

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **046186**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2024.02.14**

(21) Номер заявки  
**202092132**

(22) Дата подачи заявки  
**2019.03.08**

(51) Int. Cl. **C07K 16/28** (2006.01)  
**A61P 17/06** (2006.01)  
**A61K 39/00** (2006.01)

---

(54) **ПРИМЕНЕНИЕ АНТИТЕЛ К IL-36R ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПУСТУЛЁЗНОГО ПСОРИАЗА**

---

(31) **62/642,641; 62/683,720; 62/699,274;  
62/729,518**

(32) **2018.03.14; 2018.06.12; 2018.07.17;  
2018.09.11**

(33) **US**

(43) **2021.02.18**

(86) **PCT/US2019/021335**

(87) **WO 2019/177888 2019.09.19**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ  
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)**

(72) Изобретатель:  
**Тома Кристиан, Ламар Джанин,  
Пэдьюла Стивен Джон (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)**

(56) **WO-A1-2016168542  
WO-A1-2013074569  
US-A1-2018273627**

---

(57) Настоящее изобретение относится к лечению или облегчению признаков и симптомов острой фазы обострения генерализованного пустулезного псориаза (GPP) с применением антител к IL36R.

---

**B1**

**046186**

**046186**

**B1**

### Родственные заявки

В настоящей заявке испрашивается приоритет предварительных заявок на патент США №№ 62/642,641 (поданной 14 марта 2018 г.), 62/683,720 (поданной 12 июня 2018 г.), 62/699,274 (поданной 17 июля 2018 г.) и 62/729,518 (поданной 11 сентября 2018 г.), полное содержание каждой из них таким образом полностью включено в настоящую заявку путем ссылки, как если бы полностью изложены в настоящей заявке.

### Перечень последовательностей

Настоящее изобретение содержит перечень последовательностей, который был подан в ASCII формате с помощью EFS-Web и таким образом полностью включен в нее путем ссылки. Указанная ASCII копия, созданная 5 марта 2019 г., называется 09-0683-US-4-2019-03-08-SL.txt и имеет размер 146018 байт.

### Техническая область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к способам и композициям для лечения генерализованного пустулезного псориаза (GPP). Более специфически, изобретение относится к введению антитела к рецептору интерлейкин-36 (IL-36R) субъекту с GPP.

### Предпосылки создания изобретения

GPP представляет собой тяжелое заболевание кожи, характеризующееся повторяющимся появлением острых гиперемизированных очагов, вызываемых системным воспалением, поражающим кожу и внутренние органы. Классическая презентация острого GPP впервые была описана как рецидивирующая пустулярная форма псориаза von Zumbusch в 1909 г. В то время как GPP и бляшковидный псориаз могут встречаться одновременно у индивидуального пациента, GPP отличается от бляшковидного псориаза по клиническим проявлениям, патофизиологии, гистопатологии, ответами на лечение, эпидемиологии и генетике.

Следовательно, является чрезвычайно важным дифференцировать GPP от бляшковидного или эритродермического псориаза с вторичной пустулизацией. Клинические проявления GPP существенно отличаются от вульгарного псориаза (PV) по своей эпизодичной природе, часто с нормальным видом кожи между чрезвычайно острым и тяжелым обострением заболевания. GPP клинически характеризуется преобладанием пустул в качестве первичного поражения на эритематозной основе, а не красными бляшками, покрытыми серебристыми чешуйками, представляющими первичное поражение типичного бляшковидного псориаза. Дополнительно, гистопатологическими специфическими особенностями GPP являются четко выраженные спонгиозформные пустулы Когоя, расположенные в субкорнеальной части эпидермиса. GPP может быть связан с системными симптомами (лихорадка, увеличение CRP и нейтрофилия) и тяжелыми проявлениями внекожных органов (печеночная, почечная недостаточность, CV шок). В то время как пациенты с GPP могут иметь существующий ранее или сопутствующий PV, представляется возможным клинически отличать пациентов с первичным бляшковым заболеванием (PV), которые имеют вторичный пустулярный компонент от пациентов, которые имеют первичное пустулярное заболевание (GPP) с сопутствующим бляшковым компонентом, на основании последовательности проявлений (первичное поражение в виде пустул, а не бляшек) и локализации GPP пустул на эритематозной основе, а не PsO бляшек.

Поскольку описания для GPP не согласованы в стандартных руководствах по дерматологии, Европейская сеть экспертов по редким и тяжелым формам псориаза (ERASPEN) имеет определенные единые критерии, которые включают в качестве ключевых диагностических критериев для острого GPP наличие первичных, стерильных, макроскопически видимых пустул на неакральной коже (исключая случаи, где пустулизация ограничена псориазическими бляшками), с или без системного воспаления, с или без псориаза бляшечного типа, либо рецидивирующим (>1 эпизод) или персистирующим (>3 месяцев).

Хронический GPP описывает состояние между обострениями заболевания, которое может характеризоваться полным отсутствием симптомов или персистенцией остаточных кожных симптомов, таких как эритема и шелушение и незначительная пустулизация.

Существующие в настоящее время возможности лечения для борьбы с острым GPP и подкожной ответной реакцией являются ограниченными и не обеспечивают долговременную эффективность. В настоящее время отсутствует разрешенное лечение для GPP в US и EU, хотя рекомендуется применять ретиноиды, циклоспорин или метотрексат. Несмотря на то, что эти лечения описаны как "чрезвычайно эффективные или эффективные" у 70-84% пациентов (J Am Acad Dermatol. 2012;67(2):279-88), эти данные основаны на ретроспективном обследовании группы людей из Японии без четко определенных конечных точек (Japanese Journal of Dermatology. 2010;120(4):815-39). Более того, эти лечения не могут использоваться длительно в связи с побочными эффектами и противопоказаниями (ретиноиды: тератогенность, выпадение волос; циклоспорин: чрезмерное оволосение, нефротоксичность; МТХ: гепатотоксичность).

Биологические препараты (главным образом TNF ингибиторы, иногда IL-1 или IL-17 ингибиторы) все больше используются для лечения более тяжелых, обширных или резистентных к лечению пациентов с GPP, на основании небольших опубликованных серий случаев. Тем не менее, эти лекарственных средства также связаны с ограничениями эффективности (часто наблюдаются неполные и замедленные ответные реакции) и безопасностью, а также противопоказаниями (инфузионные реакции, туберкулез, сердечно-сосудистое заболевание). Таким образом, в данной области существует потребность в новых нацеленных терапиях для лечения и/или предотвращения GPP.

### Краткое изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение направлено на решение вышеописанной потребности путем обеспечения биологических лекарственных средств, в особенности антител, которые связываются с IL-36R и обеспечивают терапевтическое или профилактическое лечение для острого и/или хронического GPP и ассоциированных признаков и симптомов, таких как GPP обострения.

В первом аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения генерализованного пустулезного псориаза (GPP) у пациента, где указанный способ включает введение пациенту или пациентом терапевтически эффективного количества антитела к IL-36R.

Во втором аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения от умеренного до тяжелого GPP у пациента, включающему введение пациенту или пациентом терапевтически эффективного количества антитела к IL-36R.

В третьем аспекте, настоящее изобретение относится к способу уменьшения или облегчения признаков и симптомов острой фазы внезапного обострения GPP у пациента, где указанный способ включает введение пациенту или пациентом терапевтически эффективного количества антитела к IL-36R.

В четвертом аспекте, настоящее изобретение относится к способу уменьшения тяжести и продолжительности GPP обострения, где указанный способ включает введение пациенту или пациентом терапевтически эффективного количества антитела к IL-36R.

В пятом аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения кожного нарушения, связанного с острым GPP, где указанный способ включает введение пациенту или пациентом терапевтически эффективного количества антитела к IL-36R.

В одном варианте осуществления, относящемся к любому аспекту с первого по пятый, антитело к IL-36R включает: а) вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 35, 102, 103, 104, 105 106 или 140 (L-CDR2); аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и б) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110 или 111 (H-CDR2); аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 72 (H-CDR3).

В одном варианте осуществления, относящемся к любому аспекту с первого по пятый, антитело к IL-36R включает:

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

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

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

IV. а) вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 105 (L-CDR2); аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и б) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110 или 111 (H-CDR2); аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 72 (H-CDR3).

V. а) вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 106 (L-CDR2); аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и б) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представ-



VII. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 123; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 138; или

VIII. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 123; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 139; или

IX. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 124; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 138.

В одном варианте осуществления, относящемся к любому аспекту с первого по пятый, антитело к IL-36R вводят в виде одной или нескольких внутривенных доз. В сходном варианте осуществления, каждая из одной или нескольких внутривенных доз включает 210 мг, 300 мг, 350 мг, 450 мг, 600 мг, 700 мг, 750 мг, 800 мг, 900 мг указанного антитела к IL-36R.

В другом варианте осуществления, относящемся к любому аспекту с первого по пятый, антитело к IL-36R вводят в одной внутривенной дозе. В другом варианте осуществления, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов, анти-IL-36R вводят в одной внутривенной дозе приблизительно 10 мг на килограмм веса тела пациента. В другом варианте осуществления, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов, антитело к IL-36R вводят в одной внутривенной дозе 210 мг. В другом варианте осуществления, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов, антитело к IL-36R вводят в одной внутривенной дозе 300 мг. В другом варианте осуществления, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов, антитело к IL-36R вводят в одной внутривенной дозе 350 мг. В другом варианте осуществления, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов, антитело к IL-36R вводят в одной внутривенной дозе 450 мг. В другом варианте осуществления, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов, антитело к IL-36R вводят в одной внутривенной дозе 600 мг. В другом варианте осуществления, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов, антитело к IL-36R вводят в одной внутривенной дозе 700 мг. В другом варианте осуществления, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов, антитело к IL-36R вводят в одной внутривенной дозе 750 мг. В другом варианте осуществления, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов, антитело к IL-36R вводят в одной внутривенной дозе 800 мг. В другом варианте осуществления, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов, антитело к IL-36R вводят в одной внутривенной дозе 850 мг. В другом варианте осуществления, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов, антитело к IL-36R вводят в одной внутривенной дозе 900 мг.

В другом варианте осуществления, относящемся к любому аспекту с первого по пятый, вводят 1, 2 или 3 внутривенные дозы. В другом варианте осуществления, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов, 2 или 3 внутривенные дозы вводят с интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель.

В другом варианте осуществления, относящемся к любому из вышеуказанных вариантов осуществления или аспектов с первого по пятый, введение приводит к одной или больше следующих конечных точек эффективности:

(а) показатель 0 или 1 согласно общей оценке генерализованного пустулезного псориаза (GPPGA) в Неделю 1;

(б) подпоказатель 0 GPPGA пустулизации, указывающий на отсутствие видимых пустул в Неделю 1;

(в) площадь псориаза и индекс тяжести для генерализованного пустулезного псориаза (GPPASI) 75 в Неделю 4;

(г) изменение относительно исходного уровня показателя для визуальной аналоговой шкалы боли (VAS) в Неделю 4;

(д) изменение относительно исходного уровня показателя для шкалы симптомов псориаза (PSS) в Неделю 4;

(е) изменение относительно исходного уровня показателя утомляемости шкалы функциональной оценки терапии хронического заболевания (FACIT) в Неделю 4;

(ж) GPPGA 0 или 1 в Неделю 4;

(з) подпоказатель 0 GPPGA пустулизации, указывающий на отсутствие видимых пустул в Неделю 4;

(и) GPPASI 50 в Неделю 1 и 4; или

(к) изменение подпоказателя тяжести GPPASI пустулы, эритемы или шелушения относительно исходного уровня в Неделю 1 и 4.

В другом варианте осуществления, относящемся к вышеописанному варианту осуществления, доля пациентов с ответом на введение статистически достоверно более высокая по сравнению с пациентами на плацебо для одной или нескольких конечных точек (а)-(к).

В шестом аспекте, настоящее изобретение относится к способу предотвращения рецидива GPP обострения у пациента, леченного с применением одной или нескольких внутривенных доз антитела к IL-36R в соответствии с любым из аспектов с первого по пятый или вышеуказанных вариантов осуществления, где указанный способ включает введение пациенту профилактически эффективного количества антитела к IL-36R в одной или нескольких подкожных дозах.

В седьмом аспекте, настоящее изобретение относится к способу достижения показателя 0 общей

оценки генерализованного пустулезного псориаза (GPPGA) у пациента, леченного с применением одной или нескольких внутривенных доз антитела к IL-36R в соответствии с любым из аспектов с первого по пятый или вышеуказанных вариантов осуществления, где указанный способ включает введение пациенту эффективного количества антитела к IL-36R в одной или нескольких подкожных дозах.

В восьмом аспекте, настоящее изобретение относится к способу достижения полного купирования GPP симптомов у пациента, леченного с применением одной или нескольких внутривенных доз антитела к IL-36R в соответствии с любым из аспектов с первого по пятый или вышеуказанных вариантов осуществления, где указанный способ включает введение пациенту эффективного количества антитела к IL-36R в одной или нескольких подкожных дозах; где GPP симптомы включают пустулу, эритему, или шелушение и полное купирование включает показатель GPPGA 0.

В одном варианте осуществления относящемся к любому из аспектов с шестого по восьмой, каждая их одной или нескольких подкожных доз включает 150 мг, 225 мг, 300 мг, 450 мг или 600 мг указанного антитела к IL-36R.

В одном варианте осуществления относящемся к любому из аспектов с шестого по восьмой или сходного(ых) варианта(ов) осуществления, 1, 2, 3 или больше подкожных доз вводят пациенту и где первую подкожную дозу вводят после последней внутривенной дозы.

В одном варианте осуществления относящемся к любому из аспектов с шестого по восьмой или сходного(ых) варианта(ов) осуществления, первую подкожную дозу вводят через 2-8 недель, 4-6 недель, 2 недели, 4 недели, 6 недель или 8 недель, после введения последней внутривенной дозы и вторую подкожную дозу вводят через 4, 6, 8, 10 или 12 недель после введения указанной первой подкожной дозы.

В одном варианте осуществления относящемся к любому из аспектов с шестого по восьмой или сходного(ых) варианта(ов) осуществления, по меньшей мере 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% или 80% пациентов остается в клинической ремиссии, как измерено с помощью показателя GPPGA 0 или 1 в Неделю 12, 24, 36, 48, 60 или 72 лечения.

В одном варианте осуществления относящемся к любому из аспектов с шестого по восьмой или сходного(ых) варианта(ов) осуществления, по меньшей мере 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% или 80% пациентов остается в клинической ремиссии, как измерено с помощью изменения для GPPASI относительно исходного уровня в Неделю 12, 24, 36, 48, 60 или 72 лечения.

В одном варианте осуществления относящемся к любому из аспектов с шестого по восьмой или сходного(ых) варианта(ов) осуществления, по меньшей мере 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% или 80% пациентов остается в клинической ремиссии, как измерено с помощью изменения подпоказателя тяжести GPPASI пустулы, эритемы или шелушения относительно исходного уровня в Неделю 12, 24, 36, 48, 60 или 72 лечения. В сходном варианте осуществления, доля пациентов с ответом на введение статистически достоверно более высокая по сравнению с пациентами на плацебо для любой из указанных конечных точек.

В девятом аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения GPP у пациента, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества одной или нескольких внутривенных доз антитела к IL-36R, в соответствии с аспектами с первого по пятый и их сходных вариантов осуществления, с последующим введением одной или нескольких подкожных доз антитела к IL-36R.

В одном варианте осуществления, относящемся к девятому аспекту, после 1 или 2 или 3 внутривенных доз антитела к IL-36R осуществляют 1 или 2 или 3 подкожные дозы антитела к IL-36R.

В одном варианте осуществления, относящемся к девятому аспекту, после 1 внутривенной дозы антитела к IL-36R осуществляют 1 или 2 или 3 подкожные дозы антитела к IL-36R.

В одном варианте осуществления, относящемся к девятому аспекту, после 2 внутривенных доз антитела к IL-36R осуществляют 1 или 2 или 3 подкожные дозы антитела к IL-36R.

В одном варианте осуществления, относящемся к девятому аспекту, после 3 внутривенных доз антитела к IL-36R осуществляют 1 или 2 или 3 подкожные дозы антитела к IL-36R.

В одном варианте осуществления, относящемся к девятому аспекту и его сходном варианте осуществления, каждая из одной или нескольких внутривенных доз включает 210 мг, 300 мг, 350 мг, 450 мг, 600 мг, 700 мг, 750 мг, 800 мг, 850 мг или 900 мг антитела к IL-36R и каждая из одной или нескольких подкожных доз включает 150 мг, 225 мг, 300 мг, 450 мг, или 600 мг антитела к IL-36R. В сходном варианте осуществления, внутривенные дозы вводят с интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель, подкожные дозы вводят с интервалами 4, 6, 8, 10 или 12 недель, и первую подкожную дозу вводят через 2-8 недель, 4-6 недель, 2 недели, 4 недели, 6 недель или 8 недель после введения последней внутривенной дозы.

В варианте осуществления, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов, после внутривенной(ых) дозы (доз) можно осуществлять одну или несколько подкожных доз.

В варианте осуществления, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов, антитело к IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент (описанный в настоящем изобретении) присутствует в стабильном фармацевтическом препарате (как описано в находящейся в процессе одновременного рассмотрения предварительной заявки на патент США № 62/815,405, поданной 8 марта 2019 г., полное содержание которой таким образом включено в настоящее изобретение полностью путем ссылки) для введения млекопитающему или пациенту в соответствии с любым из аспектов настоящего изобретения.

В одном варианте осуществления, способ лечения в соответствии с любым из аспектов, описанных в настоящем изобретении, включает введение млекопитающему или пациенту терапевтического количества стабильного фармацевтического препарата, включающего от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела к IL-36R (раскрытого в настоящем изобретении), от приблизительно 20 мМ до приблизительно 80 мМ фармацевтически приемлемого буфера (например, ацетатного буфера), от приблизительно 100 мМ до приблизительно 250 мМ фармацевтически приемлемого агента, регулирующего тоничность (например, сахарозы), от приблизительно 0 мМ до приблизительно 80 мМ фармацевтически приемлемого стабилизирующего агента (например, аргинина) или его фармацевтически приемлемой соли, от приблизительно 0 до приблизительно 150 мМ фармацевтически приемлемой соли (например, хлорида натрия), и фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество (например, полисорбат 20) в количестве от приблизительно 0 г/л до приблизительно 1,5 г/л, где лечат генерализованный пустулезный псориаз (GPP) у пациента, или лечат от умеренного до тяжелого GPP у пациента, или уменьшают или облегчают признаки и симптомы острой фазы внезапного обострения GPP у пациента, или уменьшают тяжесть и продолжительность GPP обострения у пациента, или лечат кожное нарушение, ассоциированное с острым GPP, у пациента, или претовращают или ингибируют GPP обострения у пациента, или достигают показатель 0 для общей оценки генерализованного пустулезного псориаза (GPPGA) у пациента, или достигают полное купирование GPP симптомов у пациента, В сходном варианте осуществления, стабильный фармацевтический препарат представляет собой водный фармацевтический препарат. В сходном варианте осуществления, значение pH водного фармацевтического препарата составляет приблизительно 5 - приблизительно 7. В сходном варианте осуществления, фармацевтический препарат предназначен для внутривенного введения млекопитающему или пациенту. В сходном варианте осуществления, фармацевтический препарат предназначен для подкожного введения млекопитающему или пациенту. В сходном варианте осуществления, фармацевтический препарат для внутривенного введения включает антитело к IL-36R в количестве приблизительно 60 мг/мл. В сходном варианте осуществления, фармацевтический препарат для подкожного введения включает антитело к IL-36R в количестве приблизительно 150 мг/мл.

В десятом аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения GPP у пациента, включающему

- (а) получение биологического образца от указанного пациента, где биологический образец получают из источника, включающего пораженную кожу или цельную кровь;
- (б) определение профиля генной экспрессии одного или нескольких генов;
- (в) введение пациенту эффективного количества антитела к IL-36R в соответствии с любыми вариантами осуществления, относящимися к аспектам с первого по пятый.

В одном варианте осуществления, относящемся к десятому аспекту, один или несколько генов представляют собой IL12B, IL1B, IL6, CXCL1, IL23A, TNF, IL17C, IL24 или IL1B в пораженной коже, и IL1B, S100A9, S100A12, S100A8, MMP25, MMP9 или CD177 в цельной крови.

Дополнительные характерные особенности и преимущества настоящего изобретения будут изложены в описании ниже, и, частично, будут понятны на основании описания, или могут быть изучены при практическом осуществлении заявляемой технологии. Следует принять во внимание, что как представленное выше общее описание, так и последующее подробное описание являются иллюстративными и поясняющими и предназначены для обеспечения дальнейшего объяснения заявленного настоящего изобретения.

### Краткое описание фигур

Прилагаемые фигуры, которые представлены для обеспечения дальнейшего понимания настоящего изобретения и включены в и составляют часть настоящего изобретения, иллюстрируют аспекты заявленной технологии и совместно с описанием служат для пояснения принципов настоящего изобретения.

На фиг. 1 представлены изменения клинического ответа при осуществлении лечения с применением антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению до Недели 20; Панель А показывает процентное значение пациентов, у которых достигается показатель 0 (чистый) или 1 (практический чистый) общей оценки врача генерализованного пустулезного псориаза (GPPGA); Панель В показывает процентное изменение относительно исходного уровня для площади и индекса тяжести генерализованного пустулезного псориаза (GPPASI); и Панель С показывает процентное значение пациентов, у которых достигается очистка пустул (на основании показателя тяжести компонента GPPASI). Анализ включает всех пациентов с по меньшей мере одним доступным значением после исходного уровня. Один пациент получал метотрексат после Недели 4 для лечения "боли" и следовательно данные для Недель 12 и 20 были исключены (считается как отсутствие ответа для GPPGA и очистки пустул). Для Недели 1, двое из трех пациентов с IL36RN мутацией достигали GPPGA 0 или 1; для Недели 4, все три пациента достигали GPPGA 0 или 1. \* В Неделю 2, GPPGA показатель для одного пациента отсутствовал.

На фиг. 2 представлены GPPASI 50/75/90 частоты ответов до Недели 20. На этой фигуре, в динамике представлена доля пациентов, у которых достигли снижение более чем 50%, 75%, или 90% для площади и индекса тяжести генерализованного пустулезного псориаза (GPPASI 50, 75, или 90) в динамике. Анализ включает всех пациентов с по меньшей мере одним доступным значением после исходного уров-

ня. Один пациент получал метотрексат после Недели 4 для лечения "боли" и следовательно данные для Недель 12 и 20 представлены как отсутствие ответа.

На фиг. 3 представлены GPPASI подпоказатели до Недели 20. На этой фигуре, представлены индивидуальные и среднее изменения в процентах для подпоказателей тяжести для площади и индекса тяжести генерализованного пустулезного псориаза (GPPASI) для пустул (панель А), эритемы (панель В), и шелушения (панель С). Анализ включает всех пациентов с по меньшей мере одним доступным значением после исходного уровня. Один пациент получал метотрексат после Недели 4 для лечения "боли" и следовательно данные для Недель 12 и 20 были исключены.

На фиг. 4 представлено изменение относительно исходного уровня для FACIT-F до Недели 4. Представлено среднее (СО) изменение относительно исходного уровня для показателя FACIT-F в динамике. Анализ включает всех пациентов с по меньшей мере одним доступным значением после исходного уровня. FACIT-F=Шкала функциональной оценки терапии хронического заболевания-Утомляемость; СО=Стандартное отклонение.

На фиг. 5 представлено изменение относительно исходного уровня для Боль-VAS до Недели 4. Представлено в динамике среднее (СО) изменение относительно исходного уровня для Боль-VAS в динамике. Анализ включает всех пациентов с по меньшей мере одним доступным значением после исходного уровня. СО=Стандартное отклонение; VAS=Визуальная аналоговая шкала. \*N=6.

На фиг. 6 представлено изменение относительно исходного уровня для PSS до Недели 4. Представлено в динамике среднее (СО) изменение относительно исходного уровня для PSS в динамике. Анализ включает всех пациентов с по меньшей мере одним доступным значением после исходного уровня. PSS=Шкала симптомов псориаза; СО=Стандартное отклонение.

На фиг. 7 представлено изменение относительно исходного уровня для CRP до Недели 4. Представлено в динамике среднее (СО) изменение относительно исходного уровня для CRP. CRP=C-реактивный белок; СО=Стандартное отклонение.

На фиг. 8 представлено абсолютное число нейтрофилов до Недели 4. Представлено абсолютное число нейтрофилов в динамике. Анализ включает всех пациентов с по меньшей мере одним доступным значением после исходного уровня. СО=Стандартное отклонение.

На фиг. 9 представлен план исследования, как обсуждается в примере 2.

#### **Подробное описание изобретения**

В последующем подробном описании, представлены различные специфические подробности для обеспечения полного понимания настоящего изобретения. Тем не менее, для квалифицированного специалиста в данной области техники будет понятным, что заявленная технология может практически осуществляться без некоторых из этих специфических подробностей. В других случаях, хорошо известные структуры и техники не представлены подробно для того, чтобы не затруднять понимание настоящего изобретения.

Такая фраза, как "аспект", не подразумевает, что такой аспект является существенным для настоящего изобретения или что такой аспект применяется ко всем конфигурациям заявленной технологии. Раскрытие, относящееся к аспекту, может применяться ко всем конфигурациям, или одной или нескольким конфигурациям. Аспект может обеспечивать один или несколько примеров раскрытия. Такая фраза, как "аспект", может относиться к одному или нескольким аспектам и наоборот. Такая фраза, как "осуществление", не подразумевает, что такое осуществление является существенным для заявленной технологии или что такое осуществление применяется ко всем конфигурациям заявленной технологии. Раскрытие, относящееся к осуществлению, может применяться ко всем осуществлениям или к одному или нескольким осуществлениям. Осуществление может обеспечивать один или несколько примеров раскрытия.

Изобретатели неожиданно обнаружили, в частности, что ингибирование метаболического пути интерлейкин-36 с помощью единичной дозы гуманизованного анти-интерлейкин-36R (анти-IL-36R) моноклонального антитела согласно настоящему изобретению приводит к быстрой и устойчивой ремиссии клинических симптомов у пациентов с острым генерализованным пустулезным псориазом и что не наблюдается рецидива GPP обострения через 20 недель после введения единичной дозы.

Таким образом, изобретение относится к композициям и способам лечения и/или профилактики GPP и его признаков и симптомов. Более специфически, изобретение относится к композициям и способам лечения и/или профилактики от умеренного до тяжелого GPP, острого GPP, хронического GPP, и/или GPP обострения у млекопитающего с помощью антитела к IL36R или его антигенсвязывающего фрагмента согласно настоящему изобретению. Композиции и способы включают введение млекопитающему терапевтически эффективного количества антитела к IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмента, где антитело к IL-36R вводят в одной внутривенной дозе. В варианте осуществления, антитело к IL-36R вводят в виде одной или нескольких внутривенных доз, после чего необязательно вводят одну или несколько подкожных доз.

Не желая ограничиваться этой теорией, полагают, что антитела к IL-36R или их антигенсвязывающие фрагменты связываются с анти-IL-36R человека и таким образом препятствуют связыванию IL-36 агонистов, и тем самым блокируют по меньшей мере частично каскад передачи сигналов от IL-36R на воспалительные медиаторы. Антитела к IL36R согласно настоящему изобретению описаны в патенте US



№ 9,023,995 или WO 2013/074569, полное содержание каждой из которых включено в настоящее изобретение путем ссылки.

Острые GPP обострения различной тяжести встречаются у большинства пациентов и могут быть идиопатическими или запускаются наружными стимулами, такими как инфекции, применение кортикостероидов или синдром отмены, стресс или беременность. Умеренные или тяжелые GPP обострения вызывают существенную заболеваемость и смертность вследствие легкой ранимости, болезненных поражений кожи, чрезмерной усталости, высокой лихорадки, нейтрофилии в периферической крови и острой фазы ответной реакции и сепсиса. Острая фаза связана со средней продолжительностью госпитализации 10 дней (в интервале 3-44 дней). Наблюдаемый коэффициент смертности 7%, описанный в ретроспективном исследовании с 102 случаев GPP в третичном госпитале в Джохоре, Малазия, при этом, вероятно, является заниженным, так как не все GPP пациенты были включены в исследование. Коэффициенты смертности также вероятно являются заниженными вследствие отсутствия идентификации причины смертности, такой как GPP, и в большинстве случаев обусловлены инфекционными осложнениями и проявлениями внеочередных органов, таких как почечная, печеночная, дыхательная и сердечная недостаточность. После ответа на лечение или самопроизвольного прекращения обострения, по имеющимся оценкам, вплоть до 50% пациентов могут страдать от хронического GPP, который характеризуется персистирующей эритемой и шелушением, и также может включать симптомы со стороны суставов.

На основе ограничений, описанных выше, существующие в настоящее время возможные методы лечения не пригодны для пожизненного лечения и не обеспечивают долговременные ответы у большинства пациентов. Следовательно, существует острая необходимость разработки (I) чрезвычайно эффективного лечения с быстрым началом действия для пациентов, находящихся в острой фазе обострения GPP; и (II) эффективного лечения хронического GPP, которое надежно предотвращает появление обострения и является безопасным и переносимым для пожизненного лечения.

Классическое проявление GPP обострения, как описано von Zumbusch, сильно коррелирует с полиморфизмами в пути передачи сигналов IL36-R. Особи с мутациями с потерей функции IL36RN гена, который кодирует эндогенный IL36R антагонист (IL-36RN), имеют существенно более высокую частоту GPP, указывая на то, что неконтролируемая повышенная регуляция передачи сигналов IL36 вследствие дефектного IL36RN антагонизма приводит к воспалительным эпизодам, наблюдаемым при GPP. При генетических исследованиях у людей было показано присутствие GPP кластеров в семьях с мутацией с потерей функции в IL36RN, что приводит к неконтролируемой передаче сигналов IL36R. Мутации в других генах, связанных с IL36 путем, таких как CARD14, также приводят к GPP. Недавно опубликованные исследования генной экспрессии указывают на устойчивую активацию IL-1 и IL-36 при GPP, включая экспрессию хемокинов нейтрофилов, инфильтрацию и образование пустул, давая основания предполагать, что воспалительная ось IL-1/IL-36 является сильным движущим механизмом патологии заболевания при GPP. Кроме того, в недавнем мета-анализе исследовали 233 опубликованных случая GPP. Было обнаружено, что 49 (21,0%) из 233 случаев несут рецессивные IL36RN аллели. Эти 49 рецессивные IL36RN аллели, определяемые GPP фенотип, характеризуются ранним началом и высоким риском системного воспаления.

IL36R представляет собой рецептор клеточной поверхности, вовлеченный в воспалительные ответные реакции в коже и кишечнике. Он является новым представителем IL1R семейства, который образует гетеродимерный комплекс с IL1R вспомогательным белком. Гетеродимерная IL36R система со стимулирующими (IL36 $\alpha$ , IL36 $\beta$ , IL36 $\gamma$ ) и ингибирующими лигандами (IL36Ra) имеет различные структурные и функциональные сходства с другими представителями IL1/IL1R семейства, такими как IL1, IL18 и IL33 (R17-3602). Все представители семейства IL1 (IL1 $\alpha$ , IL1 $\beta$ , IL18, IL36 $\alpha$ , IL36 $\beta$ , IL36 $\gamma$ , и IL38) передают сигнал через уникальный, родственный рецепторный белок, который, при связывании лиганда, захватывает общую IL1RacP субъединицу и активирует пути NF $\kappa$ B и MAP киназы в типах клеток, положительных по рецептору. В кожных тканях человека, IL36R экспрессируется в кератиноцитах, кожных фибробластах и инфильтрирующих миелодных клетках. Активация IL36R в кожной ткани запускает продукцию воспалительных медиаторов (например, CCL20, MIP-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL12, IL17, IL23, TGF- $\beta$ ) и модулирует экспрессию генов, ремоделирующих ткани (например, MMP, TGF- $\beta$ ). Следовательно, связь между GPP и мутациями в IL36RN до некоторой степени аналогична хорошо установленному младенческому стерильному мультифокальному остеомиелиту, периоститу, и пустулезу, вызываемому отсутствием антагониста интерлейкин-1-рецептора. В этом случае, отсутствие антагониста рецептора предоставляет возможность беспрепятственного действия интерлейкин-1, что приводит к опасному для жизни системному воспалению с вовлечением кожи и костей. Эти характерные клинические признаки отвечают на эмпирическое лечение с применением рекомбинантного антагониста интерлейкин-1-рецептора анакинра.

#### I. Определения

Термин "приблизительно" в целом будет обозначать приемлемую степень погрешности или вариацию количества, измеренного при данной природе или точности измерений. Типично, иллюстративные степени погрешности или вариации находятся в диапазоне 5% или в диапазоне 3% или в диапазоне 1% данного значения или интервала значений. Например, экспрессия "приблизительно 100" включает 105 и

95 или 103 и 97 или 101 и 99, и все значения в этом диапазоне (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). Числовые величины, представленные в настоящем изобретении, являются аппроксимированными, если специально не указано иначе, обозначая, что термин "приблизительно" может предполагаться, если он явно не указан.

"Фармацевтический препарат" или "препарат" относится к процессу, а также к продукту процесса, в котором активное лекарственное средство или агент объединяют с химическими веществами для получения конечного медицинского или лекарственного продукта, следовательно, конечный препарат относится к медицинским продуктам, таким как жидкости, порошки или композиции. Следовательно, в одном варианте осуществления, фармацевтический препарат представляет собой фармацевтическую композицию.

"Фармацевтическая композиция" в этом контексте относится к жидкому или порошкообразному препарату, который находится в такой форме, что он позволяет безусловно эффективно реализовывать биологическую активность активного(ых) компонента(а), и который не содержит дополнительных компонентов, являющихся существенно токсичными у субъектов, которым будет вводиться композиция. Такие композиции являются стерильными. "Порошок" относится к высушенной сублимацией или лиофилизованной или высушенной распылением фармацевтической композиции для парентерального применения. Порошок восстанавливают или растворяют типично в воде. Лيوфилизация представляет собой низкотемпературный процесс дегидратации, который включает замораживание продукта, снижение давления, затем удаление льда путем сублимации. Сушка вымораживанием приводит к получению продукта высокого качества в связи с использованием низкой температуры в процессе обработки. Для хорошо разработанного лиофилизованного препарата, определенная конфигурация и внешний вид продукта поддерживается в динамике и качество регидрированного продукта чрезвычайно хорошее. Распылительная сушка представляет собой другой способ получения безводного порошка из жидкости или взвеси путем быстрого высушивания с горячим газом и для достижения согласованного распределения частиц по размерам.

Как используется в настоящем изобретении, термины "внутривенная доза", "подкожная доза" относятся к временной последовательности введения антитела к IL-36R. Следовательно, "внутривенная доза" представляет собой дозу, которую вводят в начале схемы лечения (также обозначается как "исходная доза"); она также может обозначаться как "начальная доза" или "индукционная доза." "Подкожная доза" представляет собой дозу, которую вводят после внутривенной дозы, которая также может обозначаться как "последующая доза" или "поддерживающая доза." Внутривенные, подкожные дозы все могут одержать одно и то же количество антитела к IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента, но в целом могут отличаться друг от друга по количеству вводимого антитела или частоте введения. В варианте осуществления, внутривенная доза может быть равна или большей, чем подкожная доза. "Внутривенная доза", которая может взаимозаменяемо обозначаться как "начальная доза" или "индукционная доза", может представлять собой однократную дозу или, альтернативно, набор доз. Подкожная доза, которая также может обозначаться как "последующая доза" или "поддерживающая доза", может представлять собой однократную дозу или, альтернативно, набор доз для введения.

В определенных вариантах осуществления, количество антитела к IL-36R, содержащееся в индукционной/начальной/внутривенной и поддерживающей/последующей/подкожной дозах изменяется в определенных пределах во время осуществления курса лечения. В определенных вариантах осуществления, одна или несколько из индукционных/начальных/внутривенных доз каждая содержит первое количество антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и одна или несколько из поддерживающих/последующих/подкожных доз каждая содержит второе количество антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления, первое количество антитела или его фрагмента составляет 1,5х, 2х, 2,5х, 3х, 3,5х, 4х, или 5х второго или последующего количества антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В определенных вариантах осуществления, одну или несколько (например, 1, 2, 3, 4, или 5 или больше) начальных доз вводят в начале схемы лечения в качестве "нагрузочных доз" или "ударных доз", после этого вводят последующие дозы, которые вводят менее часто (например, "поддерживающие дозы"). В одном варианте осуществления, внутривенная доза, индукционная доза или начальная доза составляет приблизительно 210 мг, 300 мг, 350 мг, 450 мг, 600 мг, 700 мг, 750 мг, 800 мг, 850 мг или 900 мг антитела к IL-36R. В одном варианте осуществления, подкожная доза, поддерживающая доза или последующая доза составляет приблизительно 150, 225 мг или 300 мг. В другом варианте осуществления, подкожную дозу или поддерживающую или последующую дозу вводят по меньшей мере через две недели после внутривенной, индукционной или начальной дозы.

Как используется в настоящем изобретении "буфер" относится к забуференному раствору, который противостоит изменениям значений pH путем действия его кислотно-основных конъюгированных компонентов. Значение "pH" в настоящем изобретении относится к кислотности или основности композиции при комнатной температуре. Стандартные способы измерения значения pH композиции известны квалифицированному специалисту в данной области техники. Типично, измерение pH состоит из калибровки прибора, помещения электродов в тщательно смешанный образец, и затем считывая значения pH непосредственно с pH-метра. Типичные буферы согласно настоящему изобретению включают ацетат, цитрат, гистидин, сукцинат, фосфат и Трис.

Как используется в настоящем изобретении, термин "агент, регулирующий тоничность" или "регулятор тоничности" или "средство, регулирующее тоничность" относится к веществам, обеспечивающим осмотическое давление, эквивалентное такому в сыворотке организма, включая соли (например, хлорид натрия, хлорид калия, хлорид магния) или сахара (например, сахароза, трегалоза, сорбит, сульфат магния (MgSO<sub>4</sub>), глицерин, маннит или декстроза). Дополнительно, сахара, присутствующие в растворе, действуют в качестве криопротектора для белка, что предоставляет возможность замораживать лекарственную субстанцию без повреждения. Это предоставляет возможность транспортировки в замороженной форме и длительного хранения лекарственной субстанции перед заполнением лекарственного продукта. Типичные агенты, регулирующие тоничность, согласно настоящему изобретению включают хлорид натрия, хлорид калия, хлорид магния (соли) и/или сахароза, трегалоза, сорбит, сульфат магния (MgSO<sub>4</sub>), глицерин, маннит или декстроза (сахара).

Как используется в настоящем изобретении, термин "стабилизатор" или "стабилизирующий агент" относится к веществам, способствующим стабильности активного компонента в фармацевтическом препарате. Типичные стабилизирующие агенты согласно настоящему изобретению включают аргинин, гистидин, глицин, цистеин, пролин, метионин, лизин, или их фармацевтически приемлемые соли.

Как используется в настоящем изобретении, термин "поверхностно-активное вещество" относится к веществам, которые имеют склонность уменьшать поверхностное натяжение жидкости, в которой они растворены. Типичные поверхностно-активные вещества согласно настоящему изобретению включают полоксамер 188, полисорбат 20, полисорбат 40, полисорбат 60 или полисорбат 80.

Термины, "антитело", "антитело к IL-36R", "гуманизованное антитело к IL-36R", "эпитоп гуманизованного антитела к IL-36R", и "вариант эпитопа гуманизованного антитела к IL-36R" специфически охватывает моноклональные антитела (включая полноразмерные моноклональные антитела), поликлональные антитела, мультиспецифические антитела (например, биспецифические антитела), антитела с незначительными модификациями, такими как N- и/или C-концевое усечение, и фрагменты антител, такие как вариабельные домены и другие части антител, которые проявляют желательную биологическую активность, например, связывание IL-36R.

Термин "моноклональное антитело" (mAb) относится к антителу, которое чрезвычайно специфически, направлено против одной антигенной детерминанты, "эпитопа". Таким образом, модификатор "моноклональное" является индикаторами нацеливания антител на идентичный эпитоп и не должен рассматриваться как требующий продукции антитела каким-либо конкретным способом. Подразумевается, что моноклональные антитела могут быть получены с помощью любых техник или методик, известных в данной области техники; включая, например, метод гибридом (Kohler и др., 1975, Nature 256:495), или методы рекомбинантных ДНК, известные в данной области техники (см., например, патент США №4,816,567), или способы выделения моноклональных рекомбинантно полученных, используя фаговые библиотеки антител, с помощью технологий, описанных в Clackson и др., 1991, Nature 352: 624-628, и Marks и др., 1991, J. Mol. Biol. 222: 581-597.

Термин "мономер" относится к гомогенной форме антитела. Например, для полноразмерного антитела, мономер обозначает мономерное антитело, имеющее две идентичные тяжелые цепи и две идентичные легкие цепи.

Химерные антитела состоят из вариабельных областей тяжелых и легких цепей антитела из одного вида (например, млекопитающего, отличающегося от человека, такого как мышь) и константных областей тяжелой и легкой цепи других видов (например, человека) антитела и могут быть получены путем связывания последовательностей ДНК, кодирующих вариабельные области антитела из первого вида (например, мыши) с последовательностями ДНК для константных областей антитела со второго вида (например, человека) и трансформации хозяина с помощью экспрессионного вектора, содержащего связанные последовательности, что предоставляет возможность продуцировать химерное антитело. Альтернативно, химерное антитело также может представлять собой антитело, в котором один или несколько участков или доменов тяжелой и/или легкой цепи являются идентичными с, гомологичными к, или вариантом соответствующей последовательности в моноклональном антителе из иммуноглобулина другого класса или изотипа, или из консесусной последовательности или последовательности зародышевой линии. Химерное антитело может включать фрагменты таких антител, при условии, что фрагменты антител проявляют желательную биологическую активность его исходного антитела, например, связывание с тем же самым эпитопом (см., например, патент США 4,816,567; и Morrison и др., 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81: 6851-6855).

Термины, "фрагмент антитела", "антитело к IL-36R фрагмент", "фрагмент эпитопа антитела к IL-36R", "фрагмент гуманизованного антитела к IL-36R", "фрагмент эпитопа гуманизованного антитела к IL-36R", "фрагмент варианта эпитопа гуманизованного антитела к IL-36R" относится к части полноразмерного антитела к IL-36R, в которой сохраняется вариабельная область или функциональная способность, например, специфическое связывание эпитопа IL-36R. Примеры фрагменты антител включают, но не ограничиваясь только ими, Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fd, Fv, scFv и scFv-Fc фрагмент, диатело, линейное антитело, одноцепочечное антитело, минитело, диатело, образованное из фрагментов антител, и мультиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител.

Термин "внутривенная инфузия" относится к введению агента в вену животному или пациенту-человеку в течение периода времени больше, чем приблизительно 15 мин, обычно в диапазоне приблизительно 30-90 мин.

Термин "внутривенный болюс" или "внутривенно струйно" относится к введению лекарственного средства в вену животного или человека таким образом, что организм получает лекарственное средство приблизительно в течение 15 мин или меньше, в целом 5 мин или меньше.

Термин "подкожное введение" относится к введению агента под кожу животному или пациенту-человеку, предпочтительно в карман между кожей и нижерасположенной тканью, путем относительно медленной, длительной доставки из резервуара лекарственного средства. Прокалывание или оттягивания кожи вверх и от нижерасположенной ткани может создавать карман.

Термин "подкожная инфузия" относится к введению лекарственного средства под кожу животному или пациенту-человеку, предпочтительно в карман между кожей и нижерасположенной тканью, путем относительно медленной, длительной доставки из резервуара лекарственного средства в течение периода времени, включающего, но не ограничиваясь только ими, 30 мин или меньше, или 90 мин или меньше. Необязательно, инфузию можно осуществлять путем подкожной имплантации насоса для доставки лекарственного средства, имплантированного под кожу животного или пациента-человека, где насос доставляет заранее установленное количество лекарственного средства в течение заранее установленного периода времени, такого как 30 мин, 90 мин, или периода времени, охватывающий продолжительность протокола лечения.

Термин "подкожный болюс" относится к введению лекарственного средства под кожу животному или пациенту-человеку, где болюсная доставка лекарственного средства продолжается меньше, чем приблизительно 15 мин; в другом аспекте, меньше, чем 5 мин, и в еще другом аспекте, меньше, чем 60 с. В еще другом аспекте, введение в карман между кожей и нижерасположенной тканью, где карман может быть создан путем прокалывания или оттягивания кожи вверх и от нижерасположенной ткани.

Термин "млекопитающее" для целей лечения относится к любому животному, классифицированному как млекопитающее, включая людей, домашних и сельскохозяйственных животных, и животных зоопарка, спортивных, или домашних питомцев, таких как собаки, лошади, коты, коровы и другие. Предпочтительно, млекопитающее представляет собой человека.

Термины "лечение" и "терапия" и подобные, как используется в настоящем изобретении, включают терапевтические, а также профилактические, или подавляющие меры для заболевания или нарушения, приводящие к любому клинически желательному или благоприятному эффекту, включая, но не ограничиваясь только ими, облегчение или ослабление одного или нескольких симптомов, регрессии, замедления или остановки прогрессирования заболевания или нарушения. Таким образом, например, термин лечение включает введение агента перед или после начала симптома заболевания или нарушения, таким образом предотвращая или удаляя один или несколько признаков заболевания или нарушения. В качестве другого примера, термин включает введение агента после клинического проявления заболевания для борьбы с симптомами заболевания. Дополнительно, осуществляют введение агента после начала проявления и после клинических симптомов, если введение оказывает влияние на клинические параметры заболевания или нарушения, такие как степень поражения ткани или количество или распространение метастаз, не зависимо от того, будет или не будет лечение проводить к ослаблению заболевания, включает "лечение" или "лечить", как используется в настоящем изобретении. Кроме того, поскольку композиции в соответствии с изобретением либо отдельно или в комбинации с другим терапевтическим агентом ослабляют или облегчают по меньшей мере один симптом нарушения, подвергаемого лечению, по сравнению с этим симптомом при отсутствии применения композиции гуманизованного антитела к IL-36R, результат должен рассматриваться как эффективное лечение основного нарушения, независимо от того, ослабляются ли все симптомы нарушения или нет.

Термин "терапевтически эффективное количество" используется для обозначения количества активного средства, которое облегчает или ослабляет один или несколько симптомов нарушения, подвергаемого лечению. В другом аспекте, терапевтически эффективное количество относится к целевой концентрации в сыворотке, которая, как было показано, является эффективной, например, для замедления прогрессирования заболевания. Эффективность может быть измерена с помощью общепринятых способов, в зависимости от состояния, подвергаемого лечению.

Термин "профилактически эффективное количество" используется для обозначения количества, эффективного в дозировках и в течение необходимого периода времени, для достижения желательного профилактического результата. Типично, профилактическая доза используется у субъектов перед началом обострения GPP и/или перед началом симптомов GPP, например, для предотвращения или ингибирования проявления острого обострения. В варианте осуществления, подкожная доза, как охватывается в настоящем изобретении, представляет собой профилактическую дозу, которая используется у пациента с острым GPP, после внутривенной дозы, для предупреждения возможного рецидива GPP обострения у пациента.

Термин "листок-вкладыш в упаковке" используется для обозначения инструкций, которые общепринято включают в коммерческие упаковки терапевтических продуктов, содержащие информацию относительно показаний, применения, введения, противопоказаний и/или предостережений, относящих-

ся к применению таких терапевтических продуктов.

## II. Антитела

Антитела к IL36R согласно настоящему изобретению описаны в патенте US № 9,023,995 или WO 2013/074569, полное содержание каждого из этих документов включено в настоящее изобретение путем ссылки.

В одном аспекте, в настоящем изобретении описаны и раскрыты антитела к IL-36R, в особенности гуманизированные антитела к IL-36R, и композиции и изделия, включающие одно или несколько антител к IL-36R, в особенности одно или несколько гуманизированных антител к IL-36R согласно настоящему изобретению. Также описаны связывающие агенты, которые включают антигенсвязывающий фрагмент антитела к IL-36, в особенности гуманизированного антитела к IL-36R.

### Механизм действия

Антитело к IL-36R согласно настоящему изобретению представляет собой гуманизированное антагонистическое моноклональное IgG1 антитело, которое блокирует передачу сигналов IL36R у людей. Полагают, что связывание антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению к IL36R предотвращает последующую активацию IL36R когнатными лигандами (IL36  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ ) и нижерасположенную активацию провоспалительных и профиброзных путей для уменьшения воспаления, опосредствованного эпителиальными клетками/фибробластами/иммунными клетками, и прерывания воспалительного ответа, который запускает продукцию патогенных цитокинов при генерализованном пустулезном псориазе (GPP). Как обеспечивается в настоящем изобретении, тестировалось антитело к IL-36R согласно настоящему изобретению и было подтверждено, что оно является эффективным для лечения пациентов с острым генерализованным пустулезным псориазом (GPP), тяжелого воспалительного заболевания кожи, запускаемого неконтролируемой активностью IL36.

IL-36R также известен как IL-1RL2 и IL-1Rrp2. Было описано, что агонистические IL-36 лиганды ( $\alpha$ ,  $\beta$ , или  $\gamma$ ) инициируют каскад передачи сигналов путем взаимодействия с IL-36 рецептором, который затем формирует гетеродимер с вспомогательным белком IL-1 рецептора (IL-1RAcP). IL-36 антагонистические лиганды (IL-36RA/IL1F5, IL-38/ILF10) ингибируют каскад передачи сигналов.

Вариабельные области и CDR репрезентативных антител согласно настоящему изобретению представлены ниже: Последовательности мышинового антитела к IL-36R

Вариабельные области и CDR репрезентативных мышинных свинцовых антител согласно настоящему изобретению (мышинные свинцовые) представлены ниже.

### Аминокислотные последовательности вариабельной области легкой цепи (VK)

>33D10B12vK Белок (антитело 33D10)
QIVLTQSPAIMSASLGERVTMTCTASSSVSSSYLHWYQKKPGSSPKLWVYSTSN LASGVPVRFSGSGSGTSLTSSMEAEADAATYYCHQHHRSPVTFGSGTKLEMK (SEQ ID NO: 1)
>172C8B12 vK белок (антитело 172C8)
DIQMTQSPASQSASLGESVTFCTCLASQTIGTWLAWYQQRPGKSPQLLIYAATSLA DGVPSRFSGSGSGTQFSFNIRSLQAEDFASYCQVYTTPLTFGGGKLEIK (SEQ ID NO: 2)

>67E7E8 vK белок (антитело 67E7)
DIQMTQSPASQSASLGESVTFCLASQTIGTWLGWYQQKPGKSPQLLIYRSTTLA DGVPSRFGSGSGTKFSFKISSLQAADFASYCQQLYSAPYTFGGGKLEIR (SEQ ID NO: 3)
>78C8D1 vK Белок (антитело 78C8)
DVLLTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQNVHSNGNTYLQWYLQKPGQSPKLLIYK VSNRFGVDPDRFSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVVYCFQGSHPVPTFGAGTKLE LK (SEQ ID NO: 4)
>81A1D1 vK Белок (антитело 81A1)
DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDIYKYLNWYQQKPDGTLKLLIYYTSGLH SGVPSRFGSGSGTDFSLTISNLEPEDIATYFCQQDSKFPWTFGGDTKLEIK (SEQ ID NO: 5)
>81B4E11 vK Белок (антитело 81B4)
QIVLTQSPAIMASASLGERVTMTCTASSSVSSSYFHWYQQKPGSSPKLWIYRTSNL ASGVPRFGSGSGTSSYSLTISSMEAEDAATYYCHQFHRSPFTFGAGTKLELK (SEQ ID NO: 6)
>73C5C10 vK белок (антитело 73C5)
DIVMTQSQKFLSTSVGVRVSVTCKASQDVGTNVLWYQQKIGQSPKPLIYSASYR HSGVPDRFTGSGSGTDFTLIISNVQSEDLAEYFCQQYSRYPLTFGPGTKLELK (SEQ ID NO: 7)
>73F6F8 vK белок (антитело 73F6)
DIVMTQSQKFLSTSVGVRVSVTCKASQDVGTNVLWYQQKIGQSPKALIYSASYR HSGVPDRFTGSGSGTDFTLITNVQSEDLAEYFCQQYSRYPLTFGPGTKLELK (SEQ ID NO: 8)
>76E10E8 vK белок (антитело 76E10)
DIVMTQSQKFMSATVGGRVNITCKASQNVGRAVAWYQQKPGQSPKLLTHSAS NRYTGVPDRFTGSGSGTDFTLITNMQSEDLADYFCQQYSSYPLTFGAGTKLDL K (SEQ ID NO: 9)
>89A12B8 vK белок (антитело 89A12)
DIQMTQSPASQSASLGESVTFCLASQTIGTWLGWYQQKPGKSPQLLIYRATSLA DGVPSRFGSGSGTDFNFSFKISSLQAEDLASYYCQQLYSGPYTFGGGKLEIR (SEQ ID NO: 10)

**Аминокислотные последовательности варибельной области тяжелой цепи (vH)**

>33D10B12vH Белок (антитело 33D10)
QVQLQQSGTELLKPGASVKLSCKASGNTVTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGEILP STGRNTYNENFKGKAMLTVDKSSSTAYMQLSSLASEDSA VYYCTIVYFGNPWF AYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO: 11)
>172C8B12 vH белок (антитело 172C8)
EVQLQQSGPELVKPGASVKLSCKASGYTFTDNYMNWVRQSHGKSLEWIGRVNP SNGDTKYNQNFKGKATLTVDKSLSTAYMQLNGLTSEDSA VYYCGRTKNFYSSY SYDDAMDYWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 12)
>67E7E8 vH белок (антитело 67E7)
EVQLQQSGAEFVRPGASVKFSCASGFNIKDDYIHWVRQRPQGLEWVGRIDPA NGNTKYAPKFQDKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCAKSPNNYYSYD DAFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO: 13)
>78C8D1 vH Белок (антитело 78C8)
QVQLKESGPVLVAPSQSLITCTVSGFSLTKFGVHWIRQTPGKGLEWLGVIWAG GPTNYSALMSRLTISKDISQSQVFLRIDSLQDDTAMYYCAKQIYYSTLVYD WGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 14)
>81A1D1 vH Белок (антитело 81A1)
QVQLKESGPGLVAPSQSLFITCTVSGFSLSSYEINWVRQVPGKGLEWLGVIWTGI TTNYSALISRLSISKDNSKSLVFLKMNSLQDDTAIYYCARGTGTGFYYAMDY WGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 15)
>81B4E11 vH Белок (антитело 81B4)
QVQLQQPGADDFVRPGASMRSLCKASGYSFTSSWIHWVKQRPGQGLEWIGEINP GNVRTYNENFRNKATLTVDKSSSTAYMQLRSLTSADSA VYYCTVVFYGEPIYF PYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO: 16)
>73C5C10 vH Белок (антитело 73C5)
QVQLKESGPGLVAPSQSLITCTVSGFSLTNYAVHWVRQFPKGLEWLGVIWSD GSTDFNAPFKSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQIDDTAIYYCARKGGYSGSWFAY WGQGTLVTVSA (SEQ ID NO: 17)
>73F6F8 vH белок (антитело 73F6)
QVQLKESGPGLVAPSQSLITCTVSGFSLTNYAVHWVRQFPKGLEWLGVIWSD GSTDYNAPFKSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQDDTAIYYCARKGGYSGSWFA YWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO: 18)
>76E10E8 vH белок (антитело 76E10)

QVQLKESGPVLVAPSQLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQPPGKGLEWLGVIWPV GSTNYNSALMSRLSIHKDNSKSQVFLRMNSLQTDDETAIYYCAKMDWDDFFDY WGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 19)
---

>89A12B8 vH Белок (антитело 89A12)
------------------------------------

EVQLQQSGAELVRPGASVRLSCTASGFNIKDDYIHWVRQRPKQGLEWLGRIDPA NGNTKYDPRFQDKATITADTSSNTAYLHLSLTS EDTAVYYCAKSFDPNYYSYD DAFAYWGQGTTLTVSA (SEQ ID NO: 20)
--

---

**Аминокислотные последовательности CDR-1 легкой цепи (L-CDR1)**

>33D10G1 L-CDR1  
TASSSVSSSYLH (SEQ ID NO: 21)

>172C8B12 L-CDR1  
LASQTIGTWLA (SEQ ID NO: 22)

>67E7E8 L-CDR1  
LASQTIGTWLG (SEQ ID NO: 23)

>78C8D1 L-CDR1  
RSSQNIVHSNGNTYLQ (SEQ ID NO: 24)

>81A1D1 L-CDR1  
RASQDIYKYLN (SEQ ID NO: 25)

>81B4E11 L-CDR1  
TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO: 26)

>73C5C10 L-CDR1  
KASQDVGTNVL (SEQ ID NO: 27)

>73F6F8 L-CDR1  
KASQDVGTNVL (SEQ ID NO: 27)

>76E10E8 L-CDR1  
KASQNVGRAVA (SEQ ID NO: 28)

>89A12B8 L-CDR1  
LASQTIGTWLG (SEQ ID NO: 29)

---

**Аминокислотные последовательности CDR-2 легкой цепи (L-CDR2)**

>33D10B12 L-CDR2  
STSNLAS (SEQ ID NO: 30)

>172C8B12 L-CDR2



AATSLAD ( SEQ ID NO: 31)

>67E7E8 L-CDR2  
RSTTLAD (SEQ ID NO: 32)

>78C8D1 L-CDR2  
KVSNRFS (SEQ ID NO: 33)

>81A1D1 L-CDR2  
YTSGLHS (SEQ ID NO: 34)

>81B4E11 L-CDR2  
RTSNLAS (SEQ ID NO: 35)

>73C5C10 L-CDR2  
SASYRHS (SEQ ID NO: 36)

>73F6F8 L-CDR2  
SASYRHS (SEQ ID NO: 36)

>76E10E8 L-CDR2  
SASNRYT (SEQ ID NO: 37)

>89A12B8 L-CDR2  
RATSLAD (SEQ ID NO: 38)

---

**Аминокислотные последовательности CDR-3 легкой цепи (L-CDR3)**

>33D10B12 L-CDR3  
HQHHRSPVT (SEQ ID NO: 39)

>172C8B12 L-CDR3  
QQVYTTPLT (SEQ ID NO: 40)

>67E7E8 L-CDR3  
QQLYSAPYT (SEQ ID NO: 41)

>78C8D1 L-CDR3  
FQGSHVPFT (SEQ ID NO: 42)

>81A1D1 L-CDR3  
QQDSKFPWT (SEQ ID NO: 43)

>81B4E11 L-CDR3  
HQFHRSPLT (SEQ ID NO: 44)

>73C5C10 L-CDR3  
QQYSRYPLT (SEQ ID NO: 45)

>73F6F8 L-CDR3  
QQYSRYPLT (SEQ ID NO: 45)

>76E10E8 L-CDR3  
QQYSSYPLT (SEQ ID NO: 46)

>89A12B8 L-CDR3  
QQLYSGPYT (SEQ ID NO: 47)

---

**Аминокислотные последовательности CDR-1 тяжелой цепи (H-CDR1)**

>33D10B12 H-CDR1  
GNTVTSYWMH (SEQ ID NO: 48)

>172C8B12 H-CDR1  
GYTFTDNYMN (SEQ ID NO: 49)

>67E7E8 H-CDR1  
GFNIKDDYIH (SEQ ID NO: 50)

>78C8D1 H-CDR1  
GFSLTKFGVH (SEQ ID NO: 51)

>81A1D1 H-CDR1  
GFSLSSYEIN (SEQ ID NO: 52)

>81B4E11 H-CDR1  
GYSFTSSWIH (SEQ ID NO: 53)

>73C5C10 H-CDR1  
GFSLTNYAVH (SEQ ID NO: 54)

>73F6F8 H-CDR1  
GFSLTNYAVH (SEQ ID NO: 54)

>76E10E8 H-CDR1  
GFSLTNYGVH (SEQ ID NO: 55)

>89A12B8 H-CDR1  
GFNIKDDYIH (SEQ ID NO: 56)

---

**Аминокислотные последовательности CDR-2 тяжелой цепи (H-CDR2)**

>33D10B12 H-CDR2  
EILPSTGRRTNYNENFKG (SEQ ID NO: 57)

>172C8B12 H-CDR2  
RVNPSNGDTKYNQNFKG (SEQ ID NO: 58)

>67E7E8 H-CDR2  
RIDPANGNTKYAPKFQD (SEQ ID NO: 59)

>78C8D1 H-CDR2  
VIWAGGPTNYNSALMS (SEQ ID NO: 60)

>81A1D1 H-CDR2  
VIWTGITTNYNSALIS (SEQ ID NO: 61)

>81B4E11 H-CDR2  
EINPGNVRTNYNENF (SEQ ID NO: 62)

>73C5C10 H-CDR2  
VIWSDGSTDFNAPFKS (SEQ ID NO: 63)

>73F6F8 H-CDR2  
VIWSDGSTDYNAPFKS (SEQ ID NO: 64)

>76E10E8 H-CDR2  
VIWPGSTNYNSALMS (SEQ ID NO: 65)

>89A12B8 H-CDR2  
RIDPANGNTKYDPRFQD (SEQ ID NO: 66)

---

**Аминокислотные последовательности CDR-3 тяжелой цепи (H-CDR3)**

>33D10B12 H-CDR3  
VYFGNPWFAY (SEQ ID NO: 67)

>172C8B12 H-CDR3  
TKNFYSSYSYDDAMDY (SEQ ID NO: 68)

>67E7E8 H-CDR3  
SFPNNYYSYDDAFAY (SEQ ID NO: 69)

>78C8D1 H-CDR3  
QIYYSTLVDY (SEQ ID NO: 70)

>81A1D1 H-CDR3  
GTGTGFYYAMDY (SEQ ID NO: 71)

>81B4E11 H-CDR3  
VFYGEPLYFPY (SEQ ID NO: 72)

>73C5C10 H-CDR3  
KGGYSGSWFAY (SEQ ID NO: 73)

>73F6F8 H-CDR3  
KGGYSGSWFAY (SEQ ID NO: 73)

>76E10E8 H-CDR3  
MDWDDFFDY (SEQ ID NO: 74)

>89A12B8 H-CDR3  
SFPDNYYSYDDAFAY (SEQ ID NO: 75)

---

## Последовательности CDR мышиного анти-IL-36R

Обобщенные результаты CDR последовательностей свинцовых мышиных антител представлены ниже.

Антитело	Последовательности H-CDR	Последовательности L-CDR
33D10	GNTVTSYWMH (H-CDR1) SEQ ID No: 48	TASSSVSSSYLH (L-CDR1) SEQ ID No: 21
	EILPSTGRITNYNENFKG (H-CDR2) SEQ ID No: 57	STSNLAS (L-CDR2) SEQ ID No: 30
	VYFGNPWFAY (H-CDR3) SEQ ID No: 67	HQHHRSPVT (L-CDR3) SEQ ID No: 39
172C8	GYTFTDNYMN (H-CDR1) SEQ ID No: 49	LASQTIGTWLA (L-CDR1) SEQ ID No: 22
	RVNPSNGDTKYNQNFKG (H-CDR2) SEQ ID No: 58	AATSLAD (L-CDR2) SEQ ID No: 31
	TKNFYSSYSYDDAMDY (H-CDR3) SEQ ID No: 68	QQVYTTPLT (L-CDR3) SEQ ID No: 40
67E7	GFNIKDDYIH (H-CDR1) SEQ ID No: 50	LASQTIGTWLG (L-CDR1) SEQ ID No: 23
	RIDPANGNTKYAPKFQD (H-CDR2) SEQ ID No: 59	RSTTLAD (L-CDR2) SEQ ID No: 32
	SFPNNYYSYDDAFAY (H- CDR3) SEQ ID No: 69	QQLYSAPYT (L-CDR3) SEQ ID No: 41
78C8	GFSLTKFGVH (H-CDR1) SEQ ID No: 51	RSSQNIVHSNGNTYLQ (L- CDR1) SEQ ID No: 24
	VIWAGGPTNYNSALMS (H-CDR2) SEQ ID No: 60	KVSNRFS (L-CDR2) SEQ ID No: 33

	QIYYSTLVDY (H-CDR3) SEQ ID No: 70	FQGSHPVFT (L-CDR3) SEQ ID No: 42
81A1	GFSLSSEIN (H-CDR1) SEQ ID No: 52	RASQDIYKYLN (L-CDR1) SEQ ID No: 25 YTSGLHS (L-CDR2) SEQ ID No: 34
	VIWTGITNYNSALIS (H- CDR2) SEQ ID No: 61	QQDSKFPWT (L-CDR3) SEQ ID No: 43
81B4	GTGTGFYYAMDY (H- CDR3) SEQ ID No: 71	
	GYSFTSSWIH (H-CDR1) SEQ ID No: 53	TASSSVSSSYFH (L-CDR1) SEQ ID No: 26 RTSNLAS (L-CDR2) SEQ ID No: 35
	EINPGNVRTNYNENF (H- CDR2) SEQ ID No: 62	HQFHRSPLT (L-CDR3) SEQ ID No: 44
	VFYGEPYFPY (H-CDR3) SEQ ID No: 72	
73C5	GFSLTNYAVH (H-CDR1) SEQ ID No: 54	KASQDVGTVNL (L-CDR1) SEQ ID No: 27
	VIWSDGSTDFNAPFKS (H- CDR2) SEQ ID No: 63	SASYRHS (L-CDR2) SEQ ID No: 36
	KGGYSGSWFAY (H-CDR3) SEQ ID No: 73	QQYSRYPLT (L-CDR3) SEQ ID No: 45
73F6	GFSLTNYAVH (H-CDR1) SEQ ID No: 54	KASQDVGTVNL (L-CDR1) SEQ ID No: 27
	VIWSDGSTDYNAPFKS (H- CDR2) SEQ ID No: 64	SASYRHS (L-CDR2) SEQ ID No: 36
	KGGYSGSWFAY (H-CDR3) SEQ ID No: 73	QQYSRYPLT (L-CDR3) SEQ ID No: 45
76E10	GFSLTNYGVH (H-CDR1) SEQ ID No: 55	KASQNVGRAVA (L- CDR1) SEQ ID No: 28
	VIWPVGSTNYNSALMS (H- CDR2) SEQ ID No: 65	SASNRYT (L-CDR2) SEQ ID No: 37
	MDWDDFFDY (H-CDR3) SEQ ID No: 74	QQYSSYPLT (L-CDR3) SEQ ID No: 46
89A12	GFNIKDDYIH (H-CDR1) SEQ ID No: 56	LASQTIGTWLG (L-CDR1) SEQ ID No: 29
	RIDPANGNTKYDPRFQD (H- CDR2) SEQ ID No: 66	RATSLAD (L-CDR2) SEQ ID No: 38
	SFPDNYYSYDDAFAY (H- CDR3) SEQ ID No: 75	QQLYSGPYT (L-CDR3) SEQ ID No: 47

Последовательности гуманизованного антитела к IL-36R

Отбирали каркасные последовательности человека для мышинных свинцовых на основе каркасной гомологии, CDR структуры, консервативных канонических остатков, консервативных интерфейсных упакованных остатков и других параметров, для получения гуманизованных переменных областей (см. Пример 5).

Репрезентативные гуманизованные переменные области, имеющие происхождение из антител 81B4 и 73C5, представлены ниже.

**Аминокислотные последовательности варьирующей области легкой цепи  
(VK)**

>81B4vK32_3 vK белок
EIVLTQSPGTLSPGERATMCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSTL ASGIPDRFSGSGSGTDFTLISRLEPEDAATYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 76)
>81B4vK32_105 vK белок
EIVLTQSPGTLSPGERATMCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSILA SGVPDRFSGSGSGTDFTLISRLEPEDFATYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 77)
>81B4vK32_116 vK белок
EIVLTQSPGTLSPGERATMCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLWIYRTSRL ASGVPDRFSGSGSGTDFTLISRLEPEDAATYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 78)
>81B4vK32_127 vK белок
EIVLTQSPGTLSPGERATMTCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSRL ASGVPDRFSGSGSGTDFTLISRLEPEDFAVYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 79)
>81B4vK32_138 vK белок
QIVLTQSPGTLSPGERATMTCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLWIYRTSRL ASGVPDRFSGSGSGTDFTLISRLEPEDAATYYCHQFHRSPLTFGAGTKLEIK (SEQ ID NO: 80)
>81B4vK32_140 vK белок

QIVLTQSPGTLSPGERVTMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSQL ASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 81)
>81B4vK32_141 vK белок
QIVLTQSPGTLSPGERATMTCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSKL ASGVDPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFATYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 82)
>81B4vK32_147 vK белок
EIVLTQSPGTLSPGERATMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSHL ASGIPGRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAAVYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 83)
>73C5vK39_2 vK белок
EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCKASQDVGTNVLWYQQKPGQAPRPLIYSASYR HSGIPDRFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAEYFCQQYSRYPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 84)
>73C5vK39_7 vK белок
EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCKASQDVGTNVLWYQQKPGQAPRPLIYSASYR HSGIPDRFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQYSRYPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 85)
>73C5vK39_15 vK белок
EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCKASQDVGTNVLWYQQKPGQAPRPLIYSASYR HSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAEYYCQQYSRYPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 86)
<b>Аминокислотные последовательности варибельной области тяжелой цепи (VH)</b>
>81B4vH33_49 vH Белок
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQAPGQGLEWIGEINP GNVTRTNYNENFRNKATMTVDTISISTAYMELSRLSDDTAVYYCAVVFYGEPEYF PYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 87)
>81B4vH33_85T vH Белок
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQRPQGLEWIGEINP GNVTRTNYNENFRNRVTMTVDTISISTAYMELSRLSDDTAVYYCTVVFYGEPEYF PYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 88)
>81B4vH33_90 vH Белок
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVQAPGQGLEWMGEIN PGNVTRTNYNENFRNKVTMTVDTISISTAYMELSRLSDDTAVYYCTVVFYGEPEY FPYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 89)

>81B4vH33_93 vH Белок
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQRPQGQGLEWMGEINP GNVRTNYNENFRNRATLTRDTSISTAYMELSRSRDDTAVYYCAVVFYGEPIYF YWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 90)
>81B4vH50_22 vH Белок
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQRPQGQGLEWMGEILP GVVVRTNYNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRSRDDTAVYYCTVVFYGEPIYF PYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 91)
>81B4vH50_30 vH Белок
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQRPQGQGLEWIGEINP GAVVRTNYNENFRNRVTMTVDTSISTAYMELSRSRDDTAVYYCTVVFYGEPIYF PYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 92)
>81B4vH51_13 vH Белок
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQAPQGQGLEWIGEINP GLVRTNYNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRSRDDTAVYYCAVVFYGEPIYF PYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 93)
>81B4vH51_15 vH Белок
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQAPQGQGLEWIGEINP GAVRTNYNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRSRDDTAVYYCAVVFYGEPIYF PYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 94)
>81B4vH52_83 vH Белок
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQAPQGQGLEWIGEINP GSVRTNYNENFRNKATMTVDTSISTAYMELSRSRDDTAVYYCAVVFYGEPIYF PYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 95)
>73C5vH46_4 vH Белок
QVQLQESGPGLVKPSSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDG STDYNAPFKSRVTINKDTSKQVSVFKMSSVQAADTAVYYCARKGGYSGSWFAY WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 96)
>73C5vH46_19 vH Белок
QVQLQESGPGLVKPSSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDG STDYNAPFKSRVTISKDTSKNQVSLKMNSLTDDTAVYYCARKGGYSGSWFAY WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 97)
>73C5vH46_40 vH Белок
QVQLQESGPGLVKPSSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDG STDYNAPFKSRVTISKDNSKQVSLKMNSVTVADTAVYYCARKGGYSGSWFAY WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 98)
>73C5vH47_65 vH Белок
QVQLQESGPGLVKPSSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWVRQPPGKGLEWIGVIWSD GSTDYNAPFKSRVTISKDTSKNQVSVFKLSSVTDDTAVYYCARKGGYSGSWFA YWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 99)
>73C5vH47_77 vH Белок
QVQLQESGPGLVAPSETLSLTCTVSGFSLTDYAVHWIRQFPKGKLEWIGVIWSD GSTDENAPFKSRVTISKDTSKNQVSVFKLSSVTDDTAVYYCARKGGYSGSWFAY WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 100)
>73C5vH58_91 vH Белок
QVQLQESGPGLVKPSSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDG STDYNAPFKSRVTISKDNSKQVSVFKMSSVTADDTAVYYCARKGGYSGSWFAY WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 101)

CDR последовательности из гуманизированных переменных областей, имеющих происхождение из антител 81B4 и 73C5, описанных выше, представлены ниже.



Аминокислотные последовательности L-CDR1

>81B4vK32\_3 L-CDR1  
TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO: 26)

>81B4vK32\_105 L-CDR1  
TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO: 26)

>81B4vK32\_116 L-CDR1  
TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO: 26)

>81B4vK32\_127 L-CDR1  
TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO: 26)

>81B4vK32\_138 L-CDR1  
TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO: 26)

>81B4vK32\_140 L-CDR1  
TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO: 26)

>81B4vK32\_141 L-CDR1  
TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO: 26)

>81B4vK32\_147 L-CDR1  
TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO: 26)

>73C5vK39\_2 L-CDR1  
KASQDVGTVNL (SEQ ID NO: 27)

>73C5vK39\_7 L-CDR1

KASQDVGTVNL (SEQ ID NO: 27)

>73C5vK39\_15 L-CDR1  
KASQDVGTVNL (SEQ ID NO: 27)

Аминокислотные последовательности L-CDR2

>81B4vK32\_3 L-CDR2 (SEQ ID 102)  
RTSTLAS

>81B4vK32\_105 L-CDR2 (SEQ ID 103)  
RTSILAS

>81B4vK32\_116 L-CDR2 (SEQ ID 104)  
RTSRLAS

>81B4vK32\_127 L-CDR2 (SEQ ID 104)  
RTSRLAS

>81B4vK32\_138 L-CDR2 (SEQ ID 104)  
RTSRLAS

>81B4vK32\_140 L-CDR2 (SEQ ID 105)  
RTSQLAS

>81B4vK32\_141 L-CDR2 (SEQ ID 106)  
RTSKLAS

>81B4vK32\_147 L-CDR2 (SEQ ID 140)  
RTSHLAS

>73C5vK39\_2 L-CDR2  
SASYRHS (SEQ ID NO: 36)

>73C5vK39\_7 L-CDR2  
SASYRHS (SEQ ID NO: 36)

>73C5vK39\_15 L-CDR2  
SASYRHS (SEQ ID NO: 36)

Аминокислотные последовательности L-CDR3

>81B4vK32\_3 L-CDR3  
HQFHRSPLT (SEQ ID NO: 44)

>81B4vK32\_105 L-CDR3  
HQFHRSPLT (SEQ ID NO: 44)

>81B4vK32\_116 L-CDR3  
HQFHRSPLT (SEQ ID NO: 44)

>81B4vK32\_127 L-CDR3  
HQFHRSPLT (SEQ ID NO: 44)

>81B4vK32\_138 L-CDR3  
HQFHRSPLT (SEQ ID NO: 44)

>81B4vK32\_140 L-CDR3  
HQFHRSPLT (SEQ ID NO: 44)

>81B4vK32\_141 L-CDR3  
HQFHRSPLT (SEQ ID NO: 44)

>81B4vK32\_147 L-CDR3  
HQFHRSPLT (SEQ ID NO: 44)

>73C5vK39\_2 L-CDR3  
QQYSRYPLT (SEQ ID NO: 45)

>73C5vK39\_7 L-CDR3  
QQYSRYPLT (SEQ ID NO: 45)

>73C5vK39\_15 L-CDR3  
QQYSRYPLT (SEQ ID NO: 45)

Аминокислотные последовательности H-CDR1

>81B4vH33\_49 H-CDR1  
GYSFTSSWIH (SEQ ID NO: 53)

>81B4vH33\_85T H-CDR1  
GYSFTSSWIH (SEQ ID NO: 53)

>81B4vH33\_90 H-CDR1  
GYSFTSSWIH (SEQ ID NO: 53)

>81B4vH33\_93 H-CDR1  
GYSFTSSWIH (SEQ ID NO: 53)

>81B4vH50\_22 H-CDR1  
GYSFTSSWIH (SEQ ID NO: 53)

>81B4vH50\_30 H-CDR1  
GYSFTSSWIH (SEQ ID NO: 53)

>81B4vH51\_13 H-CDR1  
GYSFTSSWIH (SEQ ID NO: 53)

>81B4vH51\_15 H-CDR1  
GYSFTSSWIH (SEQ ID NO: 53)

>81B4vH52\_83 H-CDR1  
GYSFTSSWIH (SEQ ID NO: 53)

>73C5vH46\_4 H-CDR1  
GFSLTDYAVH (SEQ ID NO: 107)

>73C5vH46\_19 H-CDR1  
GFSLTDYAVH (SEQ ID NO: 107)

>73C5vH46\_40 H-CDR1  
GFSLTDYAVH (SEQ ID NO: 107)

>73C5vH47\_65 H-CDR1  
GFSLTDYAVH (SEQ ID NO: 107)

>73C5vH47\_77 H-CDR1  
GFSLTDYAVH (SEQ ID NO: 107)

>73C5vH58\_91 H-CDR1  
GFSLTDYAVH (SEQ ID NO: 107)

---

Аминокислотные последовательности H-CDR2

>81B4vH33\_49 H-CDR2  
EINPGNVRTNYNENF (SEQ ID NO: 62)

>81B4vH33\_85T H-CDR2  
EINPGNVRTNYNENF (SEQ ID NO: 62)

>81B4vH33\_90 H-CDR2  
EINPGNVRTNYNENF (SEQ ID NO: 62)

>81B4vH33\_93 H-CDR2  
EINPGNVRTNYNENF (SEQ ID NO: 62)

>81B4vH50\_22 H-CDR2  
EILPGVVRTNYNENF (SEQ ID NO: 108)

>81B4vH50\_30 H-CDR2  
EINPGAVRTNYNENF (SEQ ID NO: 109)

>81B4vH51\_13 H-CDR2  
EINPGLVRTNYNENF (SEQ ID NO: 110)

>81B4vH51\_15 H-CDR2  
EINPGAVRTNYNENF (SEQ ID NO: 109)

>81B4vH52\_83 H-CDR2  
EINPGSVRTNYNENF (SEQ ID NO: 111)

>73C5vH46\_4 H-CDR2  
VIWSDGSTDYNAPFKS (SEQ ID NO: 64)

>73C5vH46\_19 H-CDR2  
VIWSDGSTDYNAPFKS (SEQ ID NO: 64)

>73C5vH46\_40 H-CDR2  
VIWSDGSTDYNAPFKS (SEQ ID NO: 64)

>73C5vH47\_65 H-CDR2  
VIWSDGSTDYNAPFKS (SEQ ID NO: 64)

>73C5vH47\_77 H-CDR2  
VIWSDGSTDFNAPFKS (SEQ ID NO: 63)

>73C5vH58\_91 H-CDR2  
VIWSDGSTDYNAPFKS (SEQ ID NO: 64)

---

Аминокислотные последовательности H-CDR3

>81B4vH33\_49 H-CDR3  
VFYGEPTYFPY (SEQ ID NO: 72)

>81B4vH33\_85T H-CDR3  
VFYGEPTYFPY (SEQ ID NO: 72)

>81B4vH33\_90 H-CDR3  
VFYGEPTYFPY (SEQ ID NO: 72)

>81B4vH33\_93 H-CDR3  
VFYGEPTYFPY (SEQ ID NO: 72)

>81B4vH50\_22 H-CDR3  
VFYGEPTYFPY (SEQ ID NO: 72)

>81B4vH50\_30 H-CDR3  
VFYGEPTYFPY (SEQ ID NO: 72)

>81B4vH51\_13 H-CDR3  
VFYGEPTYFPY (SEQ ID NO: 72)

>81B4vH51\_15 H-CDR3  
VFYGEPTYFPY (SEQ ID NO: 72)

>81B4vH52\_83 H-CDR3  
VFYGEPIYFPY (SEQ ID NO: 72)

>73C5vH46\_4 H-CDR3  
KGGYSGSWFAY (SEQ ID NO: 73)

>73C5vH46\_19 H-CDR3  
KGGYSGSWFAY (SEQ ID NO: 73)

>73C5vH46\_40 H-CDR3  
KGGYSGSWFAY (SEQ ID NO: 73)

>73C5vH47\_65 H-CDR3  
KGGYSGSWFAY (SEQ ID NO: 73)

>73C5vH47\_77 H-CDR3  
KGGYSGSWFAY (SEQ ID NO: 73)

>73C5vH58\_91 H-CDR3  
KGGYSGSWFAY (SEQ ID NO: 73)

В одном аспекте, переменная область согласно настоящему изобретению связана с константной областью. Например, переменная область согласно настоящему изобретению связана с константной областью, представленной ниже, с образованием тяжелой цепи или легкой цепи антитела.

**Константная область тяжелой цепи, связанная нижерасположено гуманизированной переменной тяжелой области:**

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA  
AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT  
CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV  
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP  
IEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ  
PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQK  
SLSLSPGK (SEQ ID NO: 112)

**Константная область легкой цепи, связанная нижерасположено гуманизированной переменной легкой области:**

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLLNNFYPRKAKVQWKVDNALQSGNSQE  
SVTEQDSKDYSLSSITLTKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC  
(SEQ ID NO: 113)

Репрезентативные последовательности легкой цепи и тяжелой цепи согласно настоящему изобретению представлены ниже (гуманизированные переменные области, имеющие происхождение из антител 81B4 и 73C5, связанные с константными областями).

**Аминокислотные последовательности легкой цепи**

>81B4vK32_3 Легкая цепь
EIVLTQSPGTLSPGERATMCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSTL ASGIPDRFSGSGSGTDFTLISRLEPEDAATYYCHQFHRSPFTFGGQTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDYSLSSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 114)
>81B4vK32_105 Легкая цепь
EIVLTQSPGTLSPGERATMCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSILA SGVPDRFSGSGSGTDFTLISRLEPEDFATYYCHQFHRSPFTFGGQTKLEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDYSLSSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 115)
>81B4vK32_116 Легкая цепь
EIVLTQSPGTLSPGERATMCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLWIYRTSRL ASGVPDRFSGSGSGTDFTLISRLEPEDAATYYCHQFHRSPFTFGGQTKLEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDYSLSSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 116)
>81B4vK32_127 Легкая цепь
EIVLTQSPGTLSPGERATMTCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSRL ASGVPDRFSGSGSGTDFTLISRLEPEDFAVYYCHQFHRSPFTFGGQTKLEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDYSLSSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 117)
>81B4vK32_138 Легкая цепь
QIVLTQSPGTLSPGERATMTCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLWIYRTSRL ASGVPDRFSGSGSGTDFTLISRLEPEDAATYYCHQFHRSPFTFGAGTKLEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDYSLSSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 118)
>81B4vK32_140 Легкая цепь
QIVLTQSPGTLSPGERVTMCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSQL ASGIPDRFSGSGSGTDFTLISRLEPEDAATYYCHQFHRSPFTFGGQTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDYSLSSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 119)
>81B4vK32_141 Легкая цепь

QIVLTQSPGTLSPGERATMTCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSKL  
 ASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFATYYCHQFHRSPLTFGQGKLEIKRTV  
 AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT  
 EQDSKDSSTLSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ  
 ID NO: 120)

>81B4vK32\_147 Легкая цепь

EIVLTQSPGTLSPGERATMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSHL  
 ASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAAVYYCHQFHRSPLTFGQGKLEIKRTV  
 AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT  
 EQDSKDSSTLSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ  
 ID NO: 121)

>73C5vK39\_2 Легкая цепь

EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCKASQDVGTVNLWYQQKPGQAPRPLIYSASYR  
 HSGIPDRFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAEYFCQQYSRYPLTFGQGKLEIKRTV  
 AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT  
 EQDSKDSSTLSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ  
 ID NO: 122)

>73C5vK39\_7 Легкая цепь

EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCKASQDVGTVNLWYQQKPGQAPRPLIYSASYR  
 HSGIPDRFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYSRYPLTFGQGKLEIKRTV  
 AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT  
 EQDSKDSSTLSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ  
 ID NO: 123)

>73C5vK39\_15 Легкая цепь

EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCKASQDVGTVNLWYQQKPGQAPRPLIYSASYR  
 HSGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAEYYCQQYSRYPLTFGQGKLEIKRTV  
 AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT  
 EQDSKDSSTLSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ  
 ID NO: 124)

**Аминокислотные последовательности тяжелой цепи**

>81B4vH33\_49 Тяжелая цепь

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQAPGGLEWIGEINP  
 GNVRTNYNENFRNKATMTVDTSISTAYMELSRLSDDTAVYYCAVVFYGEPIYF  
 PYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW  
 NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK  
 RVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH  
 EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK  
 CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS  
 DIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
 HEALHNHYTQKSLSPGK (SEQ ID NO: 125)



>81B4vH33_85Т Тяжелая цепь
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQRPQGQLEWIGEINP GNVRTNYNENFRNRVTMTVDTSISTAYMELSRRLSDDTAVYYCTVVFYGEPIYF PYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 126)
>81B4vH33_90 Тяжелая цепь
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVQAPGQGLEWMGEINP PGNVRTNYNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRRLSDDTAVYYCTVVFYGEPIYF FPYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 127)
>81B4vH33_93 Тяжелая цепь
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQRPQGQLEWMGEINP GNVRTNYNENFRNRATLTRDTSISTAYMELSRRLSDDTAVYYCAVVFYGEPIYF YWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 128)
>81B4vH50_22 Тяжелая цепь
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQRPQGQLEWMGEILP GVVRTNYNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRRLSDDTAVYYCTVVFYGEPIYF PYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 129)
>81B4vH50_30 Тяжелая цепь
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQRPQGQLEWIGEINP GAVRTNYNENFRNRVTMTVDTSISTAYMELSRRLSDDTAVYYCTVVFYGEPIYF PYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW

NSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDR  
RVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH  
EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK  
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS  
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 130)

>81B4vH51\_13 Тяжелая цепь

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQAPGQGLEWIGEINP  
GLVRTNYNENFRNKVTMTVDTISITAYMELSRRLSDDTAVYYCAVVFYGEPIYF  
PYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW  
NSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDR  
RVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH  
EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK  
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS  
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 131)

>81B4vH51\_15 Тяжелая цепь

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQAPGQGLEWIGEINP  
GAVRTNYNENFRNKVTMTVDTISITAYMELSRRLSDDTAVYYCAVVFYGEPIYF  
PYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW  
NSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDR  
RVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH  
EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK  
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS  
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 132)

>81B4vH52\_83 Тяжелая цепь

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQAPGQGLEWIGEINP  
GAVRTNYNENFRNKATMTVDTISITAYMELSRRLSDDTAVYYCAVVFYGEPIYF  
PYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW  
NSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDR  
RVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH  
EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK  
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS  
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 133)

>73C5vH46\_4 Тяжелая цепь

QVQLQESGPGLVKPSSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDG  
STDYNAPFKSRVTINKDTSKVSQVSKMSSVQAADTAVYYCARKGGYSGSWFAY  
WGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS  
GALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDR  
VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH  
DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK  
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS

DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 134)

>73C5vH46\_19 Тяжелая цепь

QVQLQESGPGLVKPSSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDG  
STDYNAPFKSRVTISKDTSKNQVSLKMNSLTDDTAVYYCARKGGYSGSWFAY  
WGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS  
GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR  
VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSHE  
DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK  
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS  
DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 135)

>73C5vH46\_40 Тяжелая цепь

QVQLQESGPGLVKPSSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDG  
STDYNAPFKSRVTISKDTSKNQVSLKMNSVTVADTAVYYCARKGGYSGSWFAY  
WGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS  
GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR  
VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSHE  
DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK  
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS  
DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 136)

>73C5vH47\_65 Тяжелая цепь

QVQLQESGPGLVKPSSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWVIRQPPGKGLEWIGVIWSD  
GSTDYNAPFKSRVTISKDTSKNQVSKLSSVTDDTAVYYCARKGGYSGSWFA  
YWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN  
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR  
VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSHE  
DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK  
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS  
DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 137)

>73C5vH47\_77 Тяжелая цепь

QVQLQESGPGLVAPSETLSLTCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSD  
GSTDYNAPFKSRVTISKDTSKNQVSKLSSVTDDTAVYYCARKGGYSGSWFAY  
WGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS  
GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR  
VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSHE  
DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK  
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS  
DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 138)

>73C5vH58\_91 Тяжелая цепь

QVQLQESGPGLVKPSSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDG  
STDYNAPFKSRVTISKDTSKNQVSKMSSVTADDTAVYYCARKGGYSGSWFAY  
WGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS  
GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR  
VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSHE  
DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK  
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS  
DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 139)

CDR, перечисленные выше, определяются с использованием системы нумерации Чотиа (Al-Lazikani и др., (1997) JMB 273, 927-948).

В одном аспекте, антитело согласно настоящему изобретению включает 3 CDR легкой цепи и 3 CDR тяжелой цепи, например, как указано выше.

В одном аспекте, антитело согласно настоящему изобретению включает переменную область легкой цепи и тяжелой цепи, как указано выше. В одном аспекте, переменная область легкой цепи согласно изобретению слита с константной областью легкой цепи, например, каппа или лямбда константной областью. В одном аспекте, переменная область тяжелой цепи согласно изобретению слита с константной областью тяжелой цепи, например, IgA, IgD, IgE, IgG или IgM, в особенности, IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub> или IgG<sub>4</sub>.



Таблица В

Анти- телo	Последовательности легкой цепи	Последовательности тяжелой цепи
В1	EIVLTQSPGTLSPGERATMSC TASSSVSSSYFHWYQQKPGQAP RLLIYRTSILASGVDPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFATYYCHQ FHRSPFTFGQGKLEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDYSLSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 115)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASG YSFTSSWIHWVRQAPGQGLEWIGEINP GNVRTNYNENFRNKATMTVDTSISTA YMELSRRLSDDTAVYYCAVVFYGEPEY FPYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 125)
В2	EIVLTQSPGTLSPGERATMSC TASSSVSSSYFHWYQQKPGQAP RLLIYRTSILASGVDPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFATYYCHQ FHRSPFTFGQGKLEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDYSLSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 115)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASG YSFTSSWIHWVRQRPQGLEWIGEINP GNVRTNYNENFRNRVTMTVDTSISTAY MELSRRLSDDTAVYYCTVVFYGEPEYFP YWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 126)
В3	EIVLTQSPGTLSPGERATMSC TASSSVSSSYFHWYQQKPGQAP RLLIYRTSILASGVDPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFATYYCHQ FHRSPFTFGQGKLEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSG	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASG YSFTSSWIHWVQAPGQGLEWMGEINP PGNVRTNYNENFRNKVTMTVDTSISTA YMELSRRLSDDTAVYYCTVVFYGEPEY FPYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSS

- NSQESVTEQDSKDYSLSSSTLT LSKADYKHKVYACEVTHQGL  
SSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:  
115)
- VVTVPSSSLGTQTYICNVNHNKPSNTKV  
DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGP  
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV  
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR  
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE  
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP  
QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY  
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS  
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV  
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID  
NO: 127)
- B4 QIVLTQSPGTLSPGERATMTC QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG  
TASSVSSSYFHWYQQKPGQAP YSFTSSWIHWVRQAPGGLEWIGEINP  
RLWIYRTSRLASGVDPDRFSGSGS GNVRTNYNENFRNKATMTVDTSISTA  
GTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQ YMELSRRLSDDTAVYYCAVVFYGEPIY  
FHRSPFTFGAGTKLEIKRTVAAP FPYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAP  
SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS  
NNFYPREAKVQWKVDNALQSG WNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSS  
NSQESVTEQDSKDYSLSSSTLT VVTVPSSSLGTQTYICNVNHNKPSNTKV  
LSKADYKHKVYACEVTHQGL DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGP  
SSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:  
118) SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV  
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR  
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE  
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP  
QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY  
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS  
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV  
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID  
NO: 125)
- B5 QIVLTQSPGTLSPGERATMTC QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG  
TASSVSSSYFHWYQQKPGQAP YSFTSSWIHWVRQAPGGLEWIGEINP  
RLWIYRTSRLASGVDPDRFSGSGS GNVRTNYNENFRNRVTMTVDTSISTA  
GTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQ MELSRRLSDDTAVYYCTVVFYGEPIY  
FHRSPFTFGAGTKLEIKRTVAAP YWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSS  
SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW  
NNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSV  
NSQESVTEQDSKDYSLSSSTLT VVTVPSSSLGTQTYICNVNHNKPSNTKVD  
LSKADYKHKVYACEVTHQGL KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPS  
SSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:  
118) VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV  
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE  
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY  
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ  
VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY  
SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS  
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV  
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID  
NO: 126)
- B6 QIVLTQSPGTLSPGERATM QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS  
TCTASSVSSSYFHWYQQKPG GYSFTSSWIHWVVKQAPGGLEWIMG  
QAPRLWIYRTSRLASGVDPDRF EINPGNVRTNYNENFRNKVTMTVD  
SGSGSGTDFTLTISRLEPEDAA SISTAYMELSRRLSDDTAVYYCTVVF  
TYCHQFHRSPFTFGAGTKLE YGEPIYFPYWGQGLTVTVSSASTKGPS  
IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF  
GTASVVCLLNNFYPREAKVQ PEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQ  
WKVDNALQSGNSQESVTEQD SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN  
SKDYSLSSSTLTLSKADYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 118)  
KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 118)  
HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP  
CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMIS  
RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV  
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV  
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL  
PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR  
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYKTTPPVLDS  
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV  
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:  
127)

Таблица С

<u>Анти тело</u>	<u>Последовательности легкой цепи</u>	<u>Последовательности тяжелой цепи</u>
<u>C1</u>	EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSC KASQDVGTVNLWYQQKPGQAP RPLIYSASYRHSGIPARFSGSGS GTEFTLTISLQSEDFAEYYCQQ YSRYPLTFGQGTKLEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 124)	QVQLQESGPGLVAPSETLSLTCTVSGFS LTDYAVHWIRQFPKGLEWIGVIWSD GSTDFNAPFKSRVTISKDTSKNQVSFKL SSVTDDTAVYYCARKGGYSGSWFAY WGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 138)
<u>C2</u>	EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSC KASQDVGTVNLWYQQKPGQAP RPLIYSASYRHSGIPDRFSGSGS GTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQ YSRYPLTFGQGTKLEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 123)	QVQLQESGPGLVAPSETLSITCTVSGFS LTDYAVHWIRQFPKGLEWIGVIWSD GSTDYNAPFKSRVTISKDNSKSQVSFK MSSVTADDTAVYYCARKGGYSGSWFA YWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS SDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 139)
<u>C3</u>	EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSC KASQDVGTVNLWYQQKPGQAP RPLIYSASYRHSGIPDRFSGSGS GTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQ YSRYPLTFGQGTKLEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 123)	QVQLQESGPGLVAPSETLSLTCTVSGFS LTDYAVHWIRQFPKGLEWIGVIWSD GSTDFNAPFKSRVTISKDTSKNQVSFKL SSVTDDTAVYYCARKGGYSGSWFAY WGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 138)

В некоторых аспектах, гуманизированное антитело проявляет блокирующую активность, таким образом оно снижает связывание IL-36 лиганда с IL-36 рецептором на по меньшей мере 45%, на по меньшей мере 50%, на по меньшей мере 55%, на по меньшей мере 60%, на по меньшей мере 65%, на по меньшей мере 70%, на по меньшей мере 75%, на по меньшей мере 80%, на по меньшей мере 85%, на по меньшей мере 90%, или на по меньшей мере 95%. Способность антитела блокировать связывание IL-36 лиганда с IL-36 рецептором может быть измерена, используя анализы конкурентного связывания, известные в данной области техники. Альтернативно, блокирующая активность антитела может быть измерена путем оценки биологических эффектов IL-36, таких как продукция IL-8, IL-6, и GM-CSF для определения того, будет ли ингибирована передача сигналов, опосредуемая IL-36 рецептором.

В дальнейшем аспекте, настоящее изобретение обеспечивает гуманизованное антитело к IL-36R, имеющее благоприятные биофизические свойства. В одном аспекте, гуманизованное антитело к IL-36R согласно настоящему изобретению представлено в по меньшей мере 90% мономерной форме, или в по меньшей мере 92% мономерной форме, или в по меньшей мере 95% мономерной форме в буфере. В дальнейшем аспекте, гуманизованное антитело к IL-36R согласно настоящему изобретению остается в по меньшей мере 90% мономерной форме, или в по меньшей мере 92% мономерной форме, или в по меньшей мере 95% мономерной форме в буфере в течение одного месяца или в течение четырех месяцев.

В одном аспекте, гуманизованное антитело согласно настоящему изобретению представляет собой Антитело B1, Антитело B2, Антитело B3, Антитело B4, Антитело B5, Антитело B6, Антитело C1, Антитело C2, или Антитело C3. Таким образом, в одном варианте осуществления, гуманизованное антитело согласно настоящему изобретению включает последовательность легкой цепи из SEQ ID NO: 115 и последовательность тяжелой цепи из SEQ ID NO: 125 (Антитело B1). В другом варианте осуществления, гуманизованное антитело согласно настоящему изобретению включает последовательность легкой цепи из SEQ ID NO: 115 и последовательность тяжелой цепи из SEQ ID NO: 126 (Антитело B2). В другом варианте осуществления, гуманизованное антитело согласно настоящему изобретению включает последовательность легкой цепи из SEQ ID NO: 115 и последовательность тяжелой цепи из SEQ ID NO: 127 (Антитело B3). В другом варианте осуществления, гуманизованное антитело согласно настоящему изобретению включает последовательность легкой цепи из SEQ ID NO: 118 и последовательность тяжелой цепи из SEQ ID NO: 125 (Антитело B4). В другом варианте осуществления, гуманизованное антитело согласно настоящему изобретению включает последовательность легкой цепи из SEQ ID NO: 118 и последовательность тяжелой цепи из SEQ ID NO: 126 (Антитело B5). В другом варианте осуществления, гуманизованное антитело согласно настоящему изобретению включает последовательность легкой цепи из SEQ ID NO: 118 и последовательность тяжелой цепи из SEQ ID NO: 127 (Антитело B6). В другом варианте осуществления, гуманизованное антитело согласно настоящему изобретению включает последовательность легкой цепи из SEQ ID NO: 124 и последовательность тяжелой цепи из SEQ ID NO: 138 (Антитело C1). В другом варианте осуществления, гуманизованное антитело согласно настоящему изобретению включает последовательность легкой цепи из SEQ ID NO: 123 и последовательность тяжелой цепи из SEQ ID NO: 139 (Антитело C2). В другом варианте осуществления, гуманизованное антитело согласно настоящему изобретению включает последовательность легкой цепи из SEQ ID NO: 123 и последовательность тяжелой цепи из SEQ ID NO: 138 (Антитело C3).

В дальнейшем варианте осуществления, гуманизованное антитело согласно настоящему изобретению состоит из последовательности легкой цепи из SEQ ID NO: 115 и последовательности тяжелой цепи из SEQ ID NO: 125 (Антитело B1). В другом варианте осуществления, гуманизованное антитело согласно настоящему изобретению состоит из последовательности легкой цепи из SEQ ID NO: 115 и последовательности тяжелой цепи из SEQ ID NO: 126 (Антитело B2). В другом варианте осуществления, гуманизованное антитело согласно настоящему изобретению состоит из последовательности легкой цепи из SEQ ID NO: 115 и последовательности тяжелой цепи из SEQ ID NO: 127 (Антитело B3). В другом варианте осуществления, гуманизованное антитело согласно настоящему изобретению состоит из последовательности легкой цепи из SEQ ID NO: 118 и последовательности тяжелой цепи из SEQ ID NO: 125 (Антитело B4). В другом варианте осуществления, гуманизованное антитело согласно настоящему изобретению состоит из последовательности легкой цепи из SEQ ID NO: 118 и последовательности тяжелой цепи из SEQ ID NO: 126 (Антитело B5). В другом варианте осуществления, гуманизованное антитело согласно настоящему изобретению состоит из последовательности легкой цепи из SEQ ID NO: 118 и последовательности тяжелой цепи из SEQ ID NO: 127 (Антитело B6). В другом варианте осуществления, гуманизованное антитело согласно настоящему изобретению состоит из последовательности легкой цепи из SEQ ID NO: 124 и последовательности тяжелой цепи из SEQ ID NO: 138 (Антитело C1). В другом варианте осуществления, гуманизованное антитело согласно настоящему изобретению состоит из последовательности легкой цепи из SEQ ID NO: 123 и последовательности тяжелой цепи из SEQ ID NO: 139 (Антитело C2). В другом варианте осуществления, гуманизованное антитело согласно настоящему изобретению состоит из последовательности легкой цепи из SEQ ID NO: 123 и последовательности тяжелой цепи из SEQ ID NO: 138 (Антитело C3).

В некоторых вариантах осуществления, гуманизованные антитела к IL-36R, включая их антигенсвязывающие фрагменты, такие как переменные области тяжелой и легкой цепи, содержат аминокислотную последовательность из остатков, имеющих происхождение из Антитела B1, Антитела B2, Антитела B3, Антитела B4, Антитела B5, Антитела B6, Антитела C1, Антитела C2 или Антитела C3.

В дальнейшем варианте осуществления, настоящее изобретение обеспечивает антитело к IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, которое конкурентно связывается с анти-IL-36R человека, с антителом согласно настоящему изобретению, например, Антитело B1, Антитело B2, Антитело B3, Антитело B4, Антитело B5, Антитело B6, Антитело C1, Антитело C2 или Антитело C3, описанное в настоящем изобретении. Способность антитела или антигенсвязывающего фрагмента конкурентно связываться с IL-36R может быть измерена, используя анализы конкурентного связывания, известные в данной области техники.



Гуманизированные антитела к IL-36R необязательно включают специфические аминокислотные замены в консенсусных или каркасных областях зародышевого типа. Специфическая замена аминокислотных остатков в этих каркасных положениях может улучшать различные функционирования антитела, включая связывающую аффинность и/или стабильность, выше то, которая была продемонстрирована в гуманизированных антителах, образованных путем "прямой замены" CDR или HVL в каркасных областях зародышевого типа человека.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение описывает другие моноклональные антитела с вариабельной областью легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 1-10. В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение описывает другие моноклональные антитела с вариабельной областью тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 11-20. Помещая такие CDR в FR консенсусные вариабельные домены тяжелой и легкой цепи человека, будут получать пригодные гуманизированные антитела согласно настоящему изобретению.

В особенности, настоящее изобретение обеспечивает моноклональные антитела с комбинациями вариабельной легкой цепи и вариабельных областей тяжелой цепи из SEQ ID NO: 1/11, 2/12, 3/13, 4/14, 5/15, 6/16, 7/17, 8/18, 9/19, 10/20. Такие вариабельные области можно комбинировать с константными областями человека.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение описывает другие гуманизированные антитела с последовательностями вариабельной области легкой, имеющими аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 76-86. В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение описывает другие гуманизированные антитела с последовательностями вариабельной области тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 87-101. В особенности, настоящее изобретение обеспечивает моноклональные антитела с комбинациями вариабельной легкой цепи и вариабельных областей тяжелой цепи из SEQ ID NO: 77/89, 80/88, 80/89, 77/87, 77/88, 80/87, 86/100, 85/101, 85/100. Такие вариабельные области можно комбинировать с константными областями человека.

В дальнейшем варианте осуществления, настоящее изобретение относится к антителу к IL-36R или его антигенсвязывающему фрагменту, включающему гуманизированный вариабельный домен легкой цепи, включающий CDR из SEQ ID NO: 77, и каркасные области, имеющие аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную, по меньшей мере на 93% идентичную или по меньшей мере на 95% идентичную аминокислотной последовательности каркасных областей вариабельного домена легкой цепи с аминокислотной последовательностью из SEQ ID NO: 77, и гуманизированный вариабельный домен тяжелой цепи, включающий CDR из SEQ ID NO: 89, и каркасные области, имеющие аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную, по меньшей мере на 93% идентичную или по меньшей мере на 95% идентичную аминокислотной последовательности каркасных областей вариабельного домена тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью из SEQ ID NO: 89. В одном варианте осуществления, антитело к IL-36R представляет собой гуманизированное моноклональное антитело.

В дальнейшем варианте осуществления, настоящее изобретение относится к антителу к IL-36R или его антигенсвязывающему фрагменту, включающему гуманизированный вариабельный домен легкой цепи, включающий CDR из SEQ ID NO: 80, и каркасные области, имеющие аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную, по меньшей мере на 93% идентичную или по меньшей мере на 95% идентичную аминокислотной последовательности каркасных областей вариабельного домена легкой цепи с аминокислотной последовательностью из SEQ ID NO: 80 и гуманизированный вариабельный домен тяжелой цепи, включающий CDR из SEQ ID NO: 88, и каркасные области, имеющие аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную, по меньшей мере на 93% идентичную или по меньшей мере на 95% идентичную аминокислотной последовательности каркасных областей вариабельного домена тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью из SEQ ID NO: 88. В одном варианте осуществления, антитело к IL-36R представляет собой гуманизированное моноклональное антитело.

В дальнейшем варианте осуществления, настоящее изобретение относится к антителу к IL-36R или его антигенсвязывающему фрагменту, включающему гуманизированный вариабельный домен легкой цепи, включающий CDR из SEQ ID NO: 80, и каркасные области, имеющие аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную, по меньшей мере на 93% идентичную или по меньшей мере на 95% идентичную аминокислотной последовательности каркасных областей вариабельного домена легкой цепи с аминокислотной последовательностью из SEQ ID NO: 80 и гуманизированный вариабельный домен тяжелой цепи, включающий CDR из SEQ ID NO: 89, и каркасные области, имеющие аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную, по меньшей мере на 93% идентичную или по меньшей мере на 95% идентичную аминокислотной последовательности каркасных областей вариабельного домена тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью из SEQ ID NO: 89. В одном варианте осуществления, антитело к IL-36R представляет собой гуманизированное моноклональное антитело.



цепи, включающий CDR из SEQ ID NO: 85, и каркасные области, имеющие аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную, по меньшей мере на 93% идентичную или по меньшей мере на 95% идентичную аминокислотной последовательности каркасных областей переменного домена легкой цепи с аминокислотной последовательностью из SEQ ID NO: 85 и гуманизированный переменный домен тяжелой цепи, включающий CDR из SEQ ID NO: 100, и каркасные области, имеющие аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную, по меньшей мере на 93% идентичную или по меньшей мере на 95% идентичную аминокислотной последовательности каркасных областей переменного домена тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью из SEQ ID NO: 100. В одном варианте осуществления, антитело к IL-36R представляет собой гуманизированное моноклональное антитело.

В некоторых специфических вариантах осуществления, гуманизированные антитела к IL-36R, описанные в настоящем изобретении, содержат по меньшей мере переменный домен тяжелой или легкой цепи, включающий CDR или HVL из мышиных моноклональных антител или гуманизированных антител, как описано в настоящем изобретении, и FR переменных доменов тяжелой и легкой цепи зародышевой линии человека.

В одном дальнейшем аспекте, настоящее изобретение обеспечивает антитело к IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, включающий последовательность CDR1 легкой цепи (L-CDR1), представленную в любой из SEQ ID NO: 21-29; последовательность CDR2 легкой цепи (L-CDR2), представленную в любой из SEQ ID NO: 30-38; последовательность CDR3 легкой цепи (L-CDR3), представленную в любой из SEQ ID NO: 39-47; последовательность CDR1 тяжелой цепи (H-CDR1), представленную в любой из SEQ ID NO: 48-56; последовательность CDR2 тяжелой цепи (H-CDR2), представленную в любой из SEQ ID NO: 57-66; и последовательность CDR3 тяжелой цепи (H-CDR3), представленную в любой из SEQ ID NO: 67-75. В одном аспекте, антитело к IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент включает переменную область легкой цепи, включающую L-CDR1, указанную выше, L-CDR2, указанную выше и L-CDR3, указанную выше, и переменную область тяжелой цепи включающую H-CDR1, указанную выше, H-CDR2, указанную выше и H-CDR3, указанную выше.

В дальнейшем аспекте, настоящее изобретение обеспечивает антитело к IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, включающий:

- а) L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3, H-CDR1, H-CDR2 и H-CDR3 последовательность из SEQ ID NO: 21, 30, 39, 48, 57 и 67, соответственно; или
- б) L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3, H-CDR1, H-CDR2 и H-CDR3 последовательность из SEQ ID NO: 22, 31, 40, 49, 58 и 68, соответственно; или
- в) L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3, H-CDR1, H-CDR2 и H-CDR3 последовательность из SEQ ID NO: 23, 32, 41, 50, 59 и 69, соответственно; или
- г) L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3, H-CDR1, H-CDR2 и H-CDR3 последовательность из SEQ ID NO: 24, 33, 42, 51, 60 и 70, соответственно; или
- д) L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3, H-CDR1, H-CDR2 и H-CDR3 последовательность из SEQ ID NO: 25, 34, 43, 52, 61 и 71, соответственно; или
- е) L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3, H-CDR1, H-CDR2 и H-CDR3 последовательность из SEQ ID NO: 26, 35, 44, 53, 62 и 72, соответственно; или
- ж) L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3, H-CDR1, H-CDR2 и H-CDR3 последовательность из SEQ ID NO: 27, 36, 45, 54, 63 и 73, соответственно; или
- з) L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3, H-CDR1, H-CDR2 и H-CDR3 последовательность из SEQ ID NO: 27, 36, 45, 54, 64 и 74, соответственно; или
- и) L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3, H-CDR1, H-CDR2 и H-CDR3 последовательность из SEQ ID NO: 27, 36, 45, 54, 64 и 73, соответственно; или
- к) L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3, H-CDR1, H-CDR2 и H-CDR3 последовательность из SEQ ID NO: 28, 37, 46, 55, 65 и 74, соответственно; или
- л) L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3, H-CDR1, H-CDR2 и H-CDR3 последовательность из SEQ ID NO: 29, 38, 47, 56, 66 и 75, соответственно.

В дальнейшем аспекте, настоящее изобретение обеспечивает антитело к IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, включающий:

- а) L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3, H-CDR1, H-CDR2 и H-CDR3 последовательность из SEQ ID NO: 26, 103, 44, 53, 62 и 72, соответственно; или
- б) L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3, H-CDR1, H-CDR2 и H-CDR3 последовательность из SEQ ID NO: 26, 104, 44, 53, 62 и 72, соответственно; или
- в) L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3, H-CDR1, H-CDR2 и H-CDR3 последовательность из SEQ ID NO: 27, 36, 45, 107, 63 и 73, соответственно; или
- г) L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3, H-CDR1, H-CDR2 и H-CDR3 последовательность из SEQ ID NO: 27, 36, 45, 107, 64 или 73, соответственно.

В одном аспекте, антитело к IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент включает переменную область легкой цепи, включающую комбинацию L-CDR1, L-CDR2 и L-CDR3, представленную вы-

ше, и варибельную область тяжелой цепи, включающую комбинацию H-CDR1, H-CDR2 и H-CDR3, представленную выше.

В специфических вариантах осуществления, охватывается, что химерные антитела, в которых переключены CDR участки (то есть, например, переключено один или два CDR одного из мышиных антител или гуманизированного антитела, которые имеет происхождение из него, на аналогичный CDR из другого мышиного антитела или гуманизированного антитела, имеющего происхождение из него) между этими примерными иммуноглобулинами, могут обеспечивать получение пригодных антител.

В определенных вариантах осуществления, гуманизированное антитело к IL-36R представляет собой фрагмент антитела. В целом, выше обсуждались различные фрагменты антител и существуют методики, которые были разработаны для получения фрагментов антител. Фрагменты могут быть получены путем протеолитического расщепления интактных антител (см., например, Morimoto и др., 1992, *Journal of Biochemical and Biophysical Methods* 24:107-117; и Brennan и др., 1985, *Science* 229:81). Альтернативно, фрагменты могут продуцироваться непосредственно в рекомбинантных клетках-хозяевах. Например, Fab'-SH фрагменты могут быть непосредственно восстановлены из *E. coli* и химически связаны с образованием F(ab')<sub>2</sub> фрагментов (см., например, Carter и др., 1992, *Bio/Technology* 10:163-167). С помощью другого подхода, F(ab')<sub>2</sub> фрагменты могут быть изолированы непосредственной культуры рекомбинантных клеток-хозяев. Для практикующего специалиста в данной области техники известны другие методики получения фрагментов антител. Таким образом, в одном аспекте, настоящее изобретение обеспечивает фрагменты антител, включающие CDR, описанные в настоящем изобретении, в особенности одну из комбинаций L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3, H-CDR1, H-CDR2 и H-CDR3, описанных в настоящем изобретении. В дальнейшем аспекте, настоящее изобретение обеспечивает фрагменты антител, включающие варибельные области, описанные в настоящем изобретении, например, одну из комбинаций варибельных областей легкой цепи и варибельных областей тяжелой цепи, описанных в настоящем изобретении.

Определенные варианты осуществления включают F(ab')<sub>2</sub> фрагмент гуманизированного антитела к IL-36R содержит последовательность легкой цепи из любой из SEQ ID NO: 115 или 118 в комбинации с последовательностью тяжелой цепи из SEQ ID NO: 125, 126 или 127. Такие варианты осуществления могут включать интактное антитело, включающее такой F(ab')<sub>2</sub>.

Определенные варианты осуществления включают F(ab')<sub>2</sub> фрагмент гуманизированного антитела к IL-36R содержит последовательность легкой цепи из любой из SEQ ID NO: 123 или 124 в комбинации с последовательностью тяжелой цепи из SEQ ID NO: 138 или 139. Такие варианты осуществления могут включать интактное антитело, включающее такой F(ab')<sub>2</sub>.

В некоторых вариантах осуществления, антитело или фрагмент антитела включает константную область, которая опосредует эффекторную функцию. Константная область может обеспечивать антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC), антителозависимый клеточный фагоцитоз (ADCP) и/или комплементзависимую цитотоксичность (CDC) ответы по отношению к анти-IL-36R экспрессирующей клетке-мишени. Эффекторный(е) домен(ы) могут представлять собой, например, Fc участок Ig молекулы.

Эффекторный домен антитела может иметь происхождение из любых подходящих видов позвоночных и изотипов. Изотипы из различных видов животных отличаются по их способности опосредовать эффекторные функции. Например, способность иммуноглобулина человека опосредовать CDC и ADCC/ADCP в целом находится в порядке IgM≈IgG<sub>1</sub>≈IgG<sub>3</sub>>IgG<sub>2</sub>>IgG<sub>4</sub> и IgG<sub>1</sub>≈IgG<sub>3</sub>>IgG<sub>2</sub>/IgM/IgG<sub>4</sub>, соответственно. Мышиные иммуноглобулины опосредуют CDC и ADCC/ADCP в целом в порядке IgM≈IgG<sub>3</sub>>>IgG<sub>2b</sub>>IgG<sub>2a</sub>>>IgG<sub>1</sub> и IgG<sub>2b</sub>>IgG<sub>2a</sub>>IgG<sub>1</sub>>>IgG<sub>3</sub>, соответственно. В другом примере, мышиные IgG<sub>2a</sub> опосредуют ADCC, в то время как оба мышиных IgG<sub>2a</sub> и IgM опосредуют CDC.

### III. Фармацевтические дозировки и введение

Антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению типично вводят пациенту в виде фармацевтической композиции, в которой антагонист находится в смеси с фармацевтически приемлемым носителем или наполнителем, например, см., Remington's Pharmaceutical Sciences and US Pharmacopeia: National Formulary, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1984). Фармацевтическая композиция может быть приготовлена в виде препарата любым способом, подходящим для предназначенного пути введения. Примеры фармацевтических препаратов включают лиофилизированные порошки, взвеси, водные растворы, суспензии и препараты с замедленным высвобождением (см., например, Hardman и др. (2001) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York, N. Y.; Gennaro (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams, and Wilkins, New York, N. Y.; Avis и др. (ред.) (1993) Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Marcel Dekker, NY; Lieberman и др. (ред.) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Marcel Dekker, NY; Lieberman и др. (ред.) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Marcel Dekker, NY; Weiner and Kotkoskie (2000) Excipient Toxicity and Safety, Marcel Dekker, Inc., New York, N. Y.). Подходящие пути введения включают внутривенное введение (включая внутриартериальное введение) и подкожное введение.

В первом аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения генерализованного пустулезного псориаза (GPP) у пациента, где указанный способ включает введение пациенту или пациентом





NO: 124; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 138.

В одном варианте осуществления, относящемуся к любому аспекту с первого по пятый, антитело к IL-36R вводят в виде одной или нескольких внутривенных доз. В сходном варианте осуществления, каждая из одной или нескольких внутривенных доз включает 210 мг, 300 мг, 350 мг, 450 мг, 600 мг, 700 мг, 750 мг, 800 мг, 900 мг указанного антитела к IL-36R.

В другом варианте осуществления, относящемуся к любому аспекту с первого по пятый, антитело к IL-36R вводят в одной внутривенной дозе. В другом варианте осуществления, относящемуся к любому из вышеуказанных аспектов, анти-IL-36R вводят в одной внутривенной дозе приблизительно 10 мг на килограмм веса тела пациента. В другом варианте осуществления, относящемуся к любому из вышеуказанных аспектов, антитело к IL-36R вводят в одной внутривенной дозе 210 мг. В другом варианте осуществления, относящемуся к любому из вышеуказанных аспектов, антитело к IL-36R вводят в одной внутривенной дозе 300 мг. В другом варианте осуществления, относящемуся к любому из вышеуказанных аспектов, антитело к IL-36R вводят в одной внутривенной дозе 350 мг. В другом варианте осуществления, относящемуся к любому из вышеуказанных аспектов, антитело к IL-36R вводят в одной внутривенной дозе 450 мг. В другом варианте осуществления, относящемуся к любому из вышеуказанных аспектов, антитело к IL-36R вводят в одной внутривенной дозе 600 мг. В другом варианте осуществления, относящемуся к любому из вышеуказанных аспектов, антитело к IL-36R вводят в одной внутривенной дозе 700 мг. В другом варианте осуществления, относящемуся к любому из вышеуказанных аспектов, антитело к IL-36R вводят в одной внутривенной дозе 750 мг. В другом варианте осуществления, относящемуся к любому из вышеуказанных аспектов, антитело к IL-36R вводят в одной внутривенной дозе 800 мг. В другом варианте осуществления, относящемуся к любому из вышеуказанных аспектов, антитело к IL-36R вводят в одной внутривенной дозе 850 мг. В другом варианте осуществления, относящемуся к любому из вышеуказанных аспектов, антитело к IL-36R вводят в одной внутривенной дозе 900 мг.

Репрезентативные примеры доз и режимов дозирования в соответствии с настоящим изобретением представлены в табл. 1. Несмотря на то, что в качестве примеров описаны дозы 900 мг и 750 мг, сходные режимы дозирования равным образом могут применяться к дозам 210 мг, 300 мг, 350 мг, 450 мг, 600 мг, 700 мг и 800 мг.

Таблица 1

Дозы и режимы дозирования

Внутривенная доза (мг)	Частота внутривенных доз	Частота внутривенного введения	Необязательная подкожная доза (мг)	Частота подкожных доз	Частота подкожного введения
900	1	Однократно	150	0	-
900	1	Однократно	150	1	-
900	1	Однократно	150	2	С интервалами 4, 6, 8, 10 или 12 недель
900	1	Однократно	150	3	С интервалами 4, 6, 8, 10 или 12 недель
900	1	Однократно	225	0	-

900	1	Однократно	225	1	-
900	1	Однократно	225	2	С интервалами 4, 6, 8, 10 или 12 недель
900	1	Однократно	225	3	С интервалами 4, 6, 8, 10 или 12 недель
900	1	Однократно	300	0	-
900	1	Однократно	300	1	-
900	1	Однократно	300	2	С интервалами 4, 6, 8, 10 или 12 недель
900	1	Однократно	300	3	С интервалами 4, 6, 8, 10 или 12 недель
900	2	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель	150	0	-
900	2	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель	150	1	-
900	2	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель	150	2	С интервалами 4, 6, 8, 10 или 12 недель
900	2	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель	150	3	С интервалами 4, 6, 8, 10 или 12 недель
900	2	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель	225	0	-
900	2	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель	225	1	-
900	2	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель	225	2	С интервалами 4, 6, 8, 10 или 12 недель
900	2	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель	225	3	С интервалами 4, 6, 8, 10 или 12 недель
900	2	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель	300	0	-
900	2	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель	300	1	-
900	2	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель	300	2	С интервалами 4, 6, 8, 10 или 12 недель



900	2	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель	300	3	С интервалами 4, 6, 8, 10 или 12 недель
900	3	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель	150	0	-
900	3	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель	150	1	-
900	3	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель	150	2	С интервалами 4, 6, 8, 10 или 12 недель
900	3	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель	150	3	С интервалами 4, 6, 8, 10 или 12 недель
900	3	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель	225	0	-
900	3	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель	225	1	-
900	3	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель	225	2	С интервалами 4, 6, 8, 10 или 12 недель
900	3	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель	225	3	С интервалами 4, 6, 8, 10 или 12 недель
900	3	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель	300	0	-
900	3	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель	300	1	-
900	3	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель	300	2	С интервалами 4, 6, 8, 10 или 12 недель
900	3	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель	300	3	С интервалами 4, 6, 8, 10 или 12 недель
750	1	Однократно	150	0	-
750	1	Однократно	150	1	-
750	1	Однократно	150	2	С интервалами 4, 6, 8, 10 или 12 недель
750	1	Однократно	150	3	С интервалами 4, 6, 8, 10 или 12 недель
750	1	Однократно	225	0	-
750	1	Однократно	225	1	-

750	1	Однократно	225	2	С интервалами 4, 6, 8, 10 или 12 недель
750	1	Однократно	225	3	С интервалами 4, 6, 8, 10 или 12 недель
750	1	Однократно	300	0	-
750	1	Однократно	300	1	-
750	1	Однократно	300	2	С интервалами 4, 6, 8, 10 или 12 недель
750	1	Однократно	300	3	С интервалами 4, 6, 8, 10 или 12 недель
750	2	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель	150	0	-
750	2	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель	150	1	-
750	2	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель	150	2	С интервалами 4, 6, 8, 10 или 12 недель
750	2	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель	150	3	С интервалами 4, 6, 8, 10 или 12 недель
750	2	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель	225	0	-
750	2	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель	225	1	-
750	2	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель	225	2	С интервалами 4, 6, 8, 10 или 12 недель
750	2	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель	225	3	С интервалами 4, 6, 8, 10 или 12 недель
750	2	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель	300	0	-
750	2	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель	300	1	-
750	2	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель	300	2	С интервалами 4, 6, 8, 10 или 12 недель
750	2	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель	300	3	С интервалами 4, 6, 8, 10 или 12 недель

750	3	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель	150	0	-
750	3	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель	150	1	-
750	3	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель	150	2	С интервалами 4, 6, 8, 10 или 12 недель
750	3	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель	150	3	С интервалами 4, 6, 8, 10 или 12 недель
750	3	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель	225	0	-
750	3	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель	225	1	-
750	3	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель	225	2	С интервалами 4, 6, 8, 10 или 12 недель
750	3	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель	225	3	С интервалами 4, 6, 8, 10 или 12 недель
750	3	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель	300	0	-
750	3	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель	300	1	-
750	3	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель	300	2	С интервалами 4, 6, 8, 10 или 12 недель
750	3	С интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель	300	3	С интервалами 4, 6, 8, 10 или 12 недель

В одном варианте осуществления, пациенту вводят 1, 2 или 3 внутривенные дозы согласно режиму дозирования, представленному в табл. 1.

В варианте осуществления, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов, млекопитающее или пациент оценивают относительно улучшенной клинической ремиссии, как определяют с помощью:

(а) Показатель 0 или 1 согласно общей оценке генерализованного пустулезного псориаза (GPPGA) в Неделю 1;

(б) Подпоказатель 0 GPPGA пустулизации, указывающий на отсутствие видимых пустул в Неделю 1;

(в) Площадь псориаза и индекс тяжести для генерализованного пустулезного псориаза (GPPASI) 75 в Неделю 4;

(г) Изменение относительно исходного уровня показателя для визуальной аналоговой шкалы боли (VAS) в Неделю 4;

(д) Изменение относительно исходного уровня показателя для шкалы симптомов псориаза (PSS) в Неделю 4;

(е) Изменение относительно исходного уровня показателя утомляемости шкалы функциональной оценки терапии хронического заболевания (FACIT) в Неделю 4;

(ж) GPPGA 0 или 1 в Неделю 4;

(з) Подпоказатель 0 GPPGA пустулизации, указывающий на отсутствие видимых пустул в Неделю 4;

(и) GPPASI 50 в Неделю 1 и 4; или

(к) Изменение подпоказателя тяжести GPPASI пустулы, эритемы или шелушения относительно исходного уровня в Неделю 1 и 4. В сходном варианте осуществления, доля пациентов с ответом на введение статистически достоверно более высокая по сравнению с пациентами на плацебо для любой из указанных конечных точек.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения генерализованного пустулезного псориаза (GPP), способу лечения от умеренного до тяжелого GPP, способу уменьшения или облегчения признаков и симптомов острой фазы внезапного обострения GPP, способу уменьшения тяжести и продолжительности GPP обострения, или способу лечения кожного нарушения, связанного с острым GPP у пациента, где указанный(е) способ(ы) включает(ют) введение пациенту или пациентом терапевтически эффективного количества антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению в виде одной или нескольких внутривенных доз 210 мг, 300 мг, 350 мг, 450 мг, 600 мг, 700 мг, 750 мг,

800 мг или 900 мг каждая, где более чем одну из внутривенных доз вводят с интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения генерализованного пустулезного псориаза (GPP), способу лечения от умеренного до тяжелого GPP, способу уменьшения или облегчения признаков и симптомов острой фазы внезапного обострения GPP, способу уменьшения тяжести и продолжительности GPP обострения, или способу лечения кожного нарушения, связанного с острым GPP у пациента, где указанный(е) способ(ы) включает(ют) введение пациенту или пациентом терапевтически эффективного количества антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению в одной внутривенной дозе 900 мг.

Настоящее изобретение относится к способу лечения генерализованного пустулезного псориаза (GPP), способу лечения от умеренного до тяжелого GPP, способу уменьшения или облегчения признаков и симптомов острой фазы внезапного обострения GPP, способу уменьшения тяжести и продолжительности GPP обострения, или способу лечения кожного нарушения, связанного с острым GPP у пациента, где указанный(е) способ(ы) включает(ют) введение пациенту или пациентом терапевтически эффективного количества антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению в 1, 2 или 3 внутривенных дозах по 210 мг, 300 мг, 350 мг, 450 мг, 600 мг, 700 мг, 750 мг, 800 мг или 900 мг каждая, где 2 или 3 внутривенные дозы вводят с интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель.

В шестом аспекте, настоящее изобретение относится к способу предотвращения рецидива GPP обострения у пациента, леченного с применением одной или нескольких внутривенных доз антитела к IL-36R в соответствии с любым из аспектов с первого по пятый или вышеуказанных вариантов осуществления, где указанный способ включает введение пациенту профилактически эффективного количества антитела к IL-36R в одной или нескольких подкожных дозах.

В седьмом аспекте, настоящее изобретение относится к способу достижения показателя 0 общей оценки генерализованного пустулезного псориаза (GPPGA) у пациента, леченного с применением одной или нескольких внутривенных доз антитела к IL-36R в соответствии с любым из аспектов с первого по пятый или вышеуказанных вариантов осуществления, где указанный способ включает введение пациенту эффективного количества антитела к IL-36R в одной или нескольких подкожных дозах.

В восьмом аспекте, настоящее изобретение относится к способу достижения полного купирования GPP симптомов у пациента, леченного с применением одной или нескольких внутривенных доз антитела к IL-36R в соответствии с любым из аспектов с первого по пятый или вышеуказанных вариантов осуществления, где указанный способ включает введение пациенту эффективного количества антитела к IL-36R в одной или нескольких подкожных дозах; где GPP симптомы включают пустулу, эритему, или шелушение и полное купирование включает показатель GPPGA 0.

В одном варианте осуществления относящемся к любому из аспектов с шестого по восьмой, каждая их одной или нескольких подкожных доз включает 150 мг, 225 мг, 300 мг, 450 мг или 600 мг указанного антитела к IL-36R.

В одном варианте осуществления относящемся к любому из аспектов с шестого по восьмой или сходного(ых) варианта(ов) осуществления, 1, 2, 3 или больше подкожных доз вводят пациенту и где первую подкожную дозу вводят после последней внутривенной дозы.

В одном варианте осуществления относящемся к любому из аспектов с шестого по восьмой или сходного(ых) варианта(ов) осуществления, первую подкожную дозу вводят через 2-8 недель, 4-6 недель, 2 недели, 4 недели, 6 недель или 8 недель, после введения последней внутривенной дозы и вторую подкожную дозу вводят через 4, 6, 8, 10 или 12 недель после введения указанной первой подкожной дозы.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу предотвращения рецидива GPP обострения у пациента, леченного с применением одной или нескольких внутривенных доз антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению, указанный способ включает введение пациенту профилактически эффективного количества антитела к IL-36R в одной или нескольких подкожных дозах по 225 мг, 300 мг, 450 мг или 600 мг каждая указанного антитела к IL-36R, где две или больше подкожных доз вводят с интервалами 4, 6, 8 10 или 12 недель.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу достижения показателя 0 общей оценки генерализованного пустулезного псориаза (GPPGA) или способу достижения полного купирования GPP симптомов у пациента, леченного с применением одной или нескольких внутривенных доз антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению, указанный способ включает введение пациенту эффективного количества антитела к IL-36R в одной или нескольких подкожных дозах по 225 мг, 300 мг, 450 мг или 600 мг каждая указанного антитела к IL-36R, где две или больше подкожных доз вводят с интервалами 4, 6, 8 10 или 12 недель, и где GPP симптомы включают пустулу, эритему, или шелушение и полное купирование включает показатель GPPGA 0.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу достижения показателя 0 общей оценки генерализованного пустулезного псориаза (GPPGA) или способу достижения полного купирования GPP симптомов у пациента, леченного с применением одной или нескольких внутривенных доз антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению, указанный способ включает введение пациенту эффективного количества антитела к IL-36R в 1, 2, 3 подкожных дозах по 225 мг, 300 мг,

450 мг или 600 мг каждая антитела к IL-36R, где 2 или 3 подкожные дозы вводят с интервалами 4, 6, 8 10 или 12 недель, и где GPP симптомы включают пустулу, эритему, или шелушение и полное купирование включает показатель GPPGA 0.

В одном варианте осуществления относящемуся к любому из аспектов с шестого по восьмой или сходного(ых) варианта(ов) осуществления, по меньшей мере 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% или 80% пациентов остается в клинической ремиссии, как измерено с помощью показателя GPPGA 0 или 1 в Неделю 12, 24, 36, 48, 60 или 72 лечения.

В одном варианте осуществления относящемуся к любому из аспектов с шестого по восьмой или сходного(ых) варианта(ов) осуществления, по меньшей мере 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% или 80% пациентов остается в клинической ремиссии, как измерено с помощью изменения для GPPASI относительно исходного уровня в Неделю 12, 24, 36, 48, 60 или 72 лечения.

В одном варианте осуществления относящемуся к любому из аспектов с шестого по восьмой или сходного(ых) варианта(ов) осуществления, по меньшей мере 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% или 80% пациентов остается в клинической ремиссии, как измерено с помощью изменения подпоказателя тяжести GPPASI пустулы, эритемы или шелушения относительно исходного уровня в Неделю 12, 24, 36, 48, 60 или 72 лечения. В сходном варианте осуществления, доля пациентов с ответом на введение статистически достоверно более высокая по сравнению с пациентами на плацебо для любой из указанных конечных точек.

В варианте осуществления относящемуся к любому из аспектов с шестого по восьмой, по меньшей мере 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% или 80% пациентов остается в клинической ремиссии, как измерено с помощью показателя GPPGA 0 или 1 в Неделю 12, 24, 36, 48, 60 или 72 лечения. В варианте осуществления относящемуся к любому из аспектов с шестого по восьмой, по меньшей мере 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% или 80% пациентов остается в клинической ремиссии, как измерено с помощью изменения для GPPASI относительно исходного уровня в Неделю 12, 24, 36, 48, 60 или 72 лечения. В варианте осуществления относящемуся к любому из аспектов с шестого по восьмой, по меньшей мере 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% или 80% пациентов остается в клинической ремиссии, как измерено с помощью изменения подпоказателя тяжести GPPASI пустулы, эритемы или шелушения относительно исходного уровня в Неделю 12, 24, 36, 48, 60 или 72 лечения. В сходном варианте осуществления, доля пациентов с ответом на введение статистически достоверно более высокая по сравнению с пациентами на плацебо для любой из указанных конечных точек.

В варианте осуществления относящемуся к любому из аспектов с шестого по восьмой, по меньшей мере 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% или 80% пациентов остается в клинической ремиссии, как измерено с помощью показателя GPPGA 0 или 1 в Неделю 12, 24, 36, 48, 60 или 72 лечения. В сходном варианте осуществления, улучшенные эффекты поддерживались при более высоком процентном значении для антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению по сравнению с плацебо. В сходном варианте осуществления, по меньшей мере 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, или 90% млекопитающих или пациентов поддерживали улучшенные эффекты в Неделю 12, 24, 36, 48, 60 или 72 лечения для антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению по сравнению с плацебо.

В варианте осуществления относящемуся к любому из аспектов с шестого по восьмой, по меньшей мере 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% или 80% пациентов остается в клинической ремиссии, как измерено с помощью изменения для GPPASI относительно исходного уровня в Неделю 12, 24, 36, 48, 60 или 72 лечения. В сходном варианте осуществления, улучшенные эффекты поддерживались при более высоком процентном значении для антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению по сравнению с плацебо. В сходном варианте осуществления, по меньшей мере 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, или 90% млекопитающих или пациентов поддерживали улучшенные эффекты в Неделю 12, 24, 36, 48, 60 или 72 лечения для антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению по сравнению с плацебо.

В варианте осуществления, относящемуся к любому из аспектов с шестого по восьмой, по меньшей мере 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% или 80% пациентов остается в клинической ремиссии, как измерено с помощью изменения подпоказателя тяжести GPPASI пустулы, эритемы или шелушения относительно исходного уровня в неделю 12, 24, 36, 48, 60 или 72 лечения. В сходном варианте осуществления, улучшенные эффекты поддерживались при более высоком процентном значении для антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению по сравнению с плацебо. В сходном варианте осуществления, по меньшей мере 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%,

45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, или 90% млекопитающих или пациентов поддерживали улучшенные эффекты в неделю 12, 24, 36, 48, 60 или 72 лечения для антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению по сравнению с плацебо.

В девятом аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения GPP у пациента, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества одной или нескольких внутривенных доз антитела к IL-36R, в соответствии с аспектами с первого по пятый и их сходных вариантов осуществления, с последующим введением одной или нескольких подкожных доз антитела к IL-36R.

В одном варианте осуществления, относящемся к девятому аспекту, после 1 или 2 или 3 внутривенных доз антитела к IL-36R осуществляют 1 или 2 или 3 подкожные дозы антитела к IL-36R.

В одном варианте осуществления, относящемся к девятому аспекту, после 1 внутривенной дозы антитела к IL-36R осуществляют 1 или 2 или 3 подкожные дозы антитела к IL-36R.

В одном варианте осуществления, относящемся к девятому аспекту, после 2 внутривенных доз антитела к IL-36R осуществляют 1 или 2 или 3 подкожные дозы антитела к IL-36R.

В одном варианте осуществления, относящемся к девятому аспекту, после 3 внутривенных доз антитела к IL-36R осуществляют 1 или 2 или 3 подкожные дозы антитела к IL-36R.

В одном варианте осуществления, относящемся к девятому аспекту и его сходном варианте осуществления, каждая из одной или нескольких внутривенных доз включает 210 мг, 300 мг, 350 мг, 450 мг, 600 мг, 700 мг, 750 мг, 800 мг, 850 мг или 900 мг антитела к IL-36R и каждая из одной или нескольких подкожных доз включает 150 мг, 225 мг, 300 мг, 450 мг, или 600 мг антитела к IL-36R. В сходном варианте осуществления, внутривенные дозы вводят с интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель, подкожные дозы вводят с интервалами 4, 6, 8, 10 или 12 недель, и первую подкожную дозу вводят через 2-8 недель, 4-6 недель, 2 недели, 4 недели, 6 недель или 8 недель после введения последней внутривенной дозы.

В варианте осуществления, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов, после внутривенной(ых) дозы(з) можно осуществлять одну или несколько подкожных доз.

В варианте осуществления, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов, антитело к IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент (описанный в настоящем изобретении) присутствует в стабильном фармацевтическом препарате (как описано в находящейся в процессе одновременного рассмотрения предварительной заявки на патент США № 62/815,405, поданной 8 марта 2019 г., полное содержание которой таким образом включено в настоящее изобретение полностью путем ссылки) для введения млекопитающему или пациенту в соответствии с любым из аспектов настоящего изобретения.

В другом варианте осуществления, препарат включает терапевтическое количество антитела к IL-36R (раскрытого в настоящем изобретении) и

- I) фармацевтически приемлемый буфер; или
  - II) фармацевтически приемлемый агент, регулирующий тоничность; или
  - III) фармацевтически приемлемый стабилизирующий агент; или
  - IV) фармацевтически приемлемая соль; или
  - V) фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество; или
  - VI) фармацевтически приемлемый буфер и фармацевтически приемлемый агент, регулирующий тоничность; или
  - VII) фармацевтически приемлемый буфер, фармацевтически приемлемый агент, регулирующий тоничность, и фармацевтически приемлемый стабилизирующий агент; или
  - VIII) фармацевтически приемлемый буфер, фармацевтически приемлемый агент, регулирующий тоничность, фармацевтически приемлемый стабилизирующий агент и фармацевтически приемлемая соль; или
  - IX) фармацевтически приемлемый буфер, фармацевтически приемлемый агент, регулирующий тоничность, фармацевтически приемлемый стабилизирующий агент, фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество;
- каждый в фармацевтически приемлемых количествах и при фармацевтически приемлемом значении pH.

В другом варианте осуществления, антитело к IL-36R или антигенсвязывающий фрагмент присутствует в препарате при концентрации приблизительно 15 мг/мл, приблизительно 20 мг/мл, приблизительно 25 мг/мл, приблизительно 30 мг/мл, приблизительно 60 мг/мл, приблизительно 75 мг/мл, приблизительно 80 мг/мл, приблизительно 100 мг/мл или приблизительно 150 мг/мл. В другом сходном варианте осуществления, фармацевтически приемлемый буфер присутствует в препарате при концентрации в диапазоне от приблизительно 20 мМ до приблизительно 80 мМ, или при концентрации приблизительно 20 мМ, приблизительно 25 мМ, приблизительно 35 мМ, приблизительно 40 мМ, приблизительно 45 мМ, приблизительно 50 мМ, приблизительно 60 мМ. В другом сходном варианте осуществления, фармацевтически приемлемый агент, регулирующий тоничность, присутствует в препарате при концентрации в диапазоне от приблизительно 100 мМ до приблизительно 250 мМ, или при концентрации приблизительно 100 мМ, приблизительно 120 мМ, приблизительно 150 мМ, приблизительно 180 мМ, приблизительно

200 мМ. В другом сходном варианте осуществления, фармацевтически приемлемый стабилизирующий агент присутствует в препарате при концентрации в диапазоне от приблизительно 0 мМ до приблизительно 80 мМ, или при концентрации приблизительно 25 мМ или приблизительно 50 мМ. В другом сходном варианте осуществления, фармацевтически приемлемая соль присутствует в препарате при концентрации в диапазоне от приблизительно 0 до приблизительно 150 мМ, или при концентрации приблизительно 3 мМ, 5 мМ, 10 мМ, 25 мМ или 50 мМ. В другом сходном варианте осуществления, фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество присутствует в препарате при концентрации в диапазоне от приблизительно 0 г/л до приблизительно 1,5 г/л, или при концентрации приблизительно 0,1 г/л, 0,2 г/л, 0,4 г/л, 0,5 г/л или 1 г/л. В варианте осуществления, относящемуся в первом аспекту, препарат характеризуется значением pH в диапазоне от приблизительно 5 до приблизительно 8. В другом сходном варианте осуществления, значение pH составляет приблизительно 5, приблизительно 5,5, приблизительно 6, приблизительно 6,5, приблизительно 7, приблизительно 7,5 или приблизительно 8.

В другом варианте осуществления, буфер включает гистидин, фосфат, сукцинат, цитрат, ацетат или ТРИС; агент, регулирующий тоничность, представляет собой один или несколько сахаров и/или полиолов, включая сахарозу, трегалозу, сорбит, сульфат магния ( $MgSO_4$ ), глицерин, маннит или декстрозу; стабилизатор включает аминокислоту, включая аргинин, гистидин, глицин, цистеин, пролин, метионин, лизин, аспарат, глутамат или их фармацевтически приемлемые соли; соль включает хлорид натрия ( $NaCl$ ), хлорид магния ( $MgCl_2$ ), хлорид калия ( $KCl$ ), хлорид лития ( $LiCl$ ), хлорид кальция ( $CaCl_2$ ), соли борной кислоты или хлорид цинка ( $ZnCl_2$ ); и поверхностно-активное вещество включает полоксамер 188, полисорбат 20, полисорбат 40, полисорбат 60 или полисорбат 80.

В одном варианте осуществления, способ лечения в соответствии с любым из аспектов, описанных в настоящем изобретении, включает введение млекопитающему или пациенту терапевтического количества стабильного фармацевтического препарата, включающего от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела к IL-36R, от приблизительно 20 мМ до приблизительно 80 мМ фармацевтически приемлемого буфера (например, ацетатного буфера), от приблизительно 100 мМ до приблизительно 250 мМ фармацевтически приемлемого агента, регулирующего тоничность (например, сахарозы), от приблизительно 0 мМ до приблизительно 80 мМ фармацевтически приемлемого стабилизирующего агента (например, аргинина) или его фармацевтически приемлемой соли, от приблизительно 0 до приблизительно 150 мМ фармацевтически приемлемой соли (например, хлорида натрия), и фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество (например, полисорбат 20) в количестве приблизительно 0 г/л до приблизительно 1,5 г/л, где лечат генерализованный пустулезный псориаз (GPP) у пациента, или лечат от умеренного до тяжелого GPP у пациента, или уменьшают или облегчают признаки и симптомы острой фазы внезапного обострения GPP у пациента, или уменьшают тяжесть и продолжительность GPP обострения у пациента, или лечат кожное нарушение, ассоциированное с острым GPP, у пациента, или предотвращают или ингибируют GPP обострения у пациента, или достигают показатель 0 для общей оценки генерализованного пустулезного псориаза (GPPGA) у пациента, или достигают полное купирование GPP симптомов у пациента. В сходном варианте осуществления, стабильный фармацевтический препарат представляет собой водный фармацевтический препарат. В сходном варианте осуществления, значение pH водного фармацевтического препарата составляет приблизительно 5 - приблизительно 7. В сходном варианте осуществления, фармацевтический препарат предназначен для внутривенного введения млекопитающему или пациенту. В сходном варианте осуществления, фармацевтический препарат предназначен для подкожного введения млекопитающему или пациенту. В сходном варианте осуществления, фармацевтический препарат для внутривенного введения включает антитело к IL-36R в количестве приблизительно 60 мг/мл. В сходном варианте осуществления, фармацевтический препарат для подкожного введения включает антитело к IL-36R в количестве приблизительно 150 мг/мл. В сходном варианте осуществления, антитело к IL-36R включающее: (I) легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO: 125; или (II) легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO: 126; или (III) легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO: 127. В сходном варианте осуществления, антитело к IL-36R включающее: переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 77; и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 87; или переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 77; и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 88; или переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 77; и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 89; или переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 87; или

вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 88; или вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 89.

В одном варианте осуществления, способ лечения в соответствии с любым из предыдущих аспектов, включает введение млекопитающему или пациенту терапевтического количества стабильного фармацевтического препарата, выбранного из группы, включающей:

I. препарат, включающий от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела к IL-36R, приблизительно 40 мМ гистидина, приблизительно 120 мМ сахарозы, приблизительно 50 мМ L-Аргинина, приблизительно 5 мМ NaCl и приблизительно 1,0 г/л полисорбата 20, с pH приблизительно 6,0;

II. препарат, включающий от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела к IL-36R, приблизительно 45 мМ ацетата, приблизительно 150 мМ сахарозы, приблизительно 25 мМ L-Аргинина, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 20, с pH приблизительно 5,5;

III. препарат, включающий от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела к IL-36R, приблизительно 45 мМ ацетата, приблизительно 180 мМ сахарозы, приблизительно 25 мМ Глицина, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 80, с pH приблизительно 5,5;

IV. препарат, включающий от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела к IL-36R, приблизительно 25 мМ цитрата, приблизительно 150 мМ трегалозы, приблизительно 25 мМ метионина, приблизительно 0,2 г/л полисорбата 20, с pH приблизительно 6,0;

V. препарат, включающий от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела к IL-36R, приблизительно 25 мМ гистидина, приблизительно 180 мМ сахарозы, приблизительно 20 мМ маннита, приблизительно 0,2 г/л полисорбата 20, с pH приблизительно 6,5;

VI. препарат, включающий от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела к IL-36R, приблизительно 25 мМ цитрата, приблизительно 200 мМ сахарозы, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 80, с pH приблизительно 6,5;

VII. препарат, включающий от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела к IL-36R, приблизительно 45 мМ ацетата, приблизительно 150 мМ сахарозы, приблизительно 25 мМ L-Аргинина, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 20, с pH приблизительно 5,5;

VIII. препарат, включающий от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела к IL-36R, приблизительно 35 мМ гистидина, приблизительно 180 мМ трегалозы, приблизительно 25 мМ L-Аргинина, приблизительно 3 мМ NaCl, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 80, с pH приблизительно 6,0;

IX. препарат, включающий от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела к IL-36R, приблизительно 25 мМ ацетата, приблизительно 100 мМ маннита, приблизительно 50 мМ NaCl, приблизительно 0,2 г/л полисорбата 20, с pH приблизительно 5,5;

X. препарат, включающий от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела к IL-36R, приблизительно 20 мМ сукцината, приблизительно 220 мМ сахарозы, приблизительно 0,1 г/л полисорбата 80, с pH приблизительно 6,0; и

XI. препарат, включающий от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела к IL-36R, приблизительно 25 мМ цитрата, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 20, с pH приблизительно 6,5,

где лечат генерализованный пустулезный псориаз (GPP) у пациента, или лечат от умеренного до тяжелого GPP у пациента, или уменьшают или облегчают признаки и симптомы острой фазы внезапного обострения GPP у пациента, или уменьшают тяжесть и продолжительность GPP обострения у пациента, или лечат кожное нарушение, ассоциированное с острым GPP, у пациента, или предотвращают или ингибируют GPP обострения у пациента, или достигают показатель 0 для общей оценки генерализованного пустулезного псориаза (GPPGA) у пациента, или достигают полное купирование GPP симптомов у пациента. В сходном варианте осуществления, стабильный фармацевтический препарат представляет собой водный фармацевтический препарат. В сходном варианте осуществления, фармацевтический препарат предназначен для внутривенного введения млекопитающему или пациенту. В сходном варианте осуществления, фармацевтический препарат предназначен для подкожного введения млекопитающему или пациенту. В сходном варианте осуществления, фармацевтический препарат для внутривенного введения включает антитело к IL-36R в количестве приблизительно 60 мг/мл. В сходном варианте осуществления, фармацевтический препарат для подкожного введения включает антитело к IL-36R в количестве приблизительно 150 мг/мл. В сходном варианте осуществления, антитело к IL-36R включающее: (I) легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO: 125; или (II) легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO: 126; или (III) легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO: 127. В сходном варианте осуществления, антитело к IL-36R включающее: вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяже-



лой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 87; или вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 88; или вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 89; или вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 87; или вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 88; или вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 89.

В одном варианте осуществления, способ лечения в соответствии с любым из предыдущих аспектов, включает введение млекопитающему или пациенту терапевтического количества стабильного фармацевтического препарата, выбранного из группы, включающей:

I. препарат, включающий приблизительно 20 мг/мл антитела к IL-36R, приблизительно 40 мМ гистидина, приблизительно 120 мМ сахарозы, приблизительно 50 мМ L-Аргинина, приблизительно 5 мМ NaCl и приблизительно 1,0 г/л полисорбата 20, с pH приблизительно 6,0;

II. препарат, включающий приблизительно 60 мг/мл антитела к IL-36R, приблизительно 45 мМ ацетата, приблизительно 150 мМ сахарозы, приблизительно 25 мМ L-Аргинина, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 20, с pH приблизительно 5,5;

III. препарат, включающий приблизительно 20 мг/мл антитела к IL-36R, приблизительно 45 мМ ацетата, приблизительно 180 мМ сахарозы, приблизительно 25 мМ Глицина, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 80, с pH приблизительно 5,5;

IV. препарат, включающий приблизительно 150 мг/мл антитела к IL-36R, приблизительно 25 мМ цитрата, приблизительно 150 мМ трегалозы, приблизительно 25 мМ метионина, приблизительно 0,2 г/л полисорбата 20, с pH приблизительно 6,0;

V. препарат, включающий приблизительно 150 мг/мл антитела к IL-36R, приблизительно 25 мМ гистидина, приблизительно 180 мМ сахарозы, приблизительно 20 мМ маннита, приблизительно 0,2 г/л полисорбата 20, с pH приблизительно 6,5;

VI. препарат, включающий приблизительно 20 мг/мл антитела к IL-36R, приблизительно 25 мМ цитрата, приблизительно 200 мМ сахарозы, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 80, с pH приблизительно 6,5;

VII. препарат, включающий приблизительно 150 мг/мл антитела к IL-36R, приблизительно 45 мМ ацетата, приблизительно 150 мМ сахарозы, приблизительно 25 мМ L-Аргинина, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 20, с pH приблизительно 5,5;

VIII. препарат, включающий приблизительно 15 мг/мл антитела к IL-36R, приблизительно 35 мМ гистидина, приблизительно 180 мМ трегалозы, приблизительно 25 мМ L-Аргинина, приблизительно 3 мМ NaCl, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 80, с pH приблизительно 6,0;

IX. препарат, включающий приблизительно 80 мг/мл антитела к IL-36R, приблизительно 25 мМ ацетата, приблизительно 100 мМ маннита, приблизительно 50 мМ NaCl, приблизительно 0,2 г/л полисорбата 20, с pH приблизительно 5,5;

X. препарат, включающий приблизительно 100 мг/мл антитела к IL-36R, приблизительно 20 мМ сукцината, приблизительно 220 мМ сахарозы, приблизительно 0,1 г/л полисорбата 80, с pH приблизительно 6,0; и

XI. препарат, включающий приблизительно 60 мг/мл антитела к IL-36R, приблизительно 25 мМ цитрата, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 20, с pH приблизительно 6,5,

где лечат генерализованный пустулезный псориаз (GPP) у пациента, или лечат от умеренного до тяжелого GPP у пациента, или уменьшают или облегчают признаки и симптомы острой фазы внезапного обострения GPP у пациента, или уменьшают тяжесть и продолжительность GPP обострения у пациента, или лечат кожное нарушение, ассоциированное с острым GPP, у пациента, или предотвращают или ингибируют GPP обострения у пациента, или достигают показатель 0 для общей оценки генерализованного пустулезного псориаза (GPPGA) у пациента, или достигают полное купирование GPP симптомов у пациента. В сходном варианте осуществления, стабильный фармацевтический препарат представляет собой водный фармацевтический препарат. В сходном варианте осуществления, фармацевтический препарат предназначен для внутривенного введения млекопитающему или пациенту. В сходном варианте осуществления, фармацевтический препарат предназначен для подкожного введения млекопитающему или пациенту. В сходном варианте осуществления, фармацевтический препарат для внутривенного введения включает антитело к IL-36R в количестве приблизительно 60 мг/мл. В сходном варианте осуществления, фармацевтический препарат для подкожного введения включает антитело к IL-36R в количестве приблизительно 150 мг/мл. В сходном варианте осуществления, антитело к IL-36R включающее: (I) легкую

цепь, включающую аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO: 125; или (II) легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO: 126; или (III) легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO: 127. В сходном варианте осуществления, антитело к IL-36R включающее: переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 77; и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 87; или переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 77; и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 88; или переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 77; и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 89; или переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 87; или переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 88; или переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 89. В десятом аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения GPP у пациента, включающему

- (а) получение биологического образца от указанного пациента, где биологический образец получают из источника, включающего пораженную кожу или цельную кровь;
- (б) определение профиля генной экспрессии одного или нескольких генов;
- (в) введение пациенту эффективного количества антитела к IL-36R в соответствии с любыми вариантами осуществления, относящимися к аспектам с первого по пятый.

В одном варианте осуществления, относящемся к десятому аспекту, один или несколько генов представляют собой IL12B, IL1B, IL6, CXCL1, IL23A, TNF, IL17C, IL24 или IL1B в пораженной коже, и IL1B, S100A9, S100A12, S100A8, MMP25, MMP9 или CD177 в цельной крови.

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

В варианте осуществления, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов, антитело к IL36R представляет собой антитело к IL-36R согласно настоящему изобретению. В одном варианте осуществления, антитело к IL36R описано в патенте US № 9,023,995 или WO 2013/074569. В варианте осуществления, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов, улучшенные эффекты (включая ремиссию или улучшенные симптомы) продолжаются в течение 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51 или 52 недель после введения единичной дозы антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению.

#### Фармацевтические композиции и их введение

Антитела согласно настоящему изобретению могут вводиться либо отдельно или в комбинации с другими средствами. Примерами антител для применения в таких фармацевтических композициях являются антитела, которые содержат антитело или фрагмент антитела, имеющее аминокислотную последовательность переменной области легкой цепи, представленную в любой из SEQ ID NO: 1-10. Примерами антител для применения в таких фармацевтических композициях являются также те антитела, которые содержат гуманизованное антитело или фрагмент антитела, имеющее аминокислотную последовательность переменной области тяжелой цепи, представленную в любой из ID NO: 11-20.

Дальнейшими примерами антител для применения в таких фармацевтических композициях также являются те антитела, которые содержат гуманизованное антитело или фрагмент антитела, имеющее аминокислотную последовательность переменной области легкой цепи, представленную в любой из SEQ ID NO: 76-86. Предпочтительными антителами для применения в таких фармацевтических композициях также являются те антитела, которые содержат гуманизованное антитело или фрагмент антитела, имеющее аминокислотную последовательность переменной тяжелой легкой цепи, представленную в любой из SEQ ID NO: 87-101.

Дальнейшими примерами антител для применения в таких фармацевтических композициях также

являются те антитела, которые содержат гуманизованное антитело или фрагмент антитела, имеющие переменную область легкой цепи и переменную область тяжелой цепи, представленную в любой из SEQ ID NO: 77 и 89, SEQ ID NO: 80 и 88, SEQ ID NO: 80 и 89, SEQ ID NO: 77 и 87, SEQ ID NO: 77 и 88, SEQ ID NO: 80 и 87, SEQ ID NO: 86 и 100, SEQ ID NO: 85 и 101, или SEQ ID NO: 85 и 10.

Дальнейшими примерами антител для применения в таких фармацевтических композициях также являются те антитела, которые содержат гуманизованное антитело, имеющее аминокислотную последовательность участка легкой цепи, представленную в любой из SEQ ID NO: 115, 118, 123 или 124. Предпочтительными антителами для применения в таких фармацевтических композициях также являются те антитела, которые содержат гуманизованное антитело, имеющее аминокислотную последовательность переменной тяжелой легкой цепи, представленную в любой из SEQ ID NO: 125, 126, 127, 138 или 139.

Дальнейшими примерами антител для применения в таких фармацевтических композициях также являются те антитела, которые содержат Антитело B1, Антитело B2, Антитело B3, Антитело B4, Антитело B5, Антитело B6, Антитело C1, Антитело C2 или Антитело C3.

Известны различные системы для доставки и они могут использоваться для введения IL-36R связывающего средства. Способы введения включают, но не ограничиваясь только ими, внутрикожный, внутримышечный, внутривенный, подкожный, интраназальный, эпидуральный и пероральный пути. IL-36R связывающее средство может вводиться, например, путем инфузии, болюса или инъекции, и может вводиться совместно с другими биологически активными агентами, такими как химиотерапевтические агенты. Введение может быть системным или местным. В предпочтительных вариантах осуществления, введение осуществляют путем подкожной инъекции. Препараты для таких инъекций могут быть приготовлены, например, в заранее заполненных шприцах, таким образом, что они могут вводиться один раз в две недели.

В одном аспекте, изобретение обеспечивает изделие, включающее устройство для подкожного введения, которое доставляет пациенту фиксированную дозу антитела согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления, устройство для подкожного введения представляет собой заранее наполненный шприц, шприц-тюбик или инфузионное устройство большого объема. Например, Mudo™ продукт от Roche, инфузионное устройство для однократного применения, которое обеспечивает подкожное введение большого количества жидкого лекарственного средства, можно использовать в качестве устройства для введения. Различные устройства для доставки типа шприцов-ручек для многократного использования и шприцов-тюбиков могут применяться для подкожной доставки фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению. Примеры включают, но не ограничиваясь только ими AUTOPEN™ (Owen Mumford, Inc., Woodstock, UK), DISETRONIC™ шприц-ручку (Disetronic Medical Systems, Bergdorf, Switzerland), HUMALOG MIX 75/25™ шприц-ручку, HUMALOG™ шприц-ручку, HUMALIN 70/30™ шприц-ручка (Eli Lilly и Co., Indianapolis, Ind.), NOVOPEN™ I, II и III (Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark), NOVOPEN JUNIOR™ (Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark), BD™ шприц-ручку (Becton Dickinson, Franklin Lakes, N.J.), OPTIPEN™, OPTIPEN PRO™, OPTIPEN STARLET™, и OPTICLIK™ (Sanofi-Aventis, Frankfurt, Germany), названы только несколько. Примеры одноразовых устройств для доставки типа шприца-ручки, которые могут применяться для подкожной доставки фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваясь только ими SOLOSTAR™ шприц-ручку (Sanofi-Aventis), FLEXPEN™ (Novo Nordisk), и KWIKPEN™ (Eli Lilly), SURECLICK™ Шприц-тюбик (Amgen, Thousand Oaks, Calif.), PENLET™ (Haselmeier, Stuttgart, Germany), EPIPEN (Dey, L.P.), и the HUMIRA™ шприц-ручку (Abbott Labs, Abbott Park 111.), YPSOMATE™, YPSOMATE 2,25™, VAIROJECT™ (Ypsomed AG, Burgdorf, Switzerland), названы только несколько. Дополнительную информацию относительно примеров устройств для доставки, которые можно использовать с антителом согласно настоящему изобретению, можно найти, например, в CH 705992A2, WO 2009/040602, WO 2016/169748, WO 2016/179713.

В специфических вариантах осуществления, композицию IL-36R связывающего средства вводят путем инъекции, с помощью катетера, с помощью суппозитория, или с помощью импланта, имплант представляет собой пористый, непористый или желатинообразный материал, включая мембрану, такую как sialastic мембрана, или волокно. Типично, при введении композиции, используют материалы, к которым не адсорбируется антитело к IL-36R или агент.

В других вариантах осуществления, антитело к IL-36R или агент доставляет с помощью системы с контролируемым высвобождением. В одном варианте осуществления, можно использовать насос (см., например, Langer, 1990, Science 249:1527-1533; Sefton, 1989, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201; Buchwald и др., 1980, Surgery 88:507; Saudek и др., 1989, N. Engl. J. Med. 321:574). В другом варианте осуществления, можно использовать полимерные материалы. (См., например, Medical Applications of Controlled Release (Langer and Wise ред., CRC Press, Boca Raton, Fla., 1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance (Smolen and Ball ред., Wiley, New York, 1984); Ranger and Peppas, 1983, Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61. См. также Levy и др., 1985, Science 228:190; Doring и др., 1989, Ann. Neurol. 25:351; Howard и др., 1989, J. Neurosurg. 71:105.) Другие системы с контролируемым высвобождением обсуждают, например, в Langer, выше.

IL-36R связывающий агент (например, антитело к IL-36R) можно вводить в виде фармацевтических композиций, включающих терапевтически эффективное количество связывающего средства и один или несколько фармацевтически совместимых компонентов.

В одном варианте осуществления, антитело к IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент (описанный в настоящем изобретении) присутствует в фармацевтическом препарате (как описано в находящейся в процессе одновременного рассмотрения предварительной заявки на патент США № 62/815,405, поданной 8 марта 2019 г., полное содержание которой таким образом включено в настоящее изобретение полностью путем ссылки), подходящем для введения млекопитающему или пациенту в соответствии с любым из аспектов, описанных в настоящем изобретении. Различные примеры для этого варианта осуществления описаны в виде пронумерованных воплощений (1, 2, 3 и т.д.) ниже по соображениям целесообразности. Они представлены в виде примеров и не ограничивают заявленную технологию. Следует отметить, что любое из зависимых воплощений можно комбинировать в любой комбинации, и помещать в соответствующее независимое воплощение, например, воплощение 1. Другие воплощения могут быть представлены сходным образом.

1. Фармацевтический препарат, включающий:

а) антитело к IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем изобретении, присутствующее в концентрации в диапазоне от приблизительно 0,5 мг/мл до приблизительно 220 мг/мл; и

б) фармацевтически приемлемый буфер, присутствующий в концентрации в диапазоне от приблизительно 20 мМ до приблизительно 80 мМ;

где препарат характеризуется значением pH в диапазоне от приблизительно 5 до приблизительно 8, когда находится в водной форме.

2. Препарат согласно воплощению 1, где препарат находится в жидкой или порошкообразной форме.

3. Препарат согласно воплощению 1, где антитело к IL-36R присутствует в концентрации в диапазоне от приблизительно 10 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл.

4. Препарат согласно воплощению 1, где антитело к IL-36R присутствует в концентрации приблизительно 20 мг/мл.

5. Препарат согласно воплощению 1, где антитело к IL-36R присутствует в концентрации приблизительно 60 мг/мл.

6. Препарат согласно воплощению 1, где антитело к IL-36R присутствует в концентрации приблизительно 150 мг/мл.

7. Препарат согласно воплощению 1, где буфер включает гистидин, фосфат, сукцинат, цитрат, ацетат или TRIS.

8. Препарат согласно воплощению 1, где буфер включает цитрат или ацетат.

9. Препарат согласно воплощению 1, где буфер включает гистидин.

10. Препарат согласно воплощению 1, где буфер включает ацетат.

11. Препарат согласно воплощению 1, где препарат дополнительно включает фармацевтически приемлемый агент, регулирующий тоничность, присутствующий в концентрации в диапазоне от приблизительно 100 мМ до приблизительно 250 мМ.

12. Препарат согласно воплощению 11, где агент, регулирующий тоничность, представляет собой один или несколько Сахаров и/или полиолов.

13. Препарат согласно воплощению 11, где агент, регулирующий тоничность, представляет собой один или несколько Сахаров и/или полиолов, включая сахарозу, трегалозу, сорбит, сульфат магния ( $MgSO_4$ ), глицерин, маннит или декстрозу.

14. Препарат согласно воплощению 11, где агент, регулирующий тоничность, включает сахарозу или трегалозу.

15. Препарат согласно воплощению 11, где агент, регулирующий тоничность, включает сахарозу.

16. Препарат согласно воплощению 11, где агент, регулирующий тоничность, включает трегалозу.

17. Препарат согласно воплощению 1, где препарат дополнительно включает фармацевтически приемлемый стабилизатор, присутствующий в концентрации в диапазоне от приблизительно 0 мМ до приблизительно 80 мМ.

18. Препарат согласно воплощению 17, где стабилизатор включает аминокислоту, включая аргинин, гистидин, глицин, цистеин, пролин, метионин, лизин, аспартат, глутамат или их фармацевтически приемлемые соли.

19. Препарат согласно воплощению 17, где стабилизатор включает L-аргинин или их фармацевтически приемлемые соли.

20. Препарат согласно воплощению 1, где препарат дополнительно включает фармацевтически приемлемую соль, присутствующую в концентрации в диапазоне от приблизительно 0 до приблизительно 150 мМ.

21. Препарат согласно воплощению 20, где соль включает хлорид натрия ( $NaCl$ ), хлорид магния ( $MgCl_2$ ), хлорид калия ( $KCl$ ), хлорид лития ( $LiCl$ ), хлорид кальция ( $CaCl_2$ ), соли борной кислоты или хлорид цинка ( $ZnCl_2$ ).

22. Препарат согласно воплощению 20, где соль включает хлорид натрия (NaCl).
23. Препарат согласно воплощению 1, где препарат дополнительно включает фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество, присутствующее в концентрации в диапазоне от приблизительно 0 г/л до приблизительно 1,5 г/л.
24. Препарат согласно воплощению 23, где поверхностно-активное вещество включает полоксамер 188, полисорбат 20, полисорбат 40, полисорбат 60 или полисорбат 80.
25. Препарат согласно воплощению 23, где поверхностно-активное вещество включает полисорбат 20, полисорбат 40, полисорбат 60 или полисорбат 80.
26. Препарат согласно воплощению 23, где поверхностно-активное вещество включает полисорбат 20.
27. Препарат согласно воплощению 23, где поверхностно-активное вещество включает полисорбат 80.
28. Фармацевтический препарат, включающий:
- а) антитело к IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем изобретении, присутствующее в концентрации в диапазоне от приблизительно 10 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл;
  - б) ацетат и/или гистидин буфер, присутствующий в концентрации в диапазоне от приблизительно 20 мМ до приблизительно 80 мМ;
  - в) сахарозу и/или трегалозу, присутствующую в концентрации в диапазоне от приблизительно 100 мМ до приблизительно 250 мМ;
  - г) L-аргинин и/или их фармацевтически приемлемые соли, присутствующие в концентрации в диапазоне от приблизительно 0 мМ до приблизительно 80 мМ;
  - д) хлорид натрия (NaCl), присутствующий в концентрации в диапазоне от приблизительно 0 до приблизительно 150 мМ; и
  - е) полисорбат 20 и/или полисорбат 80, присутствующий в концентрации в диапазоне от приблизительно 0 г/л до приблизительно 1,5 г/л;
- где препарат характеризуется значением pH в диапазоне от приблизительно 5 - приблизительно 7, когда находится в водной форме.
29. Фармацевтический препарат, включающий:
- а) антитело к IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем изобретении, присутствующее в концентрации приблизительно 20 мг/мл;
  - б) цитратный буфер, присутствующий в концентрации при концентрации приблизительно 25 мМ;
  - в) сахарозу и/или трегалозу, присутствующую в концентрации приблизительно 200 мМ;
  - г) полисорбат 80, присутствующий в концентрации приблизительно 0,4 г/л;
- где препарат характеризуется значением pH в диапазоне от приблизительно 6 - приблизительно 7, когда находится в водной форме.
30. Фармацевтический препарат, включающий:
- а) антитело к IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем изобретении, присутствующее в концентрации приблизительно 60 мг/мл;
  - б) ацетатный буфер, присутствующий в концентрации при концентрации приблизительно 45 мМ;
  - в) сахарозу и/или трегалозу, присутствующую в концентрации приблизительно 150 мМ;
  - г) L-аргинин или их фармацевтически приемлемые соли, присутствующие в концентрации приблизительно 25 мМ; и
  - д) полисорбат 20, присутствующий в концентрации приблизительно 0,4 г/л;
- где препарат характеризуется значением pH в диапазоне от приблизительно 5 - приблизительно 6, когда находится в водной форме.
31. Фармацевтический препарат, включающий:
- а) антитело к IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем изобретении, присутствующее в концентрации приблизительно 150 мг/мл;
  - б) ацетатный буфер, присутствующий в концентрации при концентрации приблизительно 45 мМ;
  - в) сахарозу или трегалозу, присутствующую в концентрации приблизительно 150 мМ;
  - г) L-аргинин или их фармацевтически приемлемые соли, присутствующие в концентрации приблизительно 25 мМ; и
  - д) полисорбат 20, присутствующий в концентрации приблизительно 0,4 г/л;
- где препарат характеризуется значением pH в диапазоне от приблизительно 5 - приблизительно 6, когда находится в водной форме.
32. Фармацевтический препарат по любому из воплощений 1-31, где препарат характеризуется осмоляльностью в диапазоне от приблизительно 210 мОсм/кг до приблизительно 390 мОсм/кг.
33. Фармацевтический препарат по любому из воплощений 1-32, где менее чем приблизительно 5% антитела присутствует в агрегированной форме в препарате.
34. Фармацевтический препарат по любому из воплощений 1-33, где препарат является стерильным.
35. Фармацевтический препарат по любому из воплощений 1-34, где препарат стабильный при замораживании и оттаивании.
36. Фармацевтический препарат по любому из воплощений 1-35, где препарат включает воду или

восстановлен водой.

37. Фармацевтический препарат по любому из воплощений 1-36, где препарат имеет рН в диапазоне приблизительно 5 приблизительно 6 в жидкой форме или при восстановлении водой.

38. Фармацевтический препарат по любому из воплощений 1-37, где препарат имеет рН приблизительно 6 в жидкости или при восстановлении водой.

39. Фармацевтический препарат по любому из воплощений 1-37, где препарат имеет по меньшей мере один характерный признак, выбранный из группы, включающей:

- (I) увеличенный срок годности при хранении
- (II) лучшую температурную стабильность,
- (III) сниженное образование агрегатов,
- (IV) лучшую химическую стабильность,
- (V) сниженную вязкость, и

по сравнению с эталонным препаратом.

40. Фармацевтический препарат по любому из воплощений 1-37, где препарат, имеющий по меньшей мере один характерный признак, выбирают из группы, включающей:

(а) сниженное процентное содержание агрегатов, как измерено с помощью высокоэффективной эксклюзионной хроматографии по размеру (HP-SEC),

(б) высокое процентное содержание мономеров, как измерено с помощью HP-SEC,

(в) высокое процентное содержание основного пика (меньше разложения заряженных вариантов), измеренное с помощью СЕХ,

(г) более низкое процентное содержание невидимых без инструментов частиц, таких как  $\geq 10$  мкм и  $\geq 25$  мкм, и

(д) низкое значение мутности в нефелометрических единицах по формазину (FNU), после хранения приблизительно при 40°C по сравнению с эталонным препаратом.

41. Фармацевтический препарат, включающий:

антитело к IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, включающий:

i) легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO: 125; или

ii) легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO: 126; или

iii) легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO: 127; где препарат выбирают из группы, включающей:

I. препарат, включающий приблизительно 20 мг/мл антитела к IL-36R, приблизительно 40 мМ гистидина, приблизительно 120 мМ сахарозы, приблизительно 50 мМ L-Аргинина, приблизительно 5 мМ NaCl и приблизительно 1,0 г/л полисорбата 20, с рН приблизительно 6,0;

II. препарат, включающий приблизительно 60 мг/мл антитела к IL-36R, приблизительно 45 мМ ацетата, приблизительно 150 мМ сахарозы, приблизительно 25 мМ L-Аргинина, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 20, с рН приблизительно 5,5;

III. препарат, включающий приблизительно 20 мг/мл антитела к IL-36R, приблизительно 45 мМ ацетата, приблизительно 180 мМ сахарозы, приблизительно 25 мМ Глицина, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 80, с рН приблизительно 5,5;

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

V. препарат, включающий приблизительно 150 мг/мл антитела к IL-36R, приблизительно 25 мМ гистидина, приблизительно 180 мМ сахарозы, приблизительно 20 мМ маннита, приблизительно 0,2 г/л полисорбата 20, с рН приблизительно 6,5;

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

VII. препарат, включающий приблизительно 150 мг/мл антитела к IL-36R, приблизительно 45 мМ ацетата, приблизительно 150 мМ сахарозы, приблизительно 25 мМ L-Аргинина, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 20, с рН приблизительно 5,5;

VIII. препарат, включающий приблизительно 15 мг/мл антитела к IL-36R, приблизительно 35 мМ гистидина, приблизительно 180 мМ трегалозы, приблизительно 25 мМ L-Аргинина, приблизительно 3 мМ NaCl, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 80, с рН приблизительно 6,0;

IX. препарат, включающий приблизительно 80 мг/мл антитела к IL-36R, приблизительно 25 мМ ацетата, приблизительно 100 мМ маннита, приблизительно 50 мМ NaCl, приблизительно 0,2 г/л полисорбата 20, с рН приблизительно 5,5;

X. препарат, включающий приблизительно 100 мг/мл антитела к IL-36R, приблизительно 20 мМ сукцината, приблизительно 220 мМ сахарозы, приблизительно 0,1 г/л полисорбата 80, с рН приблизи-



















вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 80; и

вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 88; или

вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 80; и

вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 89;

где препарат выбирают из группы, включающей:

I. препарат, включающий от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела к IL-36R, приблизительно 40 мМ гистидина, приблизительно 120 мМ сахарозы, приблизительно 50 мМ L-Аргинина, приблизительно 5 мМ NaCl и приблизительно 1,0 г/л полисорбата 20, с pH приблизительно 6,0;

II. препарат, включающий от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела к IL-36R, приблизительно 45 мМ ацетата, приблизительно 150 мМ сахарозы, приблизительно 25 мМ L-Аргинина, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 20, с pH приблизительно 5,5;

III. препарат, включающий от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела к IL-36R, приблизительно 45 мМ ацетата, приблизительно 180 мМ сахарозы, приблизительно 25 мМ Глицина, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 80, с pH приблизительно 5,5;

IV. препарат, включающий от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела к IL-36R, приблизительно 25 мМ цитрата, приблизительно 150 мМ трегалозы, приблизительно 25 мМ метионина, приблизительно 0,2 г/л полисорбата 20, с pH приблизительно 6,0;

V. препарат, включающий от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела к IL-36R, приблизительно 25 мМ гистидина, приблизительно 180 мМ сахарозы, приблизительно 20 мМ маннита, приблизительно 0,2 г/л полисорбата 20, с pH приблизительно 6,5;

VI. препарат, включающий от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела к IL-36R, приблизительно 25 мМ цитрата, приблизительно 200 мМ сахарозы, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 80, с pH приблизительно 6,5;

VII. препарат, включающий от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела к IL-36R, приблизительно 45 мМ ацетата, приблизительно 150 мМ сахарозы, приблизительно 25 мМ L-Аргинина, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 20, с pH приблизительно 5,5;

VIII. препарат, включающий от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела к IL-36R, приблизительно 35 мМ гистидина, приблизительно 180 мМ трегалозы, приблизительно 25 мМ L-Аргинина, приблизительно 3 мМ NaCl, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 80, с pH приблизительно 6,0;

IX. препарат, включающий от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела к IL-36R, приблизительно 25 мМ ацетата, приблизительно 100 мМ маннита, приблизительно 50 мМ NaCl, приблизительно 0,2 г/л полисорбата 20, с pH приблизительно 5,5;

X. препарат, включающий от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела к IL-36R, приблизительно 20 мМ сукцината, приблизительно 220 мМ сахарозы, приблизительно 0,1 г/л полисорбата 80, с pH приблизительно 6,0; и

XI. препарат, включающий от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела к IL-36R, приблизительно 25 мМ цитрата, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 20, с pH приблизительно 6,5.

66. Фармацевтический продукт, включающий флакон или шприц, включающий фармацевтический препарат в соответствии с любым из предыдущих вариантов воплощения для применения в любом из аспектов согласно настоящему изобретению.

67. Фармацевтический продукт согласно воплощению 66, который дополнительно включает предварительно собранное устройство доставки.

68. Фармацевтический продукт согласно воплощению 67, где предварительно собранное устройство доставки представляет собой шприц-тюбик или шприц с защитным устройством с иглой или без.

69. Предварительно собранное устройство доставки, включающее фармацевтический препарат в соответствии с любым из предыдущих вариантов воплощения для применения в любом из аспектов согласно настоящему изобретению.

70. Предварительно собранное устройство доставки согласно воплощению 69, где указанное устройство представляет собой шприц-тюбик или шприц с защитным устройством с иглой или без.

71. Предварительно собранное устройство доставки согласно воплощению

69, где указанный препарат является подходящим для внутривенного, подкожного или внутримышечного введения.

72. Предварительно собранное устройство доставки согласно воплощению 70, где шприц-тюбик или шприц с защитным устройством с иглой или без включает фармацевтический препарат, включающий: антитело к IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, включающий:

i) легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO: 125; или

ii) легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO: 118,

и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO: 126; или легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO: 127; где препарат выбирают из группы, включающей:

I. препарат, включающий приблизительно 20 мг/мл антитела к IL-36R, приблизительно 40 мМ гистидина, приблизительно 120 мМ сахарозы, приблизительно 50 мМ L-Аргинина, приблизительно 5 мМ NaCl и приблизительно 1,0 г/л полисорбата 20, с pH приблизительно 6,0;

II. препарат, включающий приблизительно 60 мг/мл антитела к IL-36R, приблизительно 45 мМ ацетата, приблизительно 150 мМ сахарозы, приблизительно 25 мМ L-Аргинина, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 20, с pH приблизительно 5,5;

III. препарат, включающий приблизительно 20 мг/мл антитела к IL-36R, приблизительно 45 мМ ацетата, приблизительно 180 мМ сахарозы, приблизительно 25 мМ Глицина, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 80, с pH приблизительно 5,5;

IV. препарат, включающий приблизительно 150 мг/мл антитела к IL-36R, приблизительно 25 мМ цитрата, приблизительно 150 мМ трегалозы, приблизительно 25 мМ метионина, приблизительно 0,2 г/л полисорбата 20, с pH приблизительно 6,0;

V. препарат, включающий приблизительно 150 мг/мл антитела к IL-36R, приблизительно 25 мМ гистидина, приблизительно 180 мМ сахарозы, приблизительно 20 мМ маннита, приблизительно 0,2 г/л полисорбата 20, с pH приблизительно 6,5;

VI. препарат, включающий приблизительно 20 мг/мл антитела к IL-36R, приблизительно 25 мМ цитрата, приблизительно 200 мМ сахарозы, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 80, с pH приблизительно 6,5;

VII. препарат, включающий приблизительно 150 мг/мл антитела к IL-36R, приблизительно 45 мМ ацетата, приблизительно 150 мМ сахарозы, приблизительно 25 мМ L-Аргинина, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 20, с pH приблизительно 5,5;

VIII. препарат, включающий приблизительно 15 мг/мл антитела к IL-36R, приблизительно 35 мМ гистидина, приблизительно 180 мМ трегалозы, приблизительно 25 мМ L-Аргинина, приблизительно 3 мМ NaCl, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 80, с pH приблизительно 6,0;

IX. препарат, включающий приблизительно 80 мг/мл антитела к IL-36R, приблизительно 25 мМ ацетата, приблизительно 100 мМ маннита, приблизительно 50 мМ NaCl, приблизительно 0,2 г/л полисорбата 20, с pH приблизительно 5,5;

X. препарат, включающий приблизительно 100 мг/мл антитела к IL-36R, приблизительно 20 мМ сукцината, приблизительно 220 мМ сахарозы, приблизительно 0,1 г/л полисорбата 80, с pH приблизительно 6,0; и

XI. препарат, включающий приблизительно 60 мг/мл антитела к IL-36R, приблизительно 25 мМ цитрата, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 20, с pH приблизительно 6,5.

73. Предварительно собранное устройство доставки согласно воплощению 70, где шприц-тюбик или шприц с защитным устройством с иглой включает:

- а) приблизительно 300 мг антитела приблизительно в 2 мл объема препарата; или
- б) приблизительно 225 мг антитела приблизительно в 1,5 мл объема препарата; или
- в) приблизительно 150 мг антитела приблизительно в 1 мл объема препарата; или
- г) приблизительно 75 мг антитела приблизительно в 0,5 мл объема препарата; или
- д) приблизительно 60 мг антитела приблизительно в 0,4 мл объема препарата.

74. Флакон согласно воплощению 66, где флакон включает:

- а) приблизительно 1200 мг антитела приблизительно в 20 мл объема препарата; или
- б) приблизительно 900 мг антитела приблизительно в 15 мл объема препарата; или
- в) приблизительно 600 мг антитела приблизительно в 10 мл объема препарата; или
- г) приблизительно 300 мг антитела приблизительно в 150 мл объема препарата; или
- д) приблизительно 1500 мг антитела приблизительно в 2,5 мл объема препарата.

75. Фармацевтический продукт, включающий: флакон, включающий приблизительно от 100 мг до 1500 мг антитела к IL-36R в форме порошка; инструкции по восстановлению антитела к IL-36R; и инструкции по приготовлению восстановленного антитела для инфузии, где антитело к IL-36R включает легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, как указано в любой из SEQ ID Nos:125, 126 или 127; и инструкции по восстановлению требуют восстановления с помощью воды для инъекций до экстрактивного объема 1-50 мл.

Кроме того, фармацевтическая композиция может обеспечиваться в виде фармацевтического набора, включающего (а) контейнер, содержащий IL-36R связывающее средство (например, антитело к IL-36R) в лиофилизованной форме, и (б) второй контейнер, содержащий фармацевтически приемлемый разбавитель (например, стерильную воду) для введения. Фармацевтически приемлемый разбавитель можно использовать для восстановления или разбавления лиофилизованного антитела к IL-36R или средства. Необязательно ассоциированным с таким(ими) контейнером(ами) может быть извещение по форме, установленной государственным органом, регулирующим производство, применение или продажу фарма-



цветических или биологических продуктов, где извещение отображает разрешение органа по производству, применению или безопасности относительно введения человеку.

Такое лечение путем введения комбинации может иметь аддитивный или синергетический эффект на параметры заболевания (например, тяжесть симптома, количество симптомов, или частота рецидивов).

Что касается терапевтических схем для комбинационного введения, в специфическом варианте осуществления, антитело к IL-36R или IL-36R связывающее средство вводили конкурентно с терапевтическим средством. В другом специфическом варианте осуществления, терапевтическое средство вводили перед или после введения антитела к IL-36R или IL-36R связывающего средства, по меньшей мере на один час и вплоть до нескольких месяцев, например, по меньшей мере на один час, пять часов, 12 ч, день, неделю, месяц или три месяца, перед или после введения антитела к IL-36R или IL-36R связывающего средства.

Изобретение в дальнейшем описывается в последующих примерах, которые не предназначены для ограничения объема изобретения.

### Примеры

Пример 1. Ингибирование IL-36 рецептора для лечения генерализованного пустулезного псориаза.

Антитело согласно настоящему изобретению, то есть, антитело к IL-36R согласно настоящему изобретению (описанное в настоящем изобретении, а также в патенте US № 9,023,995), представляет собой гуманизованное антагоническое моноклональное IgG1 антитело, которое блокирует передачу сигналов IL36R человека. Предполагается, что связывание антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению с IL36R предотвращает последующую активацию IL36R с помощью родственных лигандов (IL36  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ ) и нижерасположенную активацию провоспалительных и профиброзных путей для уменьшения воспаления, опосредованного эпителиальными клетками/фибробластами/иммунными клетками и прерывает воспалительную ответную реакцию, которая запускает продукцию патогенных цитокинов при генерализованном пустулезном псориазе (GPP).

Доклинические профили антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению и клинические данные исследований на здоровых добровольцах указывают на то, что антитело к IL-36R согласно настоящему изобретению является безопасным, переносимым и может решить неудовлетворенную медицинскую потребность у GPP пациентов.

Предпосылки.

Мутации в IL36RN существенным образом вовлечены в патогенез генерализованного пустулезного псориаза. Эффективность и безопасность антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению, гуманизованного моноклонального антитела, ингибирующего передачу сигналов интерлейкин-36R, оценивали в этой открытой, экспериментальной, с однократной дозой стадии I исследования у пациентов с острым генерализованным пустулезным псориазом.

Методы.

Семь пациенты, три из них были положительными по IL36RN мутации, получали однократную внутривенную дозу 10 мг/кг антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению, и за ними наблюдали в течение 20 недель. Первичной конечной точкой была безопасность; конечные точки эффективности включали долю пациентов с общей оценкой врача генерализованного пустулезного псориаза (GPPGA) показатель 0 (чистый) или 1 (практический чистый), и процент изменения относительно исходного уровня для показателя площади и индекса тяжести генерализованного пустулезного псориаза (GPPASI) в Неделю 2.

Результаты.

Антитело к IL-36R согласно настоящему изобретению хорошо переносилось без серьезных нежелательных явлений, связанных с применением лекарственного средства, или сигналов безопасности. В Неделю 1, GPPGA показатель 0 или 1 достигали у пяти пациентов, и у всех пациентов для Недели 4. В течение 48 ч, пустулы очищались у трех пациентов, и у шести пациентов для Недели 2. Существенное улучшение для GPPASI наблюдали у всех пациентов со средним (СО) процентом изменения относительно исходного уровня 73,2% (16,2) в Неделю 2; для Недели 4, которое в дальнейшем уменьшалось до 82,0%. Эффективность в целом поддерживалась вплоть до 20 недель.

Выводы.

Ингибирование пути интерлейкин-36 с применением однократной дозы антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению приводит к быстрой и устойчивой ремиссии клинических симптомов у пациентов с острым генерализованным пустулезным псориазом. Альтернативно, однократная доза антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению приводит к быстрой и устойчивой ремиссии клинических симптомов, с отсутствием побочных сигналов безопасности у пациентов с острым генерализованным пустулезным псориазом, независимо от статуса IL36RN мутации.

Введение.

Генерализованный пустулезный псориаз представляет собой редкое, тяжелое мультисистемное заболевание, впервые описанное von Zumbusch в 1909 г., которое характеризуется повторяющимися острыми обострениями, состоящими из диссеминированных эритематозных и пустулярных кожных высыпаний, ассоциированными с общими симптомами, включая лихорадку, и часто вовлечением внекожных органов; в которых случаях, могут развиваться опасные для жизни осложнения. Биологически, наиболее

частыми характерными признаками являются высокие уровни в сыворотке С-реактивного белка (CRP) и лейкоцитоз с нейтрофилией, совместно с аномальными печеночными пробами. Эпидемиологические исследования показывают распространение всего лишь 1,76/миллион, подчеркивая редкость заболевания.

Терапевтическое вмешательство при генерализованном пустулезном псориазе является основной проблемой с отсутствием лечений, разрешенных в настоящее время в США или Европе. Были предложены различные анти-псориазные стратегии, основанные на модели вульгарного псориаза, с эффективностью афереза, и ингибиторы фактора некроза опухоли, интерлейкин-17 и интерлейкин-23, описанные в открытых исследованиях и отчеты о клинических случаях составили основания разрешения для генерализованного пустулезного псориаза в Японии. Тем не менее, аферез ограничен специализированными центрами, в то время как вклад этих ключевых воспалительных цитокинов в вульгарный псориаз, в патогенез генерализованного пустулезного псориаза остается непонятным.

Недавно, основные преимущества нашего понимания механизмов, лежащих в основе пустулярного псориаза, полученные из генетических исследований, в которых были идентифицированы гомозиготные или сложные гетерозиготные мутации с потерей функции в IL36RN гене у некоторых пациентов с генерализованным пустулезным псориазом. Эти мутации очень сильно изменяют функцию IL36RN продукта, антагониста рецептора интерлейкин-36 (интерлейкин-36Ra), что приводит к нарушению регуляции пути провоспалительного интерлейкин-36 (IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$  и IL-36 $\gamma$ ), и приводит к генерализованному пустулезному псориазу в соответствии с моногенной моделью. В то время как эти мутации были обнаружены при других подтипах пустулярного псориаза, они не были обнаружены у пациентов с бляшковидным псориазом отдельно, демонстрируя аутовоспалительную природу пустулярного псориаза и утверждая генерализованный пустулезный псориаз в качестве отличающейся единицы от бляшковидного псориаза.

Эта иммуногенетическая ценная информация привела к установлению обоснования для терапевтической мишени интерлейкин-36R при генерализованном пустулезном псориазе. Описаны результаты этого первого исследования, осуществленного на заболевании у человека с применением антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению, человеческого моноклонального антитела, нацеленного на интерлейкин-36R, с оценкой безопасности и эффективности у пациентов с сильным обострением генерализованного пустулезного псориаза. По нашим сведениям, это является первым исследованием для оценки лечения у пациентов с острым генерализованным пустулезным псориазом.

Методы.

План исследования.

В это 20-ти недельное, многоцентровое, несравнительное, открытое в фазе I, экспериментальное исследование охватывали пациентов из пяти стран (Франция, Малайзия, Корейская республика, Тайвань и Тунис). Соответствующие критериям включения пациенты получали однократную внутривенную (в/в) дозу 10 мг/кг антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению и за ними наблюдали в течение 20 недель.

Пациенты.

Пациенты в возрасте 18-75 лет соответствовали критериям включения в исследование с известным и задокументированным в анамнезе генерализованным пустулезным псориазом, независимо от статуса IL36RN мутации, с ранее подтвержденной лихорадкой, и/или астенией, и/или миалгией, и/или повышенным CRP, и/или лейкоцитозом с нейтрофилием, представленными с острыми обострениями, поражающими 10% или больше их площади поверхности тела (BSA) с эритемой и присутствием пустул, и показателем общей оценки врача генерализованного пустулезного псориаза (GPPGA) 3 или выше (обследование лечащего врача тяжести GPP на основе модифицированного PGA [см. Дополнение]; показатели в диапазоне от 0 [чистая кожа] до 4 [тяжелое заболевание]) во время осуществления лечения. Пациенты могут продолжать получать подкожное лечение с применением ретиноидов и/или метотрексата.

Пациентов исключали, если они имели экстренное угрожающее жизни обострение генерализованного пустулезного псориаза или острый генерализованный экзантематозный пустулез (см. табл. 2 для обзора всех критериев включения/исключения). Пациенты, предоставившие согласие, включали в исследование при отсутствии обострения. Скрининг (визит 1) инициировали за несколько дней или недель перед признанием пациента пригодным для лечения обострения генерализованного пустулезного псориаза (визит 2). Для пациентов, удовлетворяющих критерии включения/исключения, лечение с применением BI 655130 начинали на следующий день после визита 2 (визит 3).

## Критерии включения/исключения

**Критерии включения**

Пациенты могут быть включены в исследование только в том случае, если они соответствуют следующим критериям:

1. Пациенты мужского или женского пола, в возрасте 18–75 лет во время скрининга
2. С известным и задокументированным в анамнезе генерализованным пустулёзным псориазом (GPP), независимо от статуса IL36RN мутации, с ранее подтвержденной лихорадкой, и/или астенией, и/или миалгией, и/или повышенным С-реактивным белком, и/или лейкоцитоз с нейтрофилией в периферической крови (выше ULN)
3. Наличие обострения GPP с по меньшей мере 10% площади поверхности тела с эритемой и пустулами
4. GPPGA показатель по меньшей мере умеренной тяжести
5. GPP пациенты, получающие подкожное лечение с применением ретиноидов и/или метотрексата в течение по меньшей мере 4 недель или GPP пациенты, не получающие какой-либо подкожной терапии во время скринингового визита
6. Подписанное и датированное письменное информированное согласие перед включением в исследование в соответствии с правилами проведения качественных клинических исследований и местным законодательством

7. Женщины репродуктивного потенциала\* должны быть готовыми и способными использовать высокоэффективные методы контрацепции на ICH M3, которые приводят к низкой частоте неэффективности менее чем 1% в год при использовании на систематической основе и правильно. Перечень методов контрацепции, соответствующий этим критериям, представлен в информации для пациента. Пациенты мужского пола должны быть готовыми и способными использовать презервативы. Метод контрацепции необходимо продолжать использовать вплоть до 20 недель после введения антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению.

\* Женщина считается имеющей репродуктивный потенциал, то есть фертильной, после менархе и до наступления постменопаузы, если не была постоянно стерилизована. Методы постоянной стерилизации включают гистерэктомию, билатеральную сальпингэктомию, и билатеральную овариэктомию. Перевязка труб НЕ является методом постоянной стерилизации. Постменопаузное состояние определяется как отсутствие менструаций в течение 12 месяцев без альтернативной медицинской причины.

#### **Критерии исключения**

Пациенты не могут быть допущены принимать участие в исследовании, если имеет место любой из следующих общих критериев:

1. Женщины, которые беременны, кормят грудью или которые планируют беременность во время исследования. Женщины, которые прекратили кормление грудью перед введением лекарственного средства, не должны исключаться от участия в исследовании. Они должны отказаться от кормления грудью вплоть до 20 недель после введения исследуемого лекарственного средства
2. Внезапное угрожающее жизни обострение GPP или требующее лечения в отделении интенсивной терапии, в соответствии с решением исследователя. Угрожающие жизни обострения главным образом включают, но не ограничиваясь только ими, сердечно-сосудистый/запускаемый цитокинами шок и легочный дистресс
3. Идентифицированная, текущая серьезная / тяжелая инфекция
4. Острый генерализованный экзантематозный пустулез
5. Клинические проявления у пациента, рассматриваемые вследствие дифференциальной диагностики токсического эпидермального некроза или синдрома Стивенса-Джонсона
6. Участие в настоящее время или намерение участвовать в другом экспериментальном исследовании во время осуществления этого исследования
7. Предшествующее включение в это исследование
8. Применение любого ограничительного лекарственного средства, как указано в Таблице 3, или любого лекарственного средства, рассматриваемого как вероятно препятствующее безопасному осуществлению исследования
9. Пациенты с повышением дозы их подкожной терапии с применением метотрексата и/или ретиноидов в течение 4 недель, предшествующих скрининговому визиту
10. Фоновая терапия с применением циклоспорина в течение последних 30 дней, предшествующих скрининговому визиту

11. Предшествующее воздействие ингибитором интерлейкин-36R
12. Тяжелое, прогрессирующее, или неконтролируемое заболевание почек, печени, гематологическое, эндокринное, легочное, сердечное, неврологическое, церебральное или психиатрическое заболевание, или их признаки и симптомы, по мнению исследователя. Пациенты с менее чем 3-х кратное увеличение ULN аспаратаминотрансферазы и/или аланинаминотрансферазы и/или щелочной фосфатазы и/или с менее чем 2-х кратное ULN увеличение общего билирубина в день инфузии могут быть включены, при условии, что не было идентифицировано другой причины поражения печени, отличающейся от GPP
13. Известные хронические или релевантные острые инфекции, включая активный туберкулёз (ТВ), HIV или вирусный гепатит; тест QuantiFERON® ТВ может быть осуществлен во время скрининга. Если результат является положительным, то пациенты могут принимать участие в исследовании, если дальнейшая обработка (в соответствии с местной практикой /руководствами), убедительно устанавливающими, что пациент не имеет признаков активного ТВ. Если установлено наличие латентного ТВ, то лечение могут инициировать и поддерживать в соответствии с руководствами в местными руководствами данной страны
14. Пациенты с трансплантированными органами (за исключением пересадки роговицы >12 недель перед скрининговым визитом) или те, которые получали лечение с применением стволовых клеток (например, Prochymal®)
15. Известное в анамнезе лимфопролиферативное заболевание, включая лимфому, или признаки и симптомы, свидетельствующие о возможном лимфопролиферативном заболевании, такие как лимфоаденопатия и/или спленомегалия
16. Любое задокументированное активное или предполагаемое злокачественное новообразование или злокачественное новообразование в анамнезе в течение 5 лет перед вторым скрининговым визитом, за исключением благоприятной леченной базальной или плоскоклеточной карциномы кожи или in situ карциномы шейки матки
17. Признаки существующего в настоящее время или предшествующего заболевания, медицинского состояния (включая хроническое злоупотребление алкоголем или наркотическими средствами), отличающееся от GPP, хирургическое вмешательство (то есть трансплантация органа), данные медицинского исследования (включая жизненно важные функции и электрокардиограмма), или лабораторные данные при втором скрининговом визите за пределами диапазона референсных значений, которые, по мнению исследователя, являются клинически значимыми и могут сделать участника исследования недостоверным для включения в протокол или для завершения исследования, отрицательно влияют на безопасность пациента, или отрицательно влияют на качество данных
18. Аллергическая /гиперчувствительная реакция на системно вводимое биологическое средство или его наполнители в анамнезе
19. Отказ пациента от госпитализации в течение 4 дней после инфузии

Таблица 3

Ограничительные лекарственные средства Лекарственное средство или Класс лекарственных средств	Продолжительность ограничения (До конца визита исследования*)
Натализумаб, эфализумаб, или агенты, которые истощают В или Т клетки (например, ритуксимаб, алемтузумаб, или визилизумаб), бриакинумаб, секукинумаб, устекинумаб, гуселкумаб, тилдракизумаб Ингибиторы IL-36R	6 месяцев до скрининга (визит 2)  Не разрешены ни перед, ни во время участия в исследовании
Бродалумаб, иксекизумаб	4 месяцев до скрининга (визит 2)
Адалимумаб, инфликсимаб, экспериментальные продукты для псориаза (небиологические)	12 недель до скрининга (визит 2)
Этанерцепт, вакцинации живыми вирусами	6 недель до скрининга (визит 2)
Любое экспериментальное устройство или продукт (за исключением продуктов для псориаза), другие системные иммуномодулирующие лечения, за исключением фоновой терапии с применением метотрексата (например, циклоспорин А, кортикостероиды <sup>†</sup> , циклофосфамид), тофацитиниб, апремиласт, другие системное лечение псориаза, за исключением фоновой терапии с применением ретиноидов (например, фумараты, любое другое известное лекарственное средство, для которого известно возможное преимущество при псориазе), фотохимиотерапия (например, PUVA).	30 дней до скрининга (визит 2)
Фототерапия (например, UVA, UVB), местное лечение псориаза или другого состояния кожи (например, кортикостероиды <sup>‡</sup> , аналоги витамина D, аналоги витамина А, пимекролимус, ретиноиды, салицилвазелин, Салциловая кислота, молочная кислота, такролимус, дегодь, мочевины, антралин, α-гидрокси, фруктовые кислоты)	14 дней до скрининга (визит 2)
Анакинра	7 дней до скрининга (визит 2)

\*В случае ухудшения обострения, применение резервного препарата находится на усмотрении исследователя; в том случае, если любой другой острый параметр установлен после Дня 28, разрешено применение ограничительного лекарственного средства

<sup>†</sup>Не существует ограничений для кортикостероидов исключительно с местным действием (например, ингалируемые кортикостероиды для лечения астмы или кортикостероиды в виде капель, вводимые в глаз или ухо)

<sup>‡</sup>Исключение: Местные стероиды класса 6 US (слабые, такие как дезонид) или класса 7 US (менее эффективные, такие как гидрокортизон) для применения на лице, подмышках и/или половых органах с ограничением применения в течение 24 ч до исследовательского визита, при котором оценивают GPPASI. GPPASI=Площадь и индекс тяжести генерализованного пустулезного псориаза

Все пациенты подвергались генотипированию для определения мутаций IL36RN, CARD14, и

AP1S3.

Генотипирование.

Для идентификации мутации в IL36RN, CARD14 и AP1S3, осуществляли нацеленной ресеквенирование, используя Illumina MiSeq с Nextera Rapid Capture Custom Enrichment Kit (Illumina Inc., San Diego, CA). Последовательности выравнивали и картировали по отношению к геному человека, версия 19 с помощью MiSeq Reporter (Illumina Inc., San Diego, CA). Мутацию рассматривали как потенциально патогенную, если были корреляции с опубликованными функциональными данными или риском, ассоциированным с генерализованным пустулезным псориазом, или если мутация представляла собой смысловую замену, или локализована в известном регуляторном элементе гена (например, старт-кодон).

Оценка эффективности и безопасности.

Первичной конечной точкой была безопасность и переносимость антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению. Оценка безопасности включала нежелательные явления (кодированные с применением Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities, версия 20.1), серьезные нежелательные явления, лабораторные исследования, показатели жизненно важных функций, реакции в месте введения и иммуногенность во время исследования. Оценки иммуногенности описаны в Приложении. Вторичные конечные точки в Неделю 2 включали процент изменения относительно исходного уровня площади и индекса тяжести генерализованного пустулезного псориаза (GPPASI; модифицированный составной индекс на основе PASI, (J Dermatolog Treat 2003; 14:158-65), причем компонент огрубения был заменен на компонент пустул; показатели в диапазоне от 0 до, более высокие показатели характеризуют большую тяжесть заболевания), доля пациентов с GPPGA 0 (чистый) или 1 (практический чистый), изменение относительно исходного уровня для шкалы функциональной оценки терапии хронического заболевания-Утомляемость (FACIT-F; прибор, на основании 13 вопросов, для мониторинга усталости и ее эффектов на пациентов; показатели в диапазоне шкалы от 0 до 52, более низкие показатели характеризуют большую усталость), (J Pain Symptom Manage 1997; 13:63-74) и изменение относительно исходного уровня у пациентов, у которых боль оценивали по визуальной аналоговой шкале (Боль-VAS). См. табл. 4 относительно демографических характеристик и характеристик заболевания пациентов на исходном уровне.

Таблица 4

Демографические характеристики и характеристики заболевания на исходном уровне

6001003	3301001	2100104	2100103	Пациент	
34	26	31	47	Возраст (годы)	
Ж	Ж	М	М	Пол (М/Ж)	
Монгол.	Н/Д	Белая	Белая	Раса*	
Малайзия	Франция	Тунис	Тунис	Страна	
67,9	70,4	82,0	52,0	Вес тела (кг)	
29,8	26,5	25,9	19,1	ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	
9,7	19,9	5,0	46,9	Время от постановки начального диагноза (годы)	
–	–	+	+	<i>IL36RN</i> <sup>†</sup>	Наличие мутаций гена (+/-)
–	–	–	–	<i>CARD14</i> <sup>‡</sup>	
–	–	–	–	<i>APIS3</i>	
2	18	1	1	Время от данного обострения до введения дозы заявляемого антитела к IL-36R (дни)	
3	3	3	3	GPPGA (0–4) <sup>§</sup>	
26,2	20,3	52,5	22,2	GPPASI (0–72) <sup>¶</sup>	
3,0	1,5	2,3	1,8	Показатель тяжести пустул (0–4) <sup>**</sup>	
152,9	4,0	276,6	237,0	CRP (мг/л)	
18	46	12	28	FACIT-F <sup>††</sup>	
80	60	90	95	Боль-VAS	
13	8	12	10	PSS <sup>‡‡</sup>	
CYSP, MTX, RET	CYSP	RET	RET	Перед системными терапиями	



Всего (N=7)	8801001	8201002	6001004
38,6 (13,8)	58	22	52
M=3 Ж=4	Ж	М	Ж
Белая = 2 Монгол. = 4 Н/Д = 1	Монгол.	Монгол.	Монгол.
НП	Тайвань	Республика Корея	Малайзия
62,8 (11,0)	52,8	56,9	57,6
23,3 (4,3)	20,1	18,2	23,7
16,4 (16,8)	29,3	0,1	4,0
3 (42,9%)	+	-	-
1 (14,3%)	+	-	-
0	-	-	-
5,3 (7,4)	1	0	14
3 (0)	3	3	3
27,5 (12,3)	16,7	33,4	21,0
2,3 (0,6)	2,8	1,8	2,8
69,4 (57,0)	0,80	Н/Д	82,8
31,7 (13,3)	46	32	40
72,1 (22,0)	30	70	80
9,71 (3,1)	4	9	12
CYSP = 3 (42,9) MTX = 2 (28,6) RET = 4 (57,1)	RET	CYSP	MTX

Значения представляют собой среднее значение (стандартное отклонение), если специально не указано иначе.

\* Раса указывалась пациентом самостоятельно. Раса не указана для пациента 3301001.

† Гомозиготный миссенс вариант rs387906914 (пациенты 1 и 2), и интронная мутация вариант rs148755083 (пациент 7).

‡ Гетерозиготный вариант rs117360605 (пациент 7).

§ Общая оценка врача генерализованного пустулезного псориаза (GPPGA) представляет собой обследование лечащего врача общей тяжести GPP на основе модифицированного PGA; показатели в диапазоне от 0 (чистая кожа) до 4 (тяжелое заболевание).

Площадь и индекс тяжести генерализованного пустулезного псориаза (GPPASI) представляет собой модифицированный обобщенный показатель для пациентов с GPP, на основе установленного PASI, при этом компонент огрубения был заменен на компонент пустул; показатели в диапазоне от 0 до 72, и более высокие показатели характеризуют большую тяжесть заболевания.

\*\* Тяжесть пустул основана на подпоказателе компонента GPPASI и находится в диапазоне от 0 до 4; более высокие показатели характеризуют большую тяжесть.

†† Показатели шкалы функциональной оценки терапии хронического заболевания-Утомляемость (FACIT-F) в диапазоне от 0 до 52; более низкие показатели характеризуют большую усталость.

‡‡ Шкала симптомов псориаза (PSS) показатели в диапазоне от 0 до 16, где более высокие показатели характеризуют большую тяжесть симптомов (псориатическую боль, красноту, зуд и жжение).

CI=доверительный интервал; CRP=C-реактивный белок; Н/Д=нет данных;

НП=не применимо; СО=стандартное отклонение; VAS=Визуальная аналоговая шкала.

Другие ранее установленные конечные точки эффективности включают изменение и процент изме-

нения относительно исходного уровня для тяжести пустул (на основе GPPASI компонента), изменение и процент изменения относительно исходного уровня для GPPASI, доля пациентов с GPPGA показателем 0 или 1, доля пациентов с исчезновением отека, изменение относительно исходного уровня для пустулярного BSA, изменение и процент изменения относительно исходного уровня для тяжести эритемы (на основе GPPASI компонента); изменение относительно исходного уровня для FACIT-F и Боль-VAS в Неделю 1 и 4; изменение относительно исходного уровня для шкалы симптомов псориаза (PSS; четыре параметра для пациента описывают измеряемый клинический исход, оценивания псориаз боль, красноту, зуд и жжение. Симптом тяжести оценивают, используя 5-точечную шкалу типа лайкерта для показателя в диапазоне от 0 (нет) до 4 (очень тяжелое) и общий показатель рассчитывают путем сложения всех подпоказателей), (J Patient-Rep Outcomes 2017; 1:4) доля пациентов с PSS общим показателем 0, и улучшение общего клинического впечатления (оцениваемая наблюдателем шкала, измеряющая общее улучшение заболевания, на основе 7-х точечной шкалы, показатели в диапазоне от 1 [чрезвычайно большое улучшение] до 7 [чрезвычайно большое ухудшение]) (Jpn J Dermatol 2010; 120:815-39) (в Неделю 1, 2, и 4. Конечные точки эффективности, которые ранее не были определены, включали долю пациентов, достигших  $\geq 50$ ,  $\geq 75$ , и  $\geq 90$  процентного улучшения для GPPASI в динамике и процент изменения относительно исходного уровня для тяжести шелушения (GPPASI компонент).

Фотодокументирование поражений кожи осуществляли на исходном уровне и после лечения. Биохимические, клеточные и фармакогеномные биомаркеры оценивали в коже и цельной крови (см. ниже относительно методологий по биомаркерам). Биопсии кожи осуществляли на исходном уровне и Неделе 1 (дополнительную необязательную биопсию осуществляли в Неделю 2).

Общая оценка врача генерализованного пустулезного псориаза (GPPGA).

GPPGA основана на клинической оценке кожных проявлений у пациента. Она представляет собой модифицированный PGA, оценку лечащим врачом псориазных поражений, которая была адаптирована для оценки пациентов с генерализованным пустулезным псориазом. (J Dermatolog Treat 2015;26(1):23-31) Исследователь (или квалифицированный местный специалист) оценивает показатели эритемы, пустул и шелушения всех псориазных очагов в диапазоне 0-4. Каждый компонент оценивают отдельно, рассчитывают среднее значение, и конечное GPPGA определяют из этого составного показателя. Более низкий показатель впоследствии указывает на меньшую тяжесть, с 0 является чистым и 1 является практический чистым. Для получения показателя 0 или 1, пациент должен быть афебрильным, дополнительно к требованиям кожных проявлений.

Площадь и индекс тяжести генерализованного пустулезного псориаза (GPPASI).

GPPASI представляет собой адаптацию PASI, установленный критерий тяжести и площади псориазных поражений у пациентов с псориазом, для пациентов с генерализованным пустулезным псориазом. (Dermatologica 1978; 157(4):238-44) Сходные адаптации используются для ладонно-подошвенного псориаза. (J Eur Acad Dermatol Venereol 2009;23(4):415-9) Для GPPASI, компонент огрубения заменен на компонент пустул. Он представляет собой средство, которое обеспечивает количественную оценку для общего состояния болезни пациентов с генерализованным пустулезным псориазом, и находится в диапазоне от 0 до 72. Он представляет собой линейную комбинацию процента площади поверхности тела (показатель участка поверхности тела), которая поражена, и тяжести (оцениваемая по пятизначной шкале, в диапазоне от 0 [наименее тяжелая] до 4 [наиболее тяжелая]) (См. табл. 5) эритемы, пустул, и шелушения (десквамации) для четырех участков тела (голова, верхняя конечность, торс и нижняя конечность).

Таблица 5

Площадь и индекс тяжести генерализованного пустулезного псориаза

Показатель	Эритема	Пустулы	Шелушение
0	Нормальная или послевоспалительная пигментация	Нет видимых пустул	Нет шелушения или коркообразования

1	Тускляя, диффузная розовая или бледно-красная	Низкая плотность единичных небольших дискретных пустул (некоалесцентные)	Поверхностное фокальное шелушение или коркообразование, ограниченное периферией очагов
2	Светло-красная	Умеренная плотность сгруппированных дискретных небольших пустул (некоалесцентные)	Преимущественное мелкое шелушение или коркообразование
3	Ярко-красная	Высокая плотность пустул с некоторой коалесцентностью	Умеренное шелушение или коркообразование, охватывающее большинство или все очаги
4	Глубокая огненно-красная	Очень высокая плотность пустул с пустулярными озерами	Тяжелое шелушение или коркообразование, охватывающее большинство или все очаги

Индивидуальный показатель на участок тела = коэффициент участка тела (голова = 0,1, верхняя конечность = 0,2, торс = 0,3, нижняя конечность = 0,4) × показатель площади участка тела × сумма показателей компонентов тяжести для участка тела

Общий GPPASI показатель = сумма индивидуальных показателей из всех участков тел

Оценка иммуногенности.

Образцы плазмы от всех пациентов для оценки антител к лекарственному средству отбирали перед введением дозы и в дни 7, 14, 21, 28, 84 и 140 после введения дозы. Образцы анализировали для определения анти-антитело к IL-36R антител согласно настоящему изобретению, используя утвержденный Meso Scale Discovery® (MSD) электрохемилюминесцентный мостиковый с лекарственным средством (ECL) метод с кислотной диссоциацией в QPS, LLC, Newark, DE, USA. Образцы плазмы антител к лекарственному средству и контроли сначала разводили в 0,3М уксусной кислоте, затем нейтрализовали с применением 1,5М трис основания и мастер-микс, которая включала меченное биотином лекарственное средство и сульф-маркерное меченое лекарственное средство, затем переносили и инкубировали в блокирующем MSD стрептавидиновом планшете. В присутствии считывающего буфера, содержащего трипропиламин, сульф-маркер продуцирует ECL сигнал, который запускается, если применяется напряжение, используя MSD Sector Imager 600s. Полученную хемилюминесценцию измеряли в относительных световых единицах, которые пропорциональны количеству антител к лекарственному средству, присутствующему в образцах плазмы. Иммуногенность антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению оценивали, используя трехзвеньевой подход.

Все образцы антител к лекарственному средству сначала анализировали в анализе скрининга антител к лекарственному средству. Образец рассматривали как положительный по анти- антителам к IL-36R антителам согласно настоящему изобретению, если его ответ в анализе скрининга является больше, чем или равный специфической для планшета границе отделения, и если он подтвержден положительным в подтверждающем анализе (ECL ответ, ингибируемый путем добавления избытка антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению выше подтверждающей границы отделения). Образцы, которые подтверждали положительными по анти- антителам к IL-36R согласно настоящему изобретению антитела, дополнительно характеризовали в титрационном анализе. Титры определяли путем анализа 2-кратных серийных разведений образца. Репортерный титр представлял собой наивысшее разведение, которое продуцирует среднее ECL значение, больше, чем или равное специфической для планшета титрационной границе отсечения.

В анализе валидации антитела к лекарственному препарату было показано, что чувствительность анализа скрининга в GPP плазме составляла 2,5 нг/мл, используя анти- антитело к IL-36R согласно настоящему изобретению и положительный контроль кроличье поликлональное антитело положительный контроль. Дополнительно, были обнаружены уровни 100 и 250 нг/мл положительного контроля в присутствии по меньшей мере 2000 мкг/мл антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению. Ни у одного из ADA образцов не было уровней антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению больше, чем 2000 мкг/мл. Данные, полученные при осуществлении анализа, указывают на то, что способ является пригодным для скрининга, подтверждения и определения титров анти- антитело к IL-36R согласно настоящему изобретению антитела в образцах плазмы от пациентов в настоящей исследовании.

Оценка биомаркеров.

Осуществляли оценку уровней CRP (невысокочувствительных) и абсолютного числа нейтрофилов,

используя стандартные методологии с помощью местных лабораторий. Образцы для оценки собирали на исходном уровне перед началом лечения и в дни 7, 14, и 28.

Оценка фармакогеномных биомаркеров.

Осуществляли глобальное широкое секвенирование транскриптом РНК из образцов биопсии пораженной и непораженной кожи и цельную кровь от всех пациентов, используя Illumina Hi-Seq 3000 (Illumina Inc., San Diego, CA). Данные нормировали с помощью ТММ, используя edgeR пакет; log<sub>2</sub> - кратные изменения и соответствующие FDR-корректированные р-значения анализировали, используя limma пакет (Bioconductor, US). (Genome Biol 2010;11(3):R25; Nucleic acids Res 2015;43(7):e47) Вкратце, данные были voom-трансформированными и корреляции между спаренными измерениями на пациента оценивали с помощью сдвоенной корреляционной функции. Линейную модель подгоняли, используя lmFit-функцию и модерированные t-статистики анализировали на компьютере для определения очаговых относительно неочаговых и до- относительно после-лечения с применением антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению. (Nucleic acids Res 2015;43(15):e97; Genome Biol 2014;15(2):R29) Скорректированные Р-значения <0,05 рассматривали как достоверные.

Статистический анализ.

В этом исследовании, вследствие небольшого размера образцов и отсутствия сравнения, не тестировали каких-либо статистических гипотез. Конечные точки описывали от начала до конца и оценивали с помощью методов описательной статистики. В анализы безопасности включали всех леченных пациентов (полная выборка пациентов для анализа; FAS); анализы эффективности осуществляли для пациентов, которые имели исходное и по меньшей мере одно доступное измерение после лечения для либо GPPASI или GPPGA; и анализы биомаркеров осуществляли для всех леченных пациентов, которые обеспечивали меньшей мере одно наблюдение для по меньшей мере одного биомаркерного матрикса. Подстановку данных при отсутствии ответа использовали для бинарных конечных точек эффективности после применения резервного препарата; для непрерывных конечных точек, обобщали только наблюдения, собранные перед использованием резервного препарата. Один пациент получал резервное лечение во время лечения, следовательно, данные после такого применения (после Недели 4) трактовали, как описано.

Результаты.

Пациенты.

Из 16 пациентов, включенных в скрининг, семь пациентов (три мужчины и четыре женщины, в возрасте от 22 до 58 лет) в пяти исследуемых сайтах, которые имели от умеренного до тяжелого острого обострения, получали однократную в/в дозу 10 мг/кг антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению в период от февраля до августа. Исходные демографические данные и характеристики заболевания описаны в табл. 3. Два пациента несли мутацию с гомозиготной потерей функции IL36RN (rs387906914/p.Leu27Pro), которая, как известно, вызывает генерализованный пустулезный псориаз, и один пациент нес мутации, потенциально вызывающие генерализованный пустулезный псориаз, включая гомозиготную IL36RN мутацию (rs148755083) и гетерозиготную CARD14 мутацию (rs117360605/p.Arg275His). Среднее (СО) время от начальной постановки диагноза для всех пациентов составляло 16,4 (16,8) лет. Все пациенты, у которых было обострение умеренной тяжести, характеризовались GPPGA 3 и подпоказателем пустулы 2-4 (от умеренной до очень высокой плотности). Средний интервал времени (СО) между началом текущего обострения и инфузией антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению составил 5,3 (7,4) дней (диапазон: 0-18 дней). Все пациенты ранее получали предшествующее системное лечение в связи с генерализованным пустулезным псориазом и оно было остановлено перед получением антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению; циклоспорин отменяли за 30 дней перед антителом к IL-36R согласно настоящему изобретению введение. Все пациенты завершали исследование вплоть до Недели 20, тем не менее, было два нарушения протокола: Один пациент (пациент 8201002) не удовлетворял критериям включения относительно наличия в анамнезе генерализованного пустулезного псориаза, но выполнял другие критерии включения, а второй пациент (пациент 6001004) получал метотрексат в Неделю 4 для лечения "боль". Оба пациента были включены в FAS, тем не менее, только данные эффективности вплоть до Недели 4 включены для пациента 6001004.

Безопасность.

До 20 недель, четыре пациента (57,1%) интерпретированы как имеющие нежелательные явления, связанные с приемом лекарственного средства (табл. 6); все они классифицированы как умеренные или средние. Не было описано тяжелых или серьезных нежелательных явлений. Лабораторные показатели были нормальными для большинства пациентов, два пациента (28,6%) имели низкий гемоглобин; два пациента (14,3%) имели повышенные эозинофилы, один пациент имел повышенную креатинкиназу, два пациента имели повышенные триглицериды, и один пациент имел низкий уровень глюкозы, после лечения с применением антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению. Три пациента (42,9%) были положительными по антителам к лекарственному средству в Неделю 2, поддерживая до Недели 20 с максимальным титром в Неделю 12 для двух пациентов; не было обнаружено ранее существующих антител к лекарственному средству.

Нежелательные явления до Недели 20\*

Нежелательное явление, n (%)	10 мг/кг антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению (N=7)
Любое нежелательное явление	7 (100)
Тяжелое нежелательное явление	0
Нежелательное явление, связанное с приемом лекарственного средства	4 (57,1)
Эозинофилия	2 (28,6)
Рвота	1 (14,3)
Озноб	1 (14,3)
Боль <sup>†</sup>	1 (14,3)
Инфекция верхних дыхательных путей	2 (28,6)
Инфекция мочевыводящих путей	1 (14,3)
Реакция, связанная с инфузией	1 (14,3)
Артралгия	1 (14,3)
Нежелательное явление, приводящее к отмене исследуемого лекарственного средства	0
Тяжелое нежелательное явление, связанное с приемом лекарственного средства	0

\*Нежелательные явления кодировали с использованием Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities, версия 20.1. Интенсивность нежелательных явлений исследователи классифицировали как слабое, умеренное или тяжелое

<sup>†</sup> Пациент описал боль в сайте предшествующих поражений, расположенных в обеих голених

Эффективность.

Клинические Конечные точки.

Показатель GPPGA 0 или 1 достигали к пяти пациентов (71,4%) уже с Недели 1 после однократной дозы антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению, и у всех пациентов для Недели 4 (фиг. 1A).

Существенное улучшение для GPPASI наблюдали у всех пациентов очень рано со средним (СО) процентом изменения относительно исходного уровня 73,2% (16,2) в Неделю 2 (фиг. 1B); для Недели 4, которое в дальнейшем уменьшалось до 79,8%, и поддерживалось до Недели 20 (83,6%). В течение 48 ч лечения, пустулы полностью очищались у трех пациентов (42,9%); пустулы очищались у пяти пациентов (71,4%) для Недели 1, и у шести пациентов (85,7%) для Недели 2 (фиг. 1C). Для Недели 1, 85,7% пациентов достигали GPPASI 50, для Недели 4, 71,4% пациентов достигали GPPASI 75, и для Недели 12, 57,1% пациентов достигали GPPASI 90 (фиг. 2). Средний GPPASI подпоказатель эритемы уменьшался относительно исходного уровня на 27,8%, 48,3%, и 53,5% в Неделю 1, 2, и 4, соответственно. Сходным образом, средний GPPASI подпоказатель шелушения уменьшался относительно исходного уровня на 38,1%, 49,6%, и 57,1% в Неделю 1, 2, и 4 соответственно (фиг. 3).

Описанные пациентами исходы лечения.

Среднее (СО) улучшение FACIT-F относительно исходного уровня до Недели составило 12,3 (10,1) и поддерживалось до Недели 4 (фиг. 4). Для Боль-VAS, среднее (СО) изменение относительно исходного уровня до Недели 2 составило -45,9 (32,3) и поддерживалось до Недели 4 (фиг. 5). Аналогичным образом, наблюдалось среднее (СО) изменение относительно исходного уровня -5,14 (3,18) для PSS в Неделю 2, которое также поддерживалось до Недели 4 (фиг. 6).

Анализ биомаркеров.

Наблюдали быстрое уменьшение CRP с тенденцией до нормализации со средним (СО) изменением для CRP относительно исходного уровня до Недели 2-64,2 (55,1) мг/дл, которое поддерживалось до Недели 4 (фиг. 7). Абсолютное число нейтрофилов быстро уменьшалось до Недели 2 и поддерживалось до Недели 4 (фиг. 8).

При глобальном транскриптомном анализе образцов биопсии очагов поражения и непораженной кожи было обнаружено 3276 гены, которые дифференциально экспрессируются (1885 повышено; 1391 снижено) на исходном уровне между биопсиями пораженной и непораженной кожи (корректировано  $P \leq 0,05$ , кратность изменения  $\geq 2$ ). После лечения в течение семи дней с применением антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению, экспрессия 1444 генов в пораженной коже была сильно повышено или понижено регулирована, достигая уровней рядом расположенной непораженной кожи; гены, кото-

рые дифференциально экспрессируются, были ассоциированы с врожденным (например, IL6, TNF, и CXCL1) и Th1/Th17 опосредованным воспалением (например, IL1B, IL12B, и IL23A) и с провоспалительными процессами активации кератиноцитов (например, IL17C и IL24) (табл. 7).

Таблица 7

Профиль экспрессии генов в пораженной относительно непораженной кожи и до- и после лечения с применением антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению

Ген	Описание	Пораженная относительно непораженной кожи на исходном уровне (Log2FC)	Пораженная кожа до-относительно после лечения с применением антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению в Неделю 1 (Log2FC)
<i>IL36A</i>	Интерлейкин 36 альфа	6,5042**	-1,98
<i>IL36B</i>	Интерлейкин 36 бета	1,3974	0,0258
<i>IL36G</i>	Интерлейкин 36 гамма	3,7135**	-0,9053
<i>IL12B</i>	Интерлейкин 12B	5,5762**	-3,4247*
<i>IL1B</i>	Интерлейкин 1 бета	4,4361**	-2,2585*
<i>IL6</i>	Интерлейкин 6	3,9185*	-3,6732*
<i>CXCL1</i>	Лиганд 1 хемокина (C-X-C мотив)	5,4683***	-2,6705*
<i>CXCL8</i>	Интерлейкин 8	4,8027**	-1,1786
<i>IL23A</i>	Интерлейкин 23A	4,5025**	-2,8952*
<i>TNF</i>	Фактор некроза опухоли	1,7834***	-1,5952*
<i>IL17C</i>	Интерлейкин 17C	5,6359**	-3,6090*
<i>IL24</i>	Интерлейкин 24	8,0150*	-4,3571*

Откорректированные P-значения: \*P<0,05, \*\*P<0,01, \*\*\*P<0,001. Данные нормированы с помощью TMM, используя edgeR пакет. Limma пакет использовали для выведения log 2 кратного изменения и соответствующего уровня ложноположительных результатов откорректированных P-значений. TMM=Усеченное среднее M-значений.

У всех пациентов, IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\gamma$  и IL-8 были сильно повышенными в биопсиях пораженной кожи; через семь дней лечения с применением антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению, экспрессия IL-36 $\alpha$  и IL-36 $\gamma$  была сильно снижена у четырех пациентов, в то время как IL-8 был сильно уменьшен у трех пациентов (кратность изменения  $\geq 2$ ). При анализе РНК экспрессии из цельной крови были обнаружены дифференциально экспрессируемые гены (откорректированное P $\leq 0,05$ , кратность изменения  $\geq 2$ ) через 7, 14 и 28 дней (364, 476 и 568 генов, соответственно). Гены провоспалительных медиаторов, вовлеченные в активацию нейтрофилов, такие как IL1B, CD177, S100A8/9, S100A12, MMP9, и MMP25 были в перечне тех, которые наиболее сильно понижено регулированы (табл. 8).

Таблица 8

Профиль экспрессии генов в цельной крови до- и после лечения с применением антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению

Ген	Описание	Цельная кровь Дифференциальная экспрессия относительно исходного уровня после лечения с применением антитела к IL- 36R согласно настоящему изобретению (Log2FC)			
		День 1	Неделя 1	Неделя 2	Неделя 4
<i>IL1B</i>	Интерлейкин 1 бета	0,0569	-0,8180*	-0,9891**	-1,1283**
<i>S100A9</i>	S100 кальций- связывающий белок A9	0,3686	-0,9398	-1,2238*	-1,5496**
<i>S100A12</i>	S100 кальций- связывающий белок A12	0,5480	-1,3200*	-1,8570**	2,1336***
<i>S100A8</i>	S100 кальций- связывающий белок A8	0,5096	-1,0197	-1,3282*	-1,6132**
<i>MMP25</i>	Матриксная металлопептидаза 25	0,2015	-0,5665	-1,0276**	-0,8226*
<i>MMP9</i>	Матриксная металлопептидаза 9	0,2247	-0,5728	-1,5403*	-1,6919**
<i>CD177</i>	CD177 молекула	0,4945	-2,6019	-4,6062*	-4,7470**

Откорректированные Р-значения: \*P<0,05, \*\*P<0,01, \*\*\*P<0,001. Данные нормированы с помощью ТММ, используя edgeR пакет. Limma пакет использовали для выведения log 2 кратного изменения и соответствующего уровня ложноположительных результатов откорректированных Р-значений. ТММ=Усеченное среднее М-значений.

Обсуждение.

В этом впервые приводящемся исследовании заболевания с участием людей для анализа безопасности и эффективности антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению, анти-интерлейкин-36R человеческое моноклональное антитело, исследовали пациентов с генерализованным пустулезным псориазом вследствие существенной тяжести заболевания, высокой неудовлетворенной потребности, и убедительного доказательства способствования нарушения регуляции интерлейкин-36 в коже и системного воспаления при этом синдроме. В действительности, отсутствие или нарушение интерлейкин-36Ra вследствие IL36RN мутации вызывает генерализованный пустулезный псориаз, хотя распространение таких мутаций изменяется для различных групп, находясь в диапазоне от 5 до 70%, что привело к идентификации нового аутоиммунного синдрома, называемого DITRA (недостаточность антагониста рецептора интерлейкин-36). Взаимосвязь стратегии ингибирования интерлейкин-36R при генерализованном пустулезном псориазе была подтверждена с помощью генетически сконструированной мышинной модели DITRA, и с помощью расширенных знаний относительно структуры и функции интерлейкин-36R человека, что сделало возможным получение антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению, которое ингибирует воспалительные эффекты интерлейкин-36. Результаты из этого экспериментального исследования демонстрируют быстрое решение проблемы системного воспаления и эффективности, где пять из семи пациентов становятся "чистыми" или практически "чистыми" через одну неделю после инфузии антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению, и все пациенты достигают этого статуса до Недели 4. Оценку эффективности для этих очень ранних временных точек создавали специфически для избегания ошибочного приписывания лекарственной интервенции (в этом несравнительном исследовании) с самопроизвольным самозатухающим течением обострений генерализованного пустулезного псориаза, которые обычно происходят в течение от нескольких недель до месяцев - характеристика заболевания, которая ограничивает влияние многих терапевтических исследований при генерализованном пустулезном псориазе с поздними временными конечными точками эффективности. (Br J Dermatol 1968;80:771-93) Аналогичным образом, рекомендованные успешные лечения с применением широкого диапазона нацеленных биологических средств, таких как ингибиторы фактора некроза опухоли, интерлейкин-17 и интерлейкин-23, следует рассматривать осторожно. (J Dermatol 2016;43:1011-7; Arch Dermatol 2012; 148:1423-5; Ann Intern Med 2010; 153:66-7) Этот ранний, резко выраженный характер ответа как в коже, так и для системных компонентов, свидетельствует о том, что ингибирование интерлейкин-36R с применением однократной дозы антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению приводит к быстрому и продолжительному выключению воспалительного каскада при генерализованном пустулезном псориазе. Эти ранние ответы также отображаются в быстром улучшении описанных пациентами клинических исходов (FACIT-F, Боль-VAS, и PSS). Другим ключевым наблюдением является сходная эффективность, наблюдаемая у пациентов с и без IL36RN мутаций, подтверждая недавнюю гипотезу о том, что цитокины ин-

терлейкин-36 задействованы в воспалении кожи не только для подтипов пустулярного псориаза с различным генетическим фоном, но также потенциально при поражениях, вызванных вульгарным псориазом. Это быстрое улучшение клинических конечных точек отражено в быстром улучшении профиля экспрессии генов в пораженной коже до уровней в расположенной рядом нормальной коже в течение семи дней, подчеркивая центральную роль пути интерлейкин-36 при этом заболевании. Дифференциально экспрессируемые гены в цельной крови вплоть до 28 дней подтверждают устойчивый и продолжающийся в течение длительного периода времени клинический эффект однократной дозы антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению.

Что касается переносимости, то не было идентифицировано явных сигналов безопасности, возникших на фоне лечения, дополнительно к описанным ранее данным безопасности у 124 здоровых добровольцев (неопубликованные данные) и они согласуются с недавней характеристикой индивидуумов с IL36R нокаутными мутациями, приводящими к полному отсутствию интерлейкин-36R, но без какого-либо подтверждения увеличенного риска суперинфекции, ни существенного влияния на врожденные и адаптивные иммунные ответы. (Sci Transl Med 2017;9).

Учитывая небольшое количество пациентов в исследовании, не было обнаружено очевидной ассоциации между иммуногенностью и изменением либо безопасности или эффективности.

Принимая во внимание ограничения, связанные с экспериментальным исследованием при редком заболевании (небольшое открытое исследование короткой продолжительности), эти результаты ингибирования интерлейкин-36R с применением однократной дозы антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению обеспечивают многообещающие перспективы для лечения генерализованного пустулезного псориаза. Продолжаются более крупные рандомизированные контролируемые исследования для подтверждения этих обнаруженных сведений. Результаты настоящего исследования также обеспечивают дополнительное подтверждение гипотезы о том, что ингибирование пути интерлейкин-36 может быть благоприятным при пустулярном псориазе за пределами пациентов с IL36RN мутациями.

В заключение, ингибирование пути интерлейкин-36 после введения однократной дозы антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению, приводит к быстрой и устойчивой ремиссии клинических симптомов, с отсутствием побочных сигналов безопасности у пациентов с острым генерализованным пустулезным псориазом.

Пример 2. Многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое, исследование, фаза II, для оценки эффективности, безопасности и переносимости антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению у пациентов с генерализованным пустулезным псориазом (GPP), характеризующимся острым обострением с интенсивностью от умеренной до тяжелой.

Существующие в настоящее время возможности лечения для контроля острого GPP, полного купирования симптомов и предотвращения рецидивирования обострения ограничены и не обеспечивают длительной эффективности. В настоящее время нет разрешенного лечения GPP в США и Европе, хотя рекомендуется комбинация ретиноидов, циклоспорина или метотрексата в качестве первоначального варианта для контроля ухудшения хронического GPP. Тем не менее, долгосрочное применение этих лечений ограничено вследствие побочных эффектов и противопоказаний (ретиноиды: тератогенность, выпадение волос; циклоспорин: чрезмерное оволосение, нефротоксичность; MTX: гепатотоксичность). Побочные эффекты, такие как выпадение волос, чрезмерное оволосение и тератогенность особенно ограничивают применение этих лечений у женщин. Биологические средства (главным образом TNF ингибиторы, в отдельных случаях IL-1 или IL-17 ингибиторы) все чаще используются для лечения более тяжелых, распространенных или резистентных к лечению пациентов с GPP, на основе небольших опубликованных серий случаев. Тем не менее, эти лекарственные средства также связаны с ограничениями по эффективности (часто наблюдаются неполные реакции и реакции отсроченного типа) и безопасностью (риски инфицирования и инфузионные реакции).

На основе ограничений, описанных выше, существующие в настоящее время возможности лечения не пригодны для длительного лечения и не обеспечивают долгосрочных ответных реакций у большинства пациентов. Следовательно, для удовлетворения высоко неудовлетворенных потребностей при GPP, существует критически важная необходимость разработать (I) высокоэффективное лечение с быстрым началом действия для пациентов, находящихся в остром обострении GPP; и (II) разработать эффективное лечение, которое также доказано уменьшает случаи обострения и приводит к полному купированию проявлений, таких как распространенная эритема и шелушение, и является безопасным и переносимым для пожизненного лечения. Дополнительно, поиск в литературе, доступной в настоящее время, не обнаружил каких-либо опубликованных статей, сфокусированных на от умеренном до тяжелом GPP обострении. Таким образом, наш PoC подход и разработанный впоследствии план дополнительно направлен на решение потребностей возможностей лечения GPP.

Сильная генетическая связь между путем передачи сигналов IL36 и GPP и экспериментальными данными, идентифицирующими IL-36 в качестве доминантного цитокина, запускающего GPP, дает основание предполагать, что ингибирование передачи сигналов IL36R с помощью гуманизированного антитела к IL36R - антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению может являться благоприятным для лечения GPP - подобно сильным ответам, которые наблюдаются у пациентов, дефицитных по IL1R анта-



гонисту, со стерильным мультифокальным остеомиелитом после лечения с применением Анакинра. Дополнительно, охарактеризованные недавно индивидуумы с гомозиготными IL36R KO мутациями показывают, что нормальная иммунная функция широко сохраняется, что дает основание предполагать, что ингибирование пути передачи сигналов IL36 не нарушает защитных механизмов хозяина.

На основании этих рациональных объяснений, было проведено открытое, несравнительное исследование для анализа экспериментально однократной дозы антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению у пациентов с GPP. В целом, семь пациентов лечили с помощью однократного в/в введения 10 мг/кг антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению.

Как описано выше, ингибирование IL36R активности приводит к быстрому и продолжительному улучшению при GPP относительно клинических кожных и системных симптомов. У исследуемых пациентов, антитело к IL-36R согласно настоящему изобретению хорошо переносилось. До 20 недель продолжительности исследования, были описаны только нежелательные явления слабой или умеренной интенсивности. Дополнительно, не было описано тяжелых или серьезных нежелательных явлений.

На основании этих результатов, задачей этого последующего GPP исследования были оценка эффективности, безопасности и переносимости антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению по сравнению с плацебо у пациентов с GPP, представленным в виде острого обострения от умеренной до тяжелой интенсивности.

Для обеспечения возможности дальнейшего научного исследования, пациентов добровольно просили сдать биологические образцы для хранения в биобанке. Если пациент соглашался, хранящиеся в биобанке образцы можно использовать для поиска биомаркеров в будущем и проектов по разработке лекарственных средств, например, для идентификации пациентов, которые более вероятно получают преимущества от лечения или испытают нежелательное явление (АЕ), или для достижения механистического или генетического понимания эффектов лекарственных средств и, следовательно, лучшего подбора пациентов для терапий.

Задачи исследования и конечные точки.

Основные задачи.

Для оценки эффективности, безопасности и переносимости антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению у пациентов с генерализованным пустулезным псориазом (GPP), представленными с острым обострением от умеренной до тяжелой интенсивности.

## Краткое изложение протокола клинического исследования

Количество включенных пациентов:	По меньшей мере 27
Количество пациентов для каждого лечения:	18 пациенты для антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению и 9 пациенты на плацебо
Диагноз:	Пациенты с генерализованным пустулёзным псориазом (GPP), представленным с острым обострением от умеренной до тяжелой интенсивностью.
Основные критерии включения и исключения	<p>Основные критерии включения:</p> <p>Пациентов включали в исследование (скрининг), если они соответствовали следующим критериям:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1а) Пациенты с GPPGA 0 или 1 и с известным и задокументированным в анамнезе GPP согласно критериям Европейской экспертной сети по редким и тяжелым формам псориаза (ERASPEN) независимо от статуса IL36RN мутации, с ранее подтвержденной лихорадкой, и/или астенией, и/или миалгией, и/или повышенным С-реактивным белком, и/или лейкоцитозом с нейтрофилией в периферической крови.</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>ИЛИ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1б) Пациенты с острым обострением от умеренной до тяжелой интенсивности, соответствующие критериям (ERASPEN) для GPP известным и задокументированным в анамнезе GPP (на ERASPEN критерий), независимо от статуса IL36RN мутации, с ранее подтвержденной лихорадкой, и/или астенией, и/или миалгией, и/или повышенным С-реактивным белком, и/или лейкоцитозом с нейтрофилией в периферической крови.</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>ИЛИ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1в) Пациенты с первым эпизодом острого обострения от умеренной до тяжелой интенсивности с проявлениями лихорадки, и/или астении, и/или миалгии, и/или повышенным С-реактивным белком, и/или лейкоцитозом с нейтрофилией в периферической крови (выше ULN). Для этих пациентов диагноз будет подтверждаться ретроспективно с помощью центрального внешнего эксперта/комиссии.</li> <li>• Пациенты могут получать или не получать фонового лечения с применением ретиноидов и/или метотрексата и/или циклоспорина. Пациенты должны отменить ретиноиды/метотрексат/циклоспорин перед получением первой дозы антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению/ плацебо.</li> <li>• Пациенты мужского или женского пола, в возрасте от 18 до 75 лет во время скрининга.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Подписанное и датированное письменное информированное согласие перед включением в исследование в соответствии с ICH-GCP и местным законодательством перед началом любой процедуры скрининга.</li> <li>• Женщины репродуктивного потенциала и мужчины, способные зачать ребенка, должны быть готовыми и способными использовать высокоэффективные методы контрацепции на ICH M3 (R2), которые приводят к низкой частоте неэффективности менее чем 1% в год при использовании на систематической основе и правильно. Примечание: Женщина считается имеющей репродуктивный потенциал, то есть фертильной, после менархе и до наступления постменопаузы, если она не было постоянно стерилизована. Методы постоянной стерилизации включают гистерэктомию, билатеральную сальпингэктомию и билатеральную овариэктомию. Перевязка труб не является методом постоянной стерилизации. Постменопаузное состояние определяется как отсутствие менструаций в течение 12 месяцев без альтернативной медицинской причины.</li> </ul> <p>Основные критерии исключения:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Пациенты с синдромом SAPHO (синовиит–акне–пустулез–гиперостоз–остеит).</li> <li>• Пациенты с первичным эритродермическим вульгарным псориазом.</li> <li>• Пациенты с первичным бляшковидным вульгарным псориазом без наличия пустул или с пустулами, которые ограничены псориатическими бляшками.</li> <li>• Вызванный лекарственными средствами острый генерализованный экзантематозный Пустулез (AGEP).</li> <li>• Внезапное угрожающее жизни обострение GPP или требующее лечения в отделении интенсивной терапии, в соответствии с решением исследователя. Угрожающие жизни обострения главным образом включают, но не ограничиваясь только ими, сердечно-сосудистый/запускаемый цитокинами шок, легочный дистресс синдром, или почечная недостаточность. [TMM до отправки TCM порога]</li> <li>• Тяжелое, прогрессирующее, или неконтролируемое заболевание печени, определяемое как &gt;3-кратного повышения выше верхней границы нормы (ULN) для AST или ALT или щелочной фосфатазы, или &gt;2-кратное повышение ULN общего билирубина.</li> <li>• Пациенты с повышением дозы их подкожной терапии с применением циклоспорина и/или метотрексата и/или ретиноидов в течение 2 недель перед получением первой дозы антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению/ плацебо.</li> </ul>
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Начало применения системных агентов, таких как циклоспорин и/или ретиноиды и/или метотрексат за 2 недели перед получением первой дозы антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению/ плацебо.</li> </ul> <p>Лечение (Визит 2) должно быть инициировано немедленно у пациентов:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Которые соответствуют критериям включения выше</li> <li>• У которых присутствует острое обострение GPP от умеренной до тяжелой интенсивности, определяемое как появление: <ul style="list-style-type: none"> <li>а) показатель общей оценка врача генерализованного пустулёзного псориаза (GPPGA) по меньшей мере 3 (умеренный), и</li> <li>б) наличие свежих пустул (новые появления или ухудшение пустул), и</li> <li>в) под показатель GPPGA пустулизации по меньшей мере 2 (слабый), и</li> <li>г) по меньшей мере 5% Площади поверхности тела (BSA), покрытой эритемой и присутствием пустул</li> </ul> </li> <li>• Те, которые не соответствуют любому из критерием исключения, описанных выше.</li> </ul>
доза:	900 мг, однократная доза
способ введения:	в/в
продукты для сравнения:	Сравнитель Плацебо
доза:	Не применимо
способ введения:	в/в
Продолжительность лечения:	Однократная доза
Конечные точки	<p>Первичные конечные точки:</p> <p>Комплексными первичными конечными точками исследования являются:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Общая оценка врача генерализованного пустулёзного псориаза(GPPGA), показатель 0 или 1 в Неделю 1.</li> <li>• Подпоказатель 0 GPPGA пустулизации, указывающий на отсутствие видимых пустул в Неделю 1.</li> </ul> <p>Вторичные конечные точки:</p> <p>Вторичными конечными точками исследования в Неделю 4, которые включены в стратегию статистического тестирования в иерархическом порядке, с последующим осуществлением тестов на комплексных первичных конечных точках, являются:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Площадь псориаза и индекс тяжести для генерализованного пустулёзного псориаза (GPPASI) 75 в Неделю 4.</li> <li>• Изменение относительно исходного уровня показателя для визуальной аналоговой шкалы боли (VAS) в Неделю 4.</li> <li>•Изменение относительно исходного уровня показателя для шкалы симптомов псориаза (PSS) в Неделю 4.</li> <li>• Изменение относительно исходного уровня показателя</li> </ul>
	<p>утомляемости шкалы функциональной оценки терапии хронического заболевания (FACIT) в Неделю 4.</p> <p>Вторичными конечными точками исследования, которые не включены в иерархию статистического тестирования, являются:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• GPPGA 0 или 1 в Неделю 4.</li> <li>• Подпоказатель 0 GPPGA пустулизации, указывающий на отсутствие видимых пустул в Неделю 4.</li> <li>• GPPASI 50 в Неделю 1, и 4.</li> <li>• Процент уменьшения для GPPASI относительно исходного уровня в Неделю 1, и 4.</li> </ul> <p>Также определяется следующая конечная точка безопасности:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Нежелательные явления, возникшие в ходе лечения (TEAE).</li> </ul>

Это исследование будет представлять собой плацебо-контролируемое исследование с однократной дозой, пациентов с острым GPP обострением от умеренной до тяжелой интенсивности, получающих 900 мг антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению и после этого за ними наблюдали дополнительно в течение 12 недель. Пациенты, которые соответствовали критериям включения/исключения последующего открытого расширенного исследования, получают возможность получать лечение от GPP с применением подкожного дозирования. См. фиг. 9 относительно дополнительных подробностей схемы исследования.

Пример 3. Лечение пациентов с острым GPP обострением.

В этом примере, антитело к IL36R (например, антитело к IL-36R согласно настоящему изобретению) использовали для лечения пациентов с острым GPP обострением. Изначально, каждый пациент имел один или несколько критериев включения, перечисленных в Примере 2. Однократную 900 мг дозу в/в антитела к IL36R согласно настоящему изобретению (в растворе для инфузии при концентрации 60 мг/мл) вводили каждому пациенту.

После введения антитела к IL-36R (например, антитело к IL-36R согласно настоящему изобретению), при оценках безопасности и эффективности было обнаружено следующее: По меньшей мере 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, или 90% пациентов достигали клинической ремиссии, как определено с помощью (а) Показателя 0 или 1 согласно общей оценке генерализованного пустулезного псориаза (GPPGA) в Неделю 1; (б) Подпоказателя 0 GPPGA пустулизации, указывающий на отсутствие видимых пустул в Неделю 1; (в) Площади псориаза и индекса тяжести для генерализованного пустулезного псориаза (GPPASI) 75 в Неделю 4; (г) Изменения относительно исходного уровня показателя для визуальной аналоговой шкалы боли (VAS) в Неделю 4; (д) Изменения относительно исходного уровня показателя для шкалы симптомов псориаза (PSS) в Неделю 4; (е) Изменения относительно исходного уровня показателя утомляемости шкалы функциональной оценки терапии хронического заболевания (FACIT) в Неделю 4; (ж) GPPGA 0 или 1 в Неделю 4; (з) Подпоказателя 0 GPPGA пустулизации, указывающего на отсутствие видимых пустул в Неделю 4; (и) GPPASI 50 в Неделю 1 и 4; или (к) Изменения подпоказателя тяжести GPPASI пустулы, эритемы или шелушения относительно исходного уровня в Неделю 1 и 4 лечения. Доля пациентов с ответом на введение статистически достоверно более высокая по сравнению с пациентами на плацебо для одной или нескольких конечных точек (а)-(к).

Пример 4. Предотвращение рецидивирования обострения у GPP пациентов.

В этом примере, однократную 900 мг дозу в/в антитела к IL36R согласно настоящему изобретению (в растворе для инфузии при концентрации 60 мг/мл) использовали для лечения пациентов с острым GPP обострением. После в/в дозы, как показано в табл. 1, вводили дополнительные подкожные дозы антитела к IL36R для предотвращения рецидивирования GPP обострения.

После введения последней дозы антитела к IL-36R (например, антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению), по меньшей мере 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% или 80% пациентов остается в клинической ремиссии, как измерено с помощью показателя GPPGA 0 или 1 в Неделю 12, 24, 36, 48, 60 или 72. Улучшенные эффекты поддерживались при более высоком процентном значении для антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению по сравнению с плацебо. По меньшей мере 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, или 90% млекопитающих или пациентов поддерживали улучшенные эффекты в Неделю 12, 24, 36, 48, 60 или 72 после введения последней дозы анти-IL-36R, по сравнению с плацебо.

После введения последней дозы антитела к IL-36R (например, антитело к IL-36R согласно настоящему изобретению), по меньшей мере 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% или 80% пациентов остается в клинической ремиссии, как измерено с помощью изменения для GPPASI относительно исходного уровня в Неделю 12, 24, 36, 48, 60 или 72. Улучшенные эффекты поддерживались при более высоком процентном значении для антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению по сравнению с плацебо. По меньшей мере 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, или 90% млекопитающих или пациентов поддерживали улучшенные эффекты в Неделю 12, 24, 36, 48, 60 или 72 после введения последней дозы анти-IL-36R, по сравнению с плацебо.

После введения последней дозы антитела к IL-36R (например, антитело к IL-36R согласно настоящему изобретению), по меньшей мере 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% или 80% пациентов остается

в клинической ремиссии, как измерено с помощью изменения подпоказателя тяжести GPPASI пустулы, эритемы или шелушения относительно исходного уровня в Неделю 12, 24, 36, 48, 60 или 72. улучшенные эффекты поддерживались при более высоком процентном значении для антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению по сравнению с плацебо. По меньшей мере 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, или 90% млекопитающих или пациентов поддерживали улучшенные эффекты в Неделю 12, 24, 36, 48, 60 или 72 после введения последней дозы анти-IL-36R, по сравнению с плацебо.

Пример 5. Достижение полного купирования GPP симптомов у GPP пациентов.

В этом примере, однократную 900 мг дозу в/в антитела к IL36R согласно настоящему изобретению (в растворе для инфузии при концентрации 60 мг/мл) использовали для лечения пациентов с острым GPP обострением. После введения в/в дозы, как показано в табл. 1, вводили дополнительные подкожные дозы антитела к IL36R для достижения полного купирования GPP симптомов у пациентов.

После введения последней дозы антитела к IL-36R (например, антитело к IL-36R согласно настоящему изобретению), по меньшей мере 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% или 80% пациентов полностью купировались GPP симптомы, как измерено с помощью показателя GPPGA 0 в Неделю 12, 24, 36, 48, 60 или 72. улучшенные эффекты поддерживались при более высоком процентном значении для антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению по сравнению с плацебо. По меньшей мере 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, или 90% млекопитающих или пациентов и поддерживали улучшенные эффекты в Неделю 12, 24, 36, 48, 60 или 72 после введения последней дозы анти-IL-36R, по сравнению с плацебо.

Несмотря на то, что были описаны определенные аспекты и варианты осуществления изобретения, они представлены только в качестве примера, и не предназначены для ограничения объема изобретения. Действительно, новые способы и системы, описанные в настоящем изобретении, могут воплощаться в различных других формах без отклонения от сущности изобретения. Пункты приложенной формулы изобретения и их эквиваленты предназначены для охватывания таких форм или модификаций как подпадающих под объем и сущность изобретения.

Все патенты и/или публикации, включая статьи из журналов, процитированные в настоящем изобретении, явным образом включены в настоящее изобретение посредством ссылки.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ уменьшения или облегчения признаков и симптомов острой фазы внезапного обострения генерализованного пустулезного псориаза (GPP) у пациента или уменьшение тяжести и продолжительности вспышек GPP с помощью антитела к IL-36R, содержащего переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 89, и где антитело к IL-36R вводят в виде одной или более внутривенных доз, причем одна или более доз включает(ют) 900 мг указанного антитела к IL-36R.

2. Способ по п.1, где антитело к IL-36R включает

i) легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 118; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 127.

3. Способ по п.2, где антитело к IL-36R вводят в виде 1, 2 или 3 внутривенных доз.

4. Способ по п.2, где антитело к IL-36R вводят в интервале 4-12 недель.

5. Способ предупреждения рецидива внезапного обострения GPP у пациента, которого лечили внутривенным введением одной или более доз антитела к IL-36R, содержащего переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 89, и где эффективное количество антитела к IL-36R вводят в виде одной или более подкожных доз, содержащих 150 мг, 225 мг, 300 мг, 450 мг или 600 мг указанного антитела к IL-36R.

6. Способ лечения GPP до показателя 0 общей оценки генерализованного пустулезного псориаза (GPPGA) у пациента, которого лечили внутривенным введением одной или более доз антитела к IL-36R, содержащего переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 89, и где профилактически эффективное количество антитела к IL-36R вводят в виде одной или более подкожных доз, содержащих 150, 225, 300, 450 или 600 мг указанного антитела к IL-36R.

7. Способ по п.5 или 6, где 1, 2, 3 или больше подкожных доз вводят пациенту и где первую подкожную дозу вводят после последней внутривенной дозы.

8. Способ по п.5 или 6, где первую подкожную дозу вводят через 2-8 недель, 4-6 недель, 2 недели, 4 недели, 6 недель или 8 недель после введения последней внутривенной дозы, и вторую подкожную дозу вводят через 4, 6, 8, 10 или 12 недель после введения указанной первой подкожной дозы.

9. Способ уменьшения или облегчения признаков и симптомов острой фазы внезапного обострения GPP у пациента или уменьшение тяжести и продолжительности вспышек GPP с помощью антитела к IL-36R, содержащего вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 89, и где способ включает внутривенное введение антитела к IL-36R одной или более внутривенных доз, причем одна или более доз включает(ют) 900 мг указанного антитела к IL-36R, с последующим введением одной или нескольких подкожных доз антитела к IL-36R.

10. Способ по п.9, где после 1, или 2, или 3 внутривенных доз антитела к IL-36R вводят 1, или 2, или 3 подкожные дозы антитела к IL-36R.

11. Способ по п.9, где после 1 внутривенной дозы антитела к IL-36R вводят 1, или 2, или 3 подкожные дозы антитела к IL-36R.

12. Способ по п.9, где после 2 внутривенных доз антитела к IL-36R вводят 1, или 2, или 3 подкожные дозы антитела к IL-36R.

13. Способ по п.9, где после 3 внутривенных доз антитела к IL-36R вводят 1, или 2, или 3 подкожные дозы антитела к IL-36R.

14. Способ по любому из пп.9-13, где каждая из одной или нескольких внутривенных доз включает 900 мг антитела к IL-36R и каждая из одной или нескольких подкожных доз включает 150, 225, 300, 450 или 600 мг указанного антитела к IL-36R.

15. Способ по п.9, где внутривенные дозы вводят с интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель, где подкожные дозы вводят с интервалами 4, 6, 8, 10 или 12 недель и где первую подкожную дозу вводят через 2-8 недель, 4-6 недель, 2 недели, 4 недели, 6 недель или 8 недель после введения последней внутривенной дозы.

16. Применение антитела к IL-36R для уменьшения или облегчения признаков и симптомов острой фазы внезапного обострения GPP у пациента или уменьшение тяжести и продолжительности вспышек GPP, где указанное антитело содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 89, и где антитело к IL-36R вводят в виде одной или более внутривенных доз, причем одна или более доз включает(ют) 900 мг указанного антитела к IL-36R.

17. Применение по п.16, где антитело к IL-36R включает

і) легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 118; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 127.

18. Применение по п.17, где антитело к IL-36R вводят в виде 1, 2 или 3 внутривенных доз.

19. Применение по п.17, где антитело к IL-36R вводят в интервале 4-12 недель.

20. Применение антитела к IL-36R для предупреждения рецидива внезапного обострения GPP у пациента, которого лечили внутривенным введением одной или более доз антитела к IL-36R, содержащего вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 89, и где эффективное количество антитела к IL-36R вводят в виде одной или более подкожных доз, содержащих 150, 225, 300, 450 или 600 мг указанного антитела к IL-36R.

21. Применение антитела к IL-36R для лечения GPP до показателя 0 общей оценки генерализованного пустулезного псориаза (GPPGA) у пациента, которого лечили внутривенным введением одной или более доз антитела, содержащего вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 89, и где профилактически эффективное количество антитела к IL-36R вводят в виде одной или более подкожных доз, содержащих 150, 225, 300, 450 или 600 мг указанного антитела к IL-36R.

22. Применение по п.20 или 21, где 1, 2, 3 или больше подкожных доз вводят пациенту и где первую подкожную дозу вводят после последней внутривенной дозы.

23. Применение по п.20 или 21, где первую подкожную дозу вводят через 2-8 недель, 4-6 недель, 2 недели, 4 недели, 6 недель или 8 недель после введения последней внутривенной дозы и вторую подкожную дозу вводят через 4, 6, 8, 10 или 12 недель после введения указанной первой подкожной дозы.

24. Применение антитела к IL-36R для уменьшения или облегчения признаков и симптомов острой фазы внезапного обострения GPP у пациента или уменьшение тяжести и продолжительности вспышек GPP, где антитело содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую

аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 89, и где применение включает внутривенное введение антитела к IL-36R одной или более внутривенных доз, причем одна или более доз включает(ют) 900 мг указанного антитела к IL-36R, с последующим введением одной или нескольких подкожных доз антитела к IL-36R.

25. Применение по п.24, где после 1, или 2, или 3 внутривенных доз антитела к IL-36R вводят 1, или 2, или 3 подкожные дозы антитела к IL-36R.

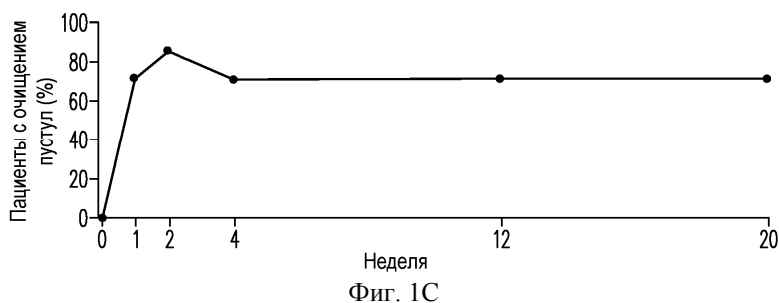
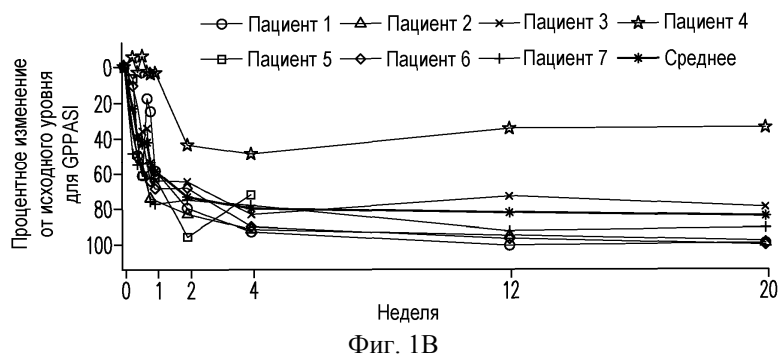
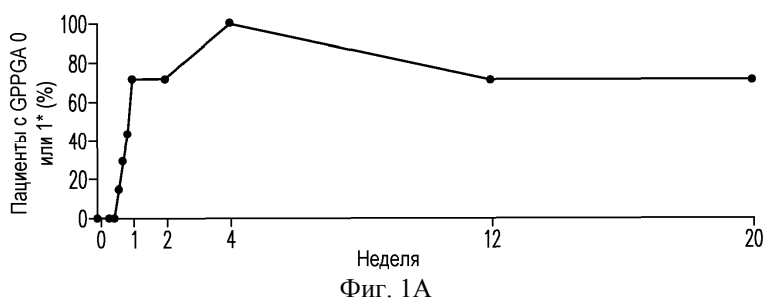
26. Применение по п.24, где после 1 внутривенной дозы антитела к IL-36R вводят 1, или 2, или 3 подкожные дозы антитела к IL-36R.

27. Применение по п.24, где после 2 внутривенных доз антитела к IL-36R вводят 1, или 2, или 3 подкожные дозы антитела к IL-36R.

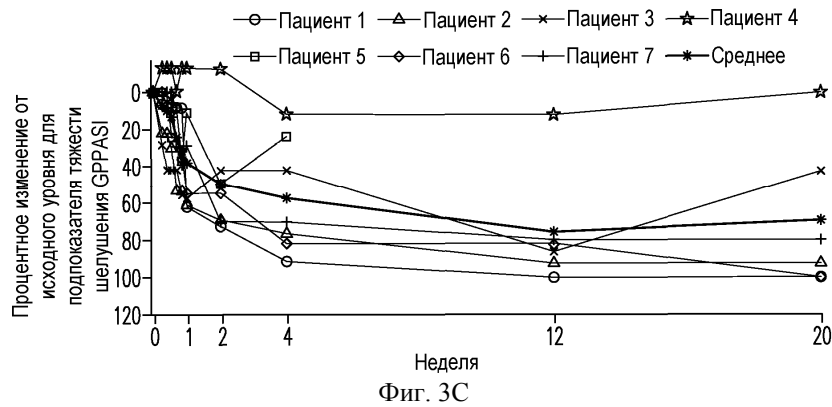
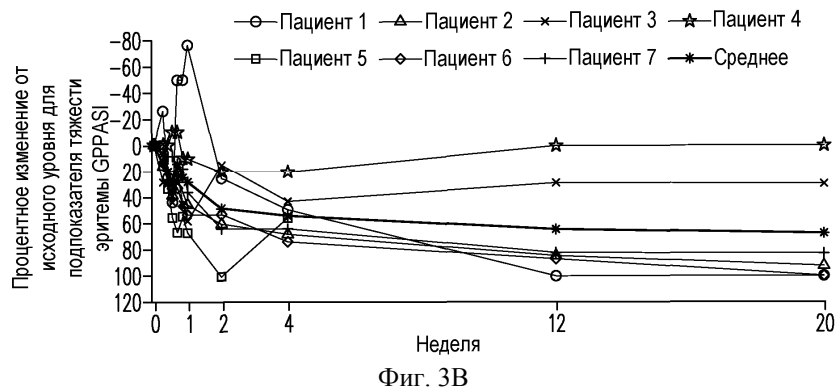
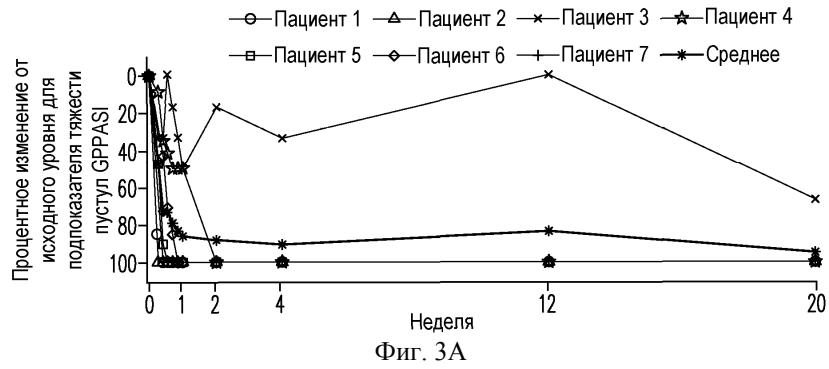
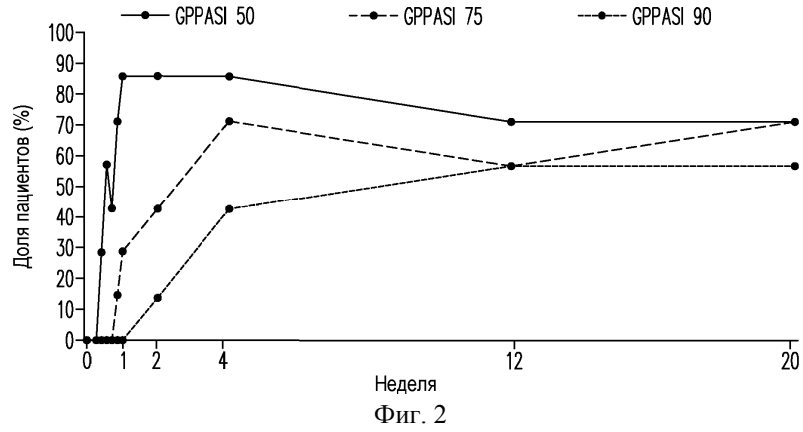
28. Применение по п.24, где после 3 внутривенных доз антитела к IL-36R вводят 1, или 2, или 3 подкожные дозы антитела к IL-36R.

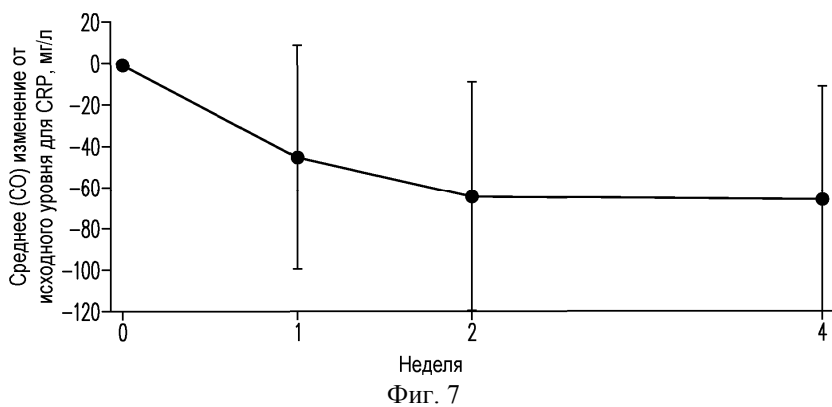
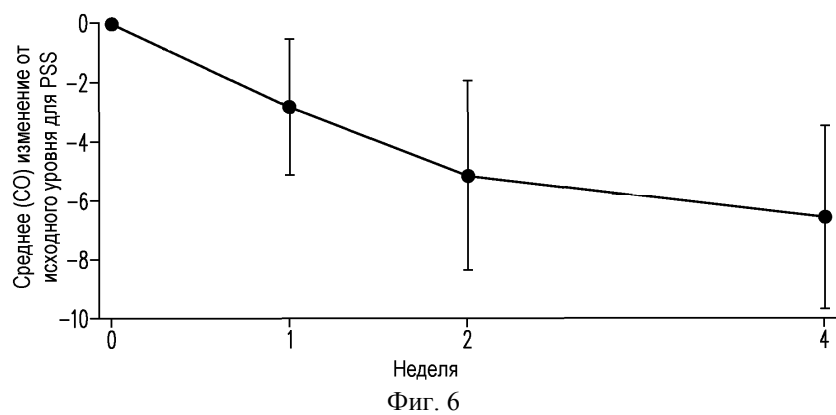
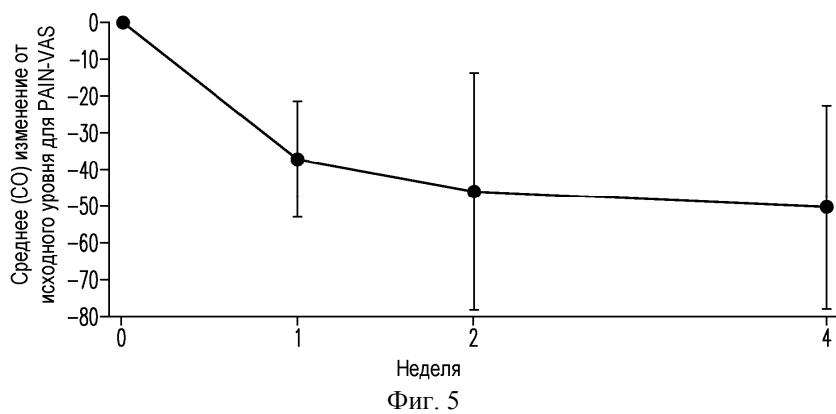
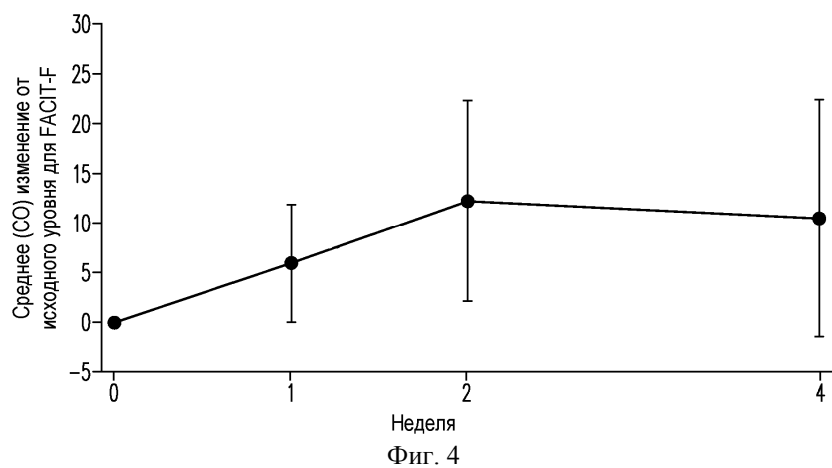
29. Применение по любому из пп.24-28, где каждая из одной или нескольких внутривенных доз включает 900 мг антитела к IL-36R и каждая из одной или нескольких подкожных доз включает 150, 225, 300, 450 или 600 мг антитела к IL-36R.

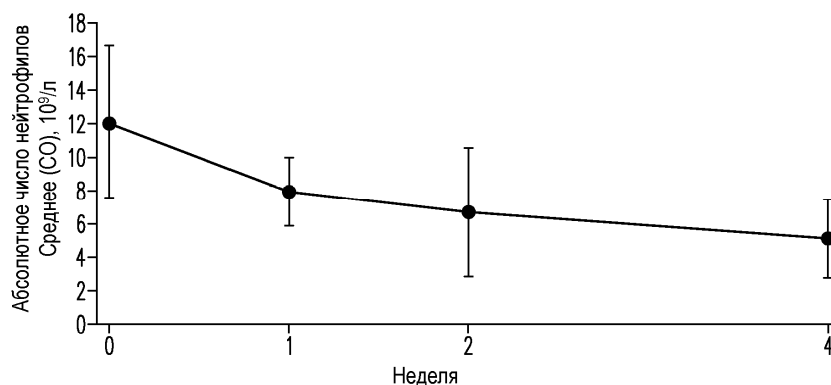
30. Применение по п.24 где внутривенные дозы вводят с интервалами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 недель, где подкожные дозы вводят с интервалами 4, 6, 8, 10 или 12 недель и где первую подкожную дозу вводят через 2-8 недель, 4-6 недель, 2 недели, 4 недели, 6 недель или 8 недель после введения последней внутривенной дозы.



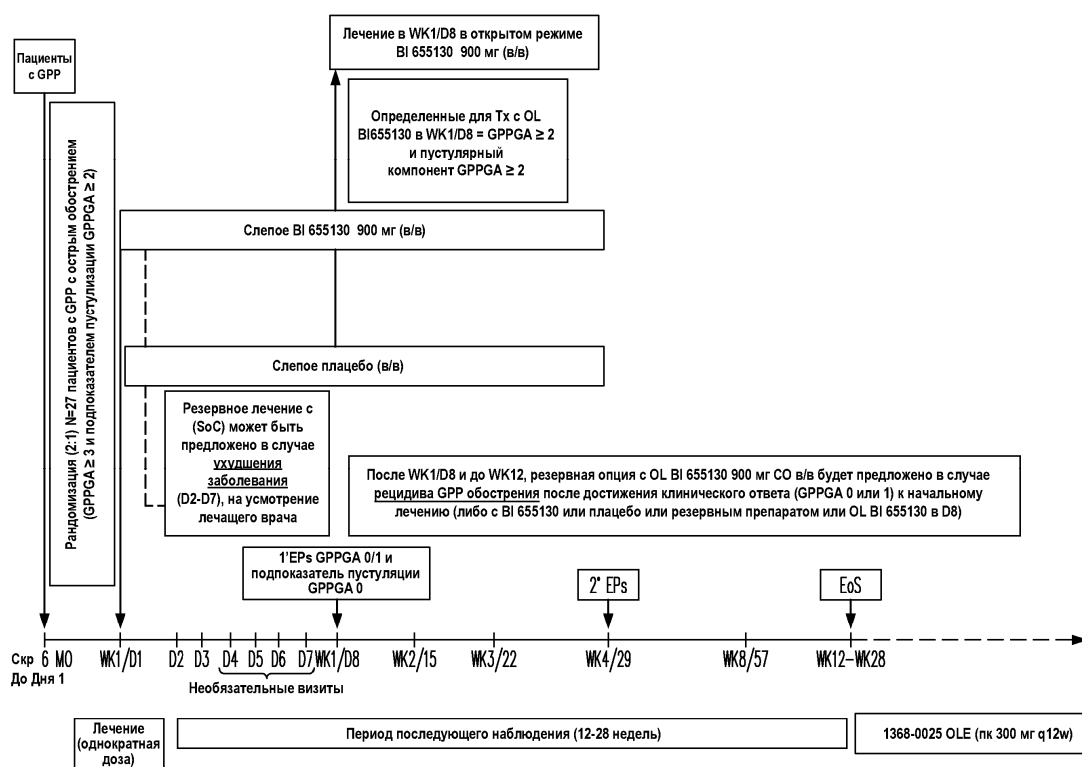








Фиг. 8



\*За пациентами, которые не получали резервного лечения с OL BI 655130, наблюдали вплоть до Wk12 (V14/EoS) перед входением в OLE (1368-0025) исследование.

\*За пациентами, которые получали резервное лечение с OL BI 655130 в интервале Wk2-Wk6, наблюдали вплоть до Wk12 (V14/EoS) перед входением в OLE исследование. Если в V14, их утверждали для включения в OLE исследование, то V14 будет рассматриваться как EoS для этих пациентов. Если нет, то за пациентами будут наблюдать в течение дополнительных 10 недель и они будут иметь EoS в V16 (Wk16-28).

\*За пациентами, которые получали резервное лечение с OL BI 655130 в интервале Wk7 – Wk12, наблюдали в течение дополнительных 6 недель и ответ оценивали в V15 (Wk13-18). У этих пациентов не было V14 визита. Если в V15, их утверждали для включения в OLE исследование, то V15 будет рассматриваться как EoS для этих пациентов. Если нет, то за пациентами будут наблюдать в течение дополнительных 10 недель и они будут иметь EoS в V16 (Wk16-28).

\*За пациентами, которых не утверждали для включения в OLE исследования, наблюдали в течение 16 недель (EoS/V16/Wk16-28) после последней дозы исследуемого препарата, что представляет собой последнюю временную точку исследуемого препарата, введенного во время исследования (то есть, самое последнее D1D8, если вводили OL BI 655130, резервное с OL BI 655130, если вводили).

Фиг. 9



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2