

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390994** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.07.20

(51) Int. Cl. *A61P 29/00* (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.09.27

(54) **АНТИТЕЛА ПРОТИВ IL-36R ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ БОЛИ**

(31) 20199185.8; 21163078.5

(32) 2020.09.30; 2021.03.17

(33) EP

(86) PCT/US2021/052149

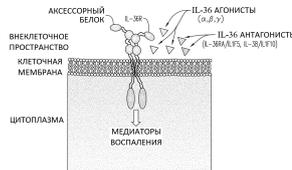
(87) WO 2022/072267 2022.04.07

(71) Заявитель:
**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)**

(72) Изобретатель:
**Глёде Тристан, Тома Кристиан, Эссер
Дирк (DE)**

(74) Представитель:
**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) Настоящее изобретение обеспечивает способ лечения или уменьшения хронической воспалительной боли у субъекта путем введения субъекту дозы антитела против IL-36R.



202390994

A1

A1

202390994

АНТИТЕЛА ПРОТИВ IL-36R ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ БОЛИ

5

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[0001] Настоящая заявка содержит Перечень последовательностей, который был представлен в формате ASCII через EFS-Web и настоящим полностью включен посредством ссылки. Упомянутая копия ASCII, созданная 24 сентября 2021 г., называется 09-0707-WO-1-2021-09-27-SL.txt и имеет размер 147456 байт.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ДАННОГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Настоящее изобретение относится к способу лечения субъекта, страдающего от хронической воспалительной боли, путем введения субъекту такой дозы антитела против рецептора интерлейкина-36 (анти-IL-36R), при этом лечение приводит к уменьшению или устранению боли у субъекта. Более конкретно, настоящее изобретение относится к лечению пациента, страдающего от хронической воспалительной боли, путем введения пациенту дозы спесолимаба, эффективной для уменьшения хронической воспалительной боли.

20

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Антитела против рецептора IL-36 (IL-36R), включая спесолимаб (VI655130), уменьшают или блокируют передачу сигналов, опосредованную лигандом IL-36, и применимы для лечения заболеваний или состояний, связанных с такой передачей сигналов.

25

[0004] Интерлейкин 36 (IL-36) представляет собой группу цитокинов семейства IL-1 с провоспалительным действием. Существует четыре члена семейства IL-36: IL-36 α (IL-1F6), IL-36 β (IL-1F8), IL-36 γ (IL-1F9) и IL-36Ra (IL-1F5), все из которых связываются с IL-36R (ранее обозначаемым как IL-1Rgp2), образуя гетеродимер с IL-1RAcP. Лиганды IL-36R вовлечены в ряд аутоиммунных и воспалительных заболеваний и состояний, таких как воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), болезнь Крона (БК), язвенный колит (ЯК), атопический дерматит (АтД), ладонно-подошвенный пустулез (PPP), генерализованный пустулезный псориаз (GPP) и нейтрофильный дерматоз.

30

[0005] Появляющиеся данные указывают на то, что нейровоспаление позвоночника способствует поддержанию хронической воспалительной боли. IL-36 γ и IL-36R, но не IL-36 α и IL-36 β , постоянно активировались в спинном мозге мышей при интраплантарных инъекциях полного адьюванта Фрейнда (CFA).

5 Интратекальное введение как антагониста IL-36R (IL-36Ra), так и кИРНК IL-36 γ значительно ослабляло хроническую воспалительную боль, вызванную CFA. Эти данные показали, что нейрональное/астроцитарное взаимодействие в спинном мозге, посредством которого продуцируемый нейронами IL-36 γ активирует астроциты через IL-36R-опосредованный путь JNK, имеет решающее значение
10 для поддержания хронической воспалительной боли (Li Q. и соавт., *Glia* 67:3, 438-451, 2019).

[0006] Хроническая воспалительная боль является распространенным симптомом различных аутоиммунных и воспалительных заболеваний и патологических состояний и включает ноцицептивную боль (связанную с
15 повреждением тканей организма, вызванным воспалительным заболеванием или состоянием), невропатическую боль (связанную с аномалиями в нервах, спинном мозге или головном мозге в результате воспалительного заболевания или состояния) и психогенную боль (полностью или большей частью связанную с психологическими последствиями воспалительного заболевания или состояния).
20 Ноцицептивная боль включает соматическую боль, возникающую в костях, суставах, мышцах, коже или соединительной ткани, и висцеральную боль, возникающую во внутренних органах, таких как желудочно-кишечный тракт и поджелудочная железа.

[0007] Легкую хроническую воспалительную боль обычно лечат
25 нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), такими как ацетаминофен, ибупрофен, аспирин, кеторолак, этодолак и т.п. Лечение умеренной и тяжелой хронической воспалительной боли часто включает комбинации опиатов и НПВП, таких как аспирин и оксикодон (Перкодан), ацетаминофен и гидрокодон (Викодин и Лортаб). Однако длительное лечение
30 хронической воспалительной боли с помощью НПВП или опиатов не является оптимальным из-за общих побочных эффектов, которые включают сонливость, желудочно-кишечные проблемы, переносимость и лекарственную зависимость.

[0008] Постоянная боль от умеренной до сильной изнурительна для пациентов с аутоиммунными и воспалительными заболеваниями и состояниями

и часто недолечивается из-за побочных эффектов, связанных с длительным применением НПВП и опиатов. Поскольку современные методы лечения неудовлетворительны, важно разработать дополнительные методы лечения хронической воспалительной боли, которые будут более эффективными и лишены нежелательных побочных эффектов и рисков, связанных с современными подходами к лечению.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0009] Данное изобретение основано, по крайней мере частично, на неожиданном наблюдении, что у пациентов с РРР, получавших лечение антителом IL-36R, а именно спесолимабом, наблюдалось быстрое уменьшение боли, даже если визуальные симптомы, связанные с РРР, у этих пациентов еще присутствовали. Это указывает на то, что антитело IL-36R, особенно спесолимаб, обладает обезболивающими свойствами против хронической воспалительной боли.

[00010] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения субъекта, страдающего от хронической воспалительной боли, указанный способ включает введение субъекту дозы спесолимаба, при этом лечение приводит к уменьшению или устранению хронической воспалительной боли у субъекта.

[00011] В варианте воплощения, относящемся к вышеупомянутому аспекту, хроническую воспалительную боль измеряют с помощью шкалы оценки боли или оценки качества жизни, отражающей боль или ее воздействие. В родственном варианте воплощения хроническую воспалительную боль измеряют с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) от 0 до 100, отражающей субъективное ощущение боли субъектом, или с помощью числовой оценочной шкалы (ЧОШ) от 0 до 10, отражающей субъективную интенсивность или тяжесть боли у субъекта.

[00012] В варианте воплощения, относящемся к вышеуказанному аспекту, или любом из вышеуказанных вариантов воплощения, хроническую воспалительную боль измеряют один раз каждые несколько недель (например, на 1, 4, 8, 12, 16 неделе), еженедельно или ежедневно. В родственном варианте воплощения хроническую воспалительную боль выбирают из группы, состоящей из ноцицептивной боли, невропатической боли и психогенной боли.

[00013] В варианте воплощения, относящемся к вышеуказанному аспекту, или любом из вышеуказанных вариантов воплощения, хроническая воспалительная боль связана с аутоиммунным и воспалительным заболеванием или состоянием. В родственном варианте воплощения аутоиммунное и
5 воспалительное состояние включает рассеянный склероз, астму, сахарный диабет 1 типа, ревматоидный артрит, склеродермию, болезнь Крона, псориаз вульгарный (обычно называемый псориазом), пустулезный псориаз, генерализованный пустулезный псориаз (GPP), ладонно-подошвенный пустулез (PPP), воспалительное заболевание кишечника, псориазический артрит,
10 рассеянный склероз, ревматоидный артрит, системную красную волчанку (СКВ), язвенный колит, анкилозирующий спондилит, нейтрофильные дерматозы, гнойный гидраденит (HS), синдром Незерттона (НС), аллергическое воспаление кожи, легких и желудочно-кишечного тракта, атопический дерматит (также известный как атопическая экзема), астму (аллергическую и неаллергическую),
15 эпителиально-опосредованное воспаление, фиброз (например, идиопатический легочный фиброз, склеродермию, фиброз почек и рубцевание), аллергический ринит, пищевую аллергию (например, аллергию на арахис, яйца, молочные продукты, моллюски, лесные орехи и т. д.), сезонную аллергию или другие виды аллергии. В родственном варианте воплощения хроническая воспалительная
20 боль связана с PPP. В родственном варианте воплощения хроническая воспалительная боль связана с GPP.

[00014] В варианте воплощения, относящемся к вышеуказанному аспекту, или любом из вышеуказанных вариантов воплощения, хроническую воспалительную боль выбирают из группы, состоящей из боли в руке, боли в
25 ступне, мышечной боли, мышечной болезненности, острой боли, боли в суставах, боли в шее, боли в спине, боли в бедре, боли из-за пустулезных поражений, боли из-за кожных щелей или трещин, боли из-за шелушения, боли из-за эритемы, жгучей боли, болезненности, боли с покалыванием, дискомфорта, связанного с болью, боли в теле, головной боли и боли, связанной со стоянием,
30 ходьбой, бегом или подъемом или спуском по лестнице.

[00015] В другом варианте воплощения, относящемся к вышеуказанному аспекту или любому из вышеуказанных вариантов воплощения, дозу спесолимаба выбирают из группы, состоящей из 150 мг, 300 мг, 450 мг, 600 мг, 750 мг, 900 мг, 1050 мг, 1200 мг. В родственном варианте воплощения дозу

спесолимаба вводят внутривенно или подкожно. В другом родственном варианте воплощения дозу спесолимаба вводят qw (один раз в неделю), q2w (один раз в 2 недели), q4w (один раз в 4 недели), q6w (один раз в 6 недель), q8w (один раз в 8 недель) или q12w (один раз в 12 недель), или их комбинацию.

5 **[00016]** В варианте воплощения, относящемся к вышеуказанному аспекту, или любом из вышеуказанных вариантов воплощения, уменьшение хронической воспалительной боли, измеряемой по шкале ВАШ или ЧОШ, составляет от 5% до 60% или не менее 10%, 20%, 30%, 40%, 50% или 60% через одну, две, три, четыре, восемь или через двенадцать недель после начала
10 лечения спесолимабом. В родственном варианте воплощения уменьшение хронической воспалительной боли, измеряемой с помощью шкалы ВАШ или ЧОШ, происходит по меньшей мере на 1, или по меньшей мере на 2, или по меньшей мере на 3 балла и приводит к оценке боли (по шкале от 0 до 10) не более 5, или не более 4, или не более 3, или не более 2 после одной, двух, трех,
15 четырёх, восьми или двенадцати недель лечения антителом против IL-36R (например, спесолимабом).

[00017] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения хронической воспалительной боли у субъекта, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела против IL-36R или
20 его антигенсвязывающего фрагмента (как раскрыто в настоящем документе), при этом лечение приводит к уменьшению или устранению хронической воспалительной боли у субъекта.

[00018] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения боли, связанной с аутоиммунным и воспалительным заболеванием или
25 состоянием, у субъекта, причем указанный способ включает применение или введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела против IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента (как раскрыто в настоящем документе), где лечение приводит к уменьшению или устранению хронической воспалительной боли у субъекта.

30 **[00019]** В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения субъекта, страдающего от хронической воспалительной боли, где указанный способ включает (а) измерение хронической воспалительной боли у субъекта с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) от 0 до 100, которая отражает субъективное ощущение боли субъектом, или с помощью числовой

оценочной шкалы (ЧОШ) от 0 до 10, которая отражает субъективную интенсивность или тяжесть боли субъекта, (b) введение субъекту дозы спесолимаба, если результат по ВАШ у субъекта больше 30 или 40 или 50 или 60, или если результат по ЧОШ у субъекта больше 3 или 4 или 5 или 6, при этом лечение приводит к уменьшению или устранению хронической воспалительной боли у субъекта, и при этом уменьшение хронической воспалительной боли, измеренное с помощью ЧОШ, происходит по меньшей мере на 1, или по меньшей мере на 2, или по меньшей мере на 3 балла и приводит к оценке боли (по шкале от 0 до 10) не более 5, или не более 4, или не более 3, или не более 2 после четырех или восьми или двенадцати или шестнадцати или пятидесяти двух недель лечения спесолимабом, или где уменьшение хронической воспалительной боли, измеренное с помощью шкалы ВАШ, происходит не менее чем на 5, или не менее чем на 10, или не менее чем на 15 баллов, и приводит к оценке боли по шкале ВАШ (по шкале от 0 до 100), равной не более 90, или не более 80, или не более 70, или не более 60, или не более 50 после четырех или восьми или двенадцати или шестнадцати или пятидесяти двух недель лечения спесолимабом.

[00020] В варианте воплощения, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов, второе терапевтическое средство вводят субъекту до, после или одновременно с введением антитела против IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента. В родственном варианте воплощения второе терапевтическое средство содержит другой антагонист IL-36R или НПВП.

[00021] В варианте воплощения, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов, антитело против IL-36R включает: а) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35, 102, 103, 104, 105, 106 или 140 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и б) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53 или 141 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110, 111 или 142 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-CDR3).

[00022] В варианте воплощения, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов, антитело против IL-36R включает: а) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID

NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35, 102, 103, 104, 105, 106 или 140 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и b) вариабельную область тяжёлой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 141 (H-CDR1);

5 аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110, 111 или 142 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-CDR3).

[00023] В варианте воплощения, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов, антитело против IL-36R включает:

10 I. а) вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и b) вариабельную область тяжёлой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110
15 или 111 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-CDR3); или

II. а) вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103 (L-CDR2); аминокислотную
20 последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и b) вариабельную область тяжёлой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110 или 111 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-CDR3); или

25 III. а) вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 104 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и b) вариабельную область тяжёлой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53
30 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110 или 111 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-CDR3); или

IV. а) вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 105 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и b) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110 или 111 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-CDR3); или

V. а) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 106 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и b) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110 или 111 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-CDR3); или

VI. а) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 140 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и b) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110 или 111 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-CDR3); или

VII. а) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 104 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и b) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 141 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110, 111 или 142 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-CDR3).

[00024] В варианте воплощения, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов, антитело против IL-36R включает:

(i) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или

5 (ii) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или

(iii) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; или

10 (iv) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или

(v) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или

(vi) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; или

20 (vii) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85; и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100; или

(viii) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85; и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101; или

25 (ix) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86; и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100; или

(x) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86; и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101.

30 **[00025]** В варианте воплощения, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов, антитело против IL-36R включает:

- i. легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125; или
- 5 ii. легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126; или
- 10 iii. легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127; или
- iv. легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125; или
- 15 v. легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126; или
- vi. легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127; или
- 20 vii. легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123; и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 138; или
- viii. легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123; и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 139; или
- 25 ix. легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 124; и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 138.

[00026] В варианте воплощения, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов и/или вариантов воплощения, аутоиммунное и
 30 воспалительное заболевание или состояние включает рассеянный склероз, астму, диабет 1 типа, ревматоидный артрит, склеродермию, болезнь Крона, псориаз вульгарный (обычно называемый псориазом), пустулёзный псориаз, генерализованный пустулезный псориаз (GPP), ладонно-подошвенный пустулез (PPP), воспалительное заболевание кишечника, псориатический артрит,

рассеянный склероз, ревматоидный артрит, системную красную волчанку (SLE), язвенный колит, анкилозирующий спондилит, нейтрофильный дерматоз, гнойный гидраденит (HS), синдром Незертонна (NS), аллергическое воспаление кожи, легких и желудочно-кишечного тракта, атопический дерматит (также известный как атопическая экзема), астму (аллергическую и неаллергическую), эпителиально-опосредованное воспаление, фиброз (например, идиопатический легочный фиброз, склеродермию, фиброз почек и рубцевание), аллергический ринит, пищевую аллергию (например, аллергию на арахис, яйца, молочные продукты, моллюски, лесные орехи и т. д.), сезонную аллергию, или другие виды аллергии.

[00027] В варианте воплощения, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов и/или вариантов воплощения, аутоиммунное и воспалительное заболевание или состояние включает гнойный гидраденит (HS); острый генерализованный экзантематозный пустулез; острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита); амикробный пустулез складок (APF); болезнь Бехчета; синдром обходной кишки (синдром кишечного-ассоциированного дерматита-артрита); кишечного-ассоциированный дерматозно-артритный синдром (BADAS); CARD14-опосредованный пустулезный псориаз (CAMP5); криопиринассоциированные периодические синдромы (CAPS); дефицит антагониста рецептора интерлейкина-36 (DIRTA); дефицит антагониста рецептора интерлейкина-1 (DIRA); стойкую возвышающуюся эритему; гистиоцитозный нейтрофильный дерматит; детский акропустулез; нейтрофильный дерматоз тыльной стороны кистей; нейтрофильный эккринный гидраденит; нейтрофильный уртикарный дерматоз; палисадный нейтрофильный гранулематозный дерматит; бляшечный псориаз; синдром гангренозной пиодермии, акне и гнояного гидраденита (PASH); гангренозная пиодермия (PG); гангренозная пиодермия и акне (PAPA); пиогенный артрит; поражение кожи при болезни Бехчета; болезнь Стилла; субкорнеальный пустулез (Снеддон-Уилкинсон); синовит, акне, пустулез-гиперостоз; синдром остцита (SAPHO); ревматоидный нейтрофильный дерматит (RND) и ихтиоз (и его подтипы, включая синдром Незертонна или NS).

[00028] В другом варианте воплощения, относящемся к любому из вышеупомянутых аспектов и/или вариантов воплощения, описанных в настоящем документе, антитело против IL-36R вводят в диапазоне от примерно

0,001 до примерно 1000 мг субъекту, страдающему от нейтрофильного дерматоза.

[00029] В варианте воплощения, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов и/или вариантов воплощения, уменьшение хронической воспалительной боли, измеренное с помощью шкалы ВАШ или ЧОШ, составляет от 5% до 60% или не менее 10%, 20%, 30%, 40%, 50% или 60% через одну, две, три, четыре, восемь или через двенадцать недель после начала лечения антителом против IL-36R (например, спесолимабом). В родственном варианте воплощения уменьшение хронической воспалительной боли, измеренное с помощью шкалы ВАШ или ЧОШ, происходит по меньшей мере на 1, или по меньшей мере на 2, или по меньшей мере на 3 балла и приводит к оценке боли (по шкале от 0 до 10) не более 5, или не более 4, или не более 3, или не более 2 после четырех, восьми или двенадцати недель лечения антителом против IL-36R (например, спесолимабом).

[00030] В варианте воплощения, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов и/или вариантов воплощения, уменьшение хронической воспалительной боли, измеренное с помощью шкалы ВАШ, происходит не менее чем на 5, или не менее чем на 10, или не менее чем на 15 баллов и приводит к оценке боли по шкале ВАШ (от 0 до 100) не более 90 или не более 80, или не более 70, или не более 60, или не более 50 после четырех или восьми или двенадцати или шестнадцати или пятидесяти двух недель лечения спесолимабом, или где уменьшение хронической воспалительной боли, измеренное с помощью шкалы ЧОШ, составляет не менее 1, или не менее 2, или не менее 3 баллов и дает оценку боли (по шкале от 0 до 10) не более 5 или не более 4, или не более 3, или не более 2 после четырех или восьми или двенадцати или шестнадцати или пятидесяти двух недель лечения спесолимабом.

[00031] Следует понимать, что любой из раскрытых в данном описании способов, схем введения и/или режимов дозирования также в равной степени применим к применению любого из раскрытых антител против IL36-R в таких способах, схемах введения и/или режимах дозирования: т.е. антитело против IL36R, как раскрыто в настоящем документе, для применения в лечении, профилактике, уменьшении и/или облегчении любого из раскрытых заболеваний и/или состояний. Другими словами, изобретение также относится к применению

антитела против IL36R, как раскрыто в настоящем документе, для производства лекарственного средства для лечения, профилактики, уменьшения и/или облегчения любого из раскрытых заболеваний и/или состояний.

5 [00032] Дополнительные признаки и преимущества настоящего изобретения станут очевидными из обзора последующего подробного описания, изложенного ниже, и частично станут очевидными из описания или могут быть изучены на практике по рассматриваемой технологии. Следует понимать, что как вышеприведенное общее описание, так и последующее подробное описание являются иллюстративными и пояснительными и предназначены для
10 дополнительного пояснения заявленного настоящего изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

[00033] Прилагаемые рисунки, которые включены для обеспечения дальнейшего понимания настоящего изобретения и включены в данное описание и составляют его часть, иллюстрируют аспекты рассматриваемой технологии и
15 вместе с описанием служат для пояснения принципов настоящего изобретения.

[00034] На Фиг. 1 показаны лиганды антагониста IL-36 (IL-36RA/IL1F5, IL-38/ILF10), ингибирующие сигнальный каскад.

[00035] На Фиг. 2 показан план исследования, описанного в Примере 2.
* PPP ASI50 определяется как достижение уменьшения PPP ASI на $\geq 50\%$ по
20 сравнению с исходным уровнем. в/в, внутривенно; PPP ASI50 - площадь ладонно-подошвенного пустулёзного псориаза и его индекс тяжести 50; ВАШ - визуальная аналоговая шкала.

[00036] На Фиг. 3 показан профиль исследования. * Последнее лечение проводилось на 10-м посещении (12-я неделя). † С конца лечения до 32-й недели
25 (посещение 13, конец исследования).

[00037] На Фиг. 4 показано среднее (95% ДИ) процентное изменение общего балла PPP ASI по сравнению с исходным уровнем с течением времени. Полный набор анализов, наблюдаемые случаи. Иерархический подход, используемый для контроля множественности, возникающей в результате
30 множественных сравнений лечения. ДИ - доверительный интервал; PPP ASI - площадь ладонно-подошвенного пустулёзного псориаза и его индекс тяжести.

[00038] На Фиг. 5 показано среднее (95% ДИ) абсолютное изменение интенсивности боли по шкале ВАШ по сравнению с исходным уровнем до 16

недели с помощью лечения. Полный набор анализов, наблюдаемые случаи. ДИ – доверительный интервал; ВАШ - визуальная аналоговая шкала.

5 [00039] На Фиг. 6 показано абсолютное изменение по сравнению с исходным уровнем боли PPP по шкале ВАШ до 52 недели у пациентов с PPP, распределенных случайным образом в одну из пяти групп лечения: высокая доза (насыщающая доза 3000 мг на 0 - 4 неделе, поддерживающая доза 600 мг q4w),
10 средне-высокая доза (насыщающая доза 3000 мг на 1 - 4 неделе, поддерживающая доза 300 мг q4w), средне-низкая доза (насыщающая доза 1500 мг, поддерживающая доза 600 мг q4w), низкая доза (насыщающая доза 1500 мг, поддерживающая доза 300 мг сначала q4w, потом q8w) и плацебо и спесолимаб (насыщающая доза плацебо, поддерживающая доза 600 мг (спесолимаб) q4w, начиная с 16-й недели), ДИ - доверительный интервал, ВАШ - визуальная аналоговая шкала.

ДЕТАЛЬНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

15 [00040] Перед описанием настоящего изобретения следует понимать, что данное изобретение не ограничивается описанными конкретными способами и экспериментальными условиями, поскольку такие способы и условия могут варьироваться. Также следует понимать, что используемая в данном описании терминология предназначена только для целей описания конкретных вариантов воплощения и не предназначена для ограничения, поскольку объем настоящего изобретения будет ограничен только прилагаемой Формулой изобретения.

20 [00041] В нижеследующем подробном описании изложены многочисленные конкретные детали для обеспечения полного понимания настоящего изобретения. Однако специалисту в данной области будет очевидно, что заявленная технология может применяться на практике без некоторых из этих конкретных деталей. В других случаях хорошо известные структуры и способы не показаны подробно, чтобы не затруднять понимание настоящего изобретения.

30 [00042] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится данное изобретение.

[00043] Не желая быть связанными этой теорией, авторы изобретения полагают, что антитело против IL-36R, предпочтительно спесолимаб, способно

быстро уменьшать или устранять боль, связанную с аутоиммунным и воспалительным заболеванием или состоянием, даже когда другие симптомы, связанные с таким заболеванием или состоянием, постепенно улучшаются, остаются неизменным или даже ухудшаются. Это предполагает, что антитело против IL-36R, предпочтительно спесолимаб, способно лечить хроническую воспалительную боль у пациента независимо от его воздействия на другие симптомы, связанные с аутоиммунным и воспалительным заболеванием или состоянием у пациента.

[00044] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения или уменьшения хронической воспалительной боли у субъекта, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела против IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента. В варианте воплощения, относящемся к этому аспекту, антитело против IL-36R представляет собой спесолимаб.

[00045] Не желая быть связанными этой теорией, считается, что антитела против IL-36R или их антигенсвязывающие фрагменты связываются с IL-36R человека и, таким образом, препятствуют связыванию агонистов IL-36 и тем самым блокируют по крайней мере, частично сигнальный каскад от IL-36R к медиаторам боли, участвующим в аутоиммунных и воспалительных заболеваниях или состояниях. Это иллюстрирует Фиг.1. IL-36R также известен как IL-1RL2 и IL-1Rrp2. Сообщалось, что агонистические лиганды IL-36 (α , β или γ) инициируют сигнальный каскад, взаимодействуя с рецептором IL-36, который затем образует гетеродимер со вспомогательным белком рецептора IL-1 (IL-1RAcP).

Определения

[00046] Такая фраза, как «аспект», не подразумевает, что такой аспект является существенным для настоящего изобретения или что такой аспект применим ко всем конфигурациям рассматриваемой технологии. Раскрытие, относящееся к аспекту, может применяться ко всем конфигурациям или к одной или нескольким конфигурациям. Аспект может предоставлять один или более примеров раскрытия. Такая фраза, как «аспект», может относиться к одному или нескольким аспектам и наоборот. Такая фраза, как «вариант воплощения», не означает, что такой вариант воплощения является существенным для рассматриваемой технологии или что такой вариант воплощения применим ко

всем конфигурациям рассматриваемой технологии. Раскрытие, относящееся к варианту воплощения, может применяться ко всем вариантам воплощения или к одному или нескольким вариантам воплощения. Вариант воплощения может предоставлять один или несколько примеров раскрытия.

5 **[00047]** Термин «примерно» обычно означает приемлемую степень погрешности или вариации измеряемой величины с учетом характера или точности измерений. Типичные примерные степени погрешности или вариации находятся в пределах 5%, или в пределах 3%, или в пределах 1% от заданного значения или диапазона значений. Например, выражение «примерно 100»
10 включает 105 и 95, или 103 и 97, или 101 и 99, а также все промежуточные значения (например, 95,1, 95,2 и т. д. для диапазона 95–105; или 97,1, 97,2 и т. д. для диапазона 97-103; 99,1, 99,2 и т. д. для диапазона 99-101). Численные количества, приведенные в данном описании, являются приблизительными, если не указано иное, что означает, что термин «примерно» может подразумеваться,
15 если это не указано явно.

[00048] «Фармацевтическая композиция» в данном контексте относится к жидкому или порошкообразному препарату, который находится в такой форме, которая позволяет биологической активности активного ингредиента (ингредиентов) быть однозначно эффективной, и который не содержит
20 дополнительных компонентов, которые значительно токсичны для субъектов, которым вводят композицию. Такие композиции стерильны.

[00049] Термин «доза», используемый в настоящем документе, относится к фармацевтической композиции, содержащей антитело IL-36R, предпочтительно спесолимаб, для однократного приема (например, перорально
25 или посредством внутривенной или подкожной инъекции).

[00050] Термин «субъект» для целей лечения относится к любому животному, классифицируемому как млекопитающее, включая людей, домашних и сельскохозяйственных животных, а также животных из зоопарка, спортивных или домашних животных, таких как собаки, лошади, кошки, коровы и другие
30 животные. Предпочтительно млекопитающим является человек.

[00051] Используемые в настоящем документе термины «лечить», «лечение» и т.п. означают облегчение симптомов, устранение причины симптомов либо на временной, либо на постоянной основе, или предотвращение или замедление появления симптомов названного расстройства или состояния.

Подразумевается, что эти термины включают терапевтические, а также профилактические или подавляющие средства для заболевания или расстройства, приводящие к любому клинически желаемому или благоприятному эффекту, включая, помимо прочего, ослабление или облегчение одного или нескольких симптомов, регрессию, замедление или прекращение прогрессирования заболевания или расстройства. Таким образом, например, термин «лечение» включает введение агента до или после появления симптома заболевания или расстройства, тем самым предотвращая появление или снижая интенсивность симптома. В качестве другого примера термин включает введение агента после клинического проявления заболевания для борьбы с симптомом(ами) заболевания. Кроме того, введение агента после начала и после развития клинических симптомов, когда введение влияет на клинические параметры заболевания или расстройства, такие как степень боли, независимо от того, приводит ли лечение к облегчению основного заболевания, включает «лечение» или «терапию», как используется в данном описании.

[00052] Термин «терапевтически эффективное количество» используется для обозначения количества активного агента, которое уменьшает, облегчает или ослабляет хроническую воспалительную боль независимо от того, облегчаются или нет все другие симптомы, связанные с лежащим в основе аутоиммунным и воспалительным заболеванием или состоянием. Например, терапевтически эффективное количество относится к количеству или режиму дозирования, которые приводят к целевому уровню боли, например, 50 или менее, 40 или менее, 30 или менее, при измерении с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) от 0 до 100, или целевому уровню боли, например, 5 или менее, 4 или менее, 3 или менее, при измерении с помощью числовой оценочной шкалы (ЧОШ) от 0 до 10.

[00053] Используемый в настоящем документе термин «хроническая воспалительная боль» относится к боли, вызванной или связанной с повреждением ткани в результате аутоиммунного и воспалительного заболевания или состояния. Хроническая воспалительная боль включает, без ограничения, боль, вызванную или связанную с таким заболеванием как артрит, артритические состояния, остеоартрит, ревматоидный артрит, подагра, анкилозирующий спондилит, рассеянный склероз, астма, диабет 1 типа, склеродермия, болезнь Крона, псориаз вульгарный (обычно называемый

псориазом), пустулёзный псориаз, генерализованный пустулёзный псориаз (GPP), ладонно-подошвенный пустулез (PPP), воспалительное заболевание кишечника, псориатический артрит, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, системная красная волчанка (SLE), язвенный колит, аллергическое воспаление

5
кожи, легких и желудочно-кишечного тракта, атопический дерматит (также известный как атопическая экзема), астма (аллергическая и неаллергическая), эпителиально-опосредованное воспаление, фиброз (например, идиопатический легочный фиброз, склеродермия, фиброз почек и рубцевание), аллергический ринит, пищевая аллергия (например, аллергия на арахис, яйца, молочные

10
продукты, моллюски, лесные орехи и т. д.), сезонная аллергия, или другие виды аллергии, или нейтрофильные дерматозы, такие как гнойный гидраденит (HS); острый генерализованный экзантематозный пустулез; острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита); амикробный пустулез складок (APF); болезнь Бехчета; синдром обходной кишки (синдром кишечного-ассоциированного

15
дерматита-артрита); кишечного-ассоциированный дерматозно-артритный синдром (BADAS); CARD14-опосредованный пустулёзный псориаз (CAMP5); криопиринассоциированные периодические синдромы (CAPS); дефицит антагониста рецептора интерлейкина-36 (DIRTA); дефицит антагониста рецептора интерлейкина-I (DIRA); стойкая возвышающаяся эритема;

20
гистиоцитозный нейтрофильный дерматит; детский акропустулез; нейтрофильный дерматоз тыльной стороны кистей; нейтрофильный эккринный гидраденит; нейтрофильный уртикарный дерматоз; палисадный нейтрофильный гранулематозный дерматит; бляшечный псориаз; синдром гангренозной пиодермии, акне и гнойного гидраденита (PASH); гангренозная пиодермия (PG);

25
гангренозная пиодермия и акне (PAPA); пиогенный артрит; поражение кожи при болезни Бехчета; болезнь Стилла; субкорнеальный пустулез (Снеддон-Уилкинсон); синовит, акне, пустулез-гиперостоз; синдром остцита (SAPHO); ревматоидный нейтрофильный дерматит (RND) и ихтиоз (и его подтипы, включая синдром Незертонна или NS).

30 **[00054]** Хотя любые способы и материалы, подобные или эквивалентные тем, которые описаны в настоящем документе, могут быть использованы в практике настоящего изобретения, далее будут описаны предпочтительные способы и материалы. Все публикации, упомянутые в данном описании, включены сюда в качестве ссылки во всей их полноте.

[00055] IL36R представляет собой новый член семейства IL1R, который образует гетеродимерный комплекс с дополнительным белком IL1R (IL1RACp) и IL1Rgp2, ассоциированным с эпителиально-опосредованным воспалением и барьерной дисфункцией. Гетеродимерная система IL36R со стимулирующими (IL36 α , IL36 β , IL36 γ) и ингибирующими лигандами (IL36Ra и IL38) имеет ряд структурных и функциональных сходств с другими членами семейства IL1/ILR, такими как IL1, IL18 и IL33. Все члены семейства IL1 (IL1 α , IL1 β , IL18, IL36 α , IL36 β , IL36 γ и IL38) передают сигналы через уникальный родственный рецепторный белок, который при связывании с лигандом рекрутирует общую субъединицу IL1RACp и активирует пути киназы NF γ B и MAP в рецептор-позитивных типах клеток (Dinarello, 2011; Towne и соавт., 2004; Towne и соавт., 2011).

[00056] Настоящее изобретение, по крайней мере частично, основано на обнаружении того, что спесолимаб, антитело против IL-36R, проявляет обезболивающее действие у пациентов с PPP и, следовательно, полезен при лечении хронической воспалительной боли. В частности, пациенты с PPP, получавшие спесолимаб, сообщали о быстром уменьшении боли, даже когда другие их симптомы PPP (например, количество пустул, кожных щелей, трещин или эритем) не уменьшались так быстро, оставались прежними или даже ухудшались.

[00057] Таким образом, в самом широком аспекте изобретение относится к лечению хронической воспалительной боли с использованием антитела против IL-36R. В частности, данное изобретение касается лечения хронической воспалительной боли, связанной либо с аутоиммунным и воспалительным заболеванием или состоянием, либо не связанным с таким заболеванием или состоянием, с помощью антитела против IL-36R, предпочтительно спесолимаба. Изобретение относится к лечению любого типа хронической воспалительной боли, включая, без ограничения, ноцицептивную боль, соматическую боль, висцеральную боль, невропатическую боль, центральную боль и периферическую боль.

[00058] Учитывая связь между сигнальным путем IL36 и хронической воспалительной болью, не желая быть связанными этой теорией, считается, что биология IL36R способствует проявлению или поддержанию боли при аутоиммунных и воспалительных заболеваниях или состояниях и,

следовательно, блокирование активации IL36R будет полезным для пациентов, страдающих от боли, связанной с такими заболеваниями или состояниями.

[00059] Таким образом, настоящее изобретение включает способы лечения хронической воспалительной боли у субъекта, нуждающегося в этом, причем указанный способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела против IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента таким образом, чтобы лечение приводило к уменьшению боли у субъекта, измеряемой с помощью инструмента для оценки боли, такого как ВАШ или ЧОШ. Используемое в данном описании выражение «субъект, которому это необходимо» означает человека или животное, отличное от человека, которое страдает от хронической воспалительной боли.

[00060] В некоторых вариантах воплощения изобретение обеспечивает способ уменьшения хронической воспалительной боли у пациента путем введения пациенту дозы антитела против IL-36R, при этом лечение приводит к уменьшению боли (измеряемой с помощью ВАШ или ЧОШ) не менее чем на 10 %, не менее чем на 15 %, не менее чем на 20 %, не менее чем на 25 %, не менее чем на 30 %, не менее чем на 35 %, не менее чем на 40 %, не менее чем на 45 %, не менее чем на 50 %, не менее чем на 55%, не менее чем на 60%, не менее чем на 65%, не менее чем на 70% или не менее чем на 75% через четыре, восемь или двенадцать недель после лечения по сравнению с исходным уровнем (до первого введения антитела против IL-36R).

[00061] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения субъекта, страдающего от хронической воспалительной боли, причем указанный способ включает введение субъекту дозы спесолимаба, при этом лечение приводит к уменьшению или устранению хронической воспалительной боли у субъекта.

[00062] В варианте воплощения, относящемся к вышеуказанному аспекту, хроническую воспалительную боль измеряют с помощью оценки боли или оценки качества жизни, отражающей боль или ее воздействие. В родственном варианте воплощения хроническую воспалительную боль измеряют с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) от 0 до 100, отражающей субъективное ощущение боли субъектом, или с помощью числовой оценочной шкалы (ЧОШ) от 0 до 10, отражающей субъективную интенсивность или тяжесть боли субъекта.

[00063] В варианте воплощения, относящемся к вышеуказанному аспекту, или любом из вышеуказанных вариантов воплощения, хроническую воспалительную боль измеряют один раз в несколько недель (например, на 1, 4, 8, 12, 16 неделе), еженедельно или ежедневно. В родственном варианте воплощения хроническую воспалительную боль выбирают из группы, состоящей из ноцицептивной боли, невропатической боли и психогенной боли.

[00064] В варианте воплощения, относящемся к вышеуказанному аспекту, и/или любом из вышеуказанных вариантов воплощения, хроническая воспалительная боль связана с аутоиммунным и воспалительным заболеванием или состоянием. В родственном варианте воплощения аутоиммунное и воспалительное состояние включает рассеянный склероз, астму, диабет 1 типа, ревматоидный артрит, склеродермию, болезнь Крона, псориаз вульгарный (обычно называемый псориазом), пустулезный псориаз, генерализованный пустулезный псориаз (GPP), ладонно-подошвенный пустулез (PPP), воспалительное заболевание кишечника, псориазический артрит, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, системную красную волчанку (SLE), язвенный колит, анкилозирующий спондилит, нейтрофильные дерматозы, гнойный гидраденит (HS), синдром Незерттона (NS), аллергическое воспаление кожи, легких и желудочно-кишечного тракта, атопический дерматит (также известный как атопическая экзема), астму (аллергическую и неаллергическую), эпителиально-опосредованное воспаление, фиброз (например, идиопатический легочный фиброз, склеродермию, фиброз почек и рубцевание), аллергический ринит, пищевую аллергию (например, аллергию на арахис, яйца, молочные продукты, моллюски, лесные орехи и т. д.), сезонную аллергию, или другие виды аллергии. В родственном варианте воплощения хроническая воспалительная боль связана с PPP. В родственном варианте воплощения хроническая воспалительная боль связана с GPP.

[00065] В варианте воплощения, относящемся к вышеуказанному аспекту, и/или любом из вышеуказанных вариантов воплощения, хроническую воспалительную боль выбирают из группы, состоящей из боли в руках, боли в ступнях, мышечной боли, мышечной болезненности, острой боли, боли в суставах, боли в шее, боли в спине, боли в бедре, боли из-за пустулезных поражений, боли из-за кожных щелей или трещин, боли из-за шелушения, боли из-за эритемы, жгучей боли, болезненности, боли с покалыванием, дискомфорта,

связанного с болью, телесной боли, головной боли и боли, связанной со состоянием, ходьбой, бегом или подъемом или спуском по лестнице.

[00066] В другом варианте воплощения, относящемся к вышеуказанному аспекту, и/или любом из вышеуказанных вариантов воплощения, дозу спесолимаба выбирают из группы, состоящей из 150 мг, 300 мг, 450 мг, 600 мг, 750 мг, 900 мг, 1050 мг, 1200 мг. В родственном варианте воплощения дозу спесолимаба вводят внутривенно или подкожно. В другом родственном варианте воплощения дозу спесолимаба вводят qw (один раз в неделю), q2w (один раз в 2 недели), q4w (один раз в 4 недели), q6w (один раз в 6 недель), q8w (один раз в 8 недель), или q12w (один раз в 12 недель), или их комбинацию.

[00067] В варианте воплощения, относящемся к вышеуказанному аспекту, и/или в любом из вышеуказанных вариантов воплощения, уменьшение хронической воспалительной боли, измеряемое с помощью ВАШ или ЧОШ, составляет от 5% до 60% или по меньшей мере 10%, 20%, 30%, 40%, 50% или 60% через одну, две, три, четыре, восемь или через двенадцать недель после начала лечения спесолимабом. В родственном варианте воплощения уменьшение хронической воспалительной боли, измеренное с помощью шкалы ВАШ или ЧОШ, происходит по меньшей мере на 1, или по меньшей мере на 2, или по меньшей мере на 3 балла и приводит к оценке боли (по шкале от 0 до 10) не более 5, или не более 4, или не более 3, или не более 2 после четырех, восьми или двенадцати недель лечения антителом против IL-36R (например, спесолимабом).

[00068] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения хронической воспалительной боли у субъекта, который включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества антитела против IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента (как раскрыто в настоящем документе), при этом лечение приводит к уменьшению или устранению хронической воспалительной боли у субъекта.

[00069] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения боли, связанной с аутоиммунным и воспалительным заболеванием или состоянием, у субъекта, причем указанный способ включает применение или введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела против IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента (как раскрыто в настоящем

документе), где лечение приводит к уменьшению или устранению хронической воспалительной боли у субъекта.

[00070] В варианте воплощения, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов, второй терапевтический агент вводят субъекту до, после или одновременно с антителом против IL-36R или его антигенсвязывающим фрагментом. В связанном варианте воплощения второй терапевтический агент содержит другой антагонист IL-36R или НПВП.

[00071] В варианте воплощения, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов, антитело против IL-36R включает: а) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35, 102, 103, 104, 105, 106 или 140 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и б) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53 или 141 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110, 111 или 142 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-CDR3).

[00072] В варианте воплощения, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов, антитело против IL-36R включает: а) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35, 102, 103, 104, 105, 106 или 140 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и б) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 141 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110, 111 или 142 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-CDR3).

[00073] В варианте воплощения, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов, антитело против IL-36R включает:

I. а) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и б) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110

VI. а) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 140 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и б) переменную область тяжёлой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110 или 111 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-CDR3); или

VII. а) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 104 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и б) переменную область тяжёлой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 141 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110, 111 или 142 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-CDR3).

[00074] В варианте воплощения, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов, антитело против IL-36R включает:

(i) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и переменную область тяжёлой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или

(ii) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и переменную область тяжёлой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или

(iii) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и переменную область тяжёлой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; или

(iv) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжёлой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или

(v) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжёлой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или

(vi) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; или

5 (vii) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85; и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100; или

(viii) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85; и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101; или

10 (ix) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86; и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100; или

(x) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86; и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101.

15 **[00075]** В варианте воплощения, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов, антитело против IL-36R включает:

i. легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125; или

20 ii. легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126; или

25 iii. легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127; или

iv. легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125; или

30 v. легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126; или

vi. легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127; или

5 vii. легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123; и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 138; или

viii. легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123; и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 139; или

10 ix. легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 124; и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 138.

[00076] В варианте воплощения, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов и/или вариантов воплощения, аутоиммунное и
 15 воспалительное заболевание или состояние включает рассеянный склероз, астму, диабет 1 типа, ревматоидный артрит, склеродермию, болезнь Крона, псориаз вульгарный (обычно называемый псориазом), пустулёзный псориаз, генерализованный пустулезный псориаз (GPP), ладонно-подошвенный пустулез (PPP), воспалительное заболевание кишечника, псориазический артрит,
 20 рассеянный склероз, ревматоидный артрит, системную красную волчанку (SLE), язвенный колит, анкилозирующий спондилит, нейтрофильный дерматоз, гнойный гидраденит (HS), синдром Незертонна (NS), аллергическое воспаление кожи, легких и желудочно-кишечного тракта, атопический дерматит (также известный как атопическая экзема), астму (аллергическую и неаллергическую),
 25 эпителиально-опосредованное воспаление, фиброз (например, идиопатический легочный фиброз, склеродермию, фиброз почек и рубцевание), аллергический ринит, пищевую аллергию (например, аллергию на арахис, яйца, молочные продукты, моллюски, лесные орехи и т. д.), сезонную аллергию, или другие виды аллергии.

30 **[00077]** В варианте воплощения, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов и/или вариантов воплощения, аутоиммунное и воспалительное заболевание или состояние включает гнойный гидраденит (HS); острый генерализованный экзантематозный пустулез; острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита); амикробный пустулез складок (APF);

болезнь Бехчета; синдром обходной кишки (синдром кишечно-ассоциированного дерматита-артрита); кишечно-ассоциированный дерматозно-артритный синдром (BADAS); CARD14-опосредованный пустулезный псориаз (CAMP5); криопиринассоциированные периодические синдромы (CAPS); дефицит антагониста рецептора интерлейкина-36 (DIRTA); дефицит антагониста рецептора интерлейкина-I (DIRA); стойкую возвышающуюся эритему; гистиоцитозный нейтрофильный дерматит; детский акропустулез; нейтрофильный дерматоз тыльной стороны кистей; нейтрофильный эккринный гидраденит; нейтрофильный уртикарный дерматоз; палисадный нейтрофильный гранулематозный дерматит; бляшечный псориаз; синдром гангренозной пиодермии, акне и гнойного гидраденита (PASH); гангренозная пиодермия (PG); гангренозная пиодермия и акне (PAPA); пиогенный артрит; поражение кожи при болезни Бехчета; болезнь Стилла; субкорнеальный пустулез (Снеддон-Уилкинсон); синовит, акне, пустулез-гиперостоз; синдром остцита (SAPHO); ревматоидный нейтрофильный дерматит (RND) и ихтиоз (и его подтипы, включая синдром Незертона или NS).

[00078] В другом варианте воплощения, относящемся к любому из вышеупомянутых аспектов и/или вариантов воплощения, описанных в настоящем документе, антитело против IL-36R вводят в интервале от приблизительно 0,001 до приблизительно 1000 мг субъекту, страдающему нейтрофильным дерматозом.

[00079] В варианте воплощения, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов и/или вариантов воплощения, уменьшение хронической воспалительной боли, измеряемое с помощью ВАШ или ЧОШ, составляет от 5% до 60% или по меньшей мере 10%, 20%, 30%, 40%, 50% или 60% через одну, две, три, четыре, восемь или через двенадцать недель после начала лечения антителом против IL-36R (например, спесолимабом). В родственном варианте воплощения уменьшение хронической воспалительной боли, измеренное с помощью шкалы ВАШ или ЧОШ, происходит по меньшей мере на 1, или по меньшей мере на 2, или по меньшей мере на 3 балла и приводит к оценке боли (по шкале от 0 до 10) не более 5, или не более 4, или не более 3, или не более 2 после четырех или восьми или двенадцати недель лечения антителом против IL-36R (например, спесолимабом).

Антитела настоящего изобретения

[00080] Антитела против IL36R настоящего изобретения раскрыты в патенте США № 9,023,995 или WO2013/074569, полное содержание каждого из которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

[00081] Термин «антитело», используемый в настоящем документе, включает молекулы иммуноглобулина, содержащие четыре полипептидные цепи, две тяжелые (H) цепи и две легкие (L) цепи, соединенные между собой дисульфидными связями, а также их мультимеры (например, IgM). В типичном антителе каждая тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи (сокращенно обозначаемую здесь как HCVR или V_H) и константную область тяжелой цепи. Константная область тяжелой цепи включает три домена: C_{H1} , C_{H2} и C_{H3} . Каждая легкая цепь содержит переменную область легкой цепи (обозначаемую здесь LCVR или V_L) и константную область легкой цепи. Константная область легкой цепи содержит один домен (C_{L1}). Области V_H и V_L могут быть дополнительно подразделены на области гипервариабельности, называемые определяющими комплементарность областями (CDR), перемежающиеся с более консервативными областями, называемыми каркасными областями (FR). Каждая V_H и V_L состоит из трех CDR и четырех FR, расположенных от amino-конца к карбокси-концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. В различных вариантах воплощения изобретения области FR антитела против IL-36R (или его антигенсвязывающего фрагмента) могут быть идентичны последовательностям зародышевой линии человека или могут быть модифицированы естественным или искусственным путем. Аминокислотная консенсусная последовательность может быть определена на основе параллельного анализа двух или более CDR.

[00082] Термин «антитело», используемый в данном документе, также включает антигенсвязывающие фрагменты полных молекул антител. Термины «антигенсвязывающая часть» антитела, «антигенсвязывающий фрагмент» антитела и т.п., используемые в настоящем документе, включают любой встречающийся в природе, получаемый ферментативным путем, синтетический или генно-инженерный полипептид или гликопротеин, который специфически связывает антиген с образованием комплекса. Антигенсвязывающие фрагменты антитела могут быть получены, например, из полных молекул антител с использованием любых подходящих стандартных методов, таких как протеолитическое расщепление или методы рекомбинантной генной инженерии,

включающие манипуляции и экспрессию ДНК, кодирующей переменные и необязательно константные домены антитела. Такая ДНК известна и/или легкодоступна, например, из коммерческих источников, библиотек ДНК (включая, например, библиотеки фагов-антител) или может быть синтезирована.

5 ДНК можно секвенировать и модифицировать химическим путем или с использованием методов молекулярной биологии, например, для размещения одного или нескольких переменных и/или константных доменов в подходящую конфигурацию или для введения кодонов, создания остатков цистеина, модификации, добавления или удаления аминокислот и т. д.

10 **[00083]** Неограничивающие примеры антигенсвязывающих фрагментов включают: (i) Fab-фрагменты; (ii) фрагменты F(ab')₂; (iii) фрагменты F_d; (iv) фрагменты F_v; (v) молекулы одноцепочечного F_v (scFv); (vi) фрагменты dAb; и (vii) минимальные единицы распознавания, состоящие из аминокислотных остатков, которые имитируют гиперпеременную область антитела (например, выделенную определяющую комплементарность область (CDR), такую как пептид CDR3), или ограниченный пептид FR3-CDR3-FR4. Другие сконструированные молекулы, такие как домен-специфические антитела, однодоменные антитела, антитела с удаленным доменом, химерные антитела, антитела с привитыми CDR, диатела, триантела, тетратела, минитела, нанотела (например, моновалентные нанотела, двухвалентные нанотела и т. д.), малые модульные иммунофармацевтические препараты (SMIP) и переменные домены IgNAR акулы также охватываются выражением «антигенсвязывающий фрагмент», используемым в настоящем документе.

25 **[00084]** Антигенсвязывающий фрагмент антитела обычно содержит по меньшей мере один переменный домен. Переменный домен может иметь любой размер или любой аминокислотный состав и обычно будет содержать по меньшей мере одну CDR, которая примыкает к одной или нескольким каркасным последовательностям или находится в рамке считывания. В антигенсвязывающих фрагментах, имеющих домен V_H, связанный с доменом V_L, домены V_H и V_L могут быть расположены относительно друг друга в любом подходящем расположении. Например, переменная область может быть димерной и содержать димеры V_H-V_H, V_H-V_L или V_L-V_L. Альтернативно, антигенсвязывающий фрагмент антитела может содержать мономерный домен V_H или V_L.

[00085] Антитела, используемые в способах по настоящему изобретению, могут быть человеческими антителами. Термин «человеческое антитело», используемый в данном документе, включает антитела, имеющие переменные и константные области, происходящие из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека. Человеческие антитела по данному изобретению, тем не менее, могут включать аминокислотные остатки, не кодируемые последовательностями иммуноглобулина зародышевой линии человека (например, мутации, введенные случайным или сайт-специфическим мутагенезом *in vitro* или соматической мутацией *in vivo*), например, в CDR и, в частности, CDR3. Однако термин «человеческое антитело», используемый в данном документе, не включает антитела, в которых последовательности CDR, происходящие из зародышевой линии других видов млекопитающих, таких как мыши, были привиты к человеческим каркасным последовательностям.

[00086] Антитела, используемые в способах по настоящему изобретению, могут быть рекомбинантными человеческими антителами. Термин «рекомбинантное человеческое антитело», используемый в данном документе, включает все человеческие антитела, которые получают, экспрессируют, создают или выделяют с помощью рекомбинантных средств, таких как антитела, экспрессируемые с использованием рекомбинантного вектора экспрессии, трансфицированного в клетку-хозяин (описано далее ниже), антитела, выделенные из библиотеки рекомбинантных, комбинаторных антител человека (описанных ниже), антитела, выделенные из животного (например, мыши), трансгенного по генам иммуноглобулина человека (см., например, Taylor *и соавт.* (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295) или антитела, полученные, экспрессированные, созданные или выделенные любыми другими способами, которые включают сплайсинг последовательностей гена иммуноглобулина человека с другими последовательностями ДНК. Такие рекомбинантные антитела человека имеют переменные и константные области, полученные из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека. Однако в некоторых вариантах воплощения такие рекомбинантные антитела человека подвергают мутагенезу *in vitro* (или, когда используется животное, трансгенное по последовательностям Ig человека, соматическому мутагенезу *in vivo*), и, таким образом, аминокислотные последовательности областей V_H и V_L рекомбинантных антител представляют собой последовательности, которые,

хотя и получены из последовательностей V_H и V_L зародышевой линии человека и связаны с ними, могут не существовать в природе в репертуаре антител зародышевой линии человека *in vivo*.

[00087] Согласно определенным вариантам воплощения, антитела, используемые в способах по настоящему изобретению, специфически связывают IL-36R. Термин «специфически связывается» и т.п. означает, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент образует комплекс с антигеном, который является относительно стабильным в физиологических условиях. Способы определения того, связывается ли антитело специфически с антигеном, хорошо известны в данной области и включают, например, равновесный диализ, поверхностный плазмонный резонанс и т.п. Например, антитело, которое «специфически связывает» IL-36R, используемое в контексте настоящего изобретения, включает антитела, которые связывают IL-36R или его часть, с K_D меньше чем примерно 1000 нМ, меньше чем примерно 500 нМ, меньше чем примерно 300 нМ, меньше чем примерно 200 нМ, меньше чем примерно 100 нМ, меньше чем примерно 90 нМ, меньше чем примерно 80 нМ, меньше чем примерно 70 нМ, меньше чем примерно 60 нМ, меньше чем примерно 50 нМ, меньше чем примерно 40 нМ, меньше чем примерно 30 нМ, меньше чем примерно 20 нМ, меньше чем примерно 10 нМ, меньше чем примерно 5 нМ, меньше чем примерно 4 нМ, меньше чем примерно 3 нМ, меньше чем примерно 2 нМ, меньше чем примерно 1 нМ или меньше чем примерно 0,5 нМ, как измерено в анализе поверхностного плазмонного резонанса. Выделенное антитело, которое специфически связывает человеческий IL-36R, может, однако, иметь перекрестную реактивность с другими антигенами, такими как молекулы IL-36R других (отличных от человека) видов.

[00088] В некоторых иллюстративных вариантах воплощения, относящихся к любым аспектам настоящего изобретения, антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, которые можно использовать в контексте способов по настоящему изобретению, включает: а) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35, 102, 103, 104, 105 106 или 140 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и б) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53 или 141 (H-CDR1);

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110, 111 или 142 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-CDR3).

[00089] Согласно определенным вариантам воплощения, антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент включает:

5 I. а) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и b) переменную область тяжёлой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53
10 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110 или 111 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-CDR3); или

II. а) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и b) переменную область тяжёлой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53
15 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110 или 111 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-CDR3); или

III. а) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 104 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и b) переменную область тяжёлой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53
20 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110 или 111 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-CDR3); или

IV. а) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 105 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и b) переменную область тяжёлой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53
30 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110

или 111 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-CDR3); или

V. а) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 106 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и b) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110 или 111 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-CDR3) или

VI. а) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 140 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и b) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110 или 111 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-CDR3); или

VII. а) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 104 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и b) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 141 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110, 111 или 142 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-CDR3).

[00090] Согласно определенным вариантам воплощения, антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент включает:

(i) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или

(ii) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или

(iii) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; или

5 (iv) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или

(v) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или

10 (vi) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; или

(vii) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85; и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100; или

15 (viii) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85; и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101; или

20 (ix) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86; и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100; или

(x) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86; и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101.

25 **[00091]** Согласно определенным вариантам воплощения, антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент включает:

i. легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125; или

30 ii. легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126; или

iii. легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127; или

5 iv. легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125; или

v. легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126; или

10 vi. легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127; или

vii. легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123; и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 138; или

15 viii. легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123; и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 139; или

20 ix. легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 124; и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 138.

[00092] В одном аспекте в настоящем документе описаны и раскрыты антитела против IL-36R, в частности, гуманизированные антитела против IL-36R, а также композиции и изделия, содержащие одно или несколько антител против IL-36R, в частности одно или несколько гуманизированных антител против IL-36R по настоящему изобретению. Также описаны связывающие агенты, которые включают антигенсвязывающий фрагмент антитела против IL-36, в частности гуманизированное антитело против IL-36R.

30 **[00093]** Термин «спесолимаб», используемый в настоящем документе, относится к гуманизированному моноклональному антителу IgG1 против IL-36R, имеющему [INN] название спесолимаб, также зарегистрированному под регистрационным номером CAS 2097104-58-8.

Измерение боли

[00094] Измерение боли необходимо для оценки обезболивания. В клинических испытаниях на людях боль, испытываемая отдельным пациентом, оценивается с использованием одного или нескольких известных показателей боли, включая Визуальную аналоговую шкалу (ВАШ), описательную шкалу, числовую шкалу, индекс боли по Опроснику для оценки состояния здоровья (Health Assessment Questionnaire - HAQ), Числовую оценочную шкалу (ЧОШ) и тому подобное. В приведенной ниже Таблице 1 приведены примеры инструментов для оценки боли, использованных в клинических испытаниях.

10 Таблица 1. Инструменты оценки боли

PRO*	Категория боли	Период оценки	Варианты ответов
Боль по ВАШ	<u>Боль по ВАШ в определенных областях тела:</u> «Какую сильную боль вы испытывали из-за вашего состояния, например, в ладонях и/или подошвах на прошлой неделе?» <u>Боль по ВАШ для мышечной или суставной боли:</u> «Какую сильную мышечную или суставную боль вы испытывали на прошлой неделе?»	Прошлая неделя	От 0 (отсутствие боли) до 100 (сильная боль)
Боль по ВАШ	«Сколько боли вы испытывали из-за аутоиммунного и воспалительного заболевания/состояния на прошлой неделе?»	Прошлая неделя	От 0 (отсутствие боли) до 100 (сильная боль)
Боль по ЧОШ	Пожалуйста, оцените тяжесть вашего состояния (например, наиболее сильная боль из-за ладонно-подошвенного пусулеза (PPP)) за последние 24 часа	Последние 24 часа	0 (отсутствие боли) до 10 (наихудшая возможная боль)
DLQI	Категория 1: «За последнюю неделю насколько сильно зудела, воспалилась, болела или покалывала ваша кожа?»	Прошлая неделя	«очень сильно», «сильно», «немного» и «совсем нет»
PSS	«Насколько сильной была ваша боль из-за псориаза в течение последних 24 часов?»	Последние 24 часа	«отсутствие боли», «легкая», «умеренная», «сильная» и «очень сильная»
ppQLI	<u>Измерение боли:</u> «В течение последнего месяца, пожалуйста, укажите, насколько болезненными в среднем были ваши ступня/ступни во время следующих занятий» <ul style="list-style-type: none"> • Ходьба? • Быстрая ходьба или бег? • Поднимание или спускание по лестнице? • Стояние босиком? • Стояние в обуви? 	Прошлая неделя	«не болезненно», «слегка болезненно», «умеренно болезненно», «чрезвычайно болезненно» и «не могу сделать»

PRO*	Категория боли	Период оценки	Варианты ответов
PBI-S	<u>Важность цели лечения:</u> “В результате терапии насколько важно для вас избавиться от боли?” <u>Важность пользы от лечения:</u> “Нынешнее лечение помогло мне избавиться от боли”	Текущее лечение	«совсем нет», «несколько», «умеренно», «вполне», «очень» и «к моей ситуации не подходит»
EQ-SD-SL	<u>Боль/Дискомфорт:</u> Под каждым заголовком отметьте ОДНУ клетку, которая лучше всего описывает ваше здоровье СЕГОДНЯ.	Сегодня	«У меня нет боли или дискомфорта» «У меня легкая боль или дискомфорт» «У меня умеренная боль или дискомфорт» «У меня сильная боль или дискомфорт» «У меня очень сильная боль или дискомфорт»
SF-36	«Насколько сильную телесную боль вы испытывали за последнюю неделю?» «В течение последней недели насколько сильно боль мешала вашей обычной работе (включая как работу вне дома, так и работу по дому?)»	Прошлая неделя Прошлая неделя	«нет», «очень легкая», «легкая», «умеренная», «тяжелая» и «очень тяжелая». «совсем нет», «чуть-чуть», «умеренно», «совсем немного» и «чрезвычайно»
BASDAI	“Как бы вы описали общий уровень боли в шее, спине или бедре, вызванной AS?” “Как бы вы описали свой общий уровень боли/отека в суставах, кроме шеи, спины или бедер?”	Последние 7 дней	От 0 (отсутствие боли) до 10 (очень сильная боль)

* **PRO** - анкета в рамках клинического исследования с оценками результатов, полученными от пациента

[00095] Примеры инструментов для оценки боли, которые используются в клинических испытаниях, включают такие как: Оценка боли при артрите у пациента (РААР/PtAAR по ВАШ) (для показаний, например, псориатического артрита или ревматоидного артрита); Боль по ВАШ (для показаний, например, PGG, псориатического артрита, ревматоидного артрита); Боль в коже по ВАШ (для показаний, например, бляшечного псориаза); Боль в суставах по ВАШ (для показаний, например, бляшечного псориаза); Оценка боли по ВАШ (для показаний, например, псориатического артрита, ревматоидного артрита); Боль в месте инъекции по ВАШ (для показаний, например, артрита, ревматоидного артрита, псориатического артрита); Боль в позвоночнике по ВАШ (для показаний, например, аксиального псориатического артрита); Уменьшение боли (ВАШ) (для показаний, например, ревматоидного артрита); Числовая оценочная

шкала (для показаний, например, боли при псориазе, псориатическом артрите); Краткий опросник оценки интенсивности боли (шкалы ЧОШ) (для показаний, например, остеоартрита, артрита, ревматоидного артрита, псориаза);

5 Субъективная оценка боли (ЧОШ) (для показаний, например, остеоартрита, артрита, ревматоидного артрита, псориаза); Числовая шкала оценки боли в пятке (для показаний, например, хронического псориаза кожи головы); Числовая оценочная шкала наиболее сильной боли (для показаний, например, псориатического артрита, аксиального спондилоартрита, энтезита); Числовая шкала оценки: боль (для показаний, например, ревматоидного артрита).

10 **[00096]** В клинических испытаниях при псориазе и родственных показаниях шкала ВАШ обычно используется в качестве конечной точки для измерения боли. Периодами оценки ВАШ являются, например, текущий/настоящий, последние 24 часа, последние 7 дней. Примеры якорных формулировок боли по ВАШ включают от 0 (нет боли) до 100 (самая сильная

15 возможная боль) или от 0 (нет боли) до 100 (самая сильная боль).

[00097] Чаще всего боль оценивают с использованием ВАШ, записанной по различным шкалам, таким как шкала от 0 до 100 или от 0 до 10, где самая низкая оценка представляет отсутствие боли, а самая высокая оценка представляет собой самую сильную возможную боль. Поскольку сообщалось,

20 что пациенты с трудом различают 100 уровней боли, наиболее часто используемая система ВАШ работает по шкале от 0 до 10. Описательная шкала обычно включает следующие описания: отсутствие боли, легкая боль, умеренная боль, сильная боль, очень сильная боль и сильнейшая возможная боль.

[00098] Дополнительные рекомендации/инструменты для оценки боли

25 предоставлены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США в документе под названием «Справочник по оценке клинических исходов» (COA). Копию Справочника COA можно найти по адресу www.fda.gov/drugs/development-resources/clinical-outcome-assessment-compendium (последний пересмотр в сентябре 2020 г.), все содержание которого

30 включено в настоящий документ посредством ссылки.

Фармацевтическая композиция

[00099] Антитело по данному изобретению может быть включено в фармацевтические композиции, подходящие для введения субъекту. Соединения по данному изобретению можно вводить отдельно или в комбинации с

фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем и/или эксципиентами в виде однократных или многократных доз. Фармацевтические композиции для введения разработаны таким образом, чтобы они подходили для выбранного способа введения, а фармацевтически приемлемые разбавители, носитель и/или эксципиенты, такие как диспергирующие агенты, буферы, поверхностно-активные вещества, консерванты, солюбилизирующие агенты, изотонические агенты, стабилизирующие агенты и т.п., используются по мере необходимости.

[000100] Фармацевтическая композиция, содержащая моноклональное антитело против IL-36R по настоящему изобретению, может быть введена субъекту, страдающему от хронической воспалительной боли, как описано в настоящем документе, с использованием стандартных методов введения, включая пероральное, внутривенное, внутривентральное, подкожное, пульмональное, чрескожное, внутримышечное, интраназальное, буккальное, подъязычное или суппозиторное введение.

[000101] Путь введения антитела по настоящему изобретению может быть пероральным, парентеральным, ингаляционным или местным. Предпочтительно антитела по данному изобретению могут быть включены в фармацевтическую композицию, пригодную для парентерального введения. Используемый в данном описании термин «парентеральное» включает внутривенное, внутримышечное, подкожное, ректальное, вагинальное или внутривентральное введение. Предпочтение отдается периферической системной доставке путем внутривенной, внутривентральной или подкожной инъекции. Подходящие носители для таких инъекций известны в данной области техники.

[000102] Фармацевтическая композиция обычно должна быть стерильной и стабильной в условиях производства и хранения в предусмотренном контейнере, включая, например, запечатанный флакон или шприц. Таким образом, фармацевтические композиции могут подвергаться стерильной фильтрации после приготовления состава или иным образом становиться приемлемыми с микробиологической точки зрения. Типичная композиция для внутривенной инфузии может иметь объем до 250-1000 мл жидкости, такой как стерильный раствор Рингера, физиологический раствор, раствор декстрозы и раствор Хенкса, и терапевтически эффективную дозу (например, от 1 до 100 мг/мл или больше) концентрации антител. Доза может варьироваться в зависимости от типа и тяжести заболевания. Как хорошо известно в области

медицины, дозы для любого субъекта зависят от многих факторов, включая размер пациента, площадь поверхности тела, возраст, конкретное вводимое соединение, пол, время и способ введения, общее состояние здоровья и другие препараты, которые вводят одновременно. Типичная доза может находиться, например, в диапазоне от 0,001 до 1000 мг; однако, предусмотрены дозы ниже или выше этого примерного диапазона, особенно с учетом вышеупомянутых факторов.

[000103] В варианте воплощения дозу спесолимаба или антитела против IL-36R, используемую в способах настоящего изобретения, выбирают из группы, состоящей из 150 мг, 300 мг, 450 мг, 600 мг, 750 мг, 900 мг, 1050 мг, 1200 мг. В родственном варианте воплощения дозу вводят внутривенно или подкожно. В другом родственном варианте воплощения дозу вводят qw (один раз в неделю), q2w (один раз в 2 недели), q4w (один раз в 4 недели), q6w (один раз в 6 недель), q8w (один раз в 8 недель) или q12w (один раз в 12 недель), или их комбинацию.

[000104] В другом варианте воплощения доза спесолимаба или антитела против IL-36R, используемая в способах настоящего изобретения, представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую:

I. примерно 20 мг/мл антитела против IL-36R, примерно 40 мМ гистидина, примерно 120 мМ сахарозы, примерно 50 мМ L-аргинина, примерно 5 мМ NaCl и примерно 1,0 г/л полисорбата 20, с рН примерно 6,0;

II. примерно 60 мг/мл антитела против IL-36R, примерно 45 мМ ацетата, примерно 150 мМ сахарозы, примерно 25 мМ L-аргинина, примерно 0,4 г/л полисорбата 20, с рН примерно 5,5;

III. примерно 20 мг/мл антитела против IL-36R, примерно 45 мМ ацетата, примерно 180 мМ сахарозы, примерно 25 мМ глицина, примерно 0,4 г/л полисорбата 80, с рН примерно 5,5;

IV. примерно 150 мг/мл антитела против IL-36R, примерно 25 мМ цитрата, примерно 150 мМ трегалозы, примерно 25 мМ метионина, примерно 0,2 г/л полисорбата 20, с рН примерно 6,0;

V. примерно 60 мг/мл антитела против IL-36R, примерно 25 мМ гистидина, примерно 160 мМ сахарозы, примерно 20 мМ маннита, примерно 0,2 г/л полисорбата 20, с рН примерно 6,0;

VI. примерно 20 мг/мл антитела против IL-36R, примерно 25 мМ цитрата, примерно 200 мМ сахарозы, примерно 0,4 г/л полисорбата 80, с рН примерно 6,5;

5 VII. примерно 150 мг/мл антитела против IL-36R, примерно 45 мМ ацетата, примерно 150 мМ сахарозы, примерно 25 мМ L-аргинина, примерно 0,4 г/л полисорбата 20, с рН примерно 5,5;

VIII. примерно 15 мг/мл антитела против IL-36R, примерно 35 мМ гистидина, примерно 180 мМ трегалозы, примерно 25 мМ L-аргинина, примерно 3 мМ NaCl, примерно 0,4 г/л полисорбата 80, с рН примерно 6,0;

10 IX. примерно 80 мг/мл антитела против IL-36R, примерно 25 мМ ацетата, примерно 100 мМ маннита, примерно 50 мМ NaCl, примерно 0,2 г/л полисорбата 20, с рН примерно 5,5; или

X. примерно 100 мг/мл антитела против IL-36R, примерно 20 мМ сукцината, примерно 220 мМ сахарозы, примерно 0,1 г/л полисорбата 80, с рН
15 примерно 6,0.

Лечение хронической воспалительной боли

[000105] Антитело против IL-36R можно вводить пациентам-людям, страдающим от хронической воспалительной боли, в соответствии с известными способами. Так, например, антитела против IL-36R (например, спесолимаб)
20 можно вводить внутривенно, например, в виде болюса или непрерывной инфузией в течение определенного периода времени, или внутримышечным, внутрибрюшинным, интрацереброспинальным, подкожным, внутрисуставным, интрасиновиальным, интратекальным, пероральным, местным или ингаляционным путями введения. Предпочтительно внутривенное или
25 подкожное введение антител.

[000106] Оптимальная дозировка может быть определена на основании экспериментов по дозированию в клинических испытаниях на людях. Как правило, эффективная доза снижает оценку боли у пациента (например, по ЧОШ или ВАШ) по меньшей мере на 1, предпочтительно по меньшей мере на 2, более предпочтительно по меньшей мере на 3 балла и предпочтительно приводит к
30 оценке боли (по шкале от 0 до 10) не более 5, более предпочтительно не более 4, еще более предпочтительно не более 3, наиболее предпочтительно не более 2. В качестве альтернативы или в дополнение эффективная доза будет снижать оценку боли у пациента (например, по ВАШ) по меньшей мере на 10,

предпочтительно по меньшей мере на 20, более предпочтительно по меньшей мере на 30 баллов и предпочтительно приводит к оценке боли (по шкале от 0 до 100) не более 50, более предпочтительно не более 40, еще более предпочтительно не более 30, наиболее предпочтительно не более 20.

5 Эффективная доза будет также зависеть от характера и тяжести начальной боли.

[000107] Анальгетическую активность антитела-кандидата против IL-36R (например, спесолимаба) обычно тестируют в двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом клиническом исследовании.

10 **[000108]** Другие терапевтические схемы можно комбинировать с введением антитела против IL-36R. Комбинированное введение включает совместное введение с использованием отдельных составов или одного фармацевтического состава и последовательное введение в любом порядке, при этом предпочтительно существует период времени, в течение которого оба (или все) активные агенты одновременно проявляют свою биологическую активность.

15 **[000109]** Как обсуждалось выше, для лечения боли подходящая доза антитела будет зависеть от типа и тяжести боли, подлежащей лечению, от того, вводят ли антитело в профилактических или терапевтических целях, предшествующей терапии, истории болезни пациента и реакции на антитело, и мнения лечащего врача. Антитело подходящим образом вводят пациенту за один
20 раз или в течение серии обработок. В зависимости от типа и тяжести заболевания, от примерно 1 мг/кг до 15 мг/кг (например, предпочтительно от примерно 0,1 или 0,5 до примерно 20 или примерно 30 мг/кг) антитела является начальной дозой-кандидатом для введения пациенту, будь то, например, одно или несколько отдельных введений или непрерывная инфузия. Типичная
25 суточная доза может варьироваться от примерно 1 мг/кг до 100 мг/кг или более в зависимости от упомянутых выше факторов. При повторных введениях в течение нескольких дней или дольше, в зависимости от состояния, лечение продолжают до тех пор, пока не произойдет желаемое уменьшение или подавление боли. Предпочтительная доза антитела будет находиться в диапазоне
30 от примерно 0,5 мг/кг до примерно 30 мг/кг. Таким образом, пациенту может быть введена одна или несколько доз примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 4,0 мг/кг, 6 мг/кг, 8 мг/кг, 10 мг/кг или 15 мг/кг (или любая их комбинация). Такие дозы можно вводить периодически, т.е. каждую неделю, каждые три недели, ежемесячно или реже, например, каждые 3 или 4 месяца (например, таким

образом, что пациент получает от примерно двух до примерно двадцати, например, примерно шесть доз антитела против IL-36R). Можно вводить начальную более высокую нагрузочную дозу, а затем одну или несколько более низких доз. Примерный режим дозирования включает введение начальной 5 нагрузочной дозы примерно 900 мг антитела против IL-36R, вводимого еженедельно в течение четырех недель, с последующим введением поддерживающей дозы примерно 600 мг антитела против IL-36R один раз каждые четыре недели. Однако могут быть полезны и другие режимы дозирования. Ход этой терапии легко контролировать с помощью обычных 10 методов и анализов.

[000110] Как правило, эффективная схема дозирования антитела против IL-36R (например, спесолимаба) будет снижать оценку боли у пациента (например, по ЧОШ или ВАШ) по меньшей мере на 1, предпочтительно по 15 меньшей мере на 2, более предпочтительно по меньшей мере на 3 балла и предпочтительно приводит к оценке боли (по шкале от 0 до 10) не более 5, более предпочтительно не более 4, еще более предпочтительно не более 3, наиболее предпочтительно не более 2, после четырех, восьми или двенадцать недель лечения антителом против IL-36R (например, спесолимабом).

[000111] Соответственно, в одном аспекте настоящее изобретение 20 относится к способу лечения хронической воспалительной боли у субъекта, который включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества антитела против IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента (как раскрыто в настоящем документе), где лечение приводит к уменьшению или 25 устранению хронической воспалительной боли у субъекта.

[000112] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу 30 лечения боли, связанной с аутоиммунным и воспалительным заболеванием или состоянием у субъекта, при этом указанный способ включает применение или введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела против IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента (как раскрыто в настоящем документе), где лечение приводит к уменьшению или устранению хронической воспалительной боли у субъекта.

[000113] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу 35 лечения субъекта, страдающего от хронической воспалительной боли, при этом указанный способ включает введение субъекту дозы спесолимаба, где лечение

приводит к уменьшению или устранению хронической воспалительной боли у субъекта.

5 [000114] В варианте воплощения, относящемся к вышеуказанному аспекту, хроническую воспалительную боль измеряют с помощью оценки боли или оценки качества жизни, отражающей боль или ее воздействие. В родственном варианте воплощения хроническую воспалительную боль измеряют с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) от 0 до 100, отражающей субъективное ощущение боли субъектом, или с помощью числовой оценочной шкалы (ЧОШ) от 0 до 10, отражающей субъективную интенсивность или тяжесть боли субъекта.

10 [000115] В варианте воплощения, относящемся к вышеуказанному аспекту, или любом из вышеуказанных вариантов воплощения, хроническую воспалительную боль измеряют один раз каждые несколько недель (например, в 1, 4, 8, 12, 16 недель), еженедельно или ежедневно. В родственном варианте воплощения хроническую воспалительную боль выбирают из группы, состоящей из ноцицептивной боли, нейропатической боли и психогенной боли.

15 [000116] В варианте воплощения, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов и/или вариантов воплощения, хроническую воспалительную боль уменьшают, а уменьшение хронической воспалительной боли, измеренное с помощью шкалы ВАШ или ЧОШ, составляет от 5% до 60% или по меньшей мере на 10%, 20%, 30%, 40%, 50% или 60% через одну, две, три, четыре, восемь или двенадцать недель после начала лечения антителом против IL-36R (например, спесолимабом). В родственном варианте воплощения уменьшение хронической воспалительной боли, измеренное с помощью шкалы ВАШ или ЧОШ, происходит по меньшей мере на 1, или по меньшей мере на 2, или по меньшей мере на 3 балла и приводит к оценке боли (по шкале от 0 до 10) не более чем 5, или не более чем 4, или не более чем 3, или не более чем 2 после четырех или восьми или двенадцати недель лечения антителом против IL-36R (например, спесолимабом).

20 [000117] В варианте воплощения, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов и/или вариантов воплощения, хроническую воспалительную боль уменьшают, а уменьшение хронической воспалительной боли, измеренное с помощью шкалы ВАШ, составляет не менее 5, или не менее 10, или не менее 15 баллов, что приводит к оценке боли по ВАШ (по шкале от 0

до 100) не более 90, или не более 80, или не более 70, или не более 60, или не более 50 после четырех или восьми или двенадцати или шестнадцати или пятидесяти двух недель лечения спесолимабом, или при этом уменьшение хронической воспалительной боли, измеренное с помощью шкалы ЧОШ, происходит не менее чем на 1, или не менее чем на 2, или не менее чем на 3 балла и приводит к оценке боли (по шкале от 0 до 10) не более чем 5 или не более чем 4, или не более чем 3, или не более чем 2 после четырех или восьми или двенадцати или шестнадцати или пятидесяти двух недель лечения спесолимабом.

10 **[000118]** В одном аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения субъекта, страдающего от хронической воспалительной боли, при этом указанный способ включает (а) измерение хронической воспалительной боли у субъекта с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) от 0 до 100, отражающей субъективное ощущение боли у субъекта, или с помощью числовой
15 оценочной шкалы (ЧОШ) от 0 до 10, отражающей субъективную интенсивность или тяжесть боли у субъекта, (b) введение субъекту дозы спесолимаба, если ВАШ у субъекта составлял больше 30 или 40 или 50 или 60, или если ЧОШ у субъекта составлял больше 3 или 4 или 5 или 6, при этом лечение приводит к уменьшению или устранению хронической воспалительной боли у субъекта, и
20 при этом уменьшение хронической воспалительной боли, измеренное с помощью ЧОШ, составляет не менее 1 или не менее 2 или не менее не менее 3 баллов и приводит к оценке боли (по шкале от 0 до 10) не более 5 или не более 4 или не более 3 или не более 2 после четырех или восьми или двенадцати или шестнадцати или пятидесяти двух недель лечения спесолимабом, или
25 уменьшение хронической воспалительной боли, измеренное с помощью шкалы ВАШ, происходит не менее чем на 5 или не менее чем на 10 или не менее чем на 15 баллов, что приводит к оценке боли по шкале ВАШ (по шкале от 0 до 100) не более 90 или не более 80 или не более 70 или не более 60 или не более 50 после четырех или восьми или двенадцати или шестнадцати или пятидесяти двух
30 недель лечения со спесолимабом.

Готовое изделие

[000119] В другом аспекте включено готовое изделие, содержащее материалы, полезные для лечения описанных выше нарушений. Указанное готовое изделие включает контейнер и этикетку. Подходящие контейнеры

включают, например, бутылки, флаконы, шприцы и пробирки. Контейнеры могут быть изготовлены из различных материалов, таких как стекло или пластик. Контейнер содержит композицию, которая эффективна для лечения болезненного состояния, и может иметь стерильный порт доступа. Например, контейнер может представлять собой пакет для внутривенного раствора или флакон с пробкой, прокалываемой иглой для подкожных инъекций. Активным агентом в композиции является гуманизированное антитело против IL-36R. Этикетка на контейнере или связанная с ним указывает, что композиция используется для лечения выбранного состояния. Готовое изделие может дополнительно содержать второй контейнер, содержащий фармацевтически приемлемый буфер, такой как фосфатно-солевой буфер, раствор Рингера и раствор декстрозы. Кроме того, он может включать другие материалы, желательные с коммерческой точки зрения и с точки зрения пользователя, в том числе другие буферы, разбавители, фильтры, иглы, шприцы и листы-вкладыши с инструкциями по применению.

[000120] Далее изобретение описано в следующих примерах, которые не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

Примеры

[000121] Следующие примеры предназначены для дополнительной иллюстрации некоторых предпочтительных вариантов воплощения данного изобретения и не носят ограничительного характера. Специалисты в данной области узнают или смогут установить многочисленные эквиваленты конкретных веществ и процедур, раскрытых в данном описании.

Пример 1: Лечение пациентов с хронической воспалительной болью

[000122] В этом примере антитело против IL36R (например, спесолимаб) применяют для лечения пациента с хронической воспалительной болью.

[000123] После применения курса эффективных доз антитела против IL-36R оценка боли показывает, что показатель боли у этого пациента (измеряемый, например, с помощью ЧОШ или ВАШ) снижается по меньшей мере на 1, предпочтительно по меньшей мере на 2, более предпочтительно по меньшей мере на 3 балла и предпочтительно дает оценку боли (по шкале от 0 до 10) не более 5, более предпочтительно не более 4, еще более предпочтительно не более 3, наиболее предпочтительно не более 2 через четыре, восемь или двенадцать недель лечения антителом против IL-36R (например, спесолимабом).

Пример 2: Спесолимаб, IL-36R ингибитор, снижает симптомы боли у пациента с ладонно-подошвенным пустулезом – результаты небольшого экспериментального исследования

[000124] Ладонно-подошвенный пустулез (PPP) представляет собой хроническое нейтрофильное заболевание кожи, характеризующееся стерильными заполненными нейтрофилами пустулами на ладонях рук и подошвах ног, а поражения PPP могут существенно влиять на качество жизни пациентов. Было проведено небольшое исследование боли при PPP, и она может быть недооценена дерматологическим сообществом, поскольку во время фокус-групп пациентов о ней сообщалось как о изнурительном симптоме. Наши результаты показали, что спесолимаб положительно влияет на боль у пациентов с PPP.

[000125] В этом многоцентровом, двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом пилотном исследовании фазы IIa (NCT03135548) сравнивали лечение с помощью 900 мг спесолимаба (n=19), 300 мг спесолимаба (n=19) и плацебо (n=21) внутривенно каждые четыре недели до 12-й недели с последующим наблюдением до 32-й недели у пациентов с PPP.

[000126] В начале исследования пациенты сообщали о значительной боли во всех трех группах. Средние (стандартное отклонение [SD]) исходные баллы оценки боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ): 900 мг: 67,95 (23,61); 300 мг: 58,42 (25,40) и плацебо: 58,76 (28,23). У пациентов наблюдалось быстрое и клинически значимое (Olsen *и соавт.* J Clin Epidemiol 2018; 101: 87-106) уменьшение боли по ВАШ от исходного уровня до 16-й недели (первичная конечная точка) при приеме 900 мг спесолимаба со средним (SD) абсолютным изменением $-32,67$ (26,93) (n=15) по сравнению с $-0,81$ (26,19) (n=16) при применении 300 мг спесолимаба и $-27,53$ (26,09) (n=15) при применении плацебо.

[000127] Это предварительное исследование показало, что, хотя вариабельность при лечении спесолимабом высока, 900 мг спесолимаба приводили к быстрому уменьшению боли. В настоящее время продолжается более крупное исследование фазы IIb по проверке концепции и определению дозы спесолимаба у пациентов с PPP (NCT04015518).

[000128] Исходные сведения: Ладонно-подошвенный пустулез (PPP) представляет собой хроническое нейтрофильное заболевание кожи,

характеризующееся стерильными заполненными нейтрофилами пустулами, локализованными на ладонях рук и подошвах ног. Поражения PPP могут оказывать существенное влияние на качество жизни пациентов. Было проведено мало исследований боли, испытываемой пациентами с PPP, несмотря на то, что многие пациенты сообщали о боли и заметном снижении (умеренное-очень сильное воздействие) качества жизни из-за боли, связанной с PPP. Часто это снижение качества жизни может быть связано с нарушением функции рук и ног, что затрудняет выполнение повседневных действий, таких как ходьба.

Терапевтическое вмешательство у пациентов с PPP часто затруднено, поскольку пациенты часто плохо реагируют на лечение. Отсутствие эффективности и частое возникновение нежелательных явлений ограничивает продолжительность курса лечения. Спезолимаб представляет собой гуманизированное антагонистическое моноклональное антитело против рецептора интерлейкина-36 (анти-IL-36R), которое блокирует передачу сигнала IL-36R. Ранее было показано, что у пациентов с генерализованным пустулезным псориазом — заболеванием, имеющим схожие патологические особенности с PPP — спесолимаб приводит к быстрому исчезновению пустул и заметному улучшению других показателей болезни. Здесь мы представляем результаты небольшого экспериментального исследования, изучающего влияние лечения PPP спесолимабом, ингибитором IL-36R, на облегчение боли, измеряемое по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) оценки боли, исходу, о котором сообщают пациенты (PRO).

[000129] Способы: Это исследование представляло собой многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое экспериментальное исследование фазы IIa (NCT03135548). Пациентов включали при наличии у них PPP, определяемого наличием первичных, персистирующих (длительностью > 3 мес.), стерильных, макроскопически видимых пустул на ладонях рук и/или подошвах стоп; у 2 пациентов допускался бляшечный псориаз, при условии, что он не присутствует на > 10% площади поверхности их тела. Пациенты должны были иметь активное пустулезное образование (желтые пустулы), минимальный индекс площади и тяжести ладонно-подошвенного пустулезного псориаза (PPP ASI) 12 и общую оценку ладонно-подошвенного пустулеза от врача (PPP PGA) не ниже средней степени тяжести (≥ 3) на исходном этапе. Всего во время скрининга было выявлено 59 пациентов,

которые были рандомизированы 1:1:1 вслепую в одну из двух дозовых групп спесолимаба (900 мг [n=19] или 300 мг [n=19]) или плацебо (n=21), вводимых внутривенно каждые 4 недели, что соответствует 1-му дню и 4-й, 8-й и 12-й неделям лечения, с последующим наблюдением до 32-й недели (Фиг. 2, Фиг. 3).

5 **[000130]** Первичной конечной точкой в этом исследовании было достижение PPP ASI50 на 16-й неделе. Основными вторичными конечными
10 точками были достижение PPP ASI75 на 16-й неделе, процентное изменение по сравнению с исходным уровнем PPP ASI на 16-й неделе и успех лечения, определяемый как достижение клинического ответа с помощью Общей оценки PPP от врача (PPP PGA) на 16-й неделе. Дополнительные конечные точки включали: PPP ASI50, PPP ASI75, процентное изменение PPP ASI от исходного уровня и клинический ответ с помощью PPP PGA на всех других посещениях, время до достижения, или потеря, PPP ASI50, изменение исходного уровня боли по ВАШ на 16-й неделе и клиническое улучшение, оцениваемое с помощью
15 Дерматологического индекса качества жизни на 16-й неделе.

[000131] Боль по ВАШ, одномерную меру интенсивности боли, измеряли на 16-й неделе и продолжали еженедельно на протяжении всего исследования. Пациентов спрашивали: «Какую боль вы испытывали из-за PPP на прошлой
20 неделе?». Затем пациент самостоятельно заполнял таблицу оценки боли по ВАШ, в которой ставил «X» в точке на горизонтальной линии по шкале от 0 до 100 (где 100 — это самая тяжелая воображимая боль), которая в наибольшей степени отражала их интенсивность боли. Описательная статистика использовалась для измерения абсолютного изменения и процентного изменения по сравнению с исходным уровнем боли по ВАШ с течением времени в полном
25 наборе для анализа.

[000132] Для основной первичной конечной точки и дополнительных конечных точек, представленных здесь, в качестве анализа чувствительности использовали подход наблюдаемых случаев, включая все собранные данные без выполнения условной подстановки отсутствующих данных. Этот подход
30 исключал все значения, измеренные после приема препарата для экстренной помощи. Последнее наблюдение, перенесенное вперед, также использовалось для процентного измерения изменения боли по ВАШ.

[000133] РЕЗУЛЬТАТЫ

[000134] Исходные демографические данные: Исходные демографические данные и характеристики заболевания, как правило, были хорошо сбалансированы между группами лечения (Таблица 2).

5 Таблица 2. Исходные демографические данные и характеристики заболевания

	Плацебо (n=21)	Спесолимаб			Всего в целом (N=59)
		300 мг (n=19)	900 мг (n=19)	Всего (n=38)	
Пол, n (%)					
женщины	17 (81,0)	16 (84,2)	16 (84,2)	32 (84,2)	49 (83,1)
мужчины	4 (19,0)	3 (15,8)	3 (15,8)	6 (15,8)	10 (16,9)
Возраст, лет	46,3 ± 11,7	54,6 ± 7,7	49,4 ± 11,3	52,0 ± 9,9	50,0 ± 10,9
Раса, n (%)					
Европеоидная	19 (90,5)	18 (94,7)	19 (100)	37 (97,4)	56 (94,9)
Монголоидная	1 (4,8)	0	0	0	1 (1,7)
Негроидная	1 (4,8)	0	0	0	1 (1,7)
Смешанная	0	1 (5,3)	0	1 (2,6)	1 (1,7)
Вес, кг	79,0 ± 15,8	81,3 ± 12,7	76,8 ± 19,2	79,1 ± 16,3	79,0 ± 15,9
ИМТ, кг/м ²	29,0 ± 5,5	29,5 ± 5,2	27,2 ± 5,9	28,4 ± 5,6	28,3 ± 5,5
PPP ASI в начале исследования	18,5 ± 7,6	20,3 ± 6,4	16,9 ± 4,3	18,6 ± 5,7	18,6 ± 6,3
PPP ASI при скрининге	18,5 ± 7,4	16,5 ± 5,3	16,2 ± 3,9	16,4 ± 4,6	17,1 ± 5,8
Время после первичного диагностирования PPP, лет	6,7 ± 7,0	9,5 ± 12,1	11,2 ± 14,0	10,4 ± 13,0	9,1 ± 11,3
PPP PGA, n (%)					
4	6 (28,6)	7 (36,8)	4 (21,1)	11 (28,9)	17 (28,8)
3	15 (71,4)	12 (63,2)	15 (78,9)	27 (71,1)	42 (71,2)
Боль по ВАШ	58,8 ± 28,2	58,4 ± 25,4	68,0 ± 23,6	63,2 ± 24,7	61,6 ± 25,8
С-реактивный белок, мг/л	4,8 ± 5,5	4,4 ± 2,7	4,3 ± 3,9	4,4 ± 3,3	4,5 ± 4,2

Набор для анализа безопасности.

10 Все значения являются средними ± стандартное отклонение, если не указано иное.

ИМТ - индекс массы тела; PPP - ладонно-подошвенный пустулез; PPP ASI - индекс площади и тяжести ладонно-подошвенного пустулёзного псориаза; PPP PGA - Общая оценка ладонно-подошвенного пустулеза от врача; SD - стандартное отклонение; ВАШ визуальная аналоговая шкала.

15 **[000135]** Из 59 рандомизированных пациентов 43 (72,9%) завершили введение исследуемого препарата, и все пациенты, независимо от того, завершили они лечение или нет, наблюдались до 32-й недели. Частота

преждевременного прекращения лечения была одинаковой во всех группах лечения. Наиболее частыми причинами прекращения лечения были нежелательные явления (10,2%) и отказ пациента (10,2%). Шесть пациентов прекратили лечение из-за ухудшения состояния (n=3) или отсутствия улучшения (n=3).

[000136] Изменение боли по шкале ВАШ от исходного уровня до 16-й недели: В целом, не было значительного изменения PPP ASI от исходного уровня до 16-й недели (Фиг. 4), и первичная конечная точка (PPP ASI50 на 16-й неделе) не была достигнута. Изменение боли по шкале ВАШ от исходного уровня до 16-й недели оценивали как дополнительную конечную точку. В начале исследования пациенты сообщали о значительной боли во всех группах исследования. Средние (стандартное отклонение [SD]) исходные показатели боли по шкале ВАШ составили: 900 мг спесолимаба: 67,95 (23,61); 300 мг спесолимаба: 58,42 (25,40) и плацебо: 58,76 (28,23). У пациентов наблюдалось быстрое и клинически значимое уменьшение боли по ВАШ от исходного уровня к концу 1-й недели при приеме 900 мг спесолимаба (8-й день, абсолютное изменение по сравнению с исходным уровнем [стандартное отклонение, SD]: -26,42 [25,57]) (n=19) по сравнению с 300 мг спесолимаба (-7,29 [30,98]) (n=17) и плацебо (-2,19 [30,99]) (n=21) (Фиг. 5).

[000137] Уменьшение боли сохранялось с 1-й недели до 16-й недели при приеме 900 мг спесолимаба. Среднее (SD) абсолютное изменение боли по ВАШ от исходного уровня до 16-й недели при приеме 900 мг спесолимаба составило -32,67 (26,93) (n=15) по сравнению с -2,80 (25,83) (n=15) при приеме 300 мг спесолимаба и -27,53 (26,09) (n=15) с плацебо (Фиг. 5).

[000138] У пациентов в группе, принимавшей 900 мг спесолимаба, также наблюдалось наибольшее процентное (SD) уменьшение боли по ВАШ от исходного уровня до 16-й недели (-48,06% [60,56]) по сравнению с группой, принимавшей 300 мг спесолимаба (боль по ВАШ увеличилась на 7,68% [43,93]) и группе плацебо (-37,44% [72,29]). Наибольшее уменьшение боли наблюдалось между исходным уровнем и 1-й неделей (3-й день) после лечения в группе, принимавшей 900 мг спесолимаба (Фиг. 5).

[000139] ОБСУЖДЕНИЕ

[000140] В настоящее время существует ряд неудовлетворенных клинических потребностей у пациентов с PPP, включая отсутствие лечения с

целевой эффективностью, которая не ограничивается отсутствием ответа или возникновением нежелательных явлений. Особой неудовлетворенной потребностью в этой популяции пациентов является отсутствие лечения, которое могло бы эффективно уменьшить боль, связанную с PPP.

5 **[000141]** В этом экспериментальном исследовании первичная конечная точка (PPP ASI50 на 16-й неделе) не была достигнута, при этом не наблюдалось значительных различий между спесолимабом и плацебо. Однако лечение спесолимабом в дозе 900 мг сопровождалось быстрым уменьшением боли и требует дальнейшего изучения.

10 **[000142]** Это экспериментальное исследование не было лишено ограничений, в первую очередь тем, что оно было проведено на относительно небольшой выборке пациентов, и эффект у небольшого числа пациентов мог оказать существенное пропорциональное влияние на общие результаты. Первичная конечная точка на 16-й неделе могла также совпадать с естественным разрешением болезни у некоторых пациентов.

15 **[000143] Пример 3: Многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование фазы IIb по подбору дозы для оценки эффективности и безопасности спесолимаба у пациентов с ладонно-подошвенным пустулезом средней и тяжелой степени.**

20 **[000144]** Ладонно-подошвенный пустулез (PPP) представляет собой хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся стерильными пустулами на ладонях и подошвах и влияющее на качество жизни пациентов. Спесолимаб является первым в своем классе гуманизированным
25 моноклональным антителом IgG против рецептора интерлейкина-36, ранее исследованным в ходе исследования PPP фазы IIa.

30 **[000145]** В этом исследовании фазы IIb (NCT04015518) пациенты с PPP от умеренной до тяжелой степени были распределены в одну из пяти групп; они получали общую нагрузочную дозу 1500/3000 мг спесолимаба или плацебо подкожно в течение первых 4 недель, а затем 300/600 мг спесолимаба или плацебо каждые 4 недели. После 16-й недели пациенты, получавшие плацебо, переходили на спесолимаб в дозе 600 мг каждые 4 недели (q4w); поддерживающая терапия спесолимабом продолжалась q4w/q8w до 52-й недели. Первичной конечной точкой было процентное изменение индекса площади и

тяжести PPP (PPP ASI) по сравнению с исходным уровнем на 16-й неделе. Безопасность оценивалась описательно.

[000146] 152 пациента были рандомизированы. На 16-й неделе не было выявлено значимой модели доза-ответ для первичной конечной точки между спесолимабом и плацебо (комбинированные группы спесолимаба 1–4: -43,3%; плацебо: -33,6%); снижение PPP ASI продолжалось на протяжении 52 недель во всех группах. Эффективность, оцененная с помощью Общей оценки PPP от врача, чистая/почти чистая была очевидна на 16-й неделе (спесолимаб по сравнению с плацебо: 21,1% по сравнению с 4,7%) и 52 неделе (спесолимаб по сравнению с плацебо/спесолимаб: 54,1% по сравнению с 27,9%). Улучшения дерматологического индекса качества жизни и визуальной аналоговой оценки боли наблюдались в течение 52 недель. См. Фигуру 6 и Таблицу 3 для результатов оценки боли по ВАШ. Различия в эффективности в пользу спесолимаба по сравнению с плацебо/спесолимабом наблюдались у пациентов немонголоидного происхождения в течение 52 недель. Спесолимаб в целом хорошо переносился.

Таблица 4. Абсолютное изменение по сравнению с исходным уровнем PPP боли по ВАШ до 52-й недели

Среднее (95% ДИ) оценок MMRM – FAS (EC-MMRM)

	Неделя 16 скоррект. среднее (SE)	Неделя 52 скоррект. среднее (SE)
Плацебо & спесолимаб	-14,5 (4,1)	-29,6 (3,5)
Спесолимаб, низкая доза	-18,4 (5,6)	-41,3 (4,5)
Спесолимаб, средне-низкая доза	-13,7 (5,6)	-36,5 (4,7)
Спесолимаб, средне-высокая доза	-18,7 (5,6)	-42,7 (4,7)
Спесолимаб, высокая доза	-22,3 (4,0)	-39,0 (3,4)

[000147] Хотя были описаны некоторые аспекты и варианты воплощения данного изобретения, они были представлены только в качестве примера и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения. Действительно, новые способы и системы, описанные здесь, могут быть воплощены во множестве других форм, не отступая от их сущности. Сопутствующая Формула изобретения и ее эквиваленты предназначены для охвата таких форм или модификаций, которые входят в объем и сущность изобретения.

[000148] Все патенты и/или публикации, включая журнальные статьи, цитируемые в данном раскрытии, прямо включены в настоящий документ посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения субъекта, страдающего от хронической воспалительной боли, где указанный способ включает введение субъекту дозы спесолимаба, при этом лечение приводит к уменьшению или устранению хронической воспалительной боли у субъекта.
2. Способ по п. 1, в котором хроническая воспалительная боль измеряется оценкой боли или оценкой качества жизни, отражающей боль или ее воздействие.
3. Способ по п. 2, в котором хроническую воспалительную боль измеряют с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) от 0 до 100, отражающей субъективное ощущение боли субъектом, или с помощью числовой оценочной шкалы (ЧОШ) от 0 до 10, отражающей субъективную интенсивность или тяжесть боли субъекта.
4. Способ по п. 1, в котором хроническую воспалительную боль измеряют один раз в несколько недель, еженедельно или ежедневно.
5. Способ по п. 1, в котором хроническую воспалительную боль выбирают из группы, состоящей из ноцицептивной боли, невропатической боли и психогенной боли.
6. Способ по п. 5, в котором хроническая воспалительная боль связана с аутоиммунным и воспалительным заболеванием или состоянием.
7. Способ по п. 6, в котором аутоиммунное и воспалительное состояние включает рассеянный склероз, астму, диабет 1 типа, ревматоидный артрит, склеродермию, болезнь Крона, псориаз вульгарный (обычно называемый псориазом), пустулезный псориаз, генерализованный пустулезный псориаз (GPP), ладонно-подошвенный пустулез (PPP), воспалительное заболевание кишечника, псориатический артрит, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, системную красную волчанку (SLE), язвенный колит, анкилозирующий

спондилит, нейтрофильные дерматозы, гнойный гидраденит (HS), синдром Незертонна (NS), аллергическое воспаление кожи, легких и желудочно-кишечного тракта, атопический дерматит (также известный как атопическая экзема), астму (аллергическую и неаллергическую), эпителиально-опосредованное воспаление, фиброз (например, идиопатический легочный фиброз, склеродермию, фиброз почек и рубцевание), аллергический ринит, пищевую аллергию (например, аллергию на арахис, яйца, молочные продукты, моллюски, лесные орехи и т. д.), сезонную аллергию, или другие виды аллергии.

10 8. Способ по п. 1, в котором хроническая воспалительная боль связана с PPP.

 9. Способ по п. 1, в котором хроническая воспалительная боль связана с GPP.

15 10. Способ по п. 1, в котором хроническую воспалительную боль выбирают из группы, состоящей из боли в руке, боли в ступне, мышечной боли, мышечной болезненности, острой боли, боли в суставах, боли в шее, боли в спине, боли в бедре, боли из-за пустулезных поражений, боли из-за кожных щелей или трещин, боли из-за шелушения, боли из-за эритемы, жгучей боли, болезненности, боли с покалыванием, дискомфорта, связанного с болью, боли в теле, головной боли и боли, связанной со стоянием, ходьбой, бегом или подъемом или спуском по лестнице.

25 11. Способ по п. 1, в котором дозу спесолимаба выбирают из группы, состоящей из 150 мг, 300 мг, 450 мг, 600 мг, 750 мг, 900 мг, 1050 мг, 1200 мг.

 12. Способ по п. 1, в котором дозу спесолимаба вводят внутривенно или подкожно.

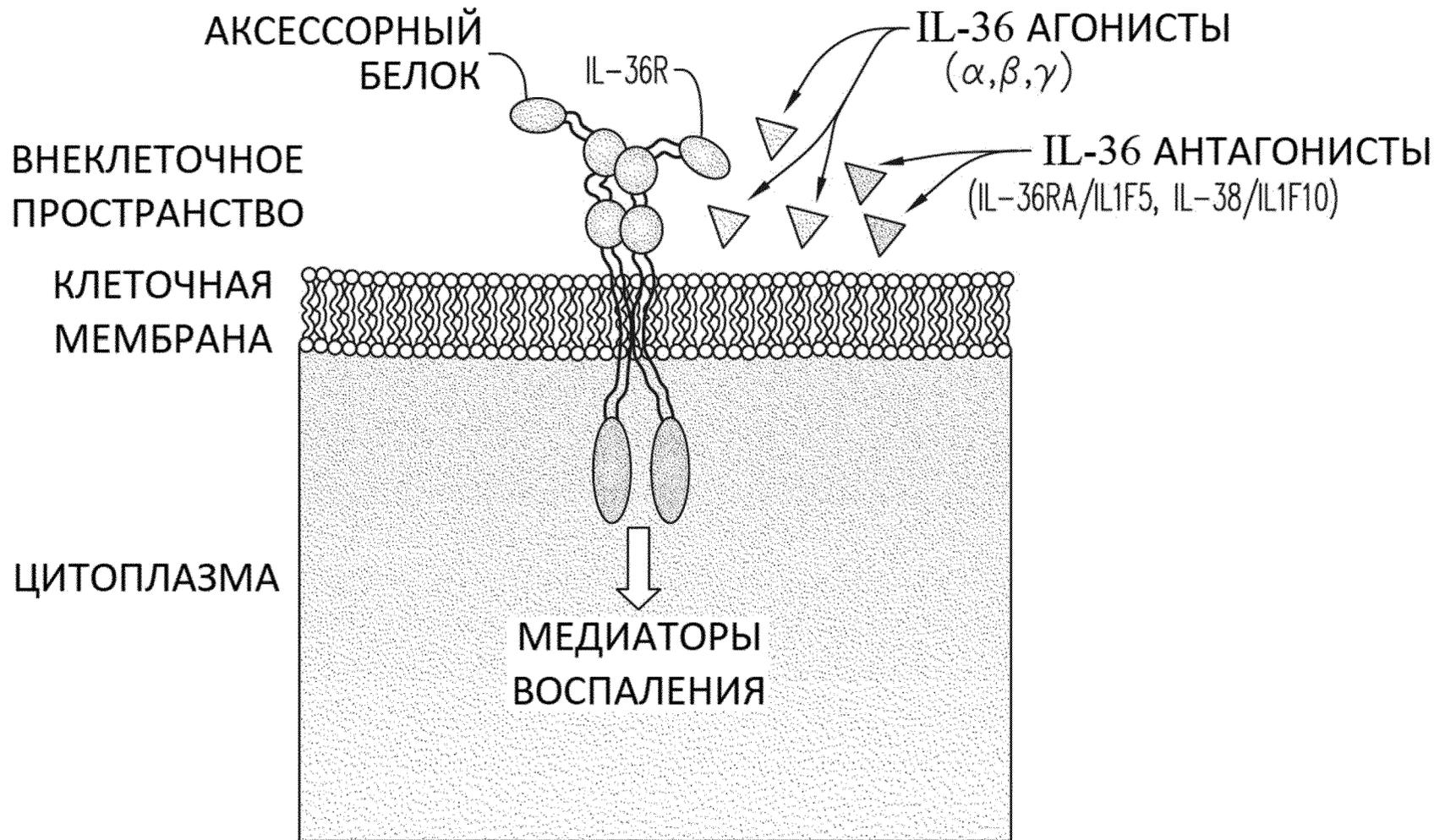
30 13. Способ по п. 1, в котором дозу спесолимаба вводят qw (один раз в неделю), q2w (один раз в 2 недели), q4w (один раз в 4 недели), qbw (один раз в 6 недель), q8w (один раз в 8 недель) или q12w (один раз в 12 недель), или их комбинацию.

14. Способ по п. 3, в котором уменьшение хронической воспалительной боли, измеряемой по шкале ВАШ или ЧОШ, составляет по меньшей мере 10% через четыре, восемь или двенадцать недель после начала лечения спесолимабом.

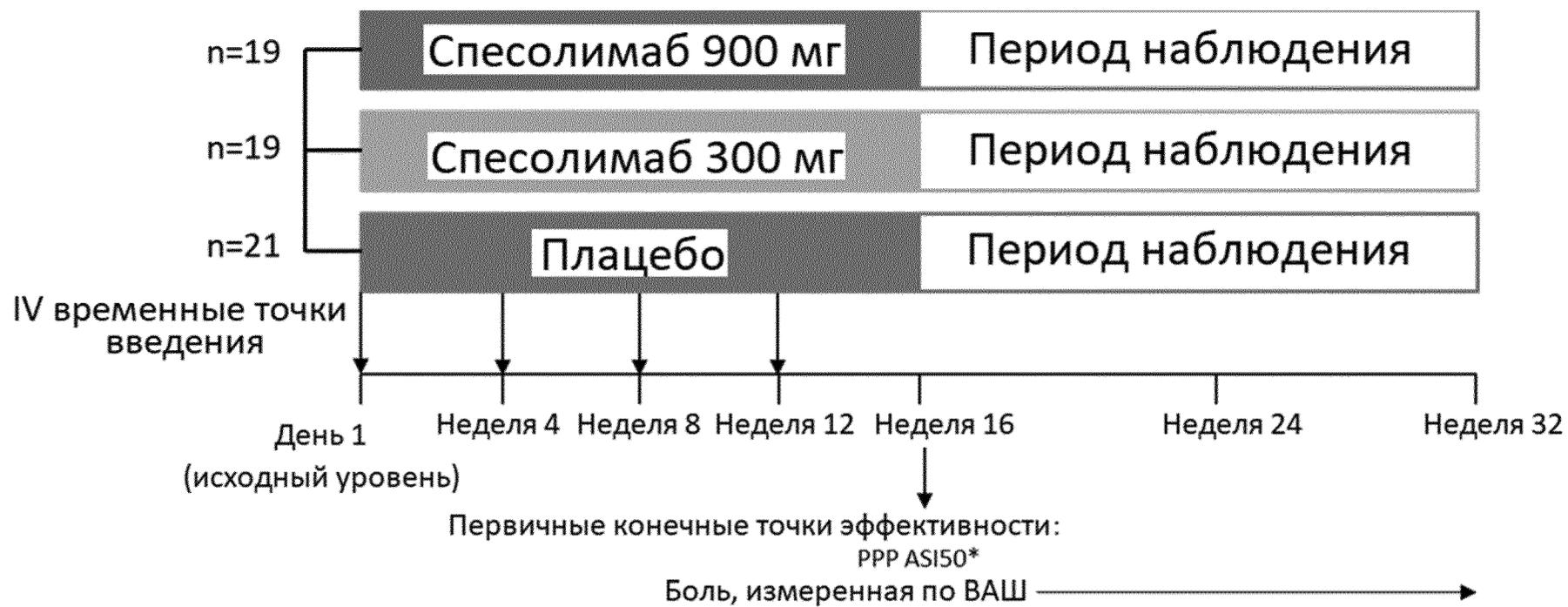
15. Способ по п. 3, в котором уменьшение хронической воспалительной боли, измеряемой по шкале ВАШ или ЧОШ, происходит не менее чем на 5, или не менее чем на 10, или не менее чем на 15 баллов, и приводит к оценке боли по шкале ВАШ (по шкале от 0 до 100), равной не более 90, или не более 80, или не более 70, или не более 60, или не более 50, после четырех или восьми или двенадцати или шестнадцати или пятидесяти двух недель лечения спесолимабом, или в котором уменьшение хронической воспалительной боли, измеряемой по шкале ВАШ или ЧОШ, составляет по меньшей мере на 1, или по меньшей мере на 2, или по меньшей мере на 3 балла и приводит к оценке боли (по шкале от 0 до 10) не более 5, или не более 4, или не более 3, или не более 2 после четырех или восьми или двенадцати или шестнадцати или пятидесяти двух недель лечения спесолимабом.

16. Способ лечения субъекта, страдающего от хронической воспалительной боли, где указанный способ включает (а) измерение хронической воспалительной боли у субъекта с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) от 0 до 100, которая отражает субъективное ощущение боли субъектом, или с помощью числовой оценочной шкалы (ЧОШ) от 0 до 10, которая отражает субъективную интенсивность или тяжесть боли субъекта, (б) введение субъекту дозы спесолимаба, если результат по ВАШ у субъекта больше 30 или 40 или 50 или 60, или если результат по ЧОШ у субъекта больше 3 или 4 или 5 или 6, при этом лечение приводит к уменьшению или устранению хронической воспалительной боли у субъекта, и при этом уменьшение хронической воспалительной боли, измеренное с помощью ЧОШ, происходит по меньшей мере на 1, или по меньшей мере на 2, или по меньшей мере на 3 балла и приводит к оценке боли (по шкале от 0 до 10) не более 5, или не более 4, или не более 3, или не более 2 после четырех или восьми или двенадцати или шестнадцати или пятидесяти двух недель лечения спесолимабом, или где

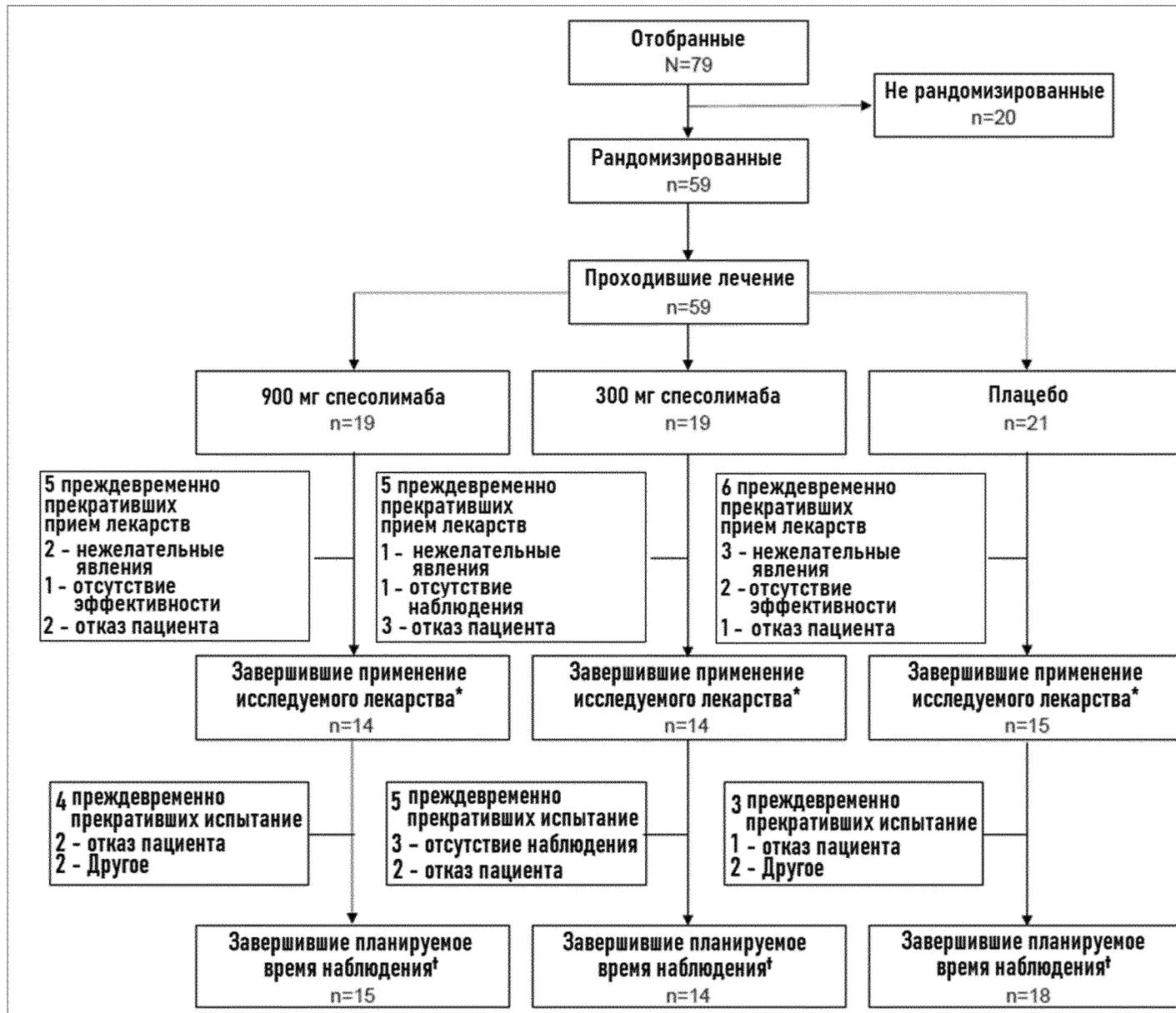
уменьшение хронической воспалительной боли, измеренное с помощью шкалы ВАШ, происходит не менее чем на 5, или не менее чем на 10, или не менее чем на 15 баллов, и приводит к оценке боли по шкале ВАШ (по шкале от 0 до 100), равной не более 90, или не более 80, или не более 70, или не более 60, или не более 50 после четырех или восьми или двенадцати или шестнадцати или пятидесяти двух недель лечения спесолимабом.



ФИГ. 1

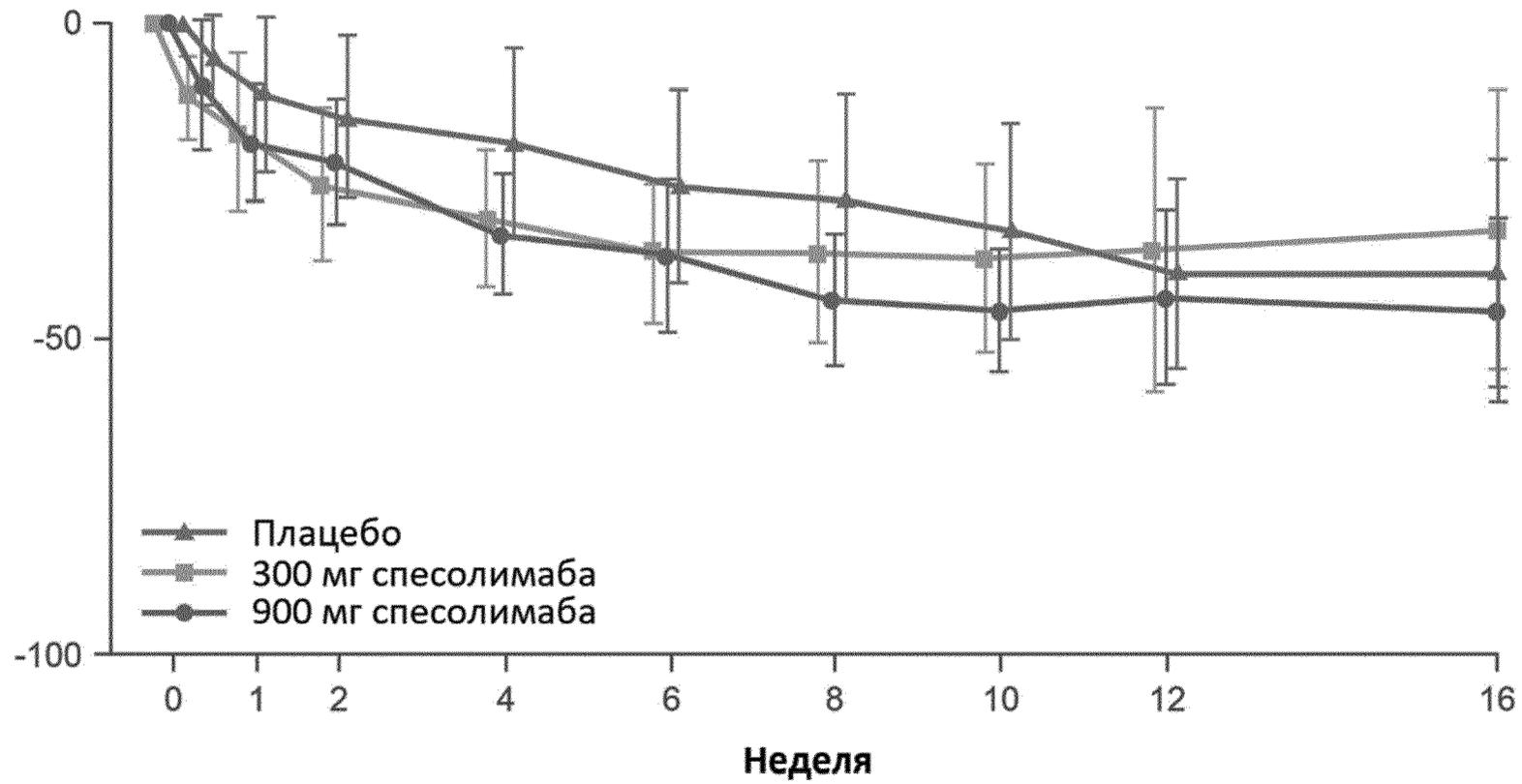


ФИГ. 2



ФИГ. 3

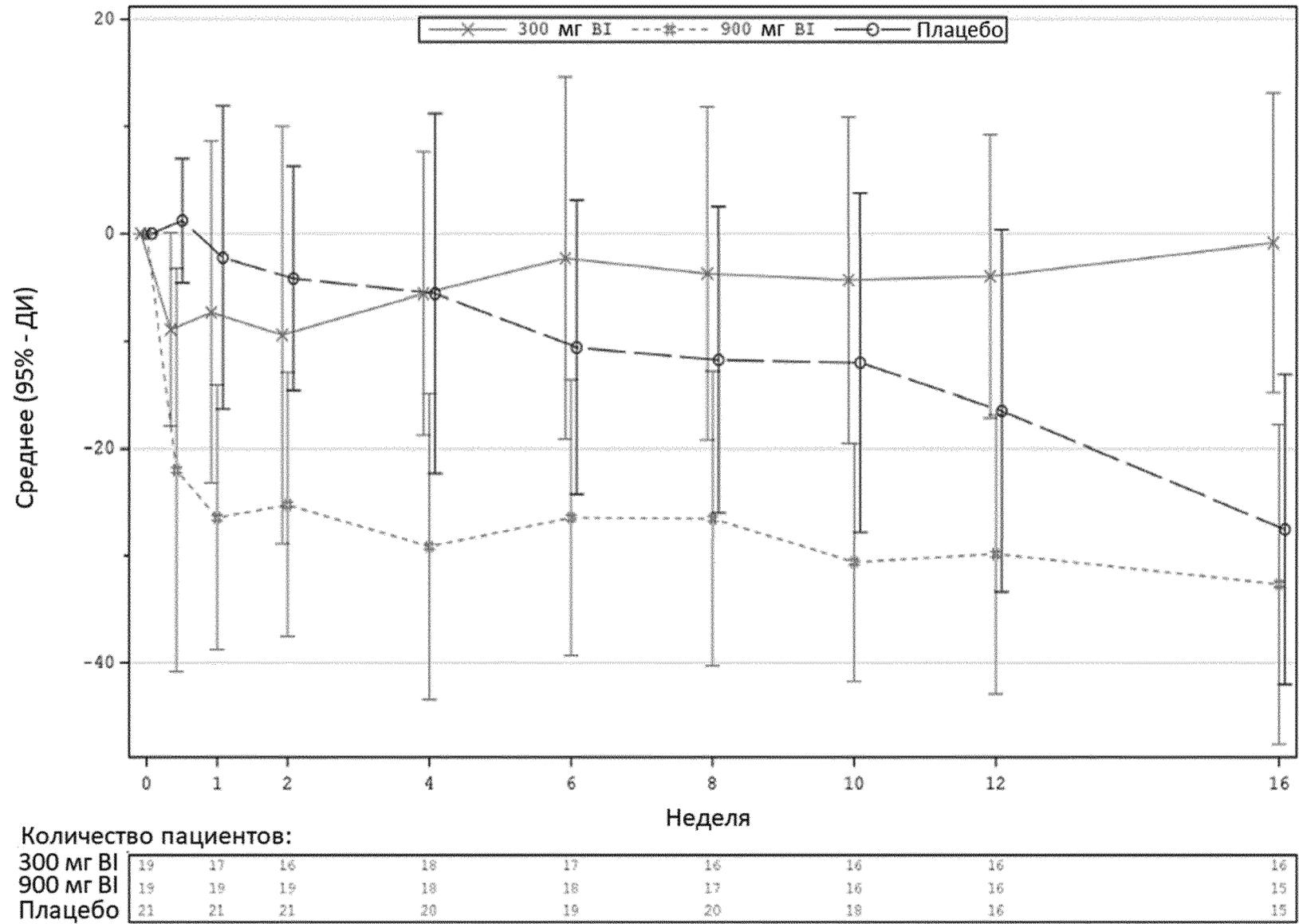
Среднее процентное изменение общего балла
PPR ASI по сравнению с исходным уровнем (%)



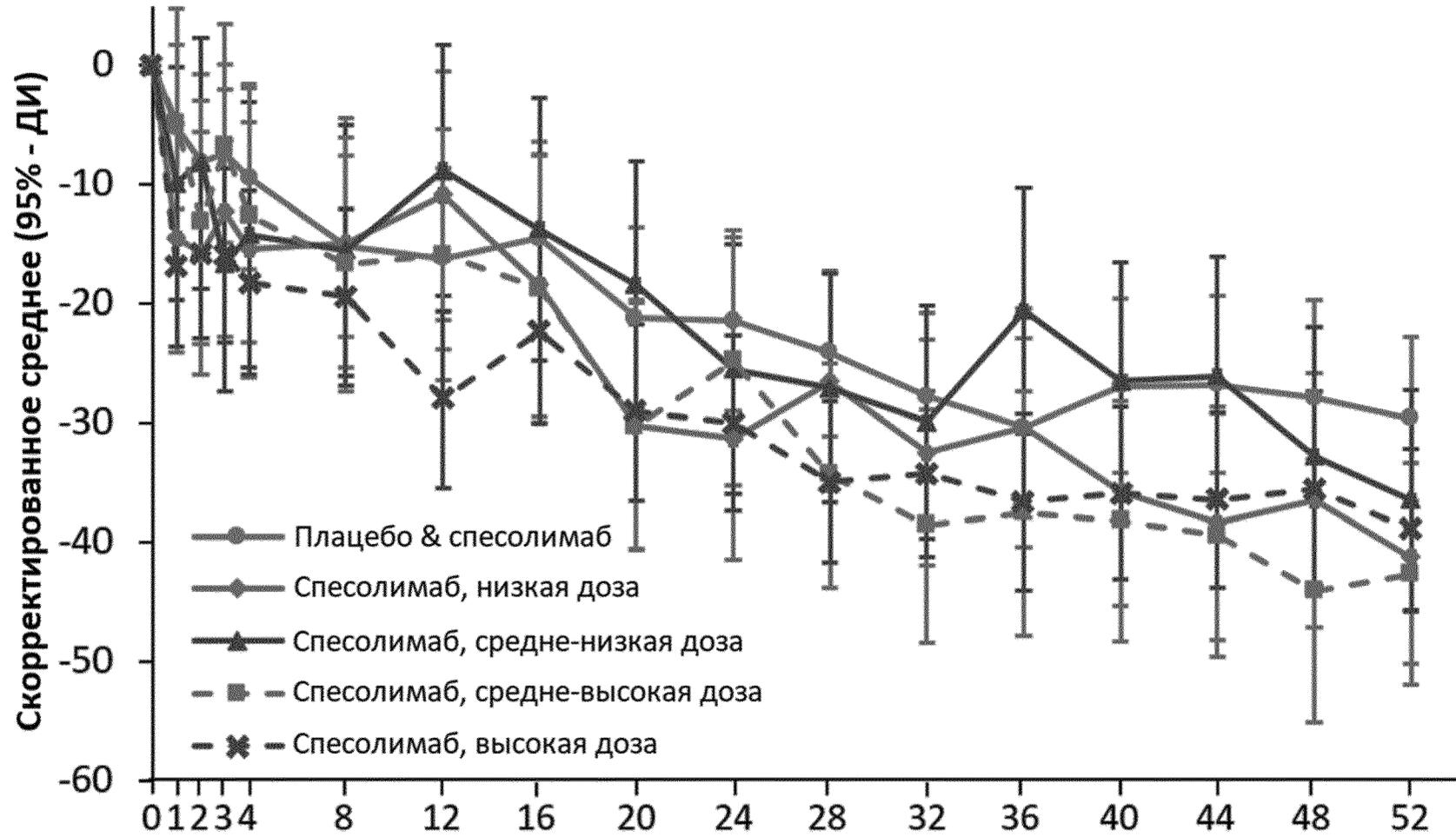
Количество пациентов:

Плацебо	21	21	21	20	19	20	18	16	15
300 мг спесолимаба	19	17	16	18	17	15	14	14	14
900 мг спесолимаба	19	19	19	18	18	17	16	16	15

ФИГ. 4



ФИГ. 5



ФИГ. 6