

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202392053** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.12.22

(51) Int. Cl. *A61P 17/00* (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
C07K 16/24 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.10.15

(54) **АНТИТЕЛА ПРОТИВ ХЕМОКИНОВ PAN-ELR+ CXC ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНОГО ГИДРАДЕНИТА**

(31) **62/748,838; 62/791,061**

(32) **2018.10.22; 2019.01.11**

(33) **US**

(62) **202190821; 2019.10.15**

(71) Заявитель:
ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:

**Кикли Кристин Кей, Патель Дипак
Ратилал, Уитчер Деррик Райан (US)**

(74) Представитель:

**Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина
Е.М., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,
Джермакян Р.В., Костюшенкова М.Ю.
(RU)**

(57) В данном документе предложены способы и применения антител против хемокинов ELR+ CXC для лечения гнойного гидраденита. Также предложены дозы и режимы дозирования для способов и применений антител против хемокинов ELR+ CXC для лечения гнойного гидраденита.

A1

202392053

202392053

A1

АНТИТЕЛА ПРОТИВ ХЕМОКИНОВ PAN-ELR+ CXС ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНОГО ГИДРАДЕНИТА

Данное изобретение относится к способам и использованию антител против хемокинов ELR+ CXС для лечения гнойного гидраденита. Данное изобретение также относится к дозам и режимам дозирования для способов и применений антител против хемокинов ELR+ CXС для лечения гнойного гидраденита.

Хемокины ELR+ CXС (так называемые, потому что все члены семейства хемокинов содержат аминокислотный мотив E-L-R, непосредственно примыкающий к их мотиву CXС) играют важную роль в различных патогенезах, включая миграцию нейтрофилов к участкам воспаления и ангиогенез. Нейтрофилы участвуют в патогенезе нескольких острых и хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваний.

Хемокины делятся на четыре подсемейства: CXС, CC, (X)C и CX3C. В хемокинах CXС одна аминокислота разделяет первые два цистеина («мотив CXС»). Хемокины ELR+ CXС представляют собой лиганды для хемокиновых рецепторов CXCR1 и/или CXCR2, которые представляют собой связанные с G-белком рецепторы, относящиеся к типу рецепторов, содержащих семь трансмембранных доменов, которые специфически связывают хемокины ELR+ CXС. Семь хемокинов ELR+ CXС человека представляют собой рост-регулирующий онкоген («Gго»)-альфа человека (также известный как CXCL1), Gго-бета человека (также известный как CXCL2), Gго-гамма человека (также известный как CXCL3), ENA-78 человека (также известный как CXCL5 или эпителиальный нейтрофил-активирующий пептид 78 человека), GCP-2 человека (также известный как CXCL6 или гранулоцитарный хемотаксический белок-2 человека), NAP-2 человека (также известный как CXCL7 или нейтрофил-активирующий белок-2 человека) и IL-8 человека (также известный как CXCL8 или интерлейкин-8 человека). Все хемокины ELR+ CXС связываются с рецептором CXCR2; кроме того, некоторые хемокины ELR+ CXС связывают рецепторы CXCR1 и CXCR2 (*m.e.* CXCL6 и CXCL8), все из которых вносят вклад в избыточность путей активации. Нейтрализация всех семи хемокинов ELR+ CXС может повлиять на способность клеток CXCR1+ или CXCR2+ мигрировать к участкам воспаления.

Антитела, которые связывают и нейтрализуют все семь хемокинов ELR+ CXС человека, были ранее описаны, например, в публикации международной заявки WO 2014149733, европейском патенте EP 2970447B1, патенте США US 9290570. Учитывая их способность связывать и нейтрализовать все семь хемокинов ELR+ CXС человека, данные

антитела обладают преимуществами перед монотерапией, нацеленной на отдельные хемокины ELR+ CXC человека, и комбинированной терапией, нацеленной на несколько хемокинов ELR+ CXC человека. Одним из таких антител, которые связывают все семь хемокинов ELR+ CXC человека, является Антитело 1, которое содержит области легкой цепи, определяющие комплементарность («LCDR») - Lcdr1, Lcdr2, Lcdr3 и области тяжелой цепи, определяющие комплементарность («HCDR») - Hcdr1, Hcdr2, Hcdr3, при этом Lcdr1 содержит последовательность SEQ ID NO: 7, Lcdr2 содержит последовательность SEQ ID NO: 8, Lcdr3 содержит последовательность SEQ ID NO: 9, Hcdr1 содержит последовательность SEQ ID NO: 10, Hcdr2 содержит последовательность SEQ ID NO: 11, и Hcdr3 содержит последовательность SEQ ID NO: 12. Антитело 1 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4. Антитело 1 содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3. Было показано, что Антитело 1 связывает эпитоп, который является общим для всех семи хемокинов ELR+ CXC человека, и нейтрализует активность всех семи хемокинов ELR+ CXC человека. Связываясь со всеми семью хемокинами ELR+ CXC, пути CXCR1 и CXCR2 могут быть заблокированы, что может привести к более эффективному ингибированию миграции нейтрофилов.

Гнойный гидраденит (ГГ, HS) представляет собой хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание, которое связано со значительными сопутствующими заболеваниями и снижением качества жизни. Первоначально ГГ представляет собой болезненные подкожные узелки. Эти очаговые поражения могут спонтанно разрываться или сливаться, образуя глубокие кожные болезненные абсцессы, и они часто выделяют гнойное отделяемое. Воспалительные абсцессы в конечном итоге заживают, вызывая фиброз, контрактуру кожи и уплотнение кожи. ГГ обычно возникает после полового созревания, в среднем во втором или третьем десятилетии жизни; женщины более склонны к развитию данного заболевания.

В данное время считается, что поражения ГГ начинаются с закупорки фолликулов, что предположительно приводит к окклюзии и расширению пилосебацеального комплекса с последующим разрывом (Alikhan et al., Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 60 (4): 539-561). Экструзия фолликулярного содержимого (в основном состоящего из корнеоцитов, бактерий, продуктов кожного сала и волос в дерме)

вызывает хемотаксический воспалительный ответ. В результате приток нейтрофилов, лимфоцитов и гистиоцитов приводит к образованию абсцесса.

Не существует однозначно эффективной единственной терапии ГГ, в результате чего используются многочисленные способы лечения. К ним относятся антибиотики, ретиноиды, гормоны, иммунодепрессанты и противовоспалительные средства, нейротоксины, лучевая терапия и оперативное вмешательство. Ингибитор фактора некроза опухоли, адалимумаб, был одобрен для лечения ГГ в 2015 году. Однако многие пациенты с ГГ не реагируют на адалимумаб. Остается существенная неудовлетворенная медицинская потребность в эффективных способах лечения ГГ.

Кроме того, нет предварительного описания какого-либо безопасного, переносимого и эффективного использования антитела, которое связывает и нейтрализует все семь хемокинов ELR+ CXC человека у пациентов-людей.

В данном документе предложены способы лечения гнойного гидраденита у пациента-человека, который в этом нуждается, путем введения пациенту-человеку терапевтически эффективного количества антитела, которое связывает все семь хемокинов ELR+ CXC человека, например, Антитела 1, или фармацевтической композиции, содержащей такое антитело. В некоторых вариантах реализации данного изобретения в данном документе предложены способы лечения гнойного гидраденита у пациента-человека, нуждающегося в этом, включающие введение пациенту-человеку терапевтически эффективного количества антитела, которое связывает рост-регулирующий онкоген («Gго»)-альфа человека, Gго-бета человека, Gго-гамма человека, эпителиальный нейтрофил-активирующий пептид 78 человека, гранулоцитарный хемотаксический белок-2 человека, нейтрофил-активирующий белок-2 человека и интерлейкин-8 человека, или фармацевтической композиции, содержащей такое антитело, при этом указанное антитело содержит области легкой цепи, определяющие комплементарность («LCDR») - LCDR1, LCDR2, LCDR3 и области тяжелой цепи, определяющие комплементарность («HCDR») - HCDR1, HCDR2, HCDR3, при этом LCDR1 содержит последовательность SEQ ID NO: 7, LCDR2 содержит последовательность SEQ ID NO: 8, LCDR3 содержит последовательность SEQ ID NO: 9, HCDR1 содержит последовательность SEQ ID NO: 10, HCDR2 содержит последовательность SEQ ID NO: 11, и HCDR3 содержит последовательность SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах реализации данного изобретения указанное антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах реализации данного изобретения указанное антитело содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3.

В данном документе также предложены антитела, которые связывают все семь хемокинов ELR+ CXC человека, например, Антитело 1 или фармацевтическая композиция, содержащая такое антитело, для применения при лечении гнойного гидраденита. В некоторых вариантах реализации данного изобретения, в данном документе предложено антитело, которое связывает рост-регулирующий онкоген («Gro»)-альфа человека, Gro-бета человека, Gro-гамма человека, эпителиальный нейтрофил-активирующий пептид 78 человека, гранулоцитарный хемотаксический белок-2 человека, нейтрофил-активирующий белок-2 человека и интерлейкин-8 человека, при этом антитело содержит области легкой цепи, определяющие комплементарность («LCDR») - LCDR1, LCDR2, LCDR3 и области тяжелой цепи, определяющие комплементарность («HCDR») - HCDR1, HCDR2, HCDR3, при этом LCDR1 содержит последовательность SEQ ID NO: 7, LCDR2 содержит последовательность SEQ ID NO: 8, LCDR3 содержит последовательность SEQ ID NO: 9, HCDR1 содержит последовательность SEQ ID NO: 10, HCDR2 содержит последовательность SEQ ID NO: 11, и HCDR3 содержит последовательность SEQ ID NO: 12, или предложена фармацевтическая композиция, содержащая такое антитело, для применения при лечении гнойного гидраденита. В некоторых вариантах реализации данного изобретения указанное антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах реализации данного изобретения указанное антитело содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3.

В данном документе также предложены применения антител, которые связывают все семь хемокинов ELR+ CXC человека, например Антитела 1, в производстве лекарственного средства для лечения гнойного гидраденита. В некоторых вариантах реализации данного изобретения, в данном документе предложено использование антитела, которое связывает рост-регулирующий онкоген («Gro»)-альфа человека, Gro-бета человека, Gro-гамма человека, эпителиальный нейтрофил-активирующий пептид 78 человека, гранулоцитарный хемотаксический белок-2 человека, нейтрофил-

активирующий белок-2 человека и интерлейкин-8 человека, при этом антитело содержит области легкой цепи, определяющие комплементарность («LCDR») - LCDR1, LCDR2, LCDR3 и области тяжелой цепи, определяющие комплементарность («HCDR») - HCDR1, HCDR2, HCDR3, при этом LCDR1 содержит последовательность SEQ ID NO: 7, LCDR2 содержит последовательность SEQ ID NO: 8, LCDR3 содержит последовательность SEQ ID NO: 9, HCDR1 содержит последовательность SEQ ID NO: 10, HCDR2 содержит последовательность SEQ ID NO: 11, и HCDR3 содержит последовательность SEQ ID NO: 12, при производстве лекарственного средства для лечения гнойного гидраденита. В некоторых вариантах реализации данного изобретения указанное антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах реализации данного изобретения указанное антитело содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения антитело, которое связывает все семь хемокинов ELR+ CXC человека, например, Антитело 1, или фармацевтическую композицию, содержащую такое антитело, вводят внутривенно. В некоторых вариантах реализации данного изобретения антитело, которое связывает все семь хемокинов ELR+ CXC человека, например, Антитело 1, или фармацевтическую композицию, содержащую такое антитело, вводят подкожно.

Как будет рассмотрено ниже, конечный период полувыведения ($t_{1/2}$) Антитела 1 составляет около 2 недель. В некоторых вариантах реализации данного изобретения антитело, которое связывает все семь хемокинов ELR+ CXC человека, например Антитело 1, или фармацевтическую композицию, содержащую такое антитело, вводят один раз каждые две недели. В некоторых вариантах реализации данного изобретения антитело, которое связывает все семь хемокинов ELR+ CXC человека, например, Антитело 1, или фармацевтическую композицию, содержащую такое антитело, вводят еженедельно.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения антитело, которое связывает все семь хемокинов ELR+ CXC человека, например, Антитело 1, или фармацевтическую композицию, содержащую такое антитело, вводят внутривенно в дозе от около 100 мг до около 1000 мг (например, от около 100 мг до около 1000 мг, от около 150 мг до около 900 мг, от около 200 мг до около 800 мг, от около 250 мг до около 700 мг, от около 300 мг до около 600 мг, около 100 мг, около 150 мг, около 200 мг, около 250 мг,

около 300 мг, около 350 мг, около 400 мг, около 450 мг, около 500 мг, около 550 мг, около 600 мг, около 650 мг, около 700 мг, около 850 мг, около 900 мг, около 950 мг, около 1000 мг).

В некоторых вариантах реализации данного изобретения антитело, которое связывает все семь хемокинов ELR+ CXС человека, например, Антитело 1, или фармацевтическую композицию, содержащую такое антитело, вводят внутривенно в дозе от около 100 мг до около 600 мг (например, от около 100 мг до около 600 мг, от около 200 мг до около 600 мг, от около 300 мг до около 600 мг, от около 400 мг до около 600 мг, от около 500 мг до около 600 мг, от около 100 мг до около 500 мг, от около 200 мг до около 500 мг, от около 300 мг до около 500 мг, от около 400 мг до около 500 мг, от около 100 мг до около 400 мг, от около 200 мг до около 400 мг, от около 300 мг до около 400 мг, от около 100 мг до около 300 мг, от около 200 мг до около 300 мг, от около 100 мг до около 200 мг, около 100 мг, около 150 мг, около 200 мг, около 250 мг, около 300 мг, около 350 мг, около 400 мг, около 450 мг, около 500 мг, около 550 мг, около 600 мг).

В некоторых вариантах реализации данного изобретения антитело, которое связывает все семь хемокинов ELR+ CXС человека, например, Антитело 1, или фармацевтическую композицию, содержащую такое антитело, вводят в дозе от около 100 мг до около 600 мг (например, от около 100 мг до около 600 мг, от около 200 мг до около 600 мг, от около 300 мг до около 600 мг, от около 400 мг до около 600 мг, от около 500 мг до около 600 мг, от около 100 мг до около 500 мг, от около 200 мг до около 500 мг, от около 300 мг до около 500 мг, от около 400 мг до около 500 мг, от около 100 мг до около 400 мг, от около 200 мг до около 400 мг, от около 300 мг до около 400 мг, от около 100 мг до около 300 мг, от около 200 мг до около 300 мг, от около 100 мг до около 200 мг, около 100 мг, около 150 мг, около 200 мг, около 250 мг, около 300 мг, около 350 мг, около 400 мг, около 450 мг, около 500 мг, около 550 мг, около 600 мг) один раз в две недели внутривенно.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения антитело, которое связывает все семь хемокинов ELR+ CXС человека, например, Антитело 1, или фармацевтическую композицию, содержащую такое антитело, вводят в дозе от около 600 мг до около 1000 мг (например, от около 600 мг до около 1000 мг, от около 650 мг до около 950 мг, от около 700 мг до около 900 мг, от около 750 мг до около 850 мг, около 600 мг, около 650 мг, около 700 мг, около 750 мг, около 800 мг, около 850 мг, около 900 мг, около 950 мг, около 100 мг) один раз в две недели внутривенно.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения антитело, которое связывает все семь хемокинов ELR+ CXC человека, например, Антитело 1, или фармацевтическую композицию, содержащую такое антитело, вводят в дозе от около 200 мг до около 600 мг (например, около 200 мг, около 250 мг, около 300 мг, около 350 мг, около 400 мг, около 450 мг, около 500 мг, около 550 мг, около 600 мг) один раз каждые две недели внутривенно.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения антитело, которое связывает все семь хемокинов ELR+ CXC человека, например, Антитело 1, или фармацевтическую композицию, содержащую такое антитело, вводят в дозе от около 300 мг до около 600 мг (например, около 300 мг, около 350 мг, около 400 мг, около 450 мг, около 500 мг, около 550 мг, около 600 мг) один раз каждые две недели внутривенно.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения антитело, которое связывает все семь хемокинов ELR+ CXC человека, например, Антитело 1, или фармацевтическую композицию, содержащую такое антитело, вводят в дозе от около 100 мг до около 150 мг один раз в две недели внутривенно.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения антитело, которое связывает все семь хемокинов ELR+ CXC человека, например, Антитело 1, или фармацевтическую композицию, содержащую такое антитело, вводят в дозе около 300 мг один раз в две недели внутривенно.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения антитело, которое связывает все семь хемокинов ELR+ CXC человека, например, Антитело 1, или фармацевтическую композицию, содержащую такое антитело, вводят в дозе около 600 мг один раз каждые две недели внутривенно.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения антитело, которое связывает все семь хемокинов ELR+ CXC человека, например, Антитело 1, или фармацевтическую композицию, содержащую такое антитело, вводят с использованием нагрузочной дозы до указанной внутривенной дозы. Например, нагрузочная доза может представлять собой высокую внутривенную дозу (например, от около 600 мг до около 1000 мг) с более коротким интервалом дозирования (например, каждую неделю) в течение нескольких недель (например, двух, трех или четырех недель). В некоторых вариантах реализации данного изобретения нагрузочная доза составляет 600 мг внутривенно каждую неделю в течение нескольких недель (например, двух, трех или четырех недель). В некоторых вариантах реализации данного изобретения нагрузочная доза составляет 700 мг

внутривенно каждую неделю в течение нескольких недель (например, двух, трех или четырех недель). В некоторых вариантах реализации данного изобретения нагрузочная доза составляет 800 мг внутривенно каждую неделю в течение нескольких недель (например, двух, трех или четырех недель). В некоторых вариантах реализации данного изобретения нагрузочная доза составляет 900 мг внутривенно каждую неделю в течение нескольких недель (например, двух, трех или четырех недель). В некоторых вариантах реализации данного изобретения нагрузочная доза составляет 1000 мг внутривенно каждую неделю в течение нескольких недель (например, двух, трех или четырех недель).

Как показано ниже, биодоступность для подкожной инъекции Антитела 1 составляет около 65% от внутривенной инъекции Антитела 1. В некоторых вариантах реализации данного изобретения антитело, которое связывает все семь хемокинов ELR+ CXС человека, например, Антитело 1, или фармацевтическую композицию, содержащую такое антитело, вводят подкожно в дозе от около 150 мг до около 1500 мг (например, от около 150 мг до около 1500 мг, от около 200 мг до около 1400 мг, от около 250 мг до около 1300 мг, от около 300 мг до около 1200 мг, от около 350 мг до около 1100 мг, от около 400 мг до около 1000 мг, от около 450 мг до около 900 мг, от около 600 мг до около 900 мг, около 150 мг, около 200 мг, около 250 мг, около 300 мг, около 350 мг, около 400 мг, около 450 мг, около 500 мг, около 550 мг, около 600 мг, около 650 мг, около 700 мг, около 750 мг, около 800 мг, около 850 мг, около 900 мг, около 950 мг, около 1000 мг, около 1050 мг, около 1100 мг, около 1150 мг, около 1200 мг, около 1250 мг, около 1300 мг, около 1350 мг, около 1400 мг, около 1450 мг, около 1500 мг).

В некоторых вариантах реализации данного изобретения антитело, которое связывает все семь хемокинов ELR+ CXС человека, например, Антитело 1, или фармацевтическую композицию, содержащую такое антитело, вводят подкожно в дозе от около 150 мг до около 900 мг (например, от около 150 мг до около 900 мг, от около 300 мг до около 900 мг, от около 450 мг до около 900 мг, от около 600 мг до около 900 мг, от около 750 мг до около 900 мг, от около 150 мг до около 750 мг, от около 300 мг до около 750 мг, от около 450 мг до около 750 мг, от около 600 мг до около 750 мг, от около 150 мг до около 600 мг, от около 300 мг до около 600 мг, от около 450 мг до около 600 мг, от около 150 мг до около 450 мг, от около 300 мг до около 450 мг, от около 150 мг до около 300 мг, около 150 мг, около 200 мг, около 250 мг, около 300 мг, около 350 мг, около 400 мг, около 450 мг, около 500 мг, около 550 мг, около 600 мг, около 650 мг, около 700 мг, около 750 мг, около 800 мг, около 850 мг, около 900 мг).

В некоторых вариантах реализации данного изобретения антитело, которое связывает все семь хемокинов ELR+ CXС человека, например, Антитело 1, или фармацевтическую композицию, содержащую такое антитело, вводят в дозе от около 150 мг до около 900 мг (например, от около 150 мг до около 900 мг, от около 300 мг до около 900 мг, от около 450 мг до около 900 мг, от около 600 мг до около 900 мг, от около 750 мг до около 900 мг, от около 150 мг до около 750 мг, от около 300 мг до около 750 мг от около 450 мг до около 750 мг, от около 600 мг до около 750 мг, от около 150 мг до около 600 мг, от около 300 мг до около 600 мг, от около 450 мг до около 600 мг, от около 150 мг до около 450 мг, от около 300 мг до около 450 мг, от около 150 мг до около 300 мг, около 150 мг, около 200 мг, около 250 мг, около 300 мг, около 350 мг, около 400 мг, около 450 мг, около 500 мг, около 550 мг, около 600 мг, около 650 мг, около 700 мг, около 750 мг, около 800 мг, около 850 мг, около 900 мг) один раз каждые две недели подкожно.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения антитело, которое связывает все семь хемокинов ELR+ CXС человека, например, Антитело 1, или фармацевтическую композицию, содержащую такое антитело, вводят в дозе от около 900 мг до около 1500 мг (например, от около 900 мг до около 1500 мг, от около 1000 мг до около 1400 мг, от около 1100 мг до около 1300 мг, около 1000 мг, около 1100 мг, около 1200 мг, около 1300 мг, около 1400 мг, около 1500 мг) один раз в две недели подкожно.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения антитело, которое связывает все семь хемокинов ELR+ CXС человека, например, Антитело 1, или фармацевтическую композицию, содержащую такое антитело, вводят в дозе от около 300 мг до около 900 мг (например, около 300 мг, около 350 мг, около 400 мг, около 450 мг, около 500 мг, около 550 мг, около 600 мг, около 650 мг, около 700 мг, около 750 мг, около 800 мг, около 850 мг, около 900 мг) один раз каждые два недель подкожно.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения антитело, которое связывает все семь хемокинов ELR+ CXС человека, например, Антитело 1, или фармацевтическую композицию, содержащую такое антитело, вводят в дозе от около 450 мг до около 900 мг (например, около 450 мг, около 500 мг, около 550 мг, около 600 мг, около 650 мг, около 700 мг, около 750 мг, около 800 мг, около 850 мг, около 900 мг) один раз в две недели подкожно.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения антитело, которое связывает все семь хемокинов ELR+ CXС человека, например Антитело 1, или фармацевтическую композицию, содержащую такое антитело, вводят в дозе около 300 мг

один раз в две недели подкожно. В некоторых вариантах реализации данного изобретения антитело, которое связывает все семь хемокинов ELR+ CXС человека, например, Антитело 1, или фармацевтическую композицию, содержащую такое антитело, вводят в дозе около 450 мг один раз в две недели подкожно. В некоторых вариантах реализации данного изобретения антитело, которое связывает все семь хемокинов ELR+ CXС человека, например, Антитело 1, или фармацевтическую композицию, содержащую такое антитело, вводят в дозе около 600 мг один раз в две недели подкожно. В некоторых вариантах реализации данного изобретения антитело, которое связывает все семь хемокинов ELR+ CXС человека, например Антитело 1, или фармацевтическую композицию, содержащую такое антитело, вводят в дозе около 900 мг один раз каждые две недели подкожно.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения антитело, которое связывает все семь хемокинов ELR+ CXС человека, например, Антитело 1, или фармацевтическую композицию, содержащую такое антитело, вводят в дозе от около 150 мг до около 600 мг (например, от около 150 мг до около 600 мг, от около 200 мг до около 500 мг, от около 250 мг до около 450 мг, от около 300 мг до около 450 мг, от около 350 мг до около 450 мг, около 150 мг, около 200 мг, около 250 мг, около 300 мг, около 350 мг, около 400 мг, около 450 мг, около 500 мг, около 550 мг, около 600 мг) еженедельно подкожно. В некоторых вариантах реализации данного изобретения антитело, которое связывает все семь хемокинов ELR+ CXС человека, например, Антитело 1, или фармацевтическую композицию, содержащую такое антитело, вводят в дозе от около 250 мг до около 450 мг еженедельно подкожно. В некоторых вариантах реализации данного изобретения антитело, которое связывает все семь хемокинов ELR+ CXС человека, например, Антитело 1, или фармацевтическую композицию, содержащую такое антитело, вводят в дозе около 250 мг еженедельно подкожно. В некоторых вариантах реализации данного изобретения антитело, которое связывает все семь хемокинов ELR+ CXС человека, например, Антитело 1, или фармацевтическую композицию, содержащую такое антитело, вводят в дозе около 300 мг еженедельно подкожно. В некоторых вариантах реализации данного изобретения антитело, которое связывает все семь хемокинов ELR+ CXС человека, например, Антитело 1, или фармацевтическую композицию, содержащую такое антитело, вводят в дозе около 350 мг еженедельно подкожно. В некоторых вариантах реализации данного изобретения антитело, которое связывает все семь хемокинов ELR+ CXС человека, например, Антитело 1, или фармацевтическую композицию, содержащую такое антитело, вводят в дозе около 400 мг еженедельно

подкожно. В некоторых вариантах реализации данного изобретения антитело, которое связывает все семь хемокинов ELR+ CXС человека, например, Антитело 1, или фармацевтическую композицию, содержащую такое антитело, вводят в дозе около 450 мг еженедельно подкожно.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения антитело, которое связывает все семь хемокинов ELR+ CXС человека, например, Антитело 1, или фармацевтическую композицию, содержащую такое антитело, вводят с использованием нагрузочной дозы до указанной подкожной дозы. Например, нагрузочная доза может представлять собой высокую подкожную дозу (например, от около 900 мг до около 1500 мг) с более коротким интервалом дозирования (например, каждую неделю или каждые три дня) в течение от нескольких недель (например, двух, трех или от четырех недель) до нескольких месяцев (например, одного, двух или трех месяцев). В некоторых вариантах реализации данного изобретения нагрузочная доза составляет 900 мг подкожно каждую неделю в течение от нескольких недель (например, двух, трех или четырех недель) до нескольких месяцев (например, одного, двух или трех месяцев). В некоторых вариантах реализации данного изобретения нагрузочная доза составляет 1000 мг подкожно каждую неделю в течение от нескольких недель (например, двух, трех или четырех недель) до нескольких месяцев (например, одного, двух или трех месяцев). В некоторых вариантах реализации данного изобретения нагрузочная доза составляет 1100 мг подкожно каждую неделю в течение от нескольких недель (например, двух, трех или четырех недель) до нескольких месяцев (например, одного, двух или трех месяцев). В некоторых вариантах реализации данного изобретения нагрузочная доза составляет 1200 мг подкожно каждую неделю в течение от нескольких недель (например, двух, трех или четырех недель) до нескольких месяцев (например, одного, двух или трех месяцев). В некоторых вариантах реализации данного изобретения нагрузочная доза составляет 1300 мг подкожно каждую неделю в течение от нескольких недель (например, двух, трех или четырех недель) до нескольких месяцев (например, одного, двух или трех месяцев). В некоторых вариантах реализации данного изобретения нагрузочная доза составляет 1400 мг подкожно каждую неделю в течение от нескольких недель (например, двух, трех или четырех недель) до нескольких месяцев (например, одного, двух или трех месяцев). В некоторых вариантах реализации данного изобретения нагрузочная доза составляет 1500 мг подкожно каждую неделю в течение от нескольких недель (например, двух, трех или четырех недель) до нескольких месяцев (например, одного, двух или трех месяцев).

В некоторых вариантах реализации данного изобретения нагрузочная доза составляет 900 мг подкожно каждые три дня в течение от нескольких недель (например, двух, трех или четырех недель) до нескольких месяцев (например, одного, двух или трех месяцев). В некоторых вариантах реализации данного изобретения нагрузочная доза составляет 1000 мг подкожно каждые три дня в течение от нескольких недель (например, двух, трех или четырех недель) до нескольких месяцев (например, одного, двух или трех месяцев). В некоторых вариантах реализации данного изобретения нагрузочная доза составляет 1100 мг подкожно каждые три дня в течение от нескольких недель (например, двух, трех или четырех недель) до нескольких месяцев (например, одного, двух или трех месяцев). В некоторых вариантах реализации данного изобретения нагрузочная доза составляет 1200 мг подкожно каждые три дня в течение от нескольких недель (например, двух, трех или четырех недель) до нескольких месяцев (например, одного, двух или трех месяцев). В некоторых вариантах реализации данного изобретения нагрузочная доза составляет 1300 мг подкожно каждые три дня в течение от нескольких недель (например, двух, трех или четырех недель) до нескольких месяцев (например, одного, двух или трех месяцев). В некоторых вариантах реализации данного изобретения нагрузочная доза составляет 1400 мг подкожно каждые три дня в течение от нескольких недель (например, двух, трех или четырех недель) до нескольких месяцев (например, одного, двух или трех месяцев). В некоторых вариантах реализации данного изобретения нагрузочная доза составляет 1500 мг подкожно каждые три дня в течение от нескольких недель (например, двух, трех или четырех недель) до нескольких месяцев (например, одного, двух или трех месяцев). Подкожная нагрузочная доза может быть достигнута с помощью одной инъекции или нескольких отдельных инъекций (например, двух, трех или четырех инъекций).

В некоторых вариантах реализации данного изобретения антитело, которое связывает все семь хемокинов ELR+ CXC человека, например, Антитело 1, или фармацевтическую композицию, содержащую такое антитело, вводят без использования нагрузочной дозы до указанной дозы.

Используемый в контексте данного документа термин «хемокины ELR+ CXC человека» относится к семи известным хемокинам CXC, которые имеют мотив E-L-R и которые связываются с рецептором CXCR1 и/или CXCR2. Хемокины ELR+ CXC человека представляют собой G α -альфа человека (также известный как CXCL1) (SEQ ID NO: 13), G α -бета человека (также известный как CXCL2) (SEQ ID NO: 14), G α -гамма человека (также известный как CXCL3) (SEQ ID NO: 15), ENA-78 человека (также известный как

CXCL5) (SEQ ID NO: 16), GCP-2 человека (также известный как CXCL6) (SEQ ID NO: 17), NAP-2 человека (также известный как CXCL7) (SEQ ID NO: 18) и IL-8 человека (также известный как CXCL8) (SEQ ID NO: 19). В совокупности все семь хемокинов ELR+ CXC человека называются в данном документе «хемокинами pan-ELR+ CXC человека».

Используемый в контексте данного документа термин «антитело» относится к молекулам моноклонального иммуноглобулина, содержащим четыре полипептидные цепи, две тяжелые (H) цепи и две легкие (L) цепи, соединенные дисульфидными связями. Каждая тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи (HCVR) и константную область тяжелой цепи. Константная область тяжелой цепи содержит три домена: CH1, CH2 и CH3. Каждая легкая цепь состоит из переменной области легкой цепи (LCVR) и константной области легкой цепи - CL. Области HCVR и LCVR могут быть дополнительно подразделены на области гипервариабельности, называемые областями, определяющими комплементарность («CDR»), перемежающиеся с областями, которые являются более консервативными и называются каркасными областями («FR»). Каждая LCVR и HCVR состоит из трех CDR и четырех FR, расположенных от аминоконца до карбоксиконца в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Области CDR в HCVR называются HCDR1, HCDR2 и HCDR3. Области CDR в LCVR называются LCDR1, LCDR2 и LCDR3. Области CDR содержат большинство остатков, которые обеспечивают специфические взаимодействия с антигеном. В настоящее время существуют три системы обозначений CDR для антител, которые применяются для определения последовательности. Определение CDR по Кабату (Kabat *et al.*, "Sequences of Proteins of Immunological Interest," National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)) основано на вариабельности последовательности антител. Определение CDR по Чотиа (Chothia *et al.*, "Canonical structures for the hypervariable regions of immunoglobulins", Journal of Molecular Biology, 196, 901-917 (1987); Al-Lazikani *et al.*, "Standard conformations for the canonical structures of immunoglobulins", Journal of Molecular Biology, 273, 927-948 (1997)) основано на трехмерных структурах антител и топологиях CDR-петель. Определения CDR по Чотиа идентичны определениям CDR по Кабату, за исключением HCDR1 и HCDR2. Для целей данного изобретения для определения CDR используется гибридный подход определений по Кабату и по Чотиа. Присвоение номера аминокислотам в областях HCVR и LCVR соответствует системе нумерации по Кабату. Также понятно, что термин «антитело» охватывает любые клеточные посттрансляционные модификации антитела, включая, но не ограничиваясь ими, ацилирование и гликозилирование.

Используемый в контексте данного документе термин «гепта-специфическое антитело» относится к антителу, которое связывает все семь хемокинов ELR+ CXC человека с высокой аффинностью (*например*, с аффинностью связывания (K_D) в диапазоне от около 5×10^{-11} М до около 1×10^{-9} М).

Используемый в контексте данного документа термин «пациент» относится к человеку с заболеванием, нарушением или состоянием, которому может быть полезен пониженный уровень хемокинов ELR+ CXC человека или сниженная биоактивность, индуцированная хемокинами ELR+ CXC человека.

Используемые в контексте данного документа термины «лечение» или «лечить» относятся ко всем процессам, при которых может происходить замедление, контролирование или прекращение прогрессирования описанных в данном документе нарушений, но необязательно указывают на полное устранение всех симптомов нарушений. Лечение включает введение антитела по данному изобретению для лечения заболевания или состояния у пациента, особенно человека.

Исследования Действия Однократных Нарастающих Доз для Оценки Безопасности, Переносимости, Фармакокинетики и Фармакодинамики Антитела 1 у Здоровых Субъектов (NCT02148627)

Основная цель данного исследования представляет собой изучение безопасности и переносимости однократной дозы Антитела 1 у здоровых субъектов, в том числе у субъектов-японцев, для того, чтобы определить подходящий диапазон доз для дальнейших клинических исследований. Конечными точками для достижения данной цели являются частота СНЯ (серьезных нежелательных явлений) и НЯВЛ (нежелательных явлений, возникших в ходе лечения). Вторая цель данного исследования представляет собой определение характеристики фармакокинетики (ФК) Антитела 1, включая оценку биодоступности после подкожного (п/к) введения однократной дозы Антитела 1 у здоровых субъектов, включая субъектов-японцев. Конечные точки включают C_{max} (максимальная наблюдаемая концентрация лекарственного средства), t_{max} (время для достижения C_{max}), AUC (площадь под кривой зависимости концентрации от времени в течение периода дозирования в состоянии равновесия) и наличие антител против лекарственных препаратов.

В данном исследовании Антитело 1 вводили 39 здоровым субъектам для исследования действия однократных нарастающих доз, в котором дозы 10 мг, 30 мг, 100 мг, 200 мг, 400 мг или 700 мг Антитела 1 вводили с помощью медленной внутривенной (в/в) инфузии; или дозу 100 мг Антитела 1 вводили путем п/к инъекции для оценки биодоступности. Кроме того, волдыри на коже индуцировались у субъектов, которые получали внутривенные дозы 10, 30, 100, 200 и 400 мг Антитела 1 для оценки хемотаксиса и накопления нейтрофилов.

Не было зарегистрировано ни одного смертельного случая или серьезных нежелательных явлений (СНЯ). Отмеченные нежелательные явления (НЯ) оценивались с использованием Общих Терминологических Критериев Нежелательных Явлений (СТСАЕ). Все отмеченные НЯ относились к Степени 1, за исключением 1 субъекта, у которого было зарегистрировано явление Степени 2, которое исследователь счел не связанным с исследуемым препаратом.

Не было выявлено клинически значимых изменений в общем анализе крови (включая количество нейтрофилов в периферической крови) или анализе мочи.

Не было выявлено клинически значимых изменений показателей жизнедеятельности или электрокардиограммы (ЭКГ).

Антитело 1 продемонстрировало линейную ФК в исследуемом диапазоне доз с расчетным конечным периодом полувыведения ($t_{1/2}$) приблизительно 2 недели. Расчетная биодоступность для п/к инъекции Антитела 1 составляет приблизительно 65% от в/в инъекции.

Предварительная фармакодинамическая (ФД) оценка была сосредоточена на процентном содержании нейтрофилов в жидкости волдыря. Данные о нейтрофилах сильно различались, но наблюдалась тенденция к дозозависимому снижению нейтрофилов в жидкости волдыря.

Исследование Действия Многократных Нарастающих Доз для Оценки Безопасности, Переносимости и Фармакокинетики Антитела 1 у Пациентов с Заболеваниями Кожи (NCT02896868)

Основная цель представляет собой оценку безопасности и переносимости многократных внутривенных доз Антитела 1 у пациентов с заболеваниями кожи, например, гнойным гидраденитом. Конечными точками для достижения данной цели

являются частота СНЯ (серьезных нежелательных явлений) и НЯВЛ (нежелательных явлений, возникших в ходе лечения).

Второстепенные цели заключаются в оценке ФК параметров Антитела 1 после в/в введения пациентам с заболеваниями кожи, например ГГ; и для оценки потенциального развития антител против лекарственного средства и их влияния на безопасность и ФК Антитела 1. Конечные точки включают C_{max} (максимальная наблюдаемая концентрация лекарственного средства), t_{max} (время для достижения C_{max}), AUC (площадь под кривой зависимости концентрации от времени в течение периода дозирования в состоянии равновесия) и наличие антител против лекарственных препаратов.

Поисковые цели заключаются в изучении взаимосвязи доза- и экспозиция-ответ для соответствующих клинических конечных точек дерматологического состояния и других показателей ФД (например, баллов по клинической оценочной шкале). Конечные точки включают HiSCR, количество абсцессов и воспалительных узлов, модифицированную шкалу Sartorius, шкалу HS-PGA и Общую Оценку Пациентом Кожной Боли (с помощью Цифровой Оценочной Шкалы).

Данное исследование представляет собой многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование действия многократных нарастающих доз у пациентов с заболеваниями кожи, например ГГ. Пациент и исследователь не владеют информацией об исследуемом способе лечения (двойное слепое исследование). Скрининг проводится за 28 дней до введения первой дозы Антитела 1.

Пациенты, участвующие в исследовании, получают медленную в/в инфузию в течение как минимум 30 минут или дольше после завершения инфузии, по усмотрению исследователя. Антитело 1 или плацебо вводят каждые 2 недели (Q2W), в общей сложности 4 дозы. Частота дозирования Q2W выбрана, поскольку $t_{1/2}$ Антитела 1 составляет приблизительно 2 недели. Уровни доз для пациентов с ГГ составляют 300 мг и 600 мг Антитела 1, которые выбраны на основании исследования NCT02148627.

Образцы для анализа ФК берут перед каждой инфузией, в конце первой инфузии и в течение 12 недель после последней дозы. Клинические лабораторные исследования безопасности, показатели жизненно важных функций и ЭКГ оцениваются в течение периода дозирования и в течение 12 недель после последней дозы. Иммуногенность (антитела против лекарственного препарата) оценивают в нескольких временных точках, при этом окончательный образец отбирают через 12 недель после последней инфузии исследуемого лекарственного препарата.

Пригодность пациента для включения в исследование основано на результатах скрининга истории болезни, медицинском осмотре (включая вес, рост и температуру), жизненно важных функциях, клинических лабораторных исследованиях и ЭКГ.

Документируются характер любых состояний, присутствующих во время медицинского осмотра, и любые ранее существовавшие состояния или соответствующая история болезни.

Скрининг может проводиться за 28 дней до включения в исследование. Пациенты, не включенные в исследование в течение 28 дней скрининга, могут быть подвергнуты дополнительному медицинскому обследованию и/или клиническим измерениям для подтверждения их пригодности для участия в исследовании. Некоторые тесты могут быть повторены по усмотрению исследователя и не являются «повторным скринингом».

Пациенты имеют право на включение в исследование, только если они соответствуют всем следующим критериям при скрининге и/или включении:

[1] страдают хроническим Гнойным Гидраденитом, имеют диагноз ГГ не менее 1 года до этапа включения в исследование и ранее получали антибактериальную терапию и соответствуют следующим критериям:

- наличие поражений ГГ, по меньшей мере, в 2 различных анатомических областях, одно из которых должно относиться, по меньшей мере, ко II и III Стадии болезни по Херли;
- наличие Гнойного Гидраденита - Общая Оценка Заболевания Врачом (ГГ-ООЗВ, HS-PGA), по меньшей мере, средней степени тяжести во время Визита 2, по меньшей мере, с 3 абсцессами и/или узелками;
- испытывали неадекватный ответ на пероральные антибиотики при лечении ГГ;

[2] достигли возраста, по меньшей мере, 18 лет;

- пациенты мужского пола: соглашаются использовать эффективный способ контрацепции и не должны сдавать сперму во время проведения исследования плюс 3 месяца после последней дозы Антитела 1;
- пациенты женского пола: могут участвовать женщины, не способные к деторождению, включая тех, кто бесплоден или находится в постменопаузе;

- пациенты женского пола: могут участвовать женщины детородного возраста с отрицательным результатом теста на беременность, на основании исследования мочи на беременность, перед каждой дозой препарата для лечения. Они должны согласиться использовать 1 высокоэффективный способ контрацепции или комбинацию 2 эффективных способов контрацепции во время проведения исследования и в течение 3 месяцев после получения последней дозы Антитела 1;

[3] имеют минимальную массу тела 50 кг при скрининге;

[4] имеют венозный доступ, достаточный для взятия пробы крови и введения Антитела 1 в соответствии с протоколом;

[5] являются надежными и готовы быть доступными во время проведения исследования и готовы следовать процедурам исследования;

[6] могут и хотят предоставить подписанное информированное согласие;

[7] имеют приемлемое состояние функций внутренних органов, в том числе при скрининге:

- кроветворная система: абсолютное количество нейтрофилов $\geq 1,8 \times 10^9/\text{л}$, количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, уровень гемоглобина $\geq 10,0$ г/дл, абсолютное количество лимфоцитов $> 0,8 \times 10^9/\text{л}$ (пациенты старше 60 лет) или $1,0 \times 10^9/\text{л}$ (пациенты ≤ 59 лет), и общее количество лейкоцитов $\geq 3,6 \times 10^9/\text{л}$
- печень: уровень билирубина $\leq 1,5 \times \text{ВПН}$ (верхний предел нормы, ULN) и щелочная фосфатаза (ALP), аланинаминотрансфераза (ALT) и аспаратаминотрансфераза (AST) составляют $\leq 1,5 \times \text{ВПН}$
- почки: уровень креатинина сыворотки крови $\leq 1,5 \times \text{ВПН}$.

Критерии исключения из исследования включают:

- в течение 14 дней до Дня 1 исследования (Визит 2) получали пероральные опиоиды от боли, связанной с ГГ, или предполагается, что они будут принимать их во время исследования;
- наличие более 25 дренирующих свищей;
- прошли хирургическое лечение от ГГ в течение последних 4 недель до получения первой дозы Антитела 1;

- являются или сотрудниками исследовательского центра, которые непосредственно связаны с данным исследованием, или их ближайшими родственниками. Ближайший родственник определяется как супруг(а), биологический или законный опекун, ребенок, родной брат или родная сестра;
- являются сотрудниками Спонсора и партнерами по союзу, участвующими в исследовании, которые требуют исключения своих сотрудников;
- в данное время участвуют в клиническом исследовании с участием Исследуемого Продукта (ИП) или в любом другом типе медицинского исследования, которое признано несовместимым с данным исследованием с научной или медицинской точки зрения;
- участвовали в течение последних 30 дней (при Визите 2) в клинических испытаниях с участием ИП. Если предыдущий ИП имеет период полувыведения более 7 дней, то должно пройти 3 месяца или 5 периодов полувыведения (в зависимости от того, что больше);
- ранее завершили или были исключены из данного исследования или любого другого исследования, изучающего Антитело 1, и ранее получали Антитело 1;
- имеют известную аллергию на Антитело 1, родственные соединения или любые компоненты приготовления или имеют в анамнезе значительную атопию;
- имеют аномалию ЭКГ в 12 отведениях, которая, по мнению исследователя, увеличивает риски, связанные с участием в исследовании;
- имеют нарушение кровяного давления, как определил исследователь;
- имеют в анамнезе или текущие сердечно-сосудистые, респираторные, печеночные, почечные, желудочно-кишечные, эндокринные, гематологические или неврологические нарушения, которые способны значительно изменить абсорбцию, метаболизм или выведение препаратов; могут представлять риск при приеме ИП; или способны помешать интерпретации данных;
- имеют в анамнезе серьезные психоневрологические расстройства (включая, но не ограничиваясь ими, суицидальное мышление, попытки самоубийства, биполярное расстройство и длительную депрессию) или клинически значимые текущие психоневрологические расстройства;

- регулярно употребляют известные наркотики и/или демонстрируют положительные результаты скрининга на наличие наркотиков в моче;
- демонстрируют признаки наличия инфицирования вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и/или положительный тест на человеческие антитела к ВИЧ;
- демонстрируют признаки наличия гепатита С и/или положительный тест на антитела к гепатиту С;
- демонстрируют признаки наличия гепатита В: положительный тест на антитело к капсидному антигену вируса гепатита В (HBcAb+) и/или положительный тест на поверхностный антиген вируса гепатита В;
- получали какие-либо системные (включая пероральные) антибиотики или противомикробные препараты в течение 28 дней до момента включения в исследование;
- по усмотрению исследователя перенесли любую значительную инфекцию в течение 28 дней после скрининга или демонстрируют признаки активной инфекции в течение 14 дней до получения первой дозы;
- по мнению исследователя, подвержены риску сепсиса;
- женщины в период лактации;
- сдавали кровь более 500 мл в течение последнего месяца (при скрининговом визите);
- имеют среднее еженедельное потребление алкоголя, превышающее 21 единицу в неделю (пациенты мужского пола до 65 лет) и 14 единиц в неделю (пациенты мужского пола старше 65 лет и пациенты женского пола); при этом 1 единица = 12 унций или 360 мл пива, 5 унций или 150 мл вина, 1,5 унции или 45 мл крепких спиртных напитков;
- имели симптомы опоясывающего герпеса в течение 3 месяцев после скрининга;
- демонстрируют признаки активного или латентного туберкулеза (ТБ), подтвержденного медицинским анамнезом и обследованием, рентгеновскими снимками грудной клетки (задне-передними и боковыми) и тестами на ТБ: либо отрицательной туберкулиновой кожной пробой, которая определяется как уплотнение кожи <5 мм через от 48 до 72 часов, либо отрицательным

(неопределенным) тестом QuantiFERON®-TB Gold. Выбор проведения туберкулиновой кожной пробы или теста QuantiFERON-TB Gold принимается исследователем в соответствии с местным лицензированием и стандартами лечения, но его следует использовать для пациентов, которые ранее получали вакцину Bacillus Calmette-Guérin. Тест QuantiFERON-TB Gold можно использовать только в тех странах, где он лицензирован, и использование этого теста зависит от предыдущего способа(ов) лечения. Данный тест может не подходить, если предыдущий способ(ы) лечения вызывает значительную иммуносупрессию;

- получили аттенуированную живую вакцину(ы) в течение 1 месяца после скрининга или предполагается, что во время исследования будут иметь ослабленный иммунитет;
- получали лечение с использованием биологических агентов (таких как моноклональные антитела, включая зарегистрированные для продажи препараты) в течение 3 месяцев или 5 периодов полувыведения (в зависимости от того, что больше) до момента включения в исследование. Пациенты, которые ранее получали биопрепараты по интересующим показаниям и потерпели неудачу из-за отсутствия первичной эффективности, исключаются из участия в данном исследовании;
- имеют выраженную аллергию на гуманизированные моноклональные антитела;
- имеют клинически значимую множественную или тяжелую лекарственную аллергию, или непереносимость местных кортикостероидов, или тяжелые реакции гиперчувствительности после курса лечения (включая, но не ограничиваясь ими, большую многоформную эритему, линейный иммунноглобулин [Ig] А-зависимый дерматоз, токсический эпидермальный некролиз или эксфолиативный дерматит);
- имели лимфому, лейкоз или какое-либо злокачественное новообразование в течение последних 5 лет, за исключением базальноклеточной или плоскоклеточной эпителиальной карциномы кожи, которая была резецирована, и признаки метастазирования отсутствуют в течение 3 лет;
- болели раком молочной железы в течение последних 10 лет;
- по мнению исследователя или спонсора, не подходят для включения в исследование.

Результаты:

Четырем пациентам с ГГ внутривенно вводили 300 мг Антитела 1 каждые 2 недели (Q2W), в общей сложности 4 дозы; и один пациент с ГГ получал плацебо с применением той же дозы и режима дозирования. Через 8 недель лечения (через 2 недели после последней дозы) у трех из четырех пациентов с ГГ, которым вводили 300 мг Антитела 1, наблюдалось снижение на $\geq 50\%$ количества абсцессов и воспалительных узелков, один из четырех пациентов с ГГ соответствовал всем критериям для конечной точки Клинического Ответа на лечение Гнойного Гидраденита (КОГГ, HiSCR).

Трем пациентам с ГГ внутривенно вводили 600 мг Антитела 1 каждые 2 недели (Q2W), в общей сложности 4 дозы. После 8 недель лечения (2 недели после последней дозы) у всех трех пациентов с ГГ, получавших 600 мг Антитела 1, наблюдалось снижение количества абсцессов и воспалительных узелков на $\geq 50\%$, и все три пациента соответствовали всем критериям для конечной точки КОГГ.

В данном исследовании не было зафиксировано ни одного случая смерти, СНЯ или прекращения приема препарата из-за НЯ.

Следовательно, Антитело 1 можно использовать для безопасного и эффективного лечения гнойного гидраденита у людей.

Последовательности

Аминокислотная последовательность Тяжелой цепи Антитела 1: последовательность SEQ ID NO: 1

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYEFTSYWIHWVRQAPGGLEWMGNISP
 NSGSANYNEKFKSRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSED AVYYCAREGPYSYYP
 REYYGSDLWGQGT L VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEP
 VTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSN
 TKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
 QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
 KCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCL VKGFYPS
 DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH
 EALHNHYTQKSLSLGLG

Вариабельная область Тяжелой цепи Антитела 1: последовательность SEQ ID NO: 2

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYEFTSYWIHWVRQAPGGLEWMGNISP
 NSGSANYNEKFKSRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSED AVYYCAREGPYSYYP
 REYYGSDLWGQGT L VTVSS

Аминокислотная последовательность Легкой цепи Антитела 1: последовательность SEQ ID NO: 3

EIVLTQSPA TLSLSPGERATLSCRASQISNNLHWYQQKPGQAPRLLIYYTSRSVS
 GIPARFSGSGSGTDFTL TISSLEPEDFAVYYCGQNNEWPEVFGGGTKVEIKRTV AA
 PSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNIFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
 SKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Вариабельная область Легкой цепи Антитела 1: последовательность SEQ ID NO: 4

EIVLTQSPA TLSLSPGERATLSCRASQISNNLHWYQQKPGQAPRLLIYYTSRSVS
 GIPARFSGSGSGTDFTL TISSLEPEDFAVYYCGQNNEWPEVFGGGTKVEIK

Последовательность ДНК Тяжелой цепи Антитела 1: последовательность SEQ ID NO: 5

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGTGCTGAAGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAG
 TGAAGGTGTCCTGCAAGGCATCTGGCTACGAGTTCACCAGCTACTGGATTAC
 TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAAATATTTCTC
 СТААТАГТGGTAGTGCTAACTACAATGAGAAGTTCAAGAGCAGAGTCACCAT
 GACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGA
 TCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAGGGCCCTTACAGTTATTA
 TCCGAGTAGGGAGTACTATGGCTCTGACCTCTGGGGGCAAGGGACCCTAGTC
 ACAGTCTCCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCGCTAGCGCCCTG
 CTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC
 ACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCAC
 ACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCTTCAAGACTCTACTCCCTCAGC
 AGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCA
 ACGTAGATCACAAAGCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGTCCA
 AATATGGTCCCCCATGCCACCCCTGCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCA

TCAGTCTTCCTGTTCCCCCAAACCCAAGGACAC TCTCATGATCTCCCGGAC
 CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGT C
 CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGC
 CGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGT
 CCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGT GCAAGGTCTCCAAC
 AAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC
 CCCGAGAGCCACAGGT GTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAA
 GAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACAT C
 GCCGTGGAGTGGGAAAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC TACAAGACCAGC
 CCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGT
 GGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCAT
 GAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCC TCTCCCTGTCTCTGGGT

Последовательность ДНК Легкой цепи Антитела 1: последовательность SEQ ID NO: 6

GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG
 AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAAAGTATCAGCAATAACCTACACTGG
 TACCAACAGAAACC TGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATTATACTTCCCG
 GTCCGTCTCTGGCATCCCAGCCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACT
 TCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTTACTGT
 GGACAGAATAACGAGT GGCCTGAGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGGT GGAG
 ATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGA
 GCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATC
 CCAGAGAGGCCAAAGTACAGT GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
 CTCCCAGGAGAGTGTCCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCC TACAGCCTC
 AGCAGCACCC TGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC
 GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCA
 ACAGGGGAGAGTGC

LCDR1 Антитела 1: последовательность SEQ ID NO: 7

RASQISNNLH

LCDR2 Антитела 1: последовательность SEQ ID NO: 8

YTSRSVS

LCDR3 Антитела 1: последовательность SEQ ID NO: 9

GQNNEWPEV

HCDR1 Антитела 1: последовательность SEQ ID NO: 10

GYEFTSYWIH

HCDR2 Антитела 1: последовательность SEQ ID NO: 11

NISPNSGSANYNEKFKS

HCDR3 Антитела 1: последовательность SEQ ID NO: 12

EGPYSYPSREYYGSDL

Gro-альфа человека (CXCL1): последовательность SEQ ID NO: 13

ASVATELRCQCLQTLQGIHPKNIQSVNVKSPGPHCAQTEVIATLKNGRKAACLNPA
SPIVKKIIEKMLNSDKSN

Gro-бета человека (CXCL2): последовательность SEQ ID NO: 14

APLATELRCQCLQTLQGIHLKNIQSVKVKSPGPHCAQTEVIATLKNGQKACLNPA
SPMVKKIIEKMLKNGKSN

Gro-гамма человека (CXCL3): последовательность SEQ ID NO: 15

ASVVTELRCQCLQTLQGIHLKNIQSVNVRSPGPHCAQTEVIATLKNGKKAACLNPA
SPMVQKIIEKILNKGSTN

ENA-78 человека (CXCL5): последовательность SEQ ID NO: 16

AAVLRELRCVCLQTTQGVHPKMISNLQVFAIGPQCCKVEVVASLKNNGKEICLDPE
APFLKKVIQKILDGGNKEN

GCP-2 человека (CXCL6): последовательность SEQ ID NO: 17

VSAVLTELRCTCLRVTLRVNPKTIGKLQVFPAGPQCCKVEVVASLKNNGKQVCLD
PEAPFLKKVIQKILDSGNKKN

NAP-2 человека (CXCL7): последовательность SEQ ID NO: 18

AELRCMCIKTTSGIHPKNIQSLEVIGKGTNCNQVEVIATLKDGRKICLDPDAPRIK
KIVQKLAGDESAD

IL-8 человека (CXCL8): последовательность SEQ ID NO: 19

SAKELRCQCIKTYSKPFHPKFIKELRVIESGPHCANTEIIVKLSDGRELCLDPKENW
VQRVVEKFLKRAENS

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение антитела, которое связывает рост-регулирующий онкоген («Gro»)-альфа человека, Gro-бета человека, Gro-гамма человека, эпителиальный нейтрофил-активирующий пептид 78 человека, гранулоцитарный хемотаксический белок-2 человека, нейтрофил-активирующий белок-2 человека и интерлейкин-8 человека, при этом антитело содержит области легкой цепи, определяющие комплементарность («LCDR») - LCDR1, LCDR2, LCDR3 и области тяжелой цепи, определяющие комплементарность («HCDR») - HCDR1, HCDR2, HCDR3, при этом LCDR1 содержит последовательность SEQ ID NO: 7, LCDR2 содержит последовательность SEQ ID NO: 8, LCDR3 содержит последовательность SEQ ID NO: 9, HCDR1 содержит последовательность SEQ ID NO: 10, HCDR2 содержит последовательность SEQ ID NO: 11, и HCDR3 содержит последовательность SEQ ID NO: 12, при производстве лекарственного средства для лечения гнойного гидраденита, причем указанное антитело предназначено для введения в дозе от около 600 мг до около 1200 мг один раз в две недели внутривенно.

2. Применение по п. 1, отличающееся тем, что указанная композиция предназначена для введения в дозе, содержащей от около 600 мг до около 900 мг указанного антитела, один раз в две недели внутривенно.

3. Применение по п. 1, отличающееся тем, что указанное антитело предназначено для введения в дозе около 1200 мг один раз в две недели внутривенно.

4. Применение по п. 1 или п. 2, отличающееся тем, что указанное антитело предназначено для введения в дозе около 600 мг один раз в две недели внутривенно.

5. Применение антитела, которое связывает рост-регулирующий онкоген («Gro»)-альфа человека, Gro-бета человека, Gro-гамма человека, эпителиальный нейтрофил-активирующий пептид 78 человека, гранулоцитарный хемотаксический белок-2 человека, нейтрофил-активирующий белок-2 человека и интерлейкин-8 человека, при этом антитело содержит области легкой цепи, определяющие комплементарность («LCDR») - LCDR1,

LCDR2, LCDR3 и области тяжелой цепи, определяющие комплементарность («HCDR») - HCDR1, HCDR2, HCDR3, при этом LCDR1 содержит последовательность SEQ ID NO: 7, LCDR2 содержит последовательность SEQ ID NO: 8, LCDR3 содержит последовательность SEQ ID NO: 9, HCDR1 содержит последовательность SEQ ID NO: 10, HCDR2 содержит последовательность SEQ ID NO: 11, и HCDR3 содержит последовательность SEQ ID NO: 12, при производстве лекарственного средства для лечения гнойного гидраденита, причем указанная композиция предназначена для введения в дозе, содержащей от около 250 мг до около 450 мг антитела один раз в две недели внутривенно.

6. Применение антитела по п. 5, отличающееся тем, что указанное антитело предназначено для введения в дозе около 300 мг один раз в две недели внутривенно.

7. Применение по любому из предыдущих пунктов, отличающееся тем, что указанное антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4.

8. Применение по любому из предыдущих пунктов, отличающееся тем, что указанное антитело содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference X22193	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2019/056250	International filing date (<i>day/month/year</i>) 15 October 2019 (15-10-2019)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 22 October 2018 (22-10-2018)
Applicant ELI LILLY AND COMPANY		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- the international application in the language in which it was filed
- a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).

c. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- the text is approved as submitted by the applicant
- the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- the text is approved as submitted by the applicant
- the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
 - as suggested by the applicant
 - as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
 - as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2019/056250

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
 - a. forming part of the international application as filed:
 - in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - on paper or in the form of an image file.
 - b. furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - c. furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 - in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
 - on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/056250

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. A61P17/00 A61P37/00 C07K16/24
 ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 A61P A61K C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2014/149733 A1 (LILLY CO ELI [US]) 25 September 2014 (2014-09-25) cited in the application tables 1,5; sequences 2,4,7-12 -----	1-45
A	WO 2018/150265 A1 (XBIOTECH INC [CA]; KIM STANLEY A [US]) 23 August 2018 (2018-08-23) figures 1-12; examples 1,2 -----	1-45
A	IAN GOROVVOY ET AL: "Successful Treatment of Recalcitrant Hidradenitis Suppurativa with Adalimumab", CASE REPORTS IN DERMATOLOGY, vol. 1, no. 1, 1 January 2009 (2009-01-01) , pages 71-77, XP055085255, DOI: 10.1159/000251217 abstract; table 2 -----	1-45

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 10 January 2020	Date of mailing of the international search report 21/01/2020
--	--

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Cilensek, Zoran
--	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/056250

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	J.L. BLOK ET AL: "Ustekinumab in hidradenitis suppurativa: clinical results and a search for potential biomarkers in serum", BRITISH JOURNAL OF DERMATOLOGY, vol. 174, no. 4, 1 April 2016 (2016-04-01) , pages 839-846, XP055656479, UK ISSN: 0007-0963, DOI: 10.1111/bjd.14338 figure 1	1-45
A,P	----- ALLARD R. J. V. VOSSEN ET AL: "Novel cytokine and chemokine markers of hidradenitis suppurativa reflect chronic inflammation and itch", ALLERGY, 10 December 2018 (2018-12-10), XP055656162, United Kingdom ISSN: 0105-4538, DOI: 10.1111/all.13665 tables 1,2	1-45
A,P	----- ALLARD R. J. V. VOSSEN ET AL: "Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review Integrating Inflammatory Pathways Into a Cohesive Pathogenic Model", FRONTIERS IN IMMUNOLOGY, vol. 9, 14 December 2018 (2018-12-14), XP055656160, CH ISSN: 1664-3224, DOI: 10.3389/fimmu.2018.02965 the whole document -----	1-45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2019/056250

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2014149733 A1	25-09-2014	AR 094960 A1	09-09-2015
		AU 2014237898 A1	20-08-2015
		CA 2901468 A1	25-09-2014
		CL 2015002531 A1	17-06-2016
		CN 105143259 A	09-12-2015
		CN 109134652 A	04-01-2019
		CY 1120459 T1	10-07-2019
		DK 2970447 T3	18-06-2018
		EA 201591514 A1	31-03-2016
		EP 2970447 A1	20-01-2016
		EP 3348569 A1	18-07-2018
		ES 2675404 T3	11-07-2018
		HK 1212714 A1	17-06-2016
		HR P20181047 T1	24-08-2018
		HU E038834 T2	28-11-2018
		IL 241167 A	31-10-2019
		JP 6105146 B2	29-03-2017
		JP 2016512026 A	25-04-2016
		KR 20150119155 A	23-10-2015
		LT 2970447 T	25-07-2018
		MA 38413 A1	31-10-2017
		ME 03094 B	20-01-2019
		MX 364831 B	08-05-2019
		NZ 711704 A	20-12-2019
		PE 20151531 A1	28-10-2015
		PE 20191480 A1	18-10-2019
		PH 12015502090 A1	18-01-2016
		PL 2970447 T3	31-10-2018
		PT 2970447 T	07-08-2018
		SG 11201507686T A	29-10-2015
		SI 2970447 T1	29-06-2018
		TN 2015000377 A1	03-01-2017
		TR 201807613 T4	21-06-2018
		TW 201520226 A	01-06-2015
UA 116008 C2	25-01-2018		
WO 2014149733 A1	25-09-2014		
WO 2018150265 A1	23-08-2018	AU 2018220862 A1	29-08-2019
		CA 3053231 A1	23-08-2018
		CN 110382001 A	25-10-2019
		EP 3582813 A1	25-12-2019
		KR 20190117579 A	16-10-2019
		PH 12019501900 A1	21-10-2019
		SG 11201907159S A	27-09-2019
		US 2019389946 A1	26-12-2019
		WO 2018150265 A1	23-08-2018