ligação de ELISA foi realizada para C1249, C1269, como também o anticorpo substituto de controle CNTO 209 (IL-23p19 de anti-camundongo de rato). Os resultados estão mostrados nas figuras 8A, 8B, e 9. Os resultados de ELISA mostram que as mutações em IL-23 p19 (3220) reduziu a atividade de ligação para C1249 e C1269 por mais que 80 % (Figura 5 e figuras 8A e 8B). As substituições adicionais em 3397 mutante também reduziram a ligação em 95 % em C1249 e em 90 % em C1269.

Cerca de 65 μg de IL-23 foram misturados com 75 μg de C1249, C1269, IgG de camundongo, respectivamente, e incubados durante a noite a 4°C durante a noite. O complexo de antígeno-anticorpo foi transferido para tampão de digestão usando uma unidade de filtro de 100.000 NMWL. Depois, 4 μg de tripsina (0,16 unidades) em tampão de digestão foram adicionados e incubados durante 2 horas a 37°C. Após digestão, contas de proteína G foram adicionadas para capturar o anticorpo e fragmentos ligados através do anticorpo. Depois, as contas de proteína G foram lavadas uma vez com PBS e duas vezes com 50 mM de Bicarbonato de Amônio, e os com-

plexos capturados foram eluídos com 30 μ l de tampão de eluição (10% de Acetonitrila, 0,5 % de Ácido Trifluoracético).

Eluentes do complexo de digesto de tripsina foram dessalgados pipetando a amostra através de ZipTip C18, lavados com 0,1% de TFA em água, depois eluídos em 2 μ l de matriz de α -ciano (10 mg/ml de α -ciano, 0,1% de TFA, 50% de Acetonitrila em água) e manchados em um alvo de MALDI-TOF. O MALDI-TOF (Voyager-DETM STR, ABI) foram calibrados com mistura de calibração 2 (ABI). Espectros foram obtidos em intensidade de laser entre 1.500-1.800 unidades e faixa de massa de aquisição 800-5.000 m/z.

Placas de ligação de MSD alta (Meso Scale Diagnostics, Gaithersburg, MD) foram revestidas, a 4°C durante a noite, com 5 μ l de amostras serialmente diluídas, de 100 a 0 μ g/ml, de reagentes de proteína diferentes, incluindo IL-23 humana, IL-23 murina e duas proteínas mutantes trocadas em segmento, 3220 e 3397. Cento e cinquenta μ l de 5% de tampão de Bloqueador A de MSD foram adicionados a cada poço e incubados por 1 h em temperatura ambiente. As placas foram lavadas três vezes com 0,1 M de tampão de HEPES, pH 7,4. Estes micro-poços de ELISA carregados com proteína foram incubados com 25 μ l de 2 μ g/mL de C1249 de MSD rotulado com Sulfo-Tag, C1269, ou mAbs de CNTO 209. As placas foram lavadas 3 vezes com 0,1 M de tampão de HEPES após incubação durante 2 horas com agitação em temperatura ambiente, (pH 7,4). Tampão MSD Read T foi diluído com água destilada (4 vezes) e dispensado em um volume de 150 μ l/poço e analisado com um imageador SECTOR 6000.

25 ANÁLISE ESTRUTURAL DE IL-23

Figura 6 mostra o modelo estrutural para IL-23 humana com base na estrutura de cristal de IL-12 humana (código de pdb 1f45). Está claro que os resíduos (H75, I79, E82, K83 e G86) são expostos à superfície e agrupados entre si. Este arranjo é típico de epitopos conformacionais para ligação de anticorpo. Portanto, este segmento ($_{74}$ IQGLIFYEKLLG $_{86}$) pode constituir parte do epitopo de ligação para C1249 como também determinantes de especificidade de espécies do epitopo. Ligação de Ab/Ag típica enco-

bre cerca de $1000 \text{ \AA}^2$ da área de superfície. Isto sugere que resíduos expostos adicionais do IL-23p19 na redondeza do segmento acima também serão requeridos para um sítio de ligação típico. Inspeção do modelo molecular sugere que os resíduos da hélice C vizinha (resíduos L109, L110, S113, Q114, L116, e Q117) estivessem expostos e formariam um agrupamento de superfície estendido junto com os resíduos no segmento 74-86. Resíduos identificados e propostos fazer parte do epitopo para C1249 são rotulados e mostrados nos modelos de bastões na figura 6. A subunidade de p40 é rotulada 2 e a subunidade de p19 rotulada 1.

A sequência para esta parte da hélice C é idêntica entre p19 humano e murino. É plausível que como parte do epitopo estes resíduos contribuiriam para a ligação residual dos mutantes de troca de humanos-para-murinos descrita acima. Portanto, o epitopo pode ser compreendido de dois segmentos de p19 (74-85 e 108-118) com os resíduos expostos (H75, I79, E82, K83, G86, L109, L110, S113, Q114, L116, e Q117) a estar provavelmente mais envolvidos nas interações diretas de anticorpo.

Análise de mutagênese é executada com o segmento de IL-23p19 que atravessa os resíduos 108-118 em que os resíduos são seletivamente alterados individualmente e/ou em grupos (isto é, alterações múltiplas). Atividade de IL-23 é monitorada após as mutações serem feitas como nos experimentos acima usando o segmento IL-23p19 que atravessa os resíduos de aminoácido 74-86. O epitopo é confirmado com base na alteração na atividade correlatada com as várias combinações de mutações.

Para o propósito desta invenção, 70-100% de aminoácido ou identidade de sequência de nucleotídeo (isto é, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100 ou qualquer faixa ou valor nela) são determinados usando um algoritmo de computador adequado, como conhecido na técnica.

Estará claro que a invenção pode ser praticada diferente que como particularmente descrita na descrição anterior e exemplos. Numerosas modificações e variações da presente invenção são possíveis levando em conta os ensinamentos acima e, portanto, estão dentro do escopo das reivindicações em anexo.

TABELAS DE SEQUÊNCIA

SEQ ID NO:1 (subunidade de IL-23p19 humano)

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

SEQ ID NO:2 - Sequência de Nucleotídeo de Cadeia Pesada de C1273

Atgagcagtgaaacacagaccctcaccatgaacttcggggtcagattgattttccttgctccttactttaaaagggtg
tccagtgtgacgtgaacttggtggagctctggggagggttagtgaagcctggagggtccctgaaactctcctgtgc
agcctctggattcactttcagtagctataccatgtcttgggttcgccagactccggagaagaggctggagtgggtc
gcaaccattagtagtggtggtacttacacctactatccagacagtgtagggccgattcaccatctccagagaca
atgccaagaacaccctgtacctgcaaagtgcagctctgaagctctgaggacacagccatgttttactgtacaagaga
taaccatgcttacgacaggggccctttcttgaactactggggccaaggcgccactctcacagttcctca

SEQ ID NO:3 - Sequência de Aminoácido de Cadeia Pesada de C1273 (sequência de CDR em negrito e sublinhadas)

MSSEHRPLTMNFGRLRLIFLVTLKGVQCDVNLVESGGGLVPGGSLKLSAAS**GFTFSSYTMS**WVRQTPEKRLEWV
ATISSGGTYTYYPDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMSLLKSEDTAMFYCTR**DNHAYDRGPF**FDYWGQATLTVSS

SEQ ID NO:4 - Sequência de Aminoácido de CDR1 de Cadeia Pesada de C1273

GFTFSSYTMS

SEQ ID NO:5 - Sequência de Aminoácido de CDR2 de Cadeia Pesada de C1273

TISSGGTYTYYPDSVKG

SEQ ID NO:6 - Sequência de Aminoácido de CDR3 de Cadeia Pesada de C1273

DNHAYDRGPF

SEQ ID NO:7 - Sequência de Nucleotídeo de Cadeia Leve de C1273

Atggattcacagggccaggttctttgttactgctgctatgggtttctggtacctgtggggacattgtgatgtcac
agtccccatcctccctagttgtgtcagttggagagaaggttactatgagctgcaagtcagtcagaaacctcttta
taggagtaatacaaaagaaccacttggtcctgtaccagcagaaaccagggcagctctctacactgctgatttactgg
acgtccactaggggaatctgggtccctgatcgcttcacaggcagtgatctgggacagatttactctcaccatca
gccgtgtgaaggctgaagacctggcagtttattactgtcagcaatattatagctatcctccgacgttcggtggagg
caccaagctggaaatcaaa

SEQ ID NO:8 - Sequência de Aminoácido de Cadeia Leve de C1273

MDSQAQVLLLLLLWVSGTCGDIVMSQSPSSLVVSVEKVTMSCK**KSSQNLFYRSNQKNHLAWY**QOKPGQSPTLLIYW
TSTRESGVPRFTGSGSGTDFTLTISRKAEDLAVYYC**QYYSPFT**FGGKLEIK

SEQ ID NO:9 - Sequência de Aminoácido de CDR1 de Cadeia Leve de C1273

KSSQNLFYRSNQKNHLA

SEQ ID NO:10 - Sequência de Aminoácido de CDR2 de Cadeia Leve de C1273

WTSTRES

SEQ ID NO:11 - Sequência de Aminoácido de CDR3 de Cadeia Leve de C1273
QQYYSYPPT

SEQ ID NO:12 - Sequência de Nucleotídeo de Cadeia Pesada de C1269
Atgagcagtgaacacagacccctcaccatgaacttcgggctcagattgattttccttgcctgactttaaaagggtg
tccagtgtagctgaacttgggtggagctctgggggaggttagtgaagcctggaggggtccctgaaactctcctgtgc
agcctctggattcactttcagtagctataccatgtcttgggttcgccagactccggagaagaggctggagtggtgc
gcaaccattagtagtggtgtacttacactactatccagacagtggtgaagggccgattcaccatttccagagaca
atgccaagaatacattgtatctgcaaatgagcagctctgaagctctgaggacacagccatcttttattgtacaagaga
taaccatgcttacgacagggggccctttcttctgactcctggggccaaggcgccactctcacagtctcctca

SEQ ID NO:13 - Sequência de Aminoácido de Cadeia Pesada de C1269
MSSEHRPLTMNFGRLIFLVLTLKGVQCDVNLVESGGGLVKGPGSLKLSCAASGFTFSSYTMSWVRQTPEKRLEWV
ATISSGGTYTYYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSLKS EDTAIFYCTRDNHAYDRGPFFDSWGQATLTVSS

SEQ ID NO:14 - Sequência de Aminoácido de CDR1 de Cadeia Pesada de C1269
GFTFSSY TMS

SEQ ID NO:15 - Sequência de Aminoácido de CDR2 de Cadeia Pesada de C1269
ISSGGTYTYYPDSVKG

SEQ ID NO:16 - Sequência de Aminoácido de CDR3 de Cadeia Pesada de C1269
DNHAYDRGPF FDS

SEQ ID NO:17 - Sequência de Nucleotídeo de Cadeia Leve de C1269
Atggattcacaggcccaggttcttatgttactgctgctatgggtttctgttacctgtggggacattgtgatgtcac
agtcctccatcctccttagctgtgtcagttggagagaagggtactatgagctgcaagtccagtcagaacctctttaa
taggaataatcaaaagaactacttggcctgggtaccagcagaaaccagggcagtcctacactgctgatttactgg
acgtccactagggagtgctgggggtccctgatcgcttcacaggcagtggtatctgggacagattcactctcaccatca
gccgtgtgaaggctgaagacctggcagtttattactgtcagcaatattatagctatcctccgacgttcgggtggagg
caccaagctggaaatcaaa

SEQ ID NO:18 - Sequência de Aminoácido de Cadeia Leve de C1269
MDSQAQVLM LLLLWVSGTCGDIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQNLFYRNNQKNYLAWYQQKPGQSPTLLIYW
TSTRESGVDPDRFTGSGSGTDFTLTISRVAEDLAVYYCQQYYSYPPTFGGGTKLEIK

SEQ ID NO:19 - Sequência de Aminoácido de CDR1 de Cadeia Leve de C1269
KSSQNLFYRNNQKNYLA

SEQ ID NO:20 - Sequência de Aminoácido de CDR2 de Cadeia Leve de C1269
YWTSTRES

SEQ ID NO:21 - Sequência de Aminoácido de CDR3 de Cadeia Leve de C1269
QQYYSYPPT

SEQ ID NO:22 - Sequência de Nucleotídeo de Cadeia Pesada de C1275
Atgtacttgggactgaactgtgtattcatagtttttctcttaaaagggtgtccagagtgaagtgaaccttgaggagt
ctggaggaggcttgggtgcaacctggaagatccatgaaactctcctgtgttgctctggattcactttcagtaacta
ctggatgacctgggtccgccagctctccagagaaggggcttgagtggttgctgaaattagattgaaatctaataat
tatgcaacacattatgctggagctctgtgaaagggaggttcaccatctcaagagatgattccaaaagtagtgcctacc
tgcaaatgaacaacttaagagctgaagacactgccatttattactgtaccagggggggggttacgacgttaggagc
ctggtttgtctactggggccaaggactctgtgactgtctctgca

SEQ ID NO:23 - Sequência de Aminoácido de Cadeia Pesada de C1275
MYLGLNCVFIVFLKGVQSEVNLEESGGGLVQPGSRMKLSVASGFTFSNYWMTWVRQSPEKGLEWVAEIRLKSNN
YATHYAESVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNRLRAEDTAIYYCTRGGGYDVGAWFAYWGQGLTVTVSA

SEQ ID NO:24 - Sequência de Aminoácido de CDR1 de Cadeia Pesada de C1275
GFTFSNYWMT

SEQ ID NO:25 - Sequência de Aminoácido de CDR2 de Cadeia Pesada de C1275
EIRLKSNNYATHYAESVKG

SEQ ID NO:26 - Sequência de Aminoácido de CDR3 de Cadeia Pesada de C1275
GGGYDVGAWFAY

SEQ ID NO:27 - Sequência de Nucleotídeo de Cadeia Leve de C1275
Atggagtcagacacactcctgctatgggtgctgctgctctgggttcagggtccactgggtgacattgtgctcacc
aatctccagcttcttgggtgtgtctctagggcagagagccaccatctcctgcagagccagtgaaaatgttgaata

ttatggcacaggtttaattcagtggtaccaacagaaaccaggacagccacccaaactcctcatctatgcttcatcc
aacgtagaatctggggtccctgccaggttttagtggcagtggtctgggacagacttcagcctctacatccatcctg
tggaggaggatgatattgcaatgtatttctgtcagcaagtaggaaggttccttcgacgttcggtggaggaccaa
gctggaaatcaaa

SEQ ID NO:28 - Sequência de Aminoácido de Cadeia Leve de C1275
MESDTLLLWVLLWVPGSTGDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASENVEYYGTGLIQWYQQKPGQPPLLIYASS
NVESGVPARFSGSGSGTDFTSLYIHPEEDDIAMFYCQQSRKVPSTFGGGTKLEIK

SEQ ID NO:29 - Sequência de Aminoácido de CDR1 de Cadeia Leve de C1275
RASENVEYYGTGLIQ

SEQ ID NO:30 - Sequência de Aminoácido de CDR2 de Cadeia Leve de C1275
ASSNVES

SEQ ID NO:31 - Sequência de Aminoácido de CDR3 de Cadeia Leve de C1275
QQSRKVPST

SEQ ID NO:32 - Sequência de Nucleotídeo de Cadeia Pesada de C1249
Atggtgttggggctgaagtgggttttcttctgtgttttttatcaaggtgtgcattgtgaggtgcaacttgttgagt
ctggtggaggattggtgcagcctaaggatcattgaaactctcatgtgccgcctctggtttcaacttcaataccta
tgccatgcactgggtctgccaggtccaggaaagggttgggaatggattggtcgcataagaagtaaaagtcataat
tatgcaacagactatgccgatccagtgaaagacagattcaccatctccagagatgattcacaaaggcttgctctatc
tgctaatgaacaacctgaaaactgaggacacagccatgtattactgtatgagggagggaatctatggttagtttgc
ttactggggccaaggactctggtcactgtctctgca

SEQ ID NO:33 - Sequência de Aminoácido de Cadeia Pesada de C1249
MVLGLKWVFFVVFYQGVHCEVQLVESGGGLVQPKGSLKLSAASGFNFNTYAMHWVCQAPGKLEWIGRIRSKSHN
YATDYADPVKDRFTISRDDSQGLLYLLMNNLKTEDTAMYYCMREGIYGSFAYWGQGLVTVSA

SEQ ID NO:34 - Sequência de Aminoácido de CDR1 de Cadeia Pesada de C1249
GFNFNTYAMH

SEQ ID NO:35 - Sequência de Aminoácido de CDR2 de Cadeia Pesada de C1249
IRSKSHNYATDYADPVKD

SEQ ID NO:36 - Sequência de Aminoácido de CDR3 de Cadeia Pesada de C1249
EGIYGSFAY

SEQ ID NO:37 - Sequência de Nucleotídeo de Cadeia Leve de C1249
Atggagacagacacactcctgttatgggtactgtgctctgggttccaggttccactggtgacattgtgctgacac
agtctcctgcttcccttagctgtatctctgtgggcagagggccaccatctcatgcagggccagcaaaaggtgcagttc
atctgcctatagtttttccactggtaccaacagaagccaggacagccacccaaactcctcatctatcttgcaccc
aacctacaatctggggtccctgccaggttcagtggtgagtggtctgggacagacttcacccccaacatccatcctg
tggaggcggaggatgctgcaacctattactgtcaacacagtggggagcttccattcacgttcgggtcggggacaaa
gttggaataaaa

SEQ ID NO:38 - Sequência de Aminoácido de Cadeia Leve de C1249
METDTLLLWVLLWVPGSTGDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCCRASKSVSSSAYSFFHWYQQKPGQPPLLIYLAS
NLQSGVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEAEDAATYVCQHSGELPFTFGSGTKLEIK

SEQ ID NO:39 - Sequência de Aminoácido de CDR1 de Cadeia Leve de C1249
CRASKSVSSSAYSFFH

SEQ ID NO:40 - Sequência de Aminoácido de Cadeia Leve de C1249
LASNLQS

SEQ ID NO:41 - Sequência de Aminoácido de Cadeia Leve de C1249
CQHSGELPFT

LISTAGEM DE SEQUÊNCIA

<110> Centocor, Inc.
 <120> Anticorpos de anti-IL-23, composições, métodos e usos.
 <130> CEN5103PCT
 <140> A ser designado
 <141> 2006-06-30
 <150> 60/695.831
 <151> 30-06-2006
 <160> 41
 <170> PatentIn version 3.3
 <210> 1
 <211> 189
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1

```

Met Leu Gly Ser Arg Ala Val Met Leu Leu Leu Leu Leu Pro Trp Thr
1      5      10      15
Ala Gln Gly Arg Ala Val Pro Gly Gly Ser Ser Pro Ala Trp Thr Gln
20      25      30
Cys Gln Gln Leu Ser Gln Lys Leu Cys Thr Leu Ala Trp Ser Ala His
35      40      45
Pro Leu Val Gly His Met Asp Leu Arg Glu Glu Gly Asp Glu Glu Thr
50      55      60
Thr Asn Asp Val Pro His Ile Gln Cys Gly Asp Gly Cys Asp Pro Gln
65      70      75      80
Gly Leu Arg Asp Asn Ser Gln Phe Cys Leu Gln Arg Ile His Gln Gly
85      90      95
Leu Ile Phe Tyr Glu Lys Leu Leu Gly Ser Asp Ile Phe Thr Gly Glu
100     105     110
Pro Ser Leu Leu Pro Asp Ser Pro Val Ala Gln Leu His Ala Ser Leu
115     120     125
Leu Gly Leu Ser Gln Leu Leu Gln Pro Glu Gly His His Trp 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> Homo sapiens
 <400> 2

```

atgagcagtg aacacagacc cctcaccatg aacttcgggc tcagattgat tttccttgct 60
cttactttaa aagggtgtcca gtgtgacgtg aacttggtgg agtctggggg aggcttagtg 120
aagcctggag ggtccctgaa actctcctgt gcagcctctg gattcacttt cagtagctat 180
accatgtctt gggttcgcca gactccggag aagaggctgg agtgggtcgc aaccattagt 240
agtgggtgga cttacaccta ctatccagac agtgtgaagg gccgattcac catctccaga 300
gacaatgcca agaacaccct gtacctgcaa atgagcagtc tgaagtctga ggacacagcc 360
atgttttact gtacaagaga taaccatgct tacgacaggg gccctttctt tgactactgg 420
ggccaaggcg ccactctcac agtctcctca

```

<210> 3
 <211> 150
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <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 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 Thr 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> Homo sapiens
 <400> 4

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

<210> 5
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <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> Homo sapiens
 <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> Homo sapiens
 <400> 7

atggattcac aggccaggt tcttttgta ctgctgctat gggtttctgg tacctgtggg 60
 gacattgtga tgtcacagtc cccatcctcc ctagttgtgt cagttggaga gaaggttact 120
 atgagctgca agtccagtc gaacctcttt tataggagta atcaaaagaa ccacttggcc 180
 tggtaccagc agaaaccagg gcagtctcct acactgctga ttactggac gtccactagg 240
 gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc 300
 atcagcctg tgaaggctga agacctggca gtttattact gtcagcaata ttatagctat 360
 cctccgacgt tcggtggagg caccaagctg gaaatcaaa 399

<210> 8
 <211> 133
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <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> Homo sapiens
 <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> Homo sapiens
 <400> 10

Trp Thr Ser Thr Arg Glu Ser
 1 5

<210> 11
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 11

Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Pro Pro Thr
 1 5

<210> 12
 <211> 450
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 12

atgagcagtg	aacacagacc	cctcaccatg	aacttcgggc	tcagattgat	tttccttgtc	60
ctgacttta	aaggtgtcca	gtgtgacgtg	aacttggtgg	agtctggggg	aggcttagtg	120
aagcctggag	ggtccttgaa	actctcctgt	gcagcctctg	gattcacttt	cagtagctat	180
accatgtctt	gggttcgcca	gactccggag	aagaggctgg	agtgggtcgc	aaccattagt	240
agtggtggtg	cttacaccta	ctatccagac	agtgtgaagg	gccgattcac	catttcgaga	300
gacaatgcc	agaatacatt	gtatctgcaa	atgagcagtc	tgaagtctga	ggacacagcc	360
atcttttatt	gtacaagaga	taaccatgct	tacgacaggg	gccctttctt	tgactcctgg	420
ggccaaggcg	ccactctcac	agtctectca				450

<210> 13
 <211> 150
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <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 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 Thr 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

145 150
 <210> 14
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 14

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

<210> 15
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 15

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

<210> 16
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <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> Homo sapiens
 <400> 17

atggattcac aggccaggt tcttatgtta ctgctgctat gggtttctgg tacctgtggg 60
 gacattgtga tgtcacagtc tccatcctcc ctagctgtgt cagttggaga gaaggttact 120
 atgagctgca agtccagtca gaacctcttt tataggaata atcaaaagaa ctacttgcc 180
 tggtagcagc agaaaccagg gcagtctcct acactgctga ttactggac gtccactagg 240
 gagtctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc 300
 atcagccgtg tgaaggctga agacctggca gtttattact gtcagcaata ttatagctat 360
 cctccgacgt tcggtggagg caccaagctg gaaatcaaa 399

<210> 18
 <211> 133
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 18

Met Asp Ser Gln Ala Gln Val Leu Met 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 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> Homo sapiens

<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> Homo sapiens

<400> 20

Tyr Trp Thr Ser Thr Arg Glu Ser
 1 5

<210> 21

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 21

Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Pro Pro Thr
 1 5

<210> 22

<211> 426

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 22

atgtacttgg gactgaactg tgtattcata gtttttctct taaaagggtg ccagagtga 60
 gtgaaccttg aggagtctgg aggaggcttg gtgcaacctg gaagatccat gaaactctcc 120
 tgtgttgccct ctggattcac tttcagtaac tactggatga cctgggtccg ccagtctcca 180
 gagaaggggc ttgagtgggt tgcgtgaaatt agattgaaat ctaataatta tgcaacacat 240
 tatgcgaggat ctgtgaaagg gaggttcacc atctcaagag atgattccaa aagtagtgtc 300
 tacctgcaaa tgaacaactt aagagctgaa gacactgcca tttattactg taccaggggg 360
 ggggggttacg acgtaggagc ctggtttgct tactggggcc aagggactct ggtcactgtc 420
 tctgca 426

<210> 23

<211> 142

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<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 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> Homo sapiens
 <400> 24

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

<210> 25
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <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> Homo sapiens
 <400> 26

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

<210> 27
 <211> 393
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 27

atggagtcag acacactcct gctatgggtg ctgctgctct gggttccagg ctccactggt 60
 gacattgtgc tcaccaatc tccagcttct ttggtgtgt ctctagggca gagagccacc 120
 atctcctgca gagccagtga aaatgttgaa tattatggca caggtttaat tcagtggtag 180
 caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg cttcatccaa cgtagaatct 240
 ggggtccctg ccaggttttag tggcagtggt tctgggacag acttcagcct ctacatccat 300
 cctgtggagg aggatgatat tgcaatgtat ttctgtcagc aaagtaggaa ggttccttcg 360
 acgttcgggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaa 393

<210> 28
 <211> 131
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <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 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> Homo sapiens
 <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> Homo sapiens
 <400> 30

Ala Ser Ser Asn Val Glu Ser
 1 5

<210> 31
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 31

Gln Gln Ser Arg Lys Val Pro Ser Thr
 1 5

<210> 32
 <211> 417
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 32

atggtgttgg ggctgaagtg ggttttcttt gttgtttttt atcaagggtg gcattgtgag 60
 gtgcaacttg ttgagtctgg tggaggattg gtgcagccta aaggatcatt gaaactctca 120
 tgtgccgcct ctggtttcaa cttcaatacc tatgccatgc actgggtctg ccaggctcca 180
 ggaaagggtt tggaaatgat tggtcgcata agaagtaaaa gtcataatta tgcaacagac 240
 tatgccgatc cagtgaaga cagattcacc atctccagag atgattcaca aggcttgctc 300
 tatctgctaa tgaacaacct gaaaactgag gacacagcca tgtattactg tatgaggag 360
 ggaatctatg gtagttttgc ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgca 417

<210> 33
 <211> 139
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <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> Homo sapiens
 <400> 34

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

<210> 35
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <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> Homo sapiens
 <400> 36

Glu Gly Ile Tyr Gly Ser Phe Ala Tyr
 1 5

<210> 37
 <211> 393
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 37

atggagacag acacactcct gttatgggta ctgctgctct gggttccagg ttccactggt 60
 gacattgtgc tgacacagtc tcctgcttcc ttagctgtat ctctggggca gagggccacc 120
 atctcatgca gggccagcaa aagtgtcagt tcattctgcct atagtttttt ccaactggtac 180
 caacagaagc caggacagcc acccaaactc ctcatctatc ttgcatccaa cctacaatct 240
 ggggtccctg ccagggttcag tggcagtggt tctggggacag acttcaccct caacatccat 300
 cctgtggagg cggaggatgc tgcaacctat tactgtcaac acagtgggga gcttccattc 360
 acgttcggct cggggacaaa gttggaaata aaa 393

<210> 38
 <211> 131
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <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

[illegible]

<210>	39
<211>	16
<212>	PRT
<213>	Homo sapiens
<400>	39

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

```
<210>      40
<211>       7
<212>      PRT
<213>      Homo sapiens
<400>      40
```

Leu Ala Ser Asn Leu Gln Ser
1 5

```
<210>      41
<211>      10
<212>      PRT
<213>      Homo sapiens
<400>      41
```

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

REIVINDICAÇÕES

1. Anticorpo de IL-23p19 isolado, em que o dito anticorpo liga a IL-23p19 humano ou um fragmento deste em uma ou mais de resíduos de aminoácido 93-102, 93-110, e/ou 127-137 da SEQ ID NO: 1.

5 2. Anticorpo isolado de acordo com a reivindicação 1, em que o dito anticorpo liga a IL-23p19 humano ou um fragmento deste no resíduo de aminoácido 94 da SEQ ID NO: 1.

 3. Anticorpo isolado de acordo com a reivindicação 1, em que o dito anticorpo é selecionado do grupo que consiste em quimérico, humani-
10 zado, modificado, e humano.

4. Anticorpo de IL-23p19 isolado, compreendendo pelo menos uma região variável de cadeia leve, a dita região variável de cadeia leve compreendendo pelo menos um membro do grupo que consiste em:

 uma sequência de aminoácido de cadeia leve da região de de-
15 terminação de complementaridade 1 (CDRL1) selecionada do grupo que consiste em SEQ ID NOS: 9, 19, 29, e 39;

 uma sequência de aminoácido da CDRL2 selecionada do grupo que consiste em SEQ ID NOS: 10, 20, 30, e 40; e

 uma sequência de aminoácido da CDRL3 selecionada do grupo
20 que consiste em SEQ ID NOS: 11, 21, 31, e 41.

5. Anticorpo de IL-23p19 isolado, compreendendo pelo menos uma região variável de cadeia pesada, a dita região variável de cadeia pesada compreendendo pelo menos um membro do grupo que consiste em:

 uma sequência de aminoácido de cadeia pesada da região de
25 determinação de complementaridade 1 (CDRH1) selecionada do grupo que consiste em SEQ ID NOS: 4, 14, 24, e 34;

 uma sequência de aminoácido da CDRH2 selecionada do grupo que consiste em SEQ ID NOS: 5, 15, 25, e 35; e

 uma sequência de aminoácido da CDRH3 selecionada do grupo
30 que consiste em SEQ ID NOS: 6, 16, 26, e 36.

6. Anticorpo de IL-23p19 isolado, compreendendo a região variável de cadeia leve de acordo com a reivindicação 4 e a região variável de

cadeia pesada de acordo com a reivindicação 5.

7. Anticorpo de IL-23p19 isolado de acordo com a reivindicação 6, adicionalmente compreendendo pelo menos uma região de estrutura humana adjacente à pelo menos uma região de determinação de complementaridade.

8. Anticorpo de IL-23p19 isolado, compreendendo pelo menos uma região variável de cadeia leve, a dita região variável de cadeia leve compreendendo:

uma sequência de aminoácido de cadeia leve da região de determinação de complementaridade 1 (CDRL1) selecionada do grupo que consiste em SEQ ID NOS: 9, 19, 29, e 39;

uma sequência de aminoácido da CDRL2 selecionada do grupo que consiste em SEQ ID NOS: 10, 20, 30, e 40; e

uma sequência de aminoácido da CDRL3 selecionada do grupo que consiste em SEQ ID NOS: 11, 21, 31, e 41.

9. Anticorpo de IL-23p19 isolado, compreendendo pelo menos uma região variável de cadeia pesada, a dita região variável de cadeia pesada compreendendo:

uma sequência de aminoácido de cadeia pesada da região de determinação de complementaridade 1 (CDRH1) selecionada do grupo que consiste em SEQ ID NOS: 4, 14, 24, e 34;

uma sequência de aminoácido de CDRH2 selecionada do grupo que consiste em SEQ ID NOS: 5, 15, 25, e 35; e

uma sequência de aminoácido de CDRH3 selecionada do grupo que consiste em SEQ ID NOS: 6, 16, 26, e 36.

10. Anticorpo de IL-23p19 isolado, compreendendo a região variável de cadeia leve de acordo com a reivindicação 8 e a região variável de cadeia pesada de acordo com a reivindicação 9.

11. Anticorpo de IL-23p19 isolado, compreendendo uma sequência de aminoácido variável de cadeia leve selecionada do grupo que consiste em SEQ ID NOS: 8, 18, 28, e 38.

12. Anticorpo de IL-23p19 isolado, compreendendo uma se-

qüência de aminoácido variável de cadeia pesada selecionada do grupo que consiste em SEQ ID NOS: 3, 13, 23, e 33.

13. Anticorpo de IL-23p19 isolado, compreendendo a região variável de cadeia leve de acordo com a reivindicação 11 e a região variável de cadeia pesada de acordo com a reivindicação 12.

14. Anticorpo isolado de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 13, em que o dito anticorpo é selecionado do grupo que consiste em quimérico, humanizado, enxertado em CDR, e modificado.

15. Anticorpo de IL-23p19 isolado, compreendendo uma sequência de aminoácido variável de cadeia leve tendo pelo menos 90 % de identidade a qualquer uma das seqüências de aminoácido selecionadas do grupo que consiste em SEQ ID NOS: 8, 18, 28, e 38.

16. Anticorpo de IL-23p19 isolado, compreendendo uma sequência de aminoácido variável de cadeia pesada tendo pelo menos 90 % de identidade a qualquer uma das seqüências de aminoácido selecionadas do grupo que consiste em SEQ ID NOS: 3, 13, 23, e 33.

17. Anticorpo de IL-23p19 isolado, compreendendo a região variável de cadeia leve de acordo com a reivindicação 15 e a região variável de cadeia pesada de acordo com a reivindicação 16.

18. Anticorpo para competitivamente ligar a IL-23p19 com o anticorpo de IL-23p19 isolado de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17.

19. Anticorpo de IL-23p19 de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, em que o dito anticorpo liga IL-23p19 com pelo menos uma afinidade selecionada de pelo menos 10^{-9} M, pelo menos 10^{-10} M, pelo menos 10^{-11} M, e pelo menos 10^{-12} M, pelo menos 10^{-13} M, pelo menos 10^{-14} M, e pelo menos 10^{-15} M, como determinado por ressonância de plasmon de superfície ou o método de Kinexa.

20. Anticorpo de acordo com a reivindicação 19, em que o dito anticorpo liga IL-23p19 com uma afinidade entre cerca de $3,38 \times 10^{-10}$ M e cerca de $4,3 \times 10^{-11}$ M, como determinado por ressonância de plasmon de superfície.

21. Anticorpo de IL-23p19 de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, em que o dito anticorpo modula substancialmente pelo menos uma atividade de pelo menos um polipeptídeo de IL-23.

22. Molécula de ácido nucléico isolado que codifica um anticorpo de IL-23p19 isolado como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17.

23. Molécula de ácido nucléico isolado compreendendo pelo menos um de:

uma seqüência de nucleotídeo de cadeia leve selecionada do grupo que consiste em SEQ ID NOS: 7, 17, 27, e 37; e

uma seqüência de nucleotídeo de cadeia pesada selecionada do grupo que consiste em SEQ ID NOS: 2, 12, 22, e 32.

24. Vetor de ácido nucléico isolado compreendendo a molécula de ácido nucléico isolado como definida na reivindicação 22 ou 23.

25. Célula hospedeira procariótica ou eucariótica compreendendo a molécula de ácido nucléico isolado como definida na reivindicação 22 ou 23.

26. Célula hospedeira de acordo com a reivindicação 25, em que a dita célula hospedeira é pelo menos uma selecionada de células de COS-1, COS-7, HEK293, BHK21, CHO, BSC-1, Hep G2, 653, SP2/0, 293, HeLa, mieloma ou de linfoma, ou qualquer célula derivada, imortalizada ou transformada destas.

27. Método para produzir pelo menos um anticorpo de IL-23p19, compreendendo transladar a molécula de ácido nucléico como definida na reivindicação 22 ou 23, sob condições *in vitro*, *in vivo* ou *in situ*, de modo que o anticorpo de IL-23p19 seja expresso em quantidades detectáveis ou recuperáveis.

28. Composição compreendendo pelo menos um anticorpo isolado de IL-23p19 como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, e pelo menos um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável.

29. Composição de acordo com a reivindicação 28, adicionalmente compreendendo pelo menos um composto ou polipeptídeo selecio-

nado de uma marcação detectável ou repórter, um antagonista de TNF, um fármaco anti-infeccioso, um fármaco do sistema cardiovascular (CV), um fármaco do sistema nervoso central (CNS), um fármaco do sistema nervoso autônomo (ANS), um fármaco do trato respiratório, um fármaco do trato gastrointestinal (GI), um fármaco hormonal, um fármaco para equilíbrio de fluido ou de eletrólito, um fármaco hematológico, um antineoplástico, um fármaco de imunomodulação, um oftálmico, fármacoótico ou nasal, um fármaco tópico, um fármaco nutricional, uma citocina, e um antagonista de citocina.

10 30. Anticorpo anti-idiotipo ou fragmento que especificamente liga pelo menos um anticorpo de IL-23p19 de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17.

 31. Método para diagnosticar ou tratar uma condição relacionada a IL-23 em uma célula, tecido, órgão ou animal, compreendendo
15 contatar ou administrar uma composição compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um anticorpo como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, com, ou à dita célula, tecido, órgão ou animal.

 32. Método de acordo com a reivindicação 31, em que a condição relacionada a IL-23 é selecionada do grupo que consiste em psoríase, artrite psoriática, doença de Crohn, esclerose múltipla, neurite ótica, e síndrome clinicamente isolada.

 33. Método de acordo com a reivindicação 32, em que a dita quantidade eficaz é cerca de 0,001-50 mg/quilograma das ditas células, tecido, órgão ou animal.

 34. Método de acordo com a reivindicação 32, em que o dito contato ou a dita administração é por pelo menos um modo selecionado de parenteral, subcutânea, intramuscular, intravenosa, intra-articular, intrabronquial, intra-abdominal, intracapsular, intracartilaginosa, intracavitária, intracelular, intracerebelar, intracerebroventricular, intracólica, intracervical, intragástrica, intra-hepática, intramiocárdica, intra-osteal, intrapélvica, intrapericárdica, intraperitoneal, intrapleural, intraprostática, intrapulmonar, intra-

retal, intra-renal, intra-retinal, intra-espinhal, intra-sinovial, intratorácica, intra-uterina, intravesical, intralesional, bolus, vaginal, retal, bucal, sublingual, intranasal, e transdérmica.

35. Método de acordo com a reivindicação 32, adicionalmente
 5 compreendendo administrar, antes, simultaneamente ou após o dito contato ou administração de pelo menos uma composição compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um composto ou polipeptídeo selecionado de uma marcação detectável ou repórter, um fármaco anti-infeccioso, um fármaco do sistema cardiovascular (CV), um fármaco do sistema nervoso
 10 central (CNS), um fármaco do sistema nervoso autônomo (ANS), um fármaco do trato respiratório, um fármaco do trato gastrointestinal (GI), um fármaco hormonal, um fármaco para equilíbrio de fluido ou de eletrólito, um fármaco hematológico, um antineoplástico, um fármaco de imunomodulação, um fármaco oftálmico,ótico ou nasal, um fármaco tópico, um fármaco
 15 nutricional, uma citocina, e um antagonista de citocina.

36. Dispositivo médico, compreendendo um anticorpo de IL-23p19 como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, em que o dito dispositivo é adequado para contatar ou administrar o dito anticorpo de IL-23p19 por pelo menos um modo selecionado de parenteral, subcutânea,
 20 intramuscular, intravenosa, intra-articular, intrabronquial, intra-abdominal, intracapsular, intracartilaginosa, intracavitária, intracelular, intracerebelar, intracerebroventricular, intracólica, intracervical, intragástrica, intra-hepática, intramiocárdica, intra-osteal, intrapélvica, intrapericardíaca, intraperitoneal, intrapleural, intraprostática, intrapulmonar, intra-retal, intra-renal, intra-retinal,
 25 intra-espinhal, intra-sinovial, intratorácica, intra-uterina, intravesical, intralesional, bolus, vaginal, retal, bucal, sublingual, intranasal, e transdérmica.

37. Artigo de fabricação para uso farmacêutico ou diagnóstico humano, compreendendo material de empacotamento e um recipiente compreendendo uma solução ou uma forma liofilizada de um anticorpo de IL-23p19 como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17.
 30

38. Artigo de fabricação de acordo com a reivindicação 37, em que o dito recipiente é um componente de um dispositivo ou sistema de lib-

eração parenteral, subcutânea, intramuscular, intravenosa, intra-articular, intrabronquial, intra-abdominal, intracapsular, intracartilaginosa, intracavitária, intracelular, intracerebelar, intracerebroventricular, intracólica, intracervical, intragástrica, intra-hepática, intramiocárdica, intra-osteal, intrapélvica, intrapericárdica, intraperitoneal, intrapleural, intraprostática, intrapulmonar, intra-retal, intra-renal, intra-retinal, intra-espinhal, intra-sinovial, intra-torácica, intra-uterina, intravesical, intralesional, bolus, vaginal, retal, bucal, sublingual, intranasal, ou transdérmica.

39. Método para produzir um anticorpo de IL-23p19 isolado como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, compreendendo fornecer uma célula hospedeira ou animal transgênico ou planta transgênica ou célula de planta capaz de expressar em quantidades recuperáveis o dito anticorpo.

40. Anticorpo de IL-23p19 produzido pelo método como definido na reivindicação 39.

41. Anticorpo de IL-23p19 isolado, compreendendo uma sequência de aminoácido variável de cadeia leve codificada pela sequência de nucleotídeo selecionada do grupo que consiste em SEQ ID NOS: 7, 17, 27, e 37.

42. Anticorpo de IL-23p19 isolado, compreendendo uma sequência de aminoácido variável de cadeia pesada codificada pela sequência de nucleotídeo selecionada do grupo que consiste em SEQ ID NOS: 2, 12, 22, e 32.

43. Anticorpo de IL-23p19 isolado, compreendendo uma região variável de cadeia leve codificada pelo polinucleotídeo de acordo com a reivindicação 41 e uma região variável de cadeia pesada codificada pela sequência de nucleotídeo de acordo com a reivindicação 42.

44. Anticorpo isolado de acordo com qualquer uma das reivindicações 41 a 43, em que o dito anticorpo é selecionado do grupo que consiste em quimérico, humanizado, enxertado em CDR, e modificado.

45. Anticorpo de IL-23p19 isolado, compreendendo uma sequência de codificação de região variável de cadeia leve tendo pelo menos

90% de identidade a qualquer uma das seqüências de nucleotídeo selecionadas do grupo que consiste em SEQ ID NOS: 7, 17, 27, e 37.

46. Anticorpo de IL-23p19 isolado, compreendendo uma seqüência de codificação de região variável de cadeia pesada tendo pelo menos 90% de identidade a qualquer uma das seqüências de nucleotídeo selecionadas do grupo que consiste em SEQ ID NOS: 2, 12, 22, e 32.

47. Anticorpo de IL-23p19 isolado, compreendendo a seqüência de codificação de região variável de cadeia leve de acordo com a reivindicação 45 e a seqüência de codificação de região variável de cadeia pesada de acordo com a reivindicação 46.

48. Anticorpo que competitivamente liga a IL-23p19 com o anticorpo de IL-23p19 isolado de acordo com qualquer uma das reivindicações 41 a 47.

49. Anticorpo de IL-23p19 de acordo com qualquer uma das reivindicações 41 a 48, em que o dito anticorpo liga IL-23p19 com pelo menos uma afinidade selecionada de pelo menos 10^{-9} M, pelo menos 10^{-10} M, pelo menos 10^{-11} M, e pelo menos 10^{-12} M, pelo menos 10^{-13} M, pelo menos 10^{-14} M, e pelo menos 10^{-15} M, como determinado por ressonância de plasmon de superfície ou o método de Kinexa.

50. Anticorpo de acordo com a reivindicação 49, em que o dito anticorpo liga IL-23p19 com uma afinidade entre cerca de $3,38 \times 10^{-10}$ M e cerca de $4,3 \times 10^{-11}$ M, como determinado por ressonância de plasmon de superfície.

51. Anticorpo de IL-23p19 de acordo com qualquer uma das reivindicações 41 a 47, em que o dito anticorpo modula substancialmente pelo menos uma atividade de pelo menos um polipeptídeo de IL-23.

52. Molécula de ácido nucléico isolado que codifica pelo menos um anticorpo isolado de IL-23p19 como definido em qualquer uma das reivindicações 41 a 47.

53. Vetor de ácido nucléico isolado compreendendo a molécula de ácido nucléico isolado como definida na reivindicação 52.

54. Célula hospedeira procariótica ou eucariótica compre-

endendo a molécula de ácido nucléico isolado como definida na reivindicação 52.

55. Célula hospedeira de acordo com a reivindicação 54, em que a dita célula hospedeira é pelo menos uma selecionada de células de
5 COS-1, COS-7, HEK293, BHK21, CHO, BSC-1, Hep G2, 653, SP2/0, 293, HeLa, mieloma ou de linfoma, ou qualquer célula derivada, imortalizada ou transformada destas.

56. Método para produzir pelo menos um anticorpo de IL-23p19, compreendendo transladar a molécula de ácido nucléico como definida na
10 reivindicação 52, sob condições *in vitro*, *in vivo* ou *in situ*, de modo que o anticorpo de IL-23p19 é expresso em quantidades detectáveis ou recuperáveis.

57. Composição compreendendo pelo menos um anticorpo isolado de IL-23p19 como definido em qualquer uma das reivindicações 41 a
15 47 e pelo menos um veículo ou diluente farmacologicamente aceitável.

58. Composição de acordo com a reivindicação 57, adicionalmente compreendendo pelo menos um composto ou polipeptídeo selecionado de uma marcação detectável ou repórter, um antagonista de TNF, um fármaco anti-infeccioso, um fármaco do sistema cardiovascular (CV), um fármaco do sistema nervoso central (CNS), um fármaco do sistema nervoso autônomo (ANS), um fármaco do trato respiratório, um fármaco do trato gastrointestinal (GI), um fármaco hormonal, um fármaco para equilíbrio de fluido ou de eletrólito, um fármaco hematológico, um antineoplástico, um fármaco de imunomodulação, um oftálmico, fármaco ótico ou nasal, um fármaco tópico,
20 um fármaco nutricional, uma citocina, e um antagonista de citocina.
25

59. Anticorpo anti-idiotipo ou fragmento que especificamente liga pelo menos um anticorpo de IL-23p19 de acordo com qualquer uma das reivindicações 41 a 47.

60. Método para diagnosticar ou tratar uma condição relacionada a IL-23 em uma célula, tecido, órgão ou animal, compreendendo
30 contatar ou administrar uma composição compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um anticorpo como definido em qualquer

uma das reivindicações 41 a 47, com, ou à dita célula, tecido, órgão ou animal.

61. Método de acordo com a reivindicação 60, em que a condição relacionada a IL-23 é selecionada do grupo que consiste em psoríase, artrite psoriática, doença de Crohn, esclerose múltipla, neurite ótica, e síndrome clinicamente isolada.

62. Método de acordo com a reivindicação 61, em que a dita quantidade eficaz é cerca de 0,001-50 mg/quilograma das ditas células, tecido, órgão ou animal.

63. Método de acordo com a reivindicação 61, em que o dito contato ou a dita administração é por pelo menos um modo selecionado de parenteral, subcutânea, intramuscular, intravenosa, , intrabronquial, intra-abdominal, intracapsular, intracartilaginosa, intracavitária, intracelular, intracerebelar, intracerebroventricular, intracólica, intracervical, intragástrica, intra-hepática, intramiocárdica, intra-osteal, intrapélvica, intrapericardíaca, intraperitoneal, intrapleural, intraprostática, intrapulmonar, intra-retal, intra-renal, intra-retinal, intra-espinhal, intra-sinovial, intratorácica, intra-uterina, intravesical, intralesional, bolus, vaginal, retal, bucal, sublingual, intranasal, e transdérmica.

64. Método de acordo com a reivindicação 61, adicionalmente compreendendo administrar, antes, simultaneamente ou após o dito contato ou administração, pelo menos uma composição compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um composto ou polipeptídeo selecionado de uma marcação detectável ou repórter, um fármaco anti-infeccioso, um fármaco do sistema cardiovascular (CV), um fármaco do sistema nervoso central (CNS), um fármaco do sistema nervoso autônomo (ANS), um fármaco do trato respiratório, um fármaco do trato gastrointestinal (GI), um fármaco hormonal, um fármaco para equilíbrio de fluido ou de eletrólito, um fármaco hematológico, um antineoplástico, um fármaco de imunomodulação, um fármaco oftálmico,ótico ou nasal, um fármaco tópico, um fármaco nutricional, uma citocina, e um antagonista de citocina.

65. Dispositivo médico, compreendendo um anticorpo de IL-23p19 como definido em qualquer uma das reivindicações 41 a 47, em que

o dito dispositivo é adequado para contatar ou administrar o dito anticorpo de IL-23p19 por pelo menos um modo selecionado de parenteral, subcutâneo, intramuscular, intravenoso, intra-articular, intrabronquial, intra-abdominal, intracapsular, intracartilaginoso, intracavitário, intracelial, intracerebelar, intracerebroventricular, intracólico, intracervical, intragástrico, intra-hepático, intramiocárdico, intra-osteal, intrapélvico, intrapericardíaco, intraperitoneal, intrapleural, intraprostático, intrapulmonar, intra-retal, intra-renal, intra-retinal, intra-espinhal, intra-sinovial, intratorácico, intra-uterino, intravesical, intralesional, bolus, vaginal, retal, bucal, sublingual, intranasal, e transdérmico.

66. Artigo de fabricação para uso farmacêutico ou diagnóstico humano, compreendendo material de empacotamento e um recipiente compreendendo uma solução ou uma forma liofilizada de um anticorpo de IL-23p19 como definido em qualquer uma das reivindicações 41 a 47.

67. Artigo de fabricação de acordo com a reivindicação 66, em que o dito recipiente é um componente de um dispositivo ou sistema de liberação parenteral, subcutânea, intramuscular, intravenosa, intra-articular, intrabronquial, intra-abdominal, intracapsular, intracartilaginosa, intracavitária, intracelial, intracerebelar, intracerebroventricular, intracólica, intracervical, intragástrica, intra-hepática, intramiocárdica, intra-osteal, intrapélvica, intrapericardíaca, intraperitoneal, intrapleural, intraprostática, intrapulmonar, intra-retal, intra-renal, intra-retinal, intra-espinhal, intra-sinovial, intratorácica, intra-uterina, intravesical, intralesional, bolus, vaginal, retal, bucal, sublingual, intranasal, ou transdérmica.

68. Método para produzir um anticorpo de IL-23p19 isolado como definido em qualquer uma das reivindicações 41 a 47, compreendendo fornecer uma célula hospedeira ou animal transgênico ou planta transgênica ou célula de planta capaz de expressar em quantidades recuperáveis o dito anticorpo.

69. Anticorpo de IL-23p19 produzido pelo método como definida na reivindicação 68.

70. Qualquer invenção aqui descrita.

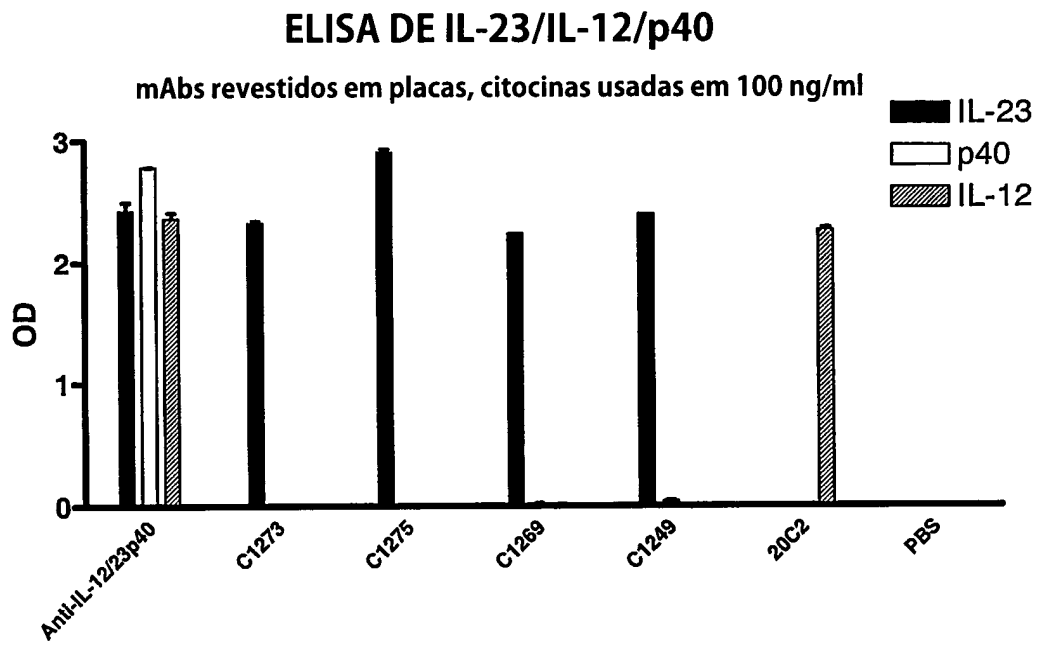


FIG.1

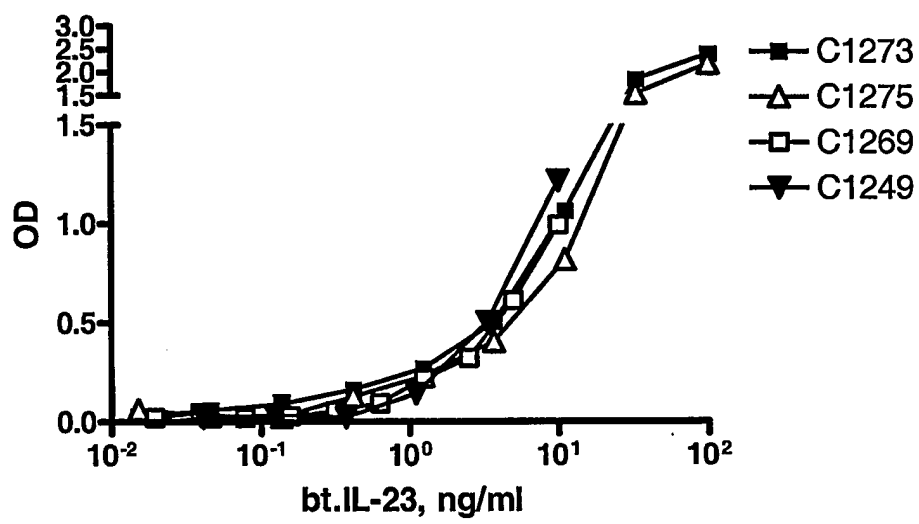


FIG.2

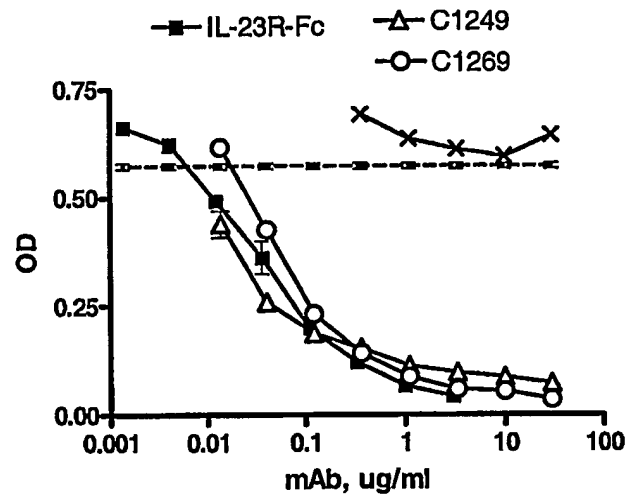


FIG.3a

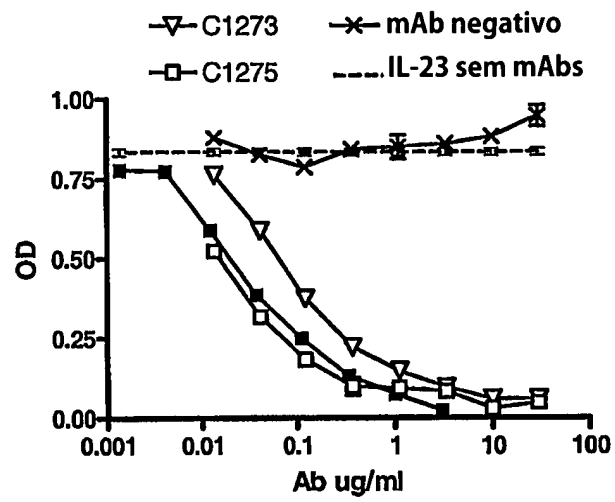


FIG.3b

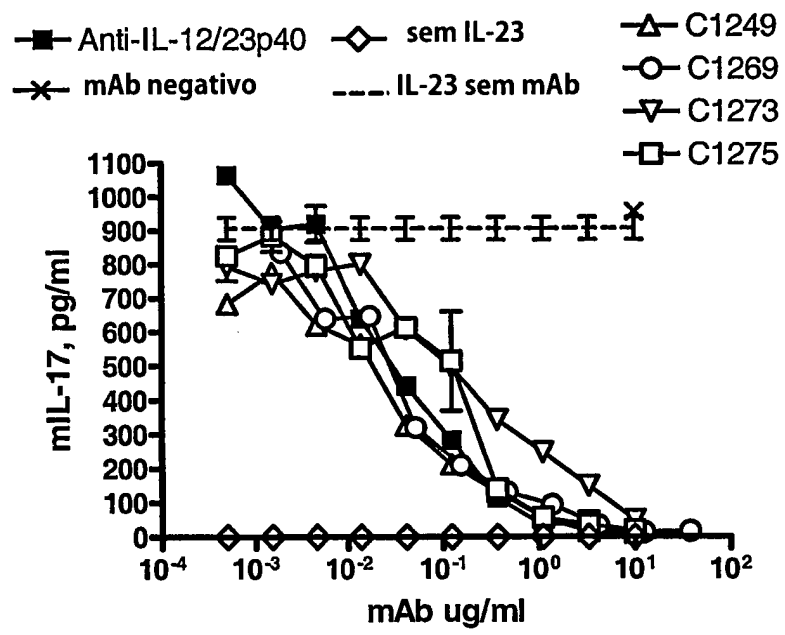
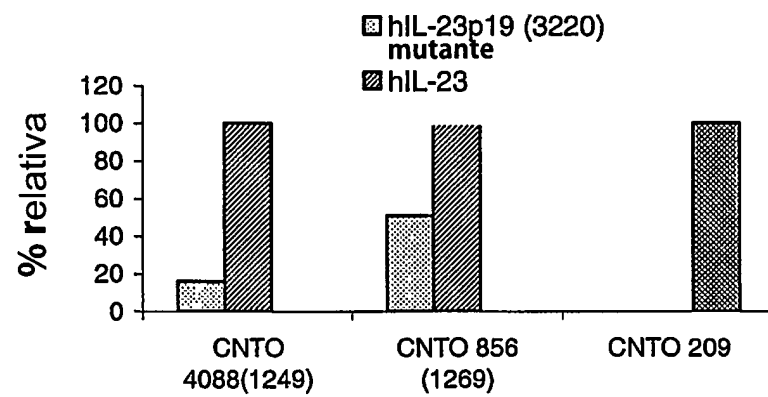


FIG.4



mAb de IL-23p19 anti-humano e IL-23p19 de anti-camundongo

FIG.5

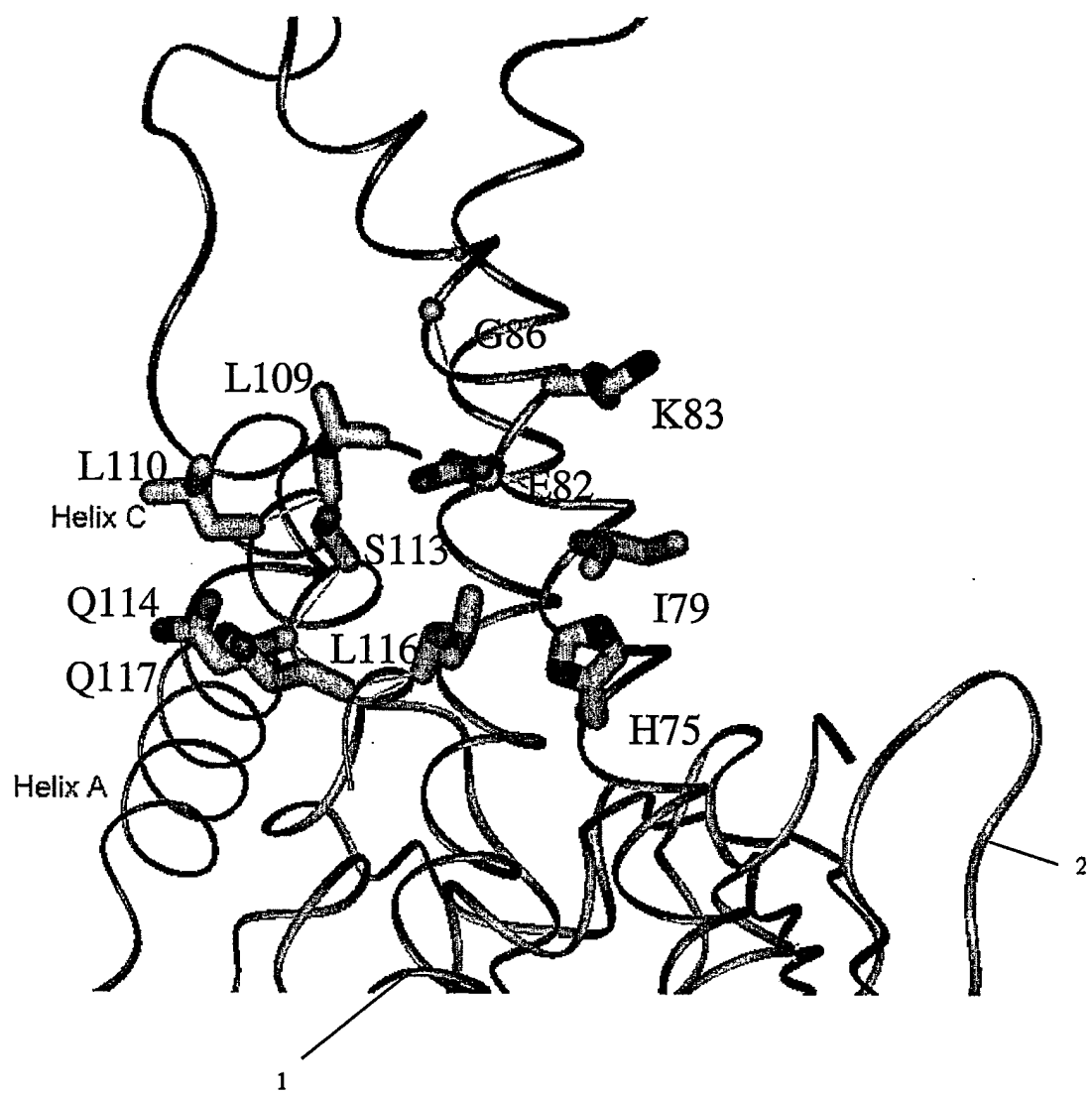


FIG.6

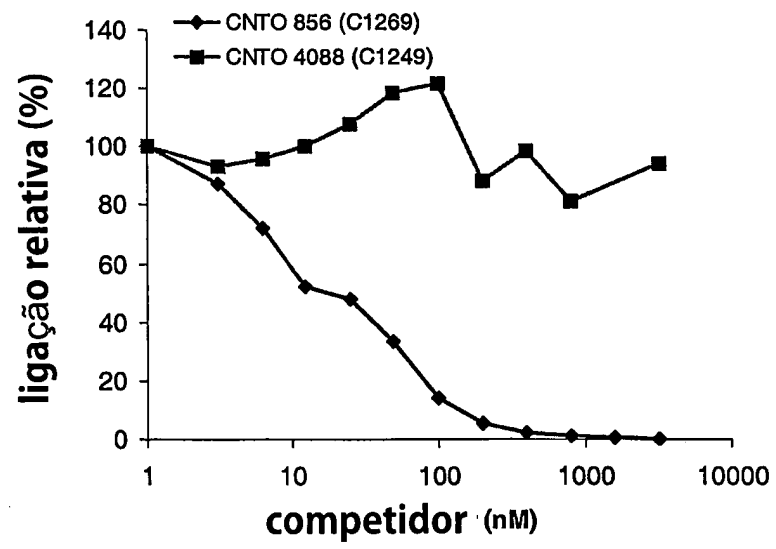


FIG.7

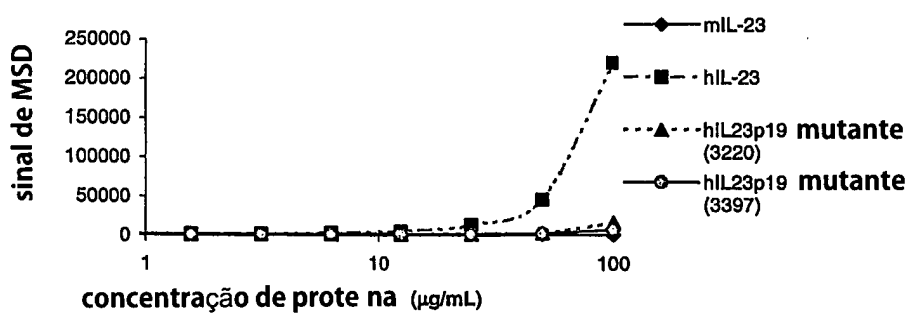
impacto de mutações de IL-23 na ligação de CNTO 4088 (C1249)

FIG.8a

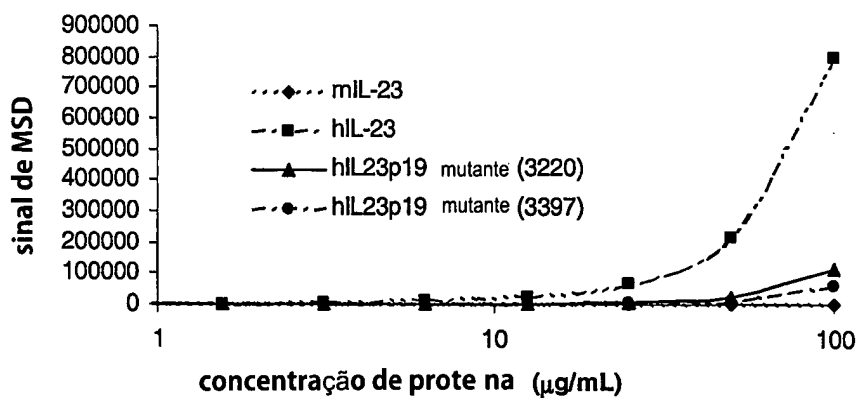


FIG.8b

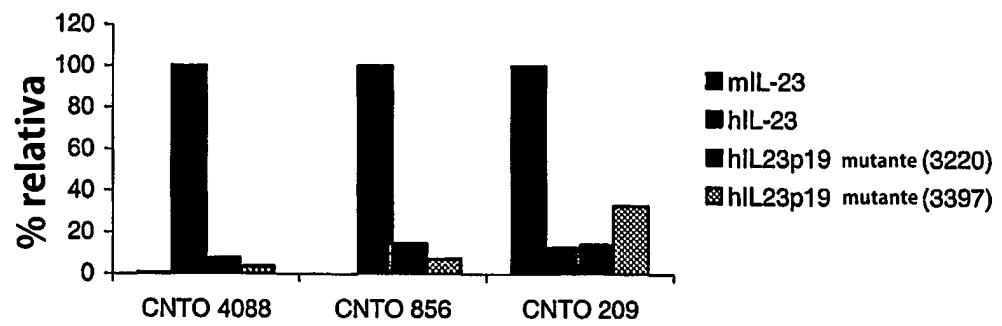


FIG.9

RESUMO

Patente de Invenção: **"ANTICORPOS DE ANTI-IL-23P19, COMPOSIÇÕES, MÉTODOS E USOS"**.

- 5 A presente invenção refere-se a um anticorpo de anti-IL-23p19, incluindo ácidos nucleicos isolados que codificam pelo menos um anticorpo de anti-IL-23p19, vetores, células hospedeiras, animais ou plantas transgênicos, e métodos de fazer e usar o mesmo que tem aplicações em composições, métodos e dispositivos diagnósticos e/ou terapêuticos.