

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **047696**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.08.28

(21) Номер заявки
202192405

(22) Дата подачи заявки
2020.03.05

(51) Int. Cl. **A61K 9/00** (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

(54) **СОСТАВЫ АНТИТЕЛ ПРОТИВ IL-36R**

(31) **62/815,405**

(32) **2019.03.08**

(33) **US**

(43) **2022.01.13**

(86) **PCT/US2020/021059**

(87) **WO 2020/185479 2020.09.17**

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

(72) Изобретатель:
**Денкингер Зандра Николь, Штайнер
Анна Мария (DE), Катаяма Деррик
Спенсер, Мехра Раджни Прасад (US),
Прессер Инго Михаэль (DE), Сингх
Равиджа, Райт Сара Кей (US)**

(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-A1-2013074569
Anonymous: "Anti-IL36 gamma/IL-1F9
antibody [0TI2F4] (ab156783): Abcam", 1 January
2019 (2019-01-01), XP055650144, Retrieved
from the Internet: URL:<https://www.abcam.com/il36-gamma-1f9-antibody-oti2f4-ab156783.html?productWallTab=ShowAll#top-0>[retrieved
2019-12-05] the whole document on
WO-A2-2019177883
WO-A1-2019177888

(57) Настоящее изобретение относится к составам антител против IL-36R для введения субъекту.

B1

047696

047696

B1

Перечень последовательностей

Настоящая заявка содержит перечень последовательностей, который был представлен в формате ASCII через EFS-Web и тем самым полностью включен в данное описание посредством ссылки. Указанная копия ASCII, созданная 2 марта 2020 г., называется 09-0694-WO-I-SL.txt и имеет размер 146,026 байт.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу для терапевтического антитела. Более конкретно, настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу антитела против IL-36R, раскрытому в настоящем изобретении.

Предпосылки создания изобретения

Описанные в настоящем изобретении антитела против IL-36R снижают или блокируют передачу сигналов, опосредованную лигандом IL36, и применимы в лечении заболеваний или состояний, связанных с такой передачей сигналов. Существует потребность в стабильном жидком или лиофилизированном составе для антител против IL-36R, который пригоден для парентерального введения, включая внутривенную, внутримышечную или подкожную инъекцию человеку.

Терапевтические антитела представляют собой большие и сложные молекулы и, как таковые, подвержены процессам разложения, особенно в жидком состоянии. Несмотря на то, что производство и очистка антител представляет собой хорошо контролируемый процесс, разработка стабильного и подходящего состава для доставки пациенту является сложной задачей. Нестабильность антител является основным препятствием для коммерческой разработки лекарственных средств на основе антител. Например, препараты антител могут иметь короткие сроки хранения, а антитела могут терять биологическую активность в результате химического и физического разложения во время хранения. Процессы химического разложения включают дезамидирование, рацемизацию, гидролиз, окисление, бета-отщепление и дисульфидный обмен. Процессы физического разложения включают денатурацию, агрегацию, осаждение и адсорбцию (Cleland и соавт., *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1993, 10(4): 307-377). Хотя антитела имеют некоторое структурное сходство, разработка коммерчески жизнеспособных фармацевтических препаратов на основе антител не была простой из-за их уникального и в некоторой степени непредсказуемого поведения в растворе. Из-за значительного различия в первичной последовательности различных антител, относительная серьезность путей разложения (например, денатурация, агрегация, поверхностная адсорбция, дезамидирование, окисление, изомеризация, фрагментация и т.д.) может значительно отличаться. (Wang и соавт., *J Pharm Sci.*, антитело Structure, Instability, and Formulation, 2007, 96(1): 1-26).

Ряд ссылок на составы приведен ниже.

В Патенте США № 10,166,993 описан концентрированный белковый состав с пониженной вязкостью, включающий белок в количестве по меньшей мере приблизительно 80 мг/мл, буфер в количестве по меньшей мере приблизительно 50 мМ, чтобы иметь рН от приблизительно 4,2 до приблизительно 4,9 или приблизительно от 7,1 до приблизительно 12,0 и имеющий кинематическую вязкость приблизительно 50 сСт или менее при 25°C, что делает состав подходящим для подкожного введения.

В заявке WO 2011/109365 описан состав, содержащий концентрированный белок в количестве более 100 мг/мл или менее приблизительно 200 мг/мл, регулятор тоничности соли и буфер, присутствующие в объединенном количестве от приблизительно 110 мМ до приблизительно 120 мМ и поверхностно-активное вещество, при этом состав является гипотоническим (имеющим осмоляльность менее 290 миллиОсмоль (мОсм)).

В Патенте США № 9,517,226 описан состав антитела против с-Met. Он раскрывает жидкий состав антитела против с-Met, который содержит поверхностно-активное вещество, буфер и жидкую среду, и буфер включает янтарную кислоту, лимонную кислоту или их комбинацию.

В заявке WO 2016/128564 описана фармацевтическая композиция, включающая антитело, по меньшей мере одно буферное средство, выбранное из группы, включающей в себя ацетат и гистидин, по меньшей мере одну аминокислоту, выбранную из группы, включающей в себя глицин, аспарагин и глутамин, и/или по меньшей мере один наполнитель, выбранный из группы, включающей в себя трегалозу и маннит, а также поверхностно-активное вещество, при этом рН композиции составляет от 5,0 до 6,5.

Несмотря на информацию, которую предоставляют эти или аналогичные ссылки, обычно понимают, что антитела с разными последовательностями ведут себя непредсказуемо в различных условиях, включая встряхивание, длительное хранение, воздействие света, процесс замораживания-оттаивания, процесс лиофилизации и т.д. Непредсказуемо, как одно антитело будет вести себя в составе, который был приготовлен с или для другого антитела или белка. Например, небольшое изменение в составе может дестабилизировать белок и привести к агрегации. Белковые агрегаты обычно обладают пониженной активностью и, что более важно, более высоким потенциалом иммуногенности из-за множества эпитопов и/или конформационных изменений. Агрегаты иммуноглобулинов вызывают серьезную почечную недостаточность и анафилактикоидные реакции, такие как головная боль, лихорадка и озноб (Wang и соавт., выше).

Соответственно, существует потребность в стабильном составе антител против IL-36R, описанных в настоящем изобретении, которые проявляют, например, повышенную стабильность, низкие или неоп-

ределяемые уровни физического или химического разложения и небольшую потерю биологической активности антител, или ее отсутствие, даже при длительном хранении.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение направлено на удовлетворение вышеуказанных потребностей путем предоставления стабильных жидких или лиофилизированных фармацевтических составов антитела против IL-36R, как описано ниже. В частности, в настоящем изобретении предусмотрены стабильные жидкие или порошковые фармацевтические составы антител против IL-36R, описанные в настоящем изобретении. Составы антител против IL-36R в соответствии с настоящим изобретением пригодны для введения млекопитающим, особенно людям или пациентам, страдающим от аутоиммунных или других злокачественных заболеваний. Состав в соответствии с настоящим изобретением обладает улучшенными свойствами по сравнению с другими составами, существующими в данной области, как будет описано ниже.

В первом аспекте настоящее изобретение обеспечивает фармацевтический состав антитела против IL-36R, где указанный состав содержит терапевтическое количество антитела против IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента (описан в настоящем изобретении) и i) фармацевтически приемлемый буфер; или ii) фармацевтически приемлемый регулятор тоничности; или iii) фармацевтически приемлемое стабилизирующее средство; или iv) фармацевтически приемлемую соль; или v) фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество; или vi) фармацевтически приемлемый буфер и фармацевтически приемлемый регулятор тоничности; или vii) фармацевтически приемлемый буфер, фармацевтически приемлемый регулятор тоничности и фармацевтически приемлемое стабилизирующее средство; или viii) фармацевтически приемлемый буфер, фармацевтически приемлемый регулятор тоничности, фармацевтически приемлемое стабилизирующее средство и фармацевтически приемлемую соль; или ix) фармацевтически приемлемый буфер, фармацевтически приемлемый регулятор тоничности, фармацевтически приемлемое стабилизирующее средство, фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество; каждый в фармацевтически приемлемых количествах и в фармацевтически приемлемых pH.

Во втором аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу терапевтического антитела против IL-36R или фрагмента антитела (описано в настоящем изобретении), при этом указанный состав содержит: (а) антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, присутствующие в концентрации в диапазоне от приблизительно 0,5 мг/мл до приблизительно 220 мг/мл и (б) фармацевтически приемлемый буфер; при этом состав характеризуется значением pH в диапазоне от приблизительно 5 до приблизительно 8. В варианте осуществления, относящемся к этому аспекту, буфер присутствует в концентрации от приблизительно 20 мМ до приблизительно 80 мМ. В другом варианте осуществления, относящемся к этому аспекту, состав дополнительно содержит фармацевтически приемлемый регулятор тоничности. В связанном варианте осуществления регулятор тоничности присутствует в концентрации приблизительно от 100 мМ до приблизительно 250 мМ.

В третьем аспекте настоящее изобретение обеспечивает фармацевтический продукт, включающий в себя флакон или шприц и устройства (например, автоматический инъектор, приспособление для безопасности иглы) для введения, фармацевтический продукт включает в себя фармацевтический состав согласно любому из первого или второго аспекта настоящего изобретения.

В четвертом аспекте настоящее изобретение относится к способу изготовления фармацевтического состава в соответствии с настоящим изобретением, указанный способ включает в себя: а) культивирование клеток млекопитающих, имеющих стабильно включенные в свой геном одну или несколько нуклеиновых кислот, кодирующих легкие и тяжелые цепи антитела против IL-36R (как описано в настоящем изобретении), так что клетки секретируют антитело в среду для культивирования клеток, и очистку антитела из среды для культивирования клеток; и б) приготовление состава в соответствии с любым из первого или второго аспектов.

В пятом аспекте настоящее изобретение относится к способу уменьшения агрегации и/или фрагментации антитела против IL-36R, описанного в настоящем изобретении, включающему в себя составление антитела в буферной системе и поверхностно-активном веществе и оценку данных (например, любая агрегация антител) до или после составления антитела. В варианте осуществления, относящемся к пятому аспекту, антитело составлено в соответствии с любым из вариантов осуществления первого или второго аспектов.

В шестом аспекте настоящее изобретение относится к набору частей, включающему в себя по меньшей мере ёмкость, содержащую фармацевтический состав по любому из первого или второго аспектов, и устройство для инъекций согласно третьему аспекту. В варианте осуществления, относящемся к шестому аспекту, инъекционное устройство представляет собой предварительно собранное инъекционное устройство, включающее автоматический инъектор или приспособление для безопасности иглы. В связанном варианте осуществления автоматический инъектор или приспособление для безопасности иглы каждый включает: (а) приблизительно 300 мг антитела в общем объёме приблизительно 2 мл; (б) приблизительно 225 мг антитела в общем объёме приблизительно 1,5 мл; (в) приблизительно 150 мг антитела в общем объёме приблизительно 1 мл; (г) приблизительно 75 мг антитела в общем объёме приблизительно 0,5 мл; или (д) приблизительно 60 мг антитела в общем объёме приблизительно 0,4 мл.

В соответствии с еще одним аспектом настоящего изобретения предусмотрено применение состава в соответствии с изобретением, предварительно собранного инъекционного устройства в соответствии с изобретением или набора частей в соответствии с изобретением для инфузий, внутривенного и/или подкожного введения.

В соответствии с еще одним аспектом настоящего изобретения предусмотрено применение состава в соответствии с изобретением, предварительно собранного инъекционного устройства в соответствии с изобретением или набора частей в соответствии с изобретением, для лечения по меньшей мере одного заболевания, выбранного из группы, включающей в себя аутоиммунные расстройства и/или злокачественные заболевания. Неограничивающие примеры аутоиммунных заболеваний, охватываемых указанным определением, включают: псориаз, ревматоидный артрит, воспалительное заболевание кишечника или псориатический артрит, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), астму, склеродермию, ладонно-подошвенный пустулёз, генерализованный пустулёзный псориаз, атопический дерматит, диабетическую нефропатию, волчаночный нефрит, склеродермию, анкилозирующий спондилит, аутоиммунное заболевание, вызванное дефицитом антагониста рецептора IL-36 (DITRA), аутоиммунное заболевание, вызванное дефицитом антагониста рецептора IL-1e (DIRA) или периодические синдромы, связанные с криопирином (CAPS), ревматоидный артрит (РА), системную красную волчанку (СКВ), склеродермию, синдром Шегрена, рассеянный склероз, псориаз, псориатический артрит, воспалительное заболевание кишечника (например, язвенный колит и болезнь Крона), воспаление легких, астму, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП), эпителиальные воспалительные заболевания, фиброз и анкилозирующий спондилит. В другом предпочтительном варианте осуществления набор содержит инструкции для подкожного или внутримышечного введения состава субъекту.

Дополнительные признаки и преимущества рассматриваемой технологии будут изложены в описании ниже и частично будут очевидны из описания или могут быть изучены при практическом использовании рассматриваемой технологии. Преимущества данной технологии будут реализованы и достигнуты за счет конструкции, конкретно указанной в письменном описании и формуле изобретения, а также на прилагаемых чертежах.

Следует понимать, что как предшествующее общее описание, так и последующее подробное описание являются примерными и пояснительными и предназначены для обеспечения дополнительного объяснения заявленной технологии.

Краткое описание фигур

На фиг. 1 показана коллоидная стабильность по коэффициенту диффузии, измеренному с помощью ДРС. Концентрация белка в соответствующих буферах варьировалась от 5 до 20 мг/мл, как показано на оси X. Коэффициент диффузии показан на оси Y тестируемых буферов.

На фиг. 2 показаны результаты измерения высокой молекулярной массы (ВММ) с помощью НР-SEC (ось Y). Представлены результаты после одного (черные столбцы) и трех (заштрихованные столбцы) цикла замораживания-оттаивания (FT) с количествами полисорбата 20 (PS20) 0, 0,02, 0,04 и 0,06% (мас./об.).

На фиг. 3 показаны результаты измерения высокой молекулярной массы (ВММ) с помощью НР-SEC (ось Y). Раствор с полисорбатом 20 (PS20) с концентрациями 0, 0,02, 0,04 и 0,06% (мас./об.) встряхивали. Результаты показаны после 3, 6, 24 и 48 ч встряхивания при комнатной температуре (КТ).

На фиг. 4 показаны результаты измерения высокой молекулярной массы (ВММ) с помощью НР-SEC (ось Y). Шесть составов (F1-F6) с антителом против IL-36R при целевой концентрации белка 150 мг/мл хранили при 40°C. Данные после хранения в течение 0, 2, 4, 6 и 8 недель (8н) отображены на оси X.

На фиг. 5 показаны данные вязкости различных белков (антитело против IL-36R, белок C, белок D) и различных составов (форма I, форма V, форма VIII, форма IX, форма VI, форма VII) с концентрациями белков от 145 до 189 мг/мл при 20°C. Дополнительно приведены данные вязкости антитела против IL-36R в концентрации белка 60 мг/мл. Значения вязкости показаны на оси Y. Белковые составы с увеличивающейся концентрацией белка приведены на оси X.

На фиг. 6 показаны результаты измерения высокой молекулярной массы (ВММ) с помощью НР-SEC (ось Y). Два состава (F1 и F2) хранили при 2-8°C. Отображены данные после хранения до 36 месяцев для F1 и 30 месяцев для F2.

На фиг. 7 показаны результаты измерения мутности, проанализированные с помощью рассеяния света под углом 90° при длине волны 400-600 нм (ось Y). Изображены данные после хранения до 3 месяцев в стрессовых условиях при 40°C для F1 и F2 (эталонный состав) показаны на оси X.

На фиг. 8 показаны результаты измерения высокой молекулярной массы (ВММ) с помощью НР-SEC. Данные после хранения до 3 месяцев в стрессовых условиях при 40°C для F1 и F2 (эталонный состав).

На фиг. 9 показаны результаты измерения мутности, проанализированные с помощью рассеяния света под углом 90° при длине волны 400-600 нм (ось Y). Данные до лиофилизации, после лиофилизации, а также после хранения лиофилизованного порошкового состава до 6 месяцев в стрессовых условиях при 40°C приведены на оси X.

На фиг. 10 показаны результаты измерения высокой молекулярной массы (ВММ) с помощью НР-SEC (ось Y). Изображены данные до лиофилизации, после лиофилизации, а также после хранения лио-

филизированного порошкового состава до 6 месяцев в стрессовых условиях при 40°C.

Подробное описание изобретения

Не желая ограничиваться какой-либо теорией или механизмом, настоящее изобретение частично основано на неожиданном открытии, которое показало, что состав антител против IL-36R в соответствии с настоящим изобретением с самым низким значением температуры плавления ($T_{пл}$) коррелирует с наиболее многообещающим свойствами, то есть минимизированное межбелковое взаимодействие, высочайшая степень диффузии и повышенная долговременная стабильность. См. примеры. Это противоречит общепринятому мнению о том, что повышенная $T_{пл}$ коррелирует с повышенной долговременной стабильностью исследуемых белков (см., например, He и соавт., J Pharm Sci 2011; 100: 1330-40).

Как обсуждалось ранее, физическая и химическая нестабильность антител является сложной функцией условий раствора, температуры и их первичной структуры. Например, антитела чувствительны к дезамидированию, изомеризации, окислению, протеолизу, агрегации и другим модификациям. Предполагают, что эти явления приводят к снижению эффективности или даже к потенциальным клиническим побочным эффектам или токсичности, поскольку агрегаты могут снижать эффективность и повышать иммуногенность белкового лекарственного средства. Агрегация антител также является источником вариабельности в цепочке производства антител от партии к партии, и ее контроль приводит к бремени регулирования и контроля качества, что имеет чрезвычайно дорогостоящие последствия. Кроме того, агрегация антител влияет на их стабильность при хранении, в том числе на срок годности и пригодное время введения после удаления из оптимальных условий хранения.

Водный состав антител обычно требует по меньшей мере буфер для поддержания заданного диапазона pH и регулятор тоничности, чтобы гарантировать, что состав имеет осмоляльность, аналогичную физиологическим жидкостям.

Желательно предоставить терапевтические антитела для лечения хронических заболеваний в форме, в которой они могут быть введены самим пациентом ("домашнее применение", "самостоятельное введение" или "самоинъекция"), потому что во многих случаях лекарственное средство придется вводить часто в течение длительного времени. Таким образом, пригодность состава для самостоятельного введения повысит соблюдение пациентом режима и схемы лечения и снизит затраты, поскольку пациенту не нужно посещать медицинский персонал каждый раз, когда ему или ей нужно вводить лекарственное средство.

В растворах, которые не хранятся в оптимальных условиях, например, при повышенных температурах, превышающих рекомендуемый диапазон 2-8°C, происходит нежелательное разложение, которое включает образование нерастворимых и/или растворимых агрегатов. Эти нерастворимые и растворимые агрегаты, вероятно, образуются в жидком состоянии в результате ассоциации молекул антител. В случаях, когда жидкий состав хранится в течение длительного периода времени, биоактивность молекул антител может быть снижена, например, из-за агрегации или окисления. Цикл замораживания и оттаивания также может привести к образованию разложенных и агрегированных молекул антител.

В результате растворы могут проявлять пониженную активность, повышенную токсичность и/или повышенную иммуногенность. Действительно, преципитация полипептида может привести к тромбозу, неоднородности лекарственной формы и иммунным реакциям. Таким образом, безопасность и эффективность любого фармацевтического препарата полипептида напрямую связаны с его стабильностью.

Однако возможность самостоятельного введения создает новые проблемы в отношении срока хранения. Пациенту придется хранить значительные количества лекарства дома, где условия хранения часто менее подходящие, чем в медицинской практике. Таким образом, состав, содержащий терапевтическое антитело, который подходит для самостоятельного введения должен будет превосходить существующие составы с точки зрения стабильности при хранении даже в субоптимальных условиях, например, разрыв цепи охлаждения или условиях, при которых должен оставаться состав или лекарственный продукт.

Для домашнего применения и/или самостоятельного введения пациенту необходимо вводить препарат подкожно или внутримышечно. Чтобы доставить необходимое количество, доза лекарства для домашнего использования часто требует более высокой концентрации белка, чем требуется для внутривенного применения из-за ограничений объема инъекции. Однако более высокая концентрация белка увеличивает вязкость раствора. По мере увеличения вязкости доставка лекарства с помощью иглы шприца становится затруднительной. Кроме того, известно, что некоторые буферные растворы вызывают боль, когда присутствуют в продуктах, вводимых подкожно или внутримышечно.

Таким образом, существует потребность в стабильных составах антител, которые обеспечивают преимущества дозирования и преимущества введения, особенно в отношении улучшенной стабильности при хранении, включая срок хранения и их пригодное для использования введение.

Упомянутые выше проблемы решают с помощью вариантов осуществления, охарактеризованных в формуле изобретения и которые описаны в дальнейшем.

Определения

Фраза, такая как "аспект", не подразумевает, что такой аспект является существенным для настоящего изобретения или что такой аспект применим ко всем конфигурациям рассматриваемой технологии. Раскрытие, относящееся к аспекту, может быть применено ко всем конфигурациям или к одной или не-

скольким конфигурациям. Аспект может предоставлять один или несколько примеров раскрытия. Фраза, такая как "аспект", может относиться к одному или нескольким аспектам и наоборот. Такая фраза, как "вариант осуществления" не подразумевает, что такой вариант осуществления является существенным для рассматриваемой технологии или что такой вариант осуществления применим ко всем конфигурациям рассматриваемой технологии. Раскрытие, относящееся к варианту осуществления, может применяться ко всем вариантам осуществления, или одному или нескольким вариантам осуществления. Вариант осуществления может предоставлять один или несколько примеров раскрытия.

Термин "приблизительно" обычно означает приемлемую степень погрешности или вариации измеряемой величины с учетом характера или точности измерений. Типичные примерные степени ошибки или вариации находятся в пределах 5% или в пределах 3%, или в пределах 1% от заданного значения или диапазона значений. Например, выражение "приблизительно 100" включает в себя 105 и 95 или 103 и 97 или 101 и 99, и все значения между ними (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). Приведенные в настоящем изобретении числовые величины являются приблизительными, если не указано иное, что означает, что понятие "приблизительно" может подразумеваться, если не указано четко.

Общие варианты осуществления, "содержащие" или "содержат" в контексте настоящего описания, охватывают более конкретный вариант осуществления, "состоящий из". Более того, формы единственного и множественного числа не используют ограничивающим образом. Используемые здесь формы единственного числа обозначают как единственное, так и множественное число, если специально не указано, что они обозначают только единственное число.

"Фармацевтический состав" или "состав" относится к процессу, но также и к продукту процесса, в котором активное лекарственное средство или агент комбинируют с химическими веществами для получения конечного лекарственного препарата или лекарственного продукта, поэтому конечный состав относится к таким лекарственным продуктам, как жидкости, порошки или композиции. Следовательно, в одном варианте осуществления фармацевтический состав представляет собой фармацевтическую композицию.

"Фармацевтическая композиция" в данном контексте относится к жидкому или порошковому препарату, который находится в такой форме, чтобы биологическая активность активного вещества (веществ) была однозначно эффективной, и который не содержит дополнительных компонентов, являющихся значительно токсичными для субъектов, которым будет вводиться композиция. Такие композиции стерильны. "Порошок" относится к сублимированной, лиофилизированной или высушенной распылением фармацевтической композиции для парентерального применения. Порошок обычно восстанавливают или растворяют в воде. Лيوфилизация представляет собой процесс низкотемпературной дегидратации, который включает в себя замораживание продукта, снижение давления, а затем удаление льда путем сублимации. Сублимационная сушка приводит к получению продукта высокого качества из-за низкой температуры, используемой при обработке. У хорошо разработанного лиофилизованного состава форма и внешний вид продукта сохраняются с течением времени, а качество регидратированного продукта является превосходным. Распылительная сушка представляет собой еще один метод получения сухого порошка из жидкости или суспензии путем быстрой сушки горячим газом с целью достижения постоянного распределения частиц по размерам.

Используемое в настоящем изобретении понятие "вода" относится к воде для инъекций.

"Фармацевтически приемлемые" вспомогательные вещества (носители, добавки) представляют собой те, которые подходят для парентерального введения субъекту.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав в соответствии с настоящим изобретением является стабильным.

"Стабильность" относится к химической стабильности и физической стабильности и может быть оценена качественно и/или количественно с использованием различных аналитических методик, которые описаны в данной области техники и рассмотрены, например, в *Peptide and Protein Drug Delivery*, 247-301, Vincent Lee Ed., Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Pubs. (1991) и Jones, A. *Adv. Drug Delivery Rev.* 10: 29-90 (1993). Эти методы включают в себя оценку образования агрегатов и частиц (например, с использованием эксклюзионной хроматографии, путем измерения мутности, невидимых частиц путем затемнения светом или визуализации микропотока и/или путем визуального осмотра); путем оценки гетерогенности заряда с использованием катионообменной хроматографии или капиллярной изоэлектрической фокусировки; масс-спектрометрический анализ; анализ капиллярного гель-электрофореза (CGE) для сравнения восстановленных и интактных антител; анализ пептидной карты (например, триптического или Lys-C-гидролиза); оценка биологической активности или антигенсвязывающей функции антитела; и т.д. Нестабильность может включать любое одно или несколько из: агрегации, дезамидирования (например, дезамидирования Asn), окисления (например, окисления Met), изомеризации (например, изомеризации Asp), клипирования/гидролиза/фрагментации (например, фрагментации шарнирной области), образования сукцинимидов, непарного цистеина(ов) и т.д. "Деамидированное" моноклональное антитело в настоящем изобретении представляет собой антитело, в котором один или несколько его остатков аспарагина были модифицированы, например до аспарагиновой кислоты или изоаспарагиновой кислоты пу-

тем посттрансляционной модификации. Для измерения стабильности образец состава в соответствии с изобретением может быть протестирован в исследовании стабильности, в котором образец подвергают в течение выбранного периода времени стрессовому состоянию с последующим количественным и качественным анализом химической и физической стабильности с использованием адекватной аналитической техники.

Соответственно, стабильность может быть измерена при выбранной температуре в течение выбранного периода времени, например, путем хранения образца при различных температурах, таких как -40°C , 5°C , 25°C и 40°C на срок до 2 месяцев и с использованием, например, HP-SEC, CEX, затемнения света, CGE или активности связывания для качественного и количественного анализа.

Согласно вышеизложенному, "стабильный состав" - это состав, в котором антитело является физически и химически стабильным и/или сохраняет свою биологическую активность при хранении.

"Химическая стабильность" может быть оценена путем обнаружения и количественного определения химически измененных форм антитела. Химическое изменение может включать изменение размера (например, клипирование), которое может быть оценено, например, с использованием эксклюзионной хроматографии, CGE и/или матричной лазерной десорбционной ионизации/времяпролётной масс-спектрометрии (MALDI/TOF MS). Другие типы химического изменения включают изменение заряда (например, происходящее в результате дезамидирования), которое можно оценить, например, с помощью ионообменной хроматографии. В контексте изобретения химическая стабильность измеряется, например, с помощью катионообменной хроматографии (CEX), при этом изменение, например, на 5% может считаться значительным.

В контексте изобретения "физическая стабильность" в основном относится к антителу, имеющему незначительные признаки агрегации, преципитации и/или денатурации или не имеющее их вообще. Методами определения физической стабильности являются, например, эксклюзионная хроматография (SEC), затемнение света (LO), а также цвет и прозрачность. Для эксклюзионной хроматографии (SEC) разница, например, $\geq 0,1\%$ содержания может рассматриваться как значительно отличающаяся в контексте изобретения в условиях испытаний в зависимости от используемой колонки, рабочего давления и скорости потока буфера.

Антитело "сохраняет свою биологическую активность" в фармацевтическом составе, если антитело в фармацевтическом составе является биологически активным для предполагаемой цели. Например, биологическая активность сохраняется, если биологическая активность антитела в фармацевтической композиции находится в пределах приблизительно 30%, приблизительно 20% или приблизительно 10% (в пределах ошибок анализа) эталонного стандарта (например, как определено в анализе связывания антигена). Как известно специалистам в данной области, процент мономерных антител, сохраняемый в растворе, имеет первостепенное значение для подходящей фармацевтически активной композиции. Поскольку агрегаты могут вызывать как индивидуальные, так и серьезные побочные эффекты, содержание мономеров отражает фактическое фармацевтически активное количество лекарственного средства или антитела или его фрагмента.

Термин "стресс" или "стрессовое состояние" в контексте изобретения относится, например, к механическому напряжению, термическому стрессу, световому стрессу или стрессу в результате замерзания и оттаивания. Способы и условия для моделирования механического напряжения, термического стресса, светового стресса или стресса, возникающего в результате замораживания и оттаивания, разнообразны и известны специалистам в данной области. Механическое напряжение может представлять собой, например, встряхивание со скоростью 300 об/мин при комнатной температуре в течение до 48 ч. Термический стресс относится, например, к хранению при пониженных или повышенных температурах в течение определенного периода времени, в одном примере образцы могут храниться при 5°C , 25°C и 40°C , где, например, 25°C и 40°C относятся к стрессовому состоянию. Световой стресс может заключаться, например, в хранении образцов при интенсивности света приблизительно 1100 люкс в течение 5 дней при комнатной температуре. Образцы могут подвергаться стрессу от замораживания и оттаивания, подвергая образцы нескольким циклам замораживания, например при -40°C в течение 24 ч и оттаивании при комнатной температуре в течение 2 ч, при этом циклы повторяют 3 раза.

Используемый в настоящем изобретении термин "буфер" относится к забуференному раствору, который сопротивляется изменениям pH под действием его компонентов кислотно-основного конъюгата. "РН" в настоящем изобретении относится к кислотности или основности композиции при комнатной температуре. Стандартные методы измерения pH композиции известны специалистам в данной области. Обычно измерение pH состоит из калибровки прибора, помещения электродов в хорошо перемешанный образец и последующего считывания pH непосредственно с pH-метра. Примеры буферов в соответствии с настоящим изобретением включают ацетат, цитрат, гистидин, сукцинат, фосфат и Tris.

Используемый в настоящем изобретении термин "регулятор тоничности" или "средство, регулирующее тоничность" или "модификатор тоничности" относится к веществам, обеспечивающим осмотическое давление, эквивалентное осмотическому давлению сыворотки в организме, включая соли (например, хлорид натрия, хлорид калия, хлорид магния, сульфат магния (MgSO_4)) или сахара/полиолы (например, сахароза, трегалоза, сорбит, глицерин, маннит или декстроза). Кроме того, сахара/полиолы, при-

сутствующие в растворе, действуют как криопротектор для белка, что позволяет замораживать лекарственное вещество без повреждения. Это позволяет осуществлять транспортировку в замороженном виде и длительное хранение лекарственного вещества до фасовки лекарственного препарата.

Примеры регуляторов тоничности в соответствии с настоящим изобретением включают хлорид натрия, хлорид калия, хлорид магния, сульфат магния ($MgSO_4$) (соли) и/или сахарозу, трегалозу, сорбит, глицерин, маннит или декстрозу (сахара/полиолы). В некоторых вариантах осуществления регулятор тоничности представляет собой сахар или полиол, выбранный из группы, включающей в себя сахарозу, трегалозу, сорбит, глицерин, маннит и декстрозу.

Используемый в настоящем изобретении термин "стабилизатор" или "стабилизирующее средство" относится к веществам, способствующим стабильности активного вещества в фармацевтическом составе. Примеры стабилизирующих средств в соответствии с настоящим изобретением включает в себя аргинин, гистидин, глицин, цистеин, пролин, метионин, лизин или их фармацевтически приемлемые соли.

Используемый в настоящем изобретении термин "поверхностно-активное вещество" относится к веществам, которые имеют тенденцию уменьшать поверхностное натяжение жидкости, в которой они растворены. Примеры поверхностно-активных веществ в соответствии с настоящим изобретением включают в себя полоксамер 188, полисорбат 20, полисорбат 40, полисорбат 60 или полисорбат 80.

Настоящее изобретение относится к составам антител против IL-36R для введения млекопитающим, в частности, людям. Составы в соответствии с настоящим изобретением включают описанные в настоящей заявке гуманизированные антитела, которые связываются с рецептором IL-36 (IL-36R).

В конкретных вариантах осуществления в настоящем изобретении идентифицированы последовательности этих гуманизированных антител.

Составы в соответствии с настоящим изобретением сводят к минимуму образование агрегатов антител и помутнения, и гарантируют, что антитело сохраняет свою биоактивность с течением времени. В частности, изобретатели настоящего изобретения сделали неожиданное открытие, как продемонстрировано в примерах, что содержание мономеров в составленном антителе более стабильно и образование агрегатов гораздо менее выражено в некоторых составах в соответствии с настоящим изобретением при 40°C при хранении до 3 месяцев по сравнению с другими протестированными составами. См. пример 7.

Как результат в первом аспекте настоящее изобретение обеспечивает фармацевтический состав антитела против IL-36R, где указанный состав содержит терапевтическое количество антитела против IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента (описано в настоящем изобретении) и i) фармацевтически приемлемый буфер; или ii) фармацевтически приемлемый регулятор тоничности; или iii) фармацевтически приемлемое стабилизирующее средство; или iv) фармацевтически приемлемую соль; или v) фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество; или vi) фармацевтически приемлемый буфер и фармацевтически приемлемый регулятор тоничности; или vii) фармацевтически приемлемый буфер, фармацевтически приемлемый регулятор тоничности и фармацевтически приемлемое стабилизирующее средство; или viii) фармацевтически приемлемый буфер, фармацевтически приемлемый регулятор тоничности, фармацевтически приемлемое стабилизирующее средство и фармацевтически приемлемую соль; или ix) фармацевтически приемлемый буфер, фармацевтически приемлемый регулятор тоничности, фармацевтически приемлемое стабилизирующее средство, фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество; каждый в фармацевтически приемлемых количествах и в фармацевтически приемлемых pH. Состав в соответствии с настоящим изобретением имеет улучшенные свойства, как будет описано ниже.

В следующей таблице представлены типичные диапазоны концентраций компонентов составов в соответствии с настоящим изобретением.

Таблица I

Типичные диапазоны концентраций компонентов составов

Компонент	Диапазон концентраций
Антитело против IL-36R	от 0,5 до 220 мг/мл
Буфер: ацетат, цитрат, гистидин, сукцинат, фосфат, TRIS	от 20 до 80 мМ
Регулятор тоничности: например, сахароза, трегалоза, сорбит, глицерин, маннит, декстроза и их комбинация	от 100 до 250 мМ
Стабилизатор: аргинин, гистидин, глицин, пролин, метионин, лизин, цистеин или их фармацевтически приемлемые соли	от 0 до 80 мМ
Соль: NaCl, MgCl ₂ , MgSO ₄ , KCl	от 0 до 150 мМ
Поверхностно-активные вещества: полисорбаты (20, 40, 60, 80), полоксамер (188)	от 0,1 до 1,5 г/л (равно от 0,01 до 0,15 % (мас./об.))

В следующих таблицах представлены примерные составы в соответствии с настоящим изобретением и эталонные составы XI и XIb:

Таблица Ia

Примерные составы

Формула	Антитело против IL-36R	Буфер	Регулятор тоничности	Стабилизатор	Соль	Поверхностно-активное вещество	pH
I	20 мг/мл	40 мМ гистидин	120 мМ сахараза	50 мМ L-аргинин	5 мМ NaCl	1,0 г/л полисорбат 20	6,0
II	60 мг/мл	45 мМ ацетат	150 мМ сахараза	25 мМ L-аргинин	-	0,4 г/л полисорбат 20	5,5
III	20 мг/мл	45 мМ ацетат	180 мМ сахараза	25 мМ глицин	-	0,4 г/л полисорбат 80	5,5
IV	150 мг/мл	25 мМ цитрат	150 мМ трегалоза	25 мМ метионин	-	0,2 г/л полисорбат 20	6,0
V	60 мг/мл	25 мМ гистидин	160 мМ сахараза, 20 мМ маннит	-	-	0,2 г/л полисорбат 20	6,0
VI	20 мг/мл	25 мМ цитрата	200 мМ сахараза	-	-	0,4 г/л полисорбат 80	6,5
VII	150 мг/мл	45 мМ ацетат	150 мМ сахараза	25 мМ L-аргинин	-	0,4 г/л полисорбат 20	5,5
VIII	15 мг/мл	35 мМ гистидин	180 мМ трегалоза	25 мМ L-аргинин	3 мМ NaCl	0,4 г/л полисорбат 80	6,0
IX	80 мг/мл	25 мМ ацетат	100 мМ маннит	-	50 мМ NaCl	0,2 г/л полисорбат 20	5,5
X	100 мг/мл	20 мМ сукцинат	220 мМ сахараза	-	-	0,1 г/л полисорбат 80	6,0
XI	60 мг/мл	25 мМ цитрата	-	-	-	0,4 г/л полисорбат 20	6,5

Таблица Ib

Примерные составы

Формула	Антитело против IL-36R	Буфер	Регулятор тоничности	Стабилизатор	Соль	Поверхностно-активное вещество	pH
Ib	от 20 мг/мл до 150 мг/мл	40 мМ гистидин	120 мМ сахараза	50 мМ L-аргинин	5 мМ NaCl	1,0 г/л полисорбат 20	6,0
IIb	от 20 мг/мл до 150 мг/мл	45 мМ ацетат	150 мМ сахараза	25 мМ L-аргинин	-	0,4 г/л полисорбат 20	5,5
IIIb	от 20 мг/мл до 150 мг/мл	45 мМ ацетат	180 мМ сахараза	25 мМ глицин	-	0,4 г/л полисорбат 80	5,5
IVb	от 20 мг/мл до 150 мг/мл	25 мМ цитрат	150 мМ трегалоза	25 мМ метионин	-	0,2 г/л полисорбат 20	6,0
Vb	от 20 мг/мл до 150 мг/мл	25 мМ гистидин	160 мМ сахараза, 20 мМ маннит	-	-	0,2 г/л полисорбат 20	6,0
VIb	20 мг/мл	25 мМ цитрат	200 мМ сахараза	-	-	0,4 г/л полисорбат 80	6,5
VIIb	от 20 мг/мл до 150 мг/мл	45 мМ ацетат	150 мМ сахараза	25 мМ L-аргинин	-	0,4 г/л полисорбат 20	5,5
VIIIb	от 20 мг/мл до 150 мг/мл	35 мМ гистидин	180 мМ трегалоза	25 мМ L-аргинин	3 мМ NaCl	0,4 г/л полисорбат 80	6,0
IXb	от 20 мг/мл до 150 мг/мл	25 мМ ацетат	100 мМ маннит	-	50 мМ NaCl	0,2 г/л полисорбат 20	5,5
Xb	от 20 мг/мл до 150 мг/мл	20 мМ сукцинат	220 мМ сахараза	-	-	0,1 г/л полисорбат 80	6,0
XIb	20 мг/мл до 150 мг/мл	25 мМ цитрат	-	-	-	0,4 г/л полисорбат 20	6,5

В соответствии с вышеизложенным в одном варианте осуществления фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением имеет по меньшей мере один признак, выбранный из группы, включающей в себя:

- (а) значительно сниженный процент агрегатов, измеренный с помощью высокоэффективной эксклюзионной хроматографии (HP-SEC),
- (б) значительно более высокий процент мономеров после хранения при приблизительно 40°C, как измерено с помощью HP-SEC,
- (в) более высокий процент основного пика, который коррелирует с меньшим химическим разложением, измеренным с помощью СЕХ,
- (г) более низкая мутность посредством визуальной оценки и/или более низкое значение мутности в нефелометрических единицах формазина (НЕФ) и
- (д) более низкие значения невидимых частиц (≥ 10 мкм и ≥ 25 мкм), по сравнению с эталонным составом.

В соответствии с настоящим изобретением термины "сниженный", "более высокий", "меньше", "меньший", "увеличенный", "ниже" или "менее" и т.п., например, обозначают количественные различия между двумя состояниями, что включает существенные различия между двумя состояниями.

В соответствии с настоящим изобретением термин "эталонный состав" относится к составу XI в табл. Ia и/или составу XIb в табл. Ib. В одном варианте осуществления эталонный состав содержит анти-тело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем изобретении например, присутствующие в той же концентрации, с которой сравнивается состав, но с другим количеством и/или типом буферной системы, и/или другим количеством и/или типом регулятора тоничности (и/или другим количеством и/или типом поверхностно-активного вещества), как например, в составе XI в табл. Ia и/или составе XIb в табл. Ib; при этом состав характеризуется значением pH в диапазоне от приблизительно 5 до приблизительно 7, когда находится в водной форме.

В одном варианте осуществления составы в соответствии с настоящим изобретением имеют уменьшенное количество агрегатов после хранения при приблизительно 40°C по меньшей мере приблизительно на 10%, 25% или 50% по сравнению с количеством агрегатов эталонного состава, измеренным с помощью высокоэффективной эксклюзионной хроматографии (HP-SEC). Например, если экспериментальное значение уменьшается с 1,0% до 0,9%, относительное уменьшение составляет 10% в соответствии с предыдущим предложением.

В одном варианте осуществления составы в соответствии с настоящим изобретением имеют большее количество мономеров после хранения при приблизительно 40°C по меньшей мере приблизительно на 10%, 25% или 50% по сравнению с эталонным составом, после хранения при приблизительно 40°C как измерено с помощью HP-SEC.

В одном варианте осуществления составы в соответствии с настоящим изобретением имеют увеличенные количества основных пиков (меньшее химическое разложение) после хранения при приблизительно 40°C по меньшей мере приблизительно на 10%, 25% или 50% по сравнению с эталонным составом, как измерено с помощью СЕХ.

В одном варианте осуществления составы в соответствии с настоящим изобретением имеют более низкое значение мутности по меньшей мере приблизительно на 10%, 25% или 50% по сравнению с эталонным составом, в нефелометрических единицах формазина (НЕФ).

В одном варианте осуществления составы в соответствии с настоящим изобретением имеют меньшее увеличение невидимых частиц (таких как ≥ 10 мкм и ≥ 25 мкм) по меньшей мере приблизительно на 10%, 25%, 50%, 75% или 100% по сравнению с эталонным составом.

В одном варианте осуществления, относящемся к первому аспекту, анти-тело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент присутствует в составе в концентрации в диапазоне от приблизительно 0,5 мг/мл до приблизительно 220 мг/мл, или в диапазоне от приблизительно 10 до приблизительно

175 мг/мл, или в диапазоне от приблизительно 10 до приблизительно 30 мг/мл, или в диапазоне от приблизительно 45 до приблизительно 75 мг/мл, или в диапазоне от приблизительно 125 до приблизительно 175 мг/мл, или в 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 одном варианте осуществления, анти-тело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент присутствует в составе в концентрации приблизительно 20 мг/мл. В другом варианте осуществления анти-тело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент присутствует в составе в концентрации приблизительно 60 мг/мл. В еще одном варианте осуществления анти-тело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент присутствует в составе в концентрации приблизительно 150 мг/мл.

В другом связанном варианте осуществления фармацевтически приемлемый буфер присутствует в составе в концентрации в диапазоне от приблизительно 20 мМ до приблизительно 80 мМ, или в диапазоне от приблизительно 20 до приблизительно 70 мМ, или в диапазоне от приблизительно 20 до приблизи-

тельно 60 мМ, или в диапазоне от приблизительно 20 мМ до приблизительно 50 мМ, или в концентрации приблизительно 20 мМ, приблизительно 25 мМ, приблизительно 35 мМ, приблизительно 40 мМ, приблизительно 45 мМ, приблизительно 50 мМ, приблизительно 60 мМ. Буфер может содержать гистидин, фосфат, сукцинат, цитрат, ацетат или TRIS. В некоторых вариантах осуществления буфер выбран из группы, включающей в себя гистидин, фосфат, сукцинат, цитрат, ацетат и TRIS, в особенности ацетат и цитрат. В одном варианте осуществления буфер представляет собой цитрат. В другом варианте осуществления буфер представляет собой гистидин. В еще одном другом варианте осуществления буфер представляет собой ацетат.

В другом связанном варианте осуществления фармацевтически приемлемый регулятор тоничности присутствует в составе в концентрации в диапазоне от приблизительно 100 мМ до приблизительно 250 мМ, или в диапазоне от приблизительно 120 до приблизительно 220 мМ, или в диапазоне от приблизительно 130 до приблизительно 190 мМ, или в диапазоне от приблизительно 140 до приблизительно 190 мМ, или в концентрации приблизительно 100 мМ, приблизительно 120 мМ, приблизительно 150 мМ, приблизительно 180 мМ, приблизительно 200 мМ, приблизительно 220 мМ. Регулятор тоничности может представлять собой соль, сахар или полиол. В одном варианте осуществления регулятор тоничности представляет собой один или несколько сахаров и/или полиолов. Регулятор тоничности может представлять собой один или несколько сахаров и/или полиолов, содержащих сахарозу, трегалозу, сорбит, глицерин, маннит или декстрозу, в особенности сахарозу или трегалозу. В одном варианте осуществления регулятор тоничности представляет собой один или несколько сахаров и/или полиолов, выбранных из группы, включающей в себя сахарозу, трегалозу, сорбит, глицерин, маннит или декстрозу, в особенности сахарозу и трегалозу, в особенности регулятор тоничности представляет собой сахарозу или регулятор тоничности является трегалозой.

В другом связанном варианте осуществления фармацевтически приемлемое стабилизирующее средство присутствует в составе в концентрации в диапазоне от приблизительно 0 мМ до приблизительно 80 мМ, или в диапазоне от приблизительно 0 до приблизительно 70 мМ, или в диапазоне от приблизительно 0 до приблизительно 60 мМ, или в диапазоне от приблизительно 0 до приблизительно 50 мМ. В случае наличия стабилизирующего средства, оно может присутствовать в концентрации в диапазоне от приблизительно 5 мМ до приблизительно 80 мМ, или от приблизительно 10 мМ до 70 мМ, или от приблизительно 20 мМ до 50 мМ, или в концентрации приблизительно 25 мМ, или приблизительно 50 мМ. В одном варианте осуществления стабилизирующее средство присутствует в составе в концентрации приблизительно 20 мМ, или приблизительно 25 мМ, или приблизительно 30 мМ, или приблизительно 35 мМ, или приблизительно 40 мМ или приблизительно 45 мМ. Стабилизирующее средство может содержать аминокислоту, такую как аргинин, гистидин, глицин, цистеин, пролин, метионин, лизин, аспарат, глутамат или их фармацевтически приемлемые соли, в частности аргинин. В одном варианте осуществления стабилизирующее средство выбирают из группы, включающей в себя аргинин, гистидин, глицин, цистеин, пролин, метионин, лизин, аспарат, глутамат и их фармацевтически приемлемую соль. В еще одном варианте осуществления стабилизирующее средство представляет собой L-аргинин или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом связанном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль присутствует в составе в концентрации, находящейся в диапазоне от приблизительно 0 до приблизительно 150 мМ, или в диапазоне от приблизительно 0 до приблизительно 120 мМ, или в диапазоне от приблизительно 0 до приблизительно 90 мМ, или в диапазоне от приблизительно 0 до приблизительно 10 мМ, или в концентрации приблизительно 3 мМ, 5 мМ, 10 мМ, 25 мМ или 50 мМ. В другом связанном варианте осуществления фармацевтический состав содержит один или несколько сахаров и/или полиолов, в качестве регулятора тоничности и другую фармацевтически приемлемую соль в концентрации, находящейся в диапазоне от приблизительно 3 до приблизительно 150 мМ, или в диапазоне от приблизительно 3 до приблизительно 120 мМ, или в диапазоне от приблизительно 3 до приблизительно 90 мМ, или в диапазоне от приблизительно 3 до приблизительно 10 мМ, или в концентрации приблизительно 3 мМ, 5 мМ, 10 мМ, 25 мМ или 50 мМ. Соль может включать хлорид натрия (NaCl), хлорид магния (MgCl₂), сульфат магния (MgSO₄), хлорид калия (KCl), хлорид лития (LiCl), хлорид кальция (CaCl₂), соли борной кислоты или хлорид цинка (ZnCl₂). В одном варианте осуществления соль выбирают из группы, включающей в себя хлорид натрия (NaCl), хлорид магния (MgCl₂), сульфат магния (MgSO₄), хлорид калия (KCl), хлорид лития (LiCl), хлорид кальция (CaCl₂), соли борной кислоты и хлорид цинка (ZnCl₂). В конкретном варианте осуществления соль представляет собой хлорид натрия.

В другом связанном варианте осуществления фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество присутствует в составе в концентрации в диапазоне от приблизительно 0 г/л до приблизительно 1,5 г/л, или в диапазоне от приблизительно 0,1 г/л до приблизительно 1,5 г/л, или в диапазоне от приблизительно 0,1 до приблизительно 1,0 г/л, или в диапазоне от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,6 г/л, или в диапазоне от приблизительно 0,15 до приблизительно 0,5 г/л, или в концентрации приблизительно 0,1 г/л, 0,2 г/л, 0,4 г/л, 0,5 г/л или 1 г/л. Поверхностно-активное вещество может содержать полисорбат 20, полисорбат 40, полисорбат 60 или полисорбат 80. В одном варианте осуществления поверхностно-активное вещество выбирают из группы, включающей в себя полисорбат 20, полисорбат 40, по-

лисорбат 60 и полисорбат 80, в особенности выбирают из группы, включающей в себя полисорбат 20 и полисорбат 80.

В одном варианте осуществления, связанном с первым аспектом, состав характеризуется значением pH в диапазоне от приблизительно 5 до приблизительно 8, или в диапазоне от приблизительно 5 до приблизительно 7, или в диапазоне от приблизительно 5 до приблизительно 6,5. В другом связанном варианте осуществления, pH составляет приблизительно 5, приблизительно 5,5, приблизительно 6, приблизительно 6,5, приблизительно 7, приблизительно 7,5 или приблизительно 8. Специалист в данной области поймет, что pH композиции относится к pH композиции, когда она находится в водной форме.

В одном варианте осуществления, связанном с первым аспектом, антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или переменную область легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или переменную область легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89. В одном варианте осуществления антитело против IL-36R содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 125; или легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 126; или легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 127. В конкретном варианте осуществления, антитело против IL-36R содержит переменную область легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89. В другом конкретном варианте осуществления, антитело против IL-36R состоит из легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 127.

В одном варианте осуществления, связанном с первым аспектом, антитело против IL-36R состоит из переменной области легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87. В другом связанном варианте осуществления, антитело против IL-36R состоит из переменной области легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88. В другом связанном варианте осуществления, антитело против IL-36R состоит из переменной области легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89. В другом связанном варианте осуществления, антитело против IL-36R состоит из легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 125. В другом связанном варианте осуществления, антитело против IL-36R состоит из легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 126. В другом связанном варианте осуществления, антитело против IL-36R состоит из легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 127.

Во втором аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу терапевтического антитела против IL-36R или фрагмента антитела (описано в настоящем изобретении), при этом указанный состав содержит: (а) антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, присутствующие в концентрации в диапазоне от приблизительно 0,5 мг/мл до приблизительно 220 мг/мл и (б) фармацевтически приемлемый буфер; при этом состав характеризуется значением pH в диапазоне от приблизительно 5 до приблизительно 8. В варианте осуществления, относящемся к этому аспекту, буфер присутствует в концентрации от приблизительно 20 мМ до приблизительно 80 мМ. В другом варианте осуществления, относящемся к этому аспекту, состав дополнительно содержит фармацевтически приемлемый регулятор тоничности. В связанном варианте осуществления, регулятор тоничности присутствует в концентрации приблизительно от 100 мМ до приблизительно 250 мМ. Таким образом, в одном варианте осуществления фармацевтический состав содержит (а) антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, присутствующие в концентрации в диапазоне от приблизительно 0,5 мг/мл до приблизительно 220 мг/мл; (б) буфера, присутствующего в концентрации в диапазоне от приблизительно 20 мМ до приблизительно 80 мМ; (с) регулятор тоничности, присутствующий в концентрации в диапазоне от приблизительно 100 мМ до приблизительно 250 мМ; где композиция характеризуется pH в диапазоне от приблизительно 5 до приблизительно 8, когда она находится в водной форме.

В одном варианте осуществления, относящемся ко второму аспекту, фармацевтический состав в соответствии с настоящим изобретением содержит а) антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем изобретении, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент присутствует в концентрации приблизительно 20 мг/мл, 60 мг/мл или 150 мг/мл; б) ацетатный буфер присутствует в концентрации приблизительно от 25 до 50 мМ; в) сахара или трегалоза присутствует в концентрации приблизительно от 150 мМ до 200 мМ; и необязательно г) L-аргинин или их фармацевтически приемлемые соли присутствует в концентрации приблизительно 25 мМ; и/или д) полисорбат 20 или полисорбат 80 присутствует в концентрации приблизительно 0,4 г/л; при этом состав характеризуется значением pH в диапазоне от приблизительно 5 до приблизительно 7, когда он находится в водной форме.

В другом варианте осуществления, относящемся ко второму аспекту, антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент присутствует в составе в концентрации в диапазоне от приблизительно 0,5 мг/мл до приблизительно 220 мг/мл, или в диапазоне от приблизительно 10 до приблизительно 175 мг/мл, или в диапазоне от приблизительно 10 до приблизительно 30 мг/мл, или в диапазоне от приблизительно 45 до приблизительно 75 мг/мл, или в диапазоне от приблизительно 125 до приблизительно 175 мг/мл, или в 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 одном варианте осуществления, антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент присутствует в составе в концентрации приблизительно 20 мг/мл. В другом варианте осуществления в концентрации приблизительно 60 мг/мл. В еще одном другом варианте осуществления в концентрации приблизительно 150 мг/мл.

В другом связанном варианте осуществления, фармацевтически приемлемый буфер присутствует в составе в концентрации в диапазоне от приблизительно 20 мМ до приблизительно 80 мМ, или в диапазоне от приблизительно 20 до приблизительно 70 мМ, или в диапазоне от приблизительно 20 до приблизительно 60 мМ, или в диапазоне от приблизительно 20 мМ до приблизительно 50 мМ, или в концентрации приблизительно 20 мМ, приблизительно 25 мМ, приблизительно 35 мМ, приблизительно 40 мМ, приблизительно 45 мМ, приблизительно 50 мМ, приблизительно 60 мМ. Буфер может содержать гистидин, фосфат, сукцинат, цитрат, ацетат или TRIS. В некоторых вариантах осуществления буфер выбран из группы, включающей в себя гистидин, фосфат, сукцинат, цитрат, ацетат и TRIS, в особенности ацетат и цитрат. В одном варианте осуществления буфер представляет собой цитрат. В другом варианте осуществления буфер представляет собой гистидин. В еще одном другом варианте осуществления буфер представляет собой ацетат.

В другом связанном варианте осуществления, фармацевтически приемлемый регулятор тоничности присутствует в составе в концентрации в диапазоне от приблизительно 100 мМ до приблизительно 250 мМ, или в диапазоне от приблизительно 120 до приблизительно 220 мМ, или в диапазоне от приблизительно 130 до приблизительно 190 мМ, или в диапазоне от приблизительно 140 до приблизительно 190 мМ, или в концентрации приблизительно 100 мМ, приблизительно 120 мМ, приблизительно 150 мМ, приблизительно 180 мМ, приблизительно 200 мМ, приблизительно 220 мМ. Регулятор тоничности может быть солью, сахаром или полиолом. В одном варианте осуществления регулятор тоничности представляет собой один или несколько сахаров и/или полиолов. Регулятор тоничности может представлять собой один или несколько сахаров и/или полиолов, содержащих сахарозу, трегалозу, сорбит, глицерин, маннит или декстрозу, в особенности сахарозу или трегалозу. В одном варианте осуществления регулятор тоничности представляет собой один или несколько сахаров и/или полиолов, выбранных из группы, включающей в себя сахарозу, трегалозу, сорбит, глицерин, маннит или декстрозу, в особенности сахарозу и трегалозу, в особенности регулятор тоничности представляет собой сахарозу или регулятор тоничности является трегалозой.

В другом связанном варианте осуществления, фармацевтически приемлемый стабилизирующее средство присутствует в составе в концентрации в диапазоне от приблизительно 0 мМ до приблизительно 80 мМ, или в диапазоне от приблизительно 0 до приблизительно 70 мМ, или в диапазоне от приблизительно 0 до приблизительно 60 мМ, или в диапазоне от приблизительно 0 до приблизительно 50 мМ. В случае наличия стабилизирующего средства, оно может присутствовать в концентрации в диапазоне от приблизительно 5 мМ до приблизительно 80 мМ, или от приблизительно 10 мМ до 70 мМ, или от приблизительно 20 мМ до 50 мМ или в концентрации приблизительно 25 мМ, или приблизительно 50 мМ. Стабилизирующее средство может содержать аминокислоту, такую как аргинин, гистидин, глицин, цистеин, пролин, метионин, лизин, аспаргат, глутамат или их фармацевтически приемлемые соли, в частности аргинин. В одном варианте осуществления стабилизирующее средство выбрано из группы, включающей в себя аргинин, гистидин, глицин, цистеин, пролин, метионин, лизин, аспаргат, глутамат и его фармацевтически приемлемую соль. В конкретном варианте осуществления стабилизирующее средство представляет собой L-аргинин или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом связанном варианте осуществления, фармацевтически приемлемая соль присутствует в составе в концентрации в диапазоне от приблизительно 0 до приблизительно 150 мМ, или в диапазоне от приблизительно 0 до приблизительно 120 мМ, или в диапазоне от приблизительно 0 до приблизительно

90 мМ, или в диапазоне от приблизительно 0 до приблизительно 10 мМ, или в концентрации приблизительно 3 мМ, 5 мМ, 10 мМ, 25 мМ или 50 мМ. В другом связанном варианте осуществления, фармацевтически приемлемый состав содержит один или несколько сахаров и/или полиолов в качестве регулятора тоничности и другую фармацевтически приемлемую соль в концентрации в диапазоне от приблизительно 3 до приблизительно 150 мМ, или в диапазоне от приблизительно 3 до приблизительно 120 мМ, или в диапазоне от приблизительно 3 до приблизительно 90 мМ, или в диапазоне от приблизительно 3 до приблизительно 10 мМ, или в концентрации приблизительно 3 мМ, 5 мМ, 10 мМ, 25 мМ или 50 мМ. Соль может содержать хлорид натрия (NaCl), хлорид магния (MgCl₂), сульфат магния (MgSO₄), хлорид калия (KCl), хлорид лития (LiCl), хлорид кальция (CaCl₂), соли борной кислоты или хлорид цинка (ZnCl₂). В одном варианте осуществления соль выбирают из группы, включающей в себя хлорид натрия (NaCl), хлорид магния (MgCl₂), сульфат магния (MgSO₄), хлорид калия (KCl), хлорид лития (LiCl), хлорид кальция (CaCl₂), соли борной кислоты и хлорид цинка (ZnCl₂). В конкретном варианте осуществления соль представляет собой хлорид натрия.

В другом связанном варианте осуществления, фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество присутствует в составе в концентрации в диапазоне от приблизительно 0 г/л до приблизительно 1,5 г/л, в диапазоне от приблизительно от 0,1 г/л до приблизительно 1,5 г/л, или в диапазоне от приблизительно 0,1 до приблизительно 1,0 г/л, или в диапазоне от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,6 г/л, или в диапазоне от приблизительно 0,15 до приблизительно 0,5 г/л, или в концентрации приблизительно 0,1 г/л, 0,2 г/л, 0,4 г/л, 0,5 г/л или 1 г/л. Поверхностно-активное вещество может содержать полисорбат 20, полисорбат 40, полисорбат 60 или полисорбат 80. В одном варианте осуществления поверхностно-активное вещество выбирают из группы, включающей в себя полисорбат 20, полисорбат 40, полисорбат 60 и полисорбат 80, в особенности выбранный из группы, включающей в себя полисорбат 20 и полисорбат 80.

В одном варианте осуществления, связанном с первым аспектом, состав характеризуется значением pH в диапазоне от приблизительно 5 до приблизительно 8, или в диапазоне от приблизительно 5 до приблизительно 7, или в диапазоне от приблизительно 5 до приблизительно 6,5. В другом связанном варианте осуществления pH составляет приблизительно 5, приблизительно 5,5, приблизительно 6, приблизительно 6,5, приблизительно 7, приблизительно 7,5 или приблизительно 8.

В одном варианте осуществления, связанном со вторым аспектом, антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или вариабельную область легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или вариабельную область легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89. В одном варианте осуществления антитело против IL-36R содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 125; или легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 126; или легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 127. В конкретном варианте осуществления антитело против IL-36R содержит вариабельную область легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89. В другом конкретном варианте осуществления, антитело против IL-36R состоит из легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 127.

В одном варианте осуществления, связанном со вторым аспектом, антитело против IL-36R состоит из вариабельной области легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87. В другом связанном варианте осуществления антитело против IL-36R состоит из вариабельной области легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88. В другом связанном варианте осуществления антитело против IL-36R состоит из вариабельной области легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89. В другом связанном варианте осуществления антитело против IL-36R состоит из легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 125. В другом связанном варианте осуществления антитело против IL-36R состоит из легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозна-

ченную как SEQ ID NO: 126. В другом связанном варианте осуществления антитело против IL-36R состоит из легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 127.

Различные другие примеры или варианты осуществления, относящиеся к первому и второму аспектам в соответствии с настоящим изобретением для удобства описаны ниже как пронумерованные пункты (1, 2, 3, и т.д.). Они представлены в качестве примеров и не ограничивают технологию объекта. Следует отметить, что любой из зависимых пунктов может быть объединен в любую комбинацию и помещен в соответствующий независимый пункт, например, п.1. Остальные пункты могут быть представлены аналогичным образом.

1. Фармацевтический состав, включающий:

а) Антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем изобретении, присутствующие 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;

при этом состав характеризуется значением pH в диапазоне от приблизительно 5 до приблизительно 8, находясь в водной форме.

2. Состав по п.1, при этом состав находится в жидкой или порошковой форме.

3. Состав по п.1 или 2, где антитело против IL-36R присутствует в концентрации в диапазоне от приблизительно 10 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл.

4. Состав по п.1, где антитело против IL-36R присутствует в концентрации приблизительно 20 мг/мл.

5. Состав по п.1, где антитело против IL-36R присутствует в концентрации приблизительно 60 мг/мл.

6. Состав по п.1, где антитело против IL-36R присутствует в концентрации приблизительно 150 мг/мл.

7. Состав по любому из пп.1-6, в котором буфер включает в себя гистидин, фосфат, сукцинат, цитрат, ацетат или TRIS.

8. Состав по п.7, в котором буфер содержит цитрат или ацетат.

9. Состав по п.7, в котором буфер содержит гистидин.

10. Состав по п.8, в котором буфер содержит ацетат.

11. Состав по любому из пп.1-10, причем состав дополнительно содержит фармацевтически приемлемый регулятор тоничности, присутствующий в концентрации в диапазоне от приблизительно 100 мМ до приблизительно 250 мМ.

12. Состав по п.11, в котором регулятор тоничности представляет собой один или несколько сахаров и/или полиолов.

13. Состав по п.12, в котором регулятор тоничности представляет собой один или несколько сахаров и/или полиолов выбранный из группы, включающей в себя сахарозу, трегалозу, сорбит, глицерин, маннит или декстрозу.

14. Состав по п.13, в котором регулятор тоничности представляет собой сахарозу или трегалозу.

15. Состав по п.14, в котором регулятор тоничности представляет собой сахарозу.

16. Состав по п.14, в котором регулятор тоничности представляет собой трегалозу.

17. Состав по любому из пп.1-16, причем состав дополнительно содержит фармацевтически приемлемый стабилизатор, присутствующий в концентрации в диапазоне от приблизительно 0 мМ до приблизительно 80 мМ или от приблизительно 5 мМ до приблизительно 80 мМ.

18. Состав по п.17, в котором стабилизатор содержит аминокислоту, выбранную из группы, включающей в себя аргинин, гистидин, глицин, цистеин, пролин, метионин, лизин, аспартат, глутамат или их фармацевтически приемлемые соли.

19. Состав по п.17, в котором стабилизатор представляет собой L-аргинин или их фармацевтически приемлемые соли.

20. Состав по любому из пп.11-16, причем состав дополнительно содержит фармацевтически приемлемую соль, присутствующую в концентрации в диапазоне от приблизительно 0 до приблизительно 150 мМ.

21. Состав по п.20, в котором соль содержит хлорид натрия (NaCl), хлорид магния (MgCl₂), сульфат магния (MgSO₄), хлорид калия (KCl), хлорид лития (LiCl), хлорид кальция (CaCl₂), соли борной кислоты или хлорид цинка (ZnCl₂).

22. Состав по п.20, в котором соль представляет собой хлорид натрия (NaCl).

23. Состав по любому из пп.1-22, причем состав дополнительно содержит фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество, присутствующее в концентрации в диапазоне от приблизительно 0,1 г/л до приблизительно 1,5 г/л.

24. Состав по п.23, в котором поверхностно-активное вещество содержит полксамер 188, полисорбат 20, полисорбат 40, полисорбат 60 или полисорбат 80.

25. Состав по п.23, в котором поверхностно-активное вещество выбрано из группы, включающей в себя полисорбат 20, полисорбат 40, полисорбат 60 или полисорбат 80.

26. Состав по п.23, в котором поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 20.

27. Состав по п.23, в котором поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 80.

28. Фармацевтический состав, содержащий:

а) антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем изобретении, присутствующие в концентрации в диапазоне от приблизительно 10 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл;

б) ацетат и/или гистидиновый буфер, присутствующий в концентрации в диапазоне от приблизительно 20 мМ до приблизительно 80 мМ;

в) сахарозу и/или трегалозу, присутствующие 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) присутствует в концентрации в диапазоне от приблизительно 0 до приблизительно 150 мМ; и

е) полисорбат 20 и/или полисорбат 80, присутствующие в концентрации в диапазоне от приблизительно 0 г/л до приблизительно 1,5 г/л или от приблизительно от 0,1 г/л до приблизительно 1,5 г/л;

при этом состав характеризуется значением pH в диапазоне от приблизительно 5 до приблизительно 7, находясь в водной форме.

29. Фармацевтический состав, содержащий:

а) антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем изобретении, присутствующие в концентрации приблизительно 20 мг/мл;

б) цитратный буфер, присутствующий в концентрации приблизительно 25 мМ;

в) сахарозу и/или трегалозу, присутствующие в концентрации приблизительно 200 мМ;

г) полисорбат 80 присутствует в концентрации приблизительно 0,4 г/л; при этом состав характеризуется значением pH в диапазоне от приблизительно 6 до приблизительно 7 находясь в водной форме.

30. Фармацевтический состав, содержащий:

а) антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем изобретении, присутствующие в концентрации приблизительно 60 мг/мл;

б) ацетатный буфер, присутствующий в концентрации приблизительно 45 мМ;

в) сахарозу и/или трегалозу, присутствующие 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;

при этом состав характеризуется значением pH в диапазоне от приблизительно 5 до приблизительно 6 находясь в водной форме.

31. Фармацевтический состав, содержащий:

а) антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем изобретении, присутствующие в концентрации приблизительно 150 мг/мл;

б) ацетатный буфер, присутствующий в концентрации приблизительно 45 мМ;

в) сахарозу или трегалозу, присутствующие 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;

при этом состав характеризуется значением pH в диапазоне от приблизительно 5 до приблизительно 6, находясь в водной форме.

32. Фармацевтический состав по любому из пп.1-31, где состав характеризуется осмоляльностью в диапазоне от приблизительно 210 мОсмоль/кг до приблизительно 390 мОсм/кг.

33. Фармацевтический состав по любому из пп.1-32, где меньше чем приблизительно 5% антитела присутствует в составе в виде агрегата.

34. Фармацевтический состав по любому из пп.1-33, где состав является стерильным.

35. Фармацевтический состав по любому из пп.1-34, при этом состав стабилен при замораживании и оттаивании.

36. Фармацевтический состав по любому из пп.1-35, где состав содержит воду или восстановлен водой.

37. Фармацевтический состав по любому из пп.1-36, где состав имеет значение pH от приблизительно 5 до приблизительно 6 в жидком виде или при восстановлении водой.

38. Фармацевтический состав по любому из пп.1-37, где состав имеет значение pH приблизительно 6 в жидком виде или при восстановлении водой.

39. Фармацевтический состав по любому из пп.1-37, где состав имеет по меньшей мере один признак, выбранный из группы, включающей в себя:

(i) увеличенный срок хранения,

(ii) лучшую температурную стабильность,

(iii) снижение образования агрегатов, (iv) лучшую химическую стабильность, (v) пониженную вязкость, и по сравнению с эталонным составом.

40. Фармацевтический состав по любому из пп.1-37, причем состав имеет по меньшей мере один признак, выбранный из группы, включающей в себя:

(а) снижение процента агрегатов согласно измерениям с помощью высокоэффективной эксклюзионной хроматографии (HP-SEC),

(б) более высокий процент мономеров как измерено с помощью HP-SEC,

(в) более высокий процент основного пика (меньшая деградация вариантов заряда), измеренный СЕХ,

(г) более низкий процент невидимых частиц, таких как ≥ 10 мкм и ≥ 5 мкм, и

(д) более низкое значение мутности в нефелометрических единицах формазина (НФФ), после хранения при приблизительно 40°C по сравнению с эталонным составом.

41. Фармацевтический состав, содержащий:

антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий:

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

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

iii. легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 127; при этом состав выбран из группы, включающей в себя:

I. состав, содержащий приблизительно 20 мг/мл антитела против 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. состав, содержащий приблизительно 60 мг/мл антитела против 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. состав, содержащий приблизительно 20 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 45 мМ ацетат, приблизительно 180 мМ сахарозы, приблизительно 25 мМ глицина, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 80, с pH приблизительно 5,5;

IV. состав, содержащий приблизительно 150 мг/мл антитела против 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. состав, содержащий приблизительно 60 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 25 мМ гистидина, приблизительно 160 мМ сахарозы, приблизительно 20 мМ маннита, приблизительно 0,2 г/л полисорбата 20, с pH приблизительно 6,0;

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

VII. состав, содержащий приблизительно 150 мг/мл антитела против 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. состав, содержащий приблизительно 15 мг/мл антитела против 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. состав, содержащий приблизительно 80 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 25 мМ ацетат, приблизительно 100 мМ маннит, приблизительно 50 мМ NaCl, приблизительно 0,2 г/л полисорбата 20, с pH приблизительно 5,5; и

X. состав, содержащий приблизительно 100 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 20 мМ сукцината, приблизительно 220 мМ сахарозы, приблизительно 0,1 г/л полисорбата 80, с pH приблизительно 6,0.

42. Фармацевтический состав, содержащий:

антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий:

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

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

iii. легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO:

тельность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89. В связанном варианте осуществления состав содержит 20 мг/мл антитела. В связанном варианте осуществления состав содержит 150 мг/мл антитела. В другом варианте осуществления состав содержит от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела против 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; где антитело против IL-36R состоит из вариабельной области легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89. В связанном варианте осуществления состав содержит 20 мг/мл антитела. В связанном варианте осуществления состав содержит 150 мг/мл антитела.

В одном варианте осуществления, относящемся к любому из первого или второго аспектов, состав содержит от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела против 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; где антитело против IL-36R состоит из легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 125. В связанном варианте осуществления состав содержит 20 мг/мл антитела. В связанном варианте осуществления состав содержит 150 мг/мл антитела. В другом варианте осуществления состав содержит от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела против 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; где антитело против IL-36R состоит из легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 125. В связанном варианте осуществления состав содержит 20 мг/мл антитела. В связанном варианте осуществления состав содержит 150 мг/мл антитела.

В одном варианте осуществления, относящемся к любому из первого или второго аспектов, состав содержит от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела против 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; где антитело против IL-36R состоит из легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 127. В связанном варианте осуществления состав содержит 20 мг/мл антитела. В связанном варианте осуществления состав содержит 150 мг/мл антитела. В другом варианте осуществления состав содержит от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела против 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; где антитело против IL-36R состоит из легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 127. В связанном варианте осуществления состав содержит 20 мг/мл антитела. В связанном варианте осуществления состав содержит 150 мг/мл антитела.

В одном варианте осуществления, относящемся к любому из первого или второго аспектов, состав содержит от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 25 мМ цитрата и приблизительно 0,4 г/л полисорбата 20, с pH приблизительно 6,5; где антитело против IL-36R состоит из легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 127. В другом варианте осуществления состав содержит от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 25 мМ цитрата и приблизительно 0,4 г/л полисорбата 20, с pH приблизительно 6,5; где антитело против IL-36R состоит из вариабельной области легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89.

В третьем аспекте настоящее изобретение обеспечивает фармацевтический продукт, включающий в себя флакон или шприц, или устройство (например, автоматический инъектор или приспособление для безопасности иглы), содержащие фармацевтический состав по первому или второму аспекту в соответствии с настоящим изобретением. В варианте осуществления, относящемся к этому аспекту, фармацевтический продукт содержит предварительно собранное инъекционное устройство, содержащее шприц (шприц, содержащий фармацевтический состав) по первому или второму аспекту в соответствии с настоящим изобретением. В связанном варианте осуществления, предварительно собранное инъекционное устройство представляет собой автоматический инъектор или приспособление для безопасности иглы.

В одном варианте осуществления, относящемся к третьему аспекту, указанное "предварительно собранное инъекционное устройство" представляет собой или шприц со штоком поршня и фланцем для пальца, приспособление для безопасности иглы, или автоматический инъектор. Приспособление для безопасности иглы обеспечивает механизм защиты иглы, который при активации или инъекции отводит

иглу от места инъекции. Например, приспособление для безопасности иглы может приводиться в действие пружиной. Автоматический инъектор представляет собой медицинское устройство, предназначенное для доставки одной дозы лекарственного средства, в особенности, инъекционного препарата. Шприцы, приспособления для безопасности иглы и автоматические инъекторы избавляют от необходимости переносить лекарство из флакона в устройство для инъекций - стадии, которая является трудоемкой, часто трудной и сопряженной с особыми рисками (например, заражением или неправильной дозировкой). Автоматические инъекторы и приспособления для безопасности иглы просты в использовании и предназначены для самостоятельного введения пациентами или введения необученным персоналом. Автоматические инъекторы имеют выдвижную иглу или иглу, которая защищена специальным колпачком. По сравнению со шприцами они более удобны в обращении и, таким образом, снижают риск травм или заражения, что делает их пригодными для использования в домашних условиях.

Автоматические инъекторы дополнительно помогают преодолеть колебания, часто связанные с самостоятельным введением устройства для доставки лекарственных средств, имеющего иглу, и, таким образом, обеспечивают повышенное соблюдение пациентом режима и схемы лечения, в свою очередь, обеспечивают регулярный прием лекарственного средства в соответствии с предписанным режимом дозирования, тем самым увеличивая вероятность терапевтического успеха. Это особенно важно в терапевтических схемах, которые требуют повторного лечения, как в случае многих хронических заболеваний, таких как аутоиммунные заболевания или многих типов рака, которые из-за таргетной терапии переходят в хроническую или почти хроническую форму.

Кроме того, при таких показаниях особенно благоприятно, если пациент может лечить себя сам дома, как в случае с автоматическими инъекторами и приспособлениями для безопасности иглы. Лечение в домашних условиях дополнительно снижает затраты на терапию и увеличивает соблюдение пациентом режима лечения, поскольку пациентам не нужно посещать медицинский персонал каждый раз, когда режим дозирования требует доставки лекарства. В одном варианте осуществления изобретения указанный автоматический инъектор относится к типу подпружиненного шприца. Такой тип содержит подпружиненную иглу, соединенную со шприцем. В другом варианте осуществления указанный автоматический инъектор относится к типу газоструйного автоматического инъектора. Последний содержит баллон со сжатым газом и запускает тонкую струю жидкости через кожу без использования иглы. Это имеет то преимущество, что автоматический инъектор может быть повторно загружен, и можно использовать множество различных доз или различных лекарств. В другом варианте осуществления изобретения указанное предварительно собранное инъекционное устройство выбрано из группы, включающей в себя обычный автоматический инъектор, и/или влажный/сухой автоматический инъектор.

Обычный автоматический инъектор содержит шприц (шприц, заполненный фармацевтическим составом), как указано выше, и может быть использован для непосредственного введения. Влажный/сухой автоматический инъектор (также называемый "автоматический инъектор Liquid Dry" или "автоматический инъектор с двумя камерами") представляет собой двухкамерный автоматический инъектор, который удерживает фармацевтический состав или его активный компонент, размещенный в сухой камере в сухом, стабильном виде (например, лиофилизированным) до его использования. Перед введением фармацевтический состав или его активный компонент восстанавливают путем переноса во вторую камеру ("влажную камеру"), содержащую растворитель, или растворитель из второй камеры переносят в первую камеру. Для указанной цели сухая камера, содержащая твердый порошок лекарственного средства, может, например, также содержать объем воздуха или другого газа, который заменяется растворителем при восстановлении фармацевтического состава или его активного компонента.

Предпочтительно автоматический инъектор является одноразовым автоматическим инъектором и предназначен для однократного применения. Подходящие автоматические инъекторы, которые можно использовать в контексте настоящего изобретения, включают автоматические инъекторы производимые компанией Ypsomed. К ним относятся однодозовые устройства, такие как продукты, продаваемые под торговыми марками "LyoTwist", "YpsoMate", "YpsoJect" и "VarioJect". В одном варианте осуществления внешняя оболочка(и) автоматического инъектора разработана так, чтобы повысить простоту использования и безопасность для пользователя.

Другие пригодные автоматические инъекторы, которые могут быть применены в контексте настоящего изобретения включают автоматические инъекторы, изготавливаемые компанией SHL. К ним относятся продукты, продаваемые под торговыми марками "Molly™", "DAI™", "DAI™-RNS", "DAI™-R", "SDI MIX+NIT™", "VSDI™", "PSDI™", "Naisa™" и "DCP™ (OEM)".

Еще одним предпочтительным типом автоматического инъектора является Physioject™ одноразовый автоматический инъектор, производимый фирмой Becton Dickinson. Этот автоматический инъектор обычного типа содержит предварительно заполненные шприцы объемом 1-2 мл с подкожной иглой, он прост в сборке (2 сборочных компонента), прочен, имеет большое окно для визуального контроля и защиту от вскрытия.

Другой предпочтительный тип автоматического инъектора представляет собой BD™ Liquid Dry Injector™, производимый фирмой Becton Dickinson™. Данный автоматический инъектор влажного/сухого

типа позволяет пациенту восстановить и ввести лиофилизированный фармацевтический состав в соответствии с настоящим изобретением, избегая необходимости в использовании флаконов и шприцев.

Другими подходящими автоматическими инъекторами являются инъектор ASITMauto™ и одноразовый автоматический инъектор OTSTM™, предоставленный фирмой BepakInjectables™, автоматический инъектор SafeClick™, предоставленный фирмой Aqueo Future Injection technologies™ и SafeClick™-Lyo and SafeClick™-Visco, предоставленный фирмой Future Injection Technology™. Однако этот список не является ограничивающим.

Предпочтительно приспособлениями для безопасности иглы представляет собой одноразовое предохранительное устройство для иглы для одноразового использования. Подходящее приспособление для безопасности иглы, которое можно использовать в контексте настоящего изобретения, включает приспособления для безопасности иглы, производимые фирмой Nemera. К ним относятся однодозовые устройства, такие как устройство пассивной безопасности Safe'n'Sound®.

В одном варианте осуществления в соответствии с настоящим изобретением, относящемуся к Nemeras Safe'n'Sound®, индивидуальная настройка штока поршня и фланца пальца упрощает использование для пользователя.

Другие подходящие устройства пассивной безопасности иглы, которые могут быть использованы в контексте настоящего изобретения, включают BD Preventis™ или BD Ultrasafe™, производимые фирмой BD.

Другие приспособления для пассивной безопасности иглы доступны, например, от Biocorp New-guard™ или Owen Mumford Unisafe™.

Предпочтительно приспособление для безопасности иглы представляет собой одноразовое приспособление для безопасности иглы и предназначено для однократного применения. Подходящее приспособление для безопасности иглы, которое можно использовать в контексте настоящего изобретения, включает приспособление для безопасности иглы, производимое фирмой Nemera. К ним относятся однодозовые устройства в качестве устройства пассивной защиты Safe'n'Sound®. В одном варианте осуществления, приспособление для безопасности иглы Nemeras Safe'n'Sound® имеет модифицированный шток поршня и/или фланец для пальца, чтобы облегчить использование и обращение для пользователя.

Другие подходящие приспособления для пассивной безопасности иглы, которые могут быть использованы в контексте настоящего изобретения, включают BD Preventis™ или BD Ultrasafe™, производимые фирмой BD.

Другие приспособления для пассивной безопасности иглы доступны, например, от Biocorp New-guard™ или Owen Mumford Unisafe™.

В другом варианте осуществления изобретения, относящемуся к третьему аспекту, инъекционное устройство представляет собой предварительно заполненный шприц или сиретту. Сиретта представляет собой устройство для введения жидкости через иглу. Оно похоже на шприц, за исключением того, что у него есть закрытая гибкая трубка вместо жесткой трубки и поршня. Понятие "предварительно заполненный шприц" не требует пояснений. Предварительно заполненные шприцы имеют много преимуществ наряду с автоматическими инъекторами. Как и автоматические инъекторы, предварительно заполненные шприцы доступны в виде обычных шприцев и влажных/сухих шприцев (также называемых двухкамерными шприцами). Шприцы, например, поставляются фирмами Becton Dickinson™, Nuova Ompi™, Schott AG и другими. Ограничители хода поршня поставляются, например, фирмами Becton Dickinson™, West Pharmaceuticals™ и другими. Производство предварительно заполненных шприцев может быть обеспечено, например, компаниями Boehringer Ingelheim™, Vetter Pharma International и другими.

В одном варианте осуществления, относящемуся к третьему аспекту, настоящее изобретение относится к составу антитела против IL-36R как описано в настоящем изобретении, предоставленному в различных лекарственных формах и дозировках, включающему в себя:

(i) автоматический инъектор (АИ) - например, модель, специально сконструированная фирмой YrsoMate® - содержащий:

- а) приблизительно 300 мг антитела в составе объемом приблизительно 2 мл в одноразовой дозе АИ;
- б) приблизительно 225 мг антитела в составе объемом приблизительно 1,5 мл в одноразовой дозе

АИ;

- в) приблизительно 150 мг антитела в составе объемом приблизительно 1 мл в одноразовой дозе АИ;
- г) приблизительно 75 мг антитела в составе объемом приблизительно 0,5 мл в одноразовой дозе

АИ; или

- д) приблизительно 60 мг антитела в составе объемом приблизительно 0,4 мл в одноразовой дозе

АИ;

(ii) Предварительно заполненный шприц, оснащенный приспособлением для безопасности иглы и, например, индивидуализированным EFF и PR, содержащий:

- а) приблизительно 300 мг антитела в составе объемом приблизительно 2 мл в предварительно заполненном однократной дозой стеклянном шприце;
- б) приблизительно 225 мг антитела в составе объемом приблизительно 1,5 мл в предварительно за-

полненным однократной дозой стеклянным шприце;

в) приблизительно 150 мг антитела в составе объемом приблизительно 1 мл в предварительно заполненном однократной дозой стеклянным шприце;

г) приблизительно 75 мг антитела в составе объемом приблизительно 0,5 мл в предварительно заполненном однократной дозой стеклянным шприце; или

д) приблизительно 60 мг антитела в составе объемом приблизительно 0,4 мл в предварительно заполненном однократной дозой стеклянным шприце; или

(iii) Предварительно заполненный шприц без предохранителя иглы, содержащий:

а) приблизительно 300 мг антитела в составе объемом приблизительно 2 мл в предварительно заполненном однократной дозой стеклянным шприце;

б) приблизительно 225 мг антитела в составе объемом приблизительно 1,5 мл в предварительно заполненном однократной дозой стеклянным шприце;

в) приблизительно 150 мг антитела в составе объемом приблизительно 1 мл в предварительно заполненном однократной дозой стеклянным шприце;

г) приблизительно 75 мг антитела в составе объемом приблизительно 0,5 мл в предварительно заполненном однократной дозой стеклянным шприце; или

д) приблизительно 60 мг антитела в составе объемом приблизительно 0,4 мл в предварительно заполненном однократной дозой стеклянным шприце; или

(iv) Флакон, содержащий:

а) приблизительно 1200 мг антитела в составе объемом приблизительно 20 мл в стеклянном флаконе с однократной дозой;

б) приблизительно 900 мг антитела в составе объемом приблизительно 15 мл в стеклянном флаконе с однократной дозой;

в) приблизительно 600 мг антитела в составе объемом приблизительно 10 мл в стеклянном флаконе с однократной дозой;

г) приблизительно 450 мг антитела в составе объемом приблизительно 7,5 мл в стеклянном флаконе с однократной дозой;

д) приблизительно 300 мг антитела в составе объемом приблизительно 5 мл в стеклянном флаконе с однократной дозой;

е) приблизительно 150 мг антитела в составе объемом приблизительно 2,5 мл в стеклянном флаконе с однократной дозой; или

ж) приблизительно 75 мг антитела в составе объемом приблизительно 1,25 мл в стеклянном флаконе с однократной дозой; или

з) приблизительно 60 мг антитела в составе объемом приблизительно 1 мл в стеклянном флаконе с однократной дозой; или

и) приблизительно 30 мг антитела в составе объемом приблизительно 0,5 мл в стеклянном флаконе с однократной дозой; или

(v) Пакет для инфузии, содержащий:

а) от 30 мг до 1200 мг антитела в 0,9% растворе NaCl объемом приблизительно от 100 мл до 500 мл.

Различные другие примеры или варианты осуществления, относящиеся к третьему аспекту настоящего изобретения, для удобства описаны ниже как пронумерованные пп.66-77. Они представлены в качестве примеров и не ограничивают технологию объекта. Следует отметить, что любой из зависимых пунктов может быть объединен в любой комбинации и вставлен в соответствующий независимый пункт, например, п.64. Остальные пункты могут быть представлены аналогичным образом.

66. Фармацевтический продукт, включающий в себя флакон или шприц, содержащий фармацевтический состав по любому из пунктов первого или второго аспектов.

67. Фармацевтический продукт по п.66, дополнительно содержащий предварительно собранное инъекционное устройство.

68. Фармацевтический продукт по п.67, где предварительно собранное инъекционное устройство представляет собой автоматический инъектор или шприц с или без приспособления для безопасности иглы.

69. Предварительно собранное инъекционное устройство, содержащее фармацевтический состав по любому из пп.первого или второго аспектов.

70. Предварительно собранное инъекционное устройство по п.69, в котором указанное устройство представляет собой автоматический инъектор или шприц с или без приспособления для безопасности иглы.

71. Предварительно собранное инъекционное устройство по п.69, в котором указанный состав является пригодным для внутривенного, подкожного или внутримышечного введения.

72. Предварительно собранное инъекционное устройство по п.70, в котором автоматический инъектор или шприц с или без приспособления для безопасности иглы включает в себя фармацевтический состав, содержащий:

антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий:

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

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

легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 127;

при этом состав выбран из группы, включающей в себя:

I. состав, содержащий приблизительно 20 мг/мл антитела против 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. состав, содержащий приблизительно 60 мг/мл антитела против 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. состав, содержащий приблизительно 20 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 45 мМ ацетат, приблизительно 180 мМ сахарозы, приблизительно 25 мМ глицина, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 80, с pH приблизительно 5,5;

IV. состав, содержащий приблизительно 150 мг/мл антитела против 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. состав, содержащий приблизительно 60 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 25 мМ гистидина, приблизительно 160 мМ сахарозы, приблизительно 20 мМ маннита, приблизительно 0,2 г/л полисорбата 20, с pH приблизительно 6,0;

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

VII. состав, содержащий приблизительно 150 мг/мл антитела против 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. состав, содержащий приблизительно 15 мг/мл антитела против 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. состав, содержащий приблизительно 80 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 25 мМ ацетат, приблизительно 100 мМ маннит, приблизительно 50 мМ NaCl, приблизительно 0,2 г/л полисорбата 20, с pH приблизительно 5,5; и

X. состав, содержащий приблизительно 100 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 20 мМ сукцината, приблизительно 220 мМ сахарозы, приблизительно 0,1 г/л полисорбата 80, с pH приблизительно 6,0.

73. Предварительно собранное инъекционное устройство по п.70, в котором автоматический инъектор или шприц с приспособлением для безопасности иглы включает в себя:

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

74. Флакон по п.66, где флакон включает в себя:

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

75. Фармацевтический продукт, содержащий: флакон, включающий в себя приблизительно 100 мг до 1500 мг антитела против IL-36R в порошковой форме; инструкции для восстановления антитела против IL-36R; и инструкции для приготовления восстановленного антитела для инфузии, где антитело против IL-36R содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как любой из SEQ ID NOs: 125, 126 или 127; и инструкции по восстановлению требуют разбавления водой для инъекций до экстрагируемого объема от 1 до 50 мл.

76. Фармацевтический продукт по любому из пп.66-68 или предварительно собранное инъекционное устройство по любому из пп.69-73, причем фармацевтический состав содержит:

а) антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, присутствующие в концентрации в диапазоне от приблизительно 0,5 мг/мл до приблизительно 220 мг/мл;

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

в) регулятор тоничности, присутствующий в концентрации в диапазоне от приблизительно 100 мМ до приблизительно 400 мМ;

при этом состав характеризуется значением рН в диапазоне от приблизительно 5 до приблизительно 8 находясь в водной форме.

77. Фармацевтический состав по любому из пп.1-10, при этом фармацевтический состав содержит:

а) антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, присутствующие в концентрации в диапазоне от приблизительно 0,5 мг/мл до приблизительно 220 мг/мл;

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

в) регулятор тоничности, присутствующий в концентрации в диапазоне от приблизительно 100 мМ до приблизительно 400 мМ;

при этом состав характеризуется значением рН в диапазоне от приблизительно 5 до приблизительно 8, находясь в водной форме.

В одном варианте осуществления, относящемуся к третьему аспекту и/или пп.66-77, антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или переменную область легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или переменную область легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89. В одном варианте осуществления антитело против IL-36R содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 125; или легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 126; или легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 127. В конкретном варианте осуществления, антитело против IL-36R содержит переменную область легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89. В другом конкретном варианте осуществления, антитело против IL-36R состоит из легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 127.

В четвертом аспекте настоящее изобретение относится к способу изготовления фармацевтического состава в соответствии с настоящим изобретением, указанный способ включает в себя: а) культивирование клеток млекопитающих, имеющих стабильно включенные в свой геном одну или несколько нуклеиновых кислот, кодирующих легкие и тяжелые цепи антитела против IL-36R, описанного в настоящей заявке, так что клетки секретируют антитело в среду для культивирования клеток, и очистку антитела из среды для культивирования клеток; и б) приготовление состав по первому или второму аспекту. В связанном варианте осуществления, нуклеиновая кислота, кодирующая легкую цепь антитела против IL-36R, содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую SEQ ID NO: 118, и где нуклеиновая кислота, кодирующая тяжелую цепь антитела против IL-36R содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую SEQ ID NO: 125. В другом связанном варианте осуществления нуклеиновая кислота, кодирующая легкую цепь антитела против IL-36R, содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую SEQ ID NO: 118, и где нуклеиновая кислота, кодирующая тяжелую цепь антитела против IL-36R содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую SEQ ID NO: 126. В другом связанном варианте осуществления, нуклеиновая кислота, кодирующая легкую цепь антитела против IL-36R, содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую SEQ ID NO: 118, и где нуклеиновая кислота, кодирующая тяжелую цепь антитела против IL-36R содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую SEQ ID NO: 127.

В другом варианте осуществления, относящемуся к четвертому аспекту, состав содержит антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий:

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

ii. легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO:

126; или

iii. легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 127;

при этом состав выбран из группы, включающей в себя:

I. состав, содержащий приблизительно 20 мг/мл антитела против 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. состав, содержащий приблизительно 60 мг/мл антитела против 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. состав, содержащий приблизительно 20 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 45 мМ ацетат, приблизительно 180 мМ сахарозы, приблизительно 25 мМ глицина, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 80, с pH приблизительно 5,5;

IV. состав, содержащий приблизительно 150 мг/мл антитела против 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. состав, содержащий приблизительно 60 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 25 мМ гистидина, приблизительно 160 мМ сахарозы, приблизительно 20 мМ маннита, приблизительно 0,2 г/л полисорбата 20, с pH приблизительно 6,0;

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

VII. состав, содержащий приблизительно 150 мг/мл антитела против 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. состав, содержащий приблизительно 15 мг/мл антитела против 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. состав, содержащий приблизительно 80 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 25 мМ ацетат, приблизительно 100 мМ маннит, приблизительно 50 мМ NaCl, приблизительно 0,2 г/л полисорбата 20, с pH приблизительно 5,5; и

X. состав, содержащий приблизительно 100 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 20 мМ сукцината, приблизительно 220 мМ сахарозы, приблизительно 0,1 г/л полисорбата 80, с pH приблизительно 6,0.

В одном варианте осуществления, относящемуся к четвертому аспекту, антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или переменную область легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или переменную область легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89. В одном варианте осуществления антитело против IL-36R содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 125; или легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 126; или легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 127. В конкретном варианте осуществления, антитело против IL-36R содержит переменную область легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89. В другом конкретном варианте осуществления, антитело против IL-36R состоит из легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 127.

В пятом аспекте настоящее изобретение относится к способу уменьшения агрегации и/или фрагментации антитела против IL-36R, описанного в настоящем изобретении, включающему в себя составление антитела в буферной системе и поверхностно-активном веществе и оценку данных (например, любую агрегацию антител) до или после составления антитела. В варианте осуществления, относящемуся к пятому аспекту, антитело составлено в соответствии с любым из вариантов осуществления первого или второго аспектов.

В варианте осуществления, относящемуся к пятому аспекту, состав включает в себя антитело про-

тив IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие:

i легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 125; или

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

iii. легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 127; при этом состав выбран из группы, включающей в себя:

I. состав, содержащий приблизительно 20 мг/мл антитела против 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. состав, содержащий приблизительно 60 мг/мл антитела против 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. состав, содержащий приблизительно 20 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 45 мМ ацетат, приблизительно 180 мМ сахарозы, приблизительно 25 мМ глицина, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 80, с pH приблизительно 5,5;

IV. состав, содержащий приблизительно 150 мг/мл антитела против 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. состав, содержащий приблизительно 60 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 25 мМ гистидина, приблизительно 160 мМ сахарозы, приблизительно 20 мМ маннита, приблизительно 0,2 г/л полисорбата 20, с pH приблизительно 6,0;

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

VII. состав, содержащий приблизительно 150 мг/мл антитела против 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. состав, содержащий приблизительно 15 мг/мл антитела против 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. состав, содержащий приблизительно 80 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 25 мМ ацетат, приблизительно 100 мМ маннит, приблизительно 50 мМ NaCl, приблизительно 0,2 г/л полисорбата 20, с pH приблизительно 5,5; и

X. состав, содержащий приблизительно 100 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 20 мМ сукцината, приблизительно 220 мМ сахарозы, приблизительно 0,1 г/л полисорбата 80, с pH приблизительно 6,0.

В одном варианте осуществления, относящемся к пятому аспекту, антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариательную область легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариательную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или вариательную область легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариательную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или вариательную область легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариательную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89. В одном варианте осуществления антитело против IL-36R содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 125; или легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 126; или легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 127. В конкретном варианте осуществления, антитело против IL-36R содержит вариательную область легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариательную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89. В другом конкретном варианте осуществления, антитело против IL-36R состоит из легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 127.

В шестом аспекте настоящее изобретение относится к набору частей, содержащему по меньшей мере контейнер, содержащий фармацевтический состав по любому из первого или второго аспектов, и уст-

ройство для инъекций согласно третьему аспекту. В одном варианте осуществления, набор частей содержит по меньшей мере контейнер, содержащий фармацевтический состав по первому или второму аспекту. В связанном варианте осуществления, набор частей содержит один или несколько флаконов, содержащих состав по первому или второму аспекту и инструкции для подкожного или внутримышечного введения состава субъекту. Набор частей или устройство для инъекции в соответствии с изобретением приспособлено, например, для подкожного применения. В этом случае игла для инъекций предпочтительно имеет длину от ≥ 10 мм до ≤ 100 мм и калибр от 0,2 мм до 1 мм (калибр от 33 до 19).

В варианте осуществления, относящемся к шестому аспекту, состав содержит антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие:

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

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

iii. легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 127;

при этом состав выбран из группы, включающей в себя:

I. состав, содержащий приблизительно 20 мг/мл антитела против 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. состав, содержащий приблизительно 60 мг/мл антитела против 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. состав, содержащий приблизительно 20 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 45 мМ ацетат, приблизительно 180 мМ сахарозы, приблизительно 25 мМ глицина, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 80, с pH приблизительно 5,5;

IV. состав, содержащий приблизительно 150 мг/мл антитела против 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. состав, содержащий приблизительно 60 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 25 мМ гистидина, приблизительно 160 мМ сахарозы, приблизительно 20 мМ маннита, приблизительно 0,2 г/л полисорбата 20, с pH приблизительно 6,0;

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

VII. состав, содержащий приблизительно 150 мг/мл антитела против 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. состав, содержащий приблизительно 15 мг/мл антитела против 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. состав, содержащий приблизительно 80 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 25 мМ ацетат, приблизительно 100 мМ маннит, приблизительно 50 мМ NaCl, приблизительно 0,2 г/л полисорбата 20, с pH приблизительно 5,5; и

X. состав, содержащий приблизительно 100 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 20 мМ сукцината, приблизительно 220 мМ сахарозы, приблизительно 0,1 г/л полисорбата 80, с pH приблизительно 6,0.

В варианте осуществления, относящемся к шестому аспекту, устройство для инъекции представляет собой предварительно собранное инъекционное устройство, включающее в себя автоматический инъектор или приспособление для безопасности иглы. В связанном варианте осуществления, автоматический инъектор или приспособление для безопасности иглы каждый включает: (а) приблизительно 300 мг антитела в общем объеме приблизительно 2 мл; (б) приблизительно 225 мг антитела в общем объеме приблизительно 1,5 мл; (с) приблизительно 150 мг антитела в общем объеме приблизительно 1 мл;

(д) приблизительно 75 мг антитела в общем объеме приблизительно 0,5 мл; или

(е) приблизительно 60 мг антитела в общем объеме приблизительно 0,4 мл.

В соответствии с еще одним аспектом настоящего изобретения предлагается применение состава в соответствии с изобретением, предварительно собранного инъекционного устройства в соответствии с изобретением или набора частей в соответствии с изобретением, для внутривенного и/или подкожного введения.

В одном варианте осуществления, относящемся к шестому аспекту, антитело против IL-36R или

его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или вариабельную область легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или вариабельную область легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89. В одном варианте осуществления антитело против IL-36R содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 125; или легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 126; или легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 127. В конкретном варианте осуществления антитело против IL-36R содержит вариабельную область легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89. В другом конкретном варианте осуществления антитело против IL-36R состоит из легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 127.

В соответствии с еще одним аспектом настоящего изобретения предлагается применение состава в соответствии с изобретением, предварительно собранного инъекционного устройства в соответствии с изобретением или набора частей в соответствии с изобретением, для лечения по меньшей мере одного заболевания, выбранного из группы, включающей в себя аутоиммунные расстройства и/или злокачественные заболевания. Неограничивающие примеры аутоиммунных заболеваний, охватываемых указанным определением, включают: псориаз, ревматоидный артрит, воспалительное заболевание кишечника или псориазический артрит, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), астму, склеродермию, ладонно-подошвенный пустулёз, генерализованный пустулёзный псориаз, атопический дерматит, диабетическую нефропатию, волчаночный нефрит, склеродермию, анкилозирующий спондилит, аутоиммунное заболевание, вызванное дефицитом антагониста рецептора IL-36 (DITRA), аутоиммунное заболевание, вызванное дефицитом антагониста рецептора IL-1e (DIRA) или периодические синдромы, связанные с криопирином (CAPS), ревматоидный артрит (РА), системную красную волчанку (СКВ), склеродермию, синдром Шегрена, рассеянный склероз, псориаз, псориазический артрит, воспалительное заболевание кишечника (например, язвенный колит и болезнь Крона), воспаление легких, астму, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП) эпителиальные воспалительные заболевания, фиброз и анкилозирующий спондилит. В другом предпочтительном варианте осуществления набор содержит инструкции для подкожного или внутримышечного введения состава субъекту.

Антитела.

Антитела против IL-36R в соответствии с настоящим изобретением описаны в патенте США № 9,023,995 или WO 2013/074569, полное содержание каждого из которых включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Информационные РНК для IL-36 α , IL-36 β и IL-36 γ сильно экспрессируются в некоторых тканях, особенно во внутренних эпителиальных тканях, которые подвергаются воздействию патогенов, и в коже. Интересен тот факт, что экспрессия IL-36R α и IL-36 α значительно повышается в кератиноцитах человека, стимулированных посредством IL-1 β /TNF- α , а IL-36R α и IL-36 γ иРНК сильно увеличиваются в пораженной псориазом коже. Более того, продукция белка IL-36 γ увеличивается в кератиноцитах человека после стимуляции TNF- α и IFN- γ . Повышенная экспрессия IL-36 α иРНК и белка также наблюдалась при хроническом заболевании почек. Взяты вместе, эти данные показывают, что лиганды IL-36R, включая IL-36 α , IL-36 β и IL-36 γ , оказывают провоспалительное действие *in vitro* и *in vivo* и что IL-36R α действует как естественный антагонист, таким образом имитируя систему IL-1/IL-1R α . Данные свидетельствуют о том, что лиганды IL-36R участвуют в ряде болезненных состояний, включая воспалительные заболевания. Описанные в настоящем изобретении антитела против IL-36R снижают или блокируют опосредованную лигандом IL36 передачу сигналов и являются пригодными в лечении таких состояний или заболеваний. Вариабельные области и CDR репрезентативных антител в соответствии с настоящим изобретением описаны ниже.

Последовательности мышиных антител против IL-36R.

Вариабельные области и CDR репрезентативных мышиных антител в соответствии с настоящим изобретением (мышиные свинцовые) представлены ниже:

Аминокислотные последовательности вариабельной области легкой цепи (VK).

>33D10B12vK Белок (антитело 33D10)
QIVLTQSPAIMASASLGERVTMTCTASSSVSSSYLHWYQKKPGSSPKLWVYSTSN LASGVPVRFSGSGGTSYSLTISSMEAEDAATYYCHQHHRSPVTFGSGTKLEMK (SEQ ID NO: 1)
>172C8B12 vK белок (антитело 172C8)
DIQMTQSPASQSASLGESVTFTCLASQTIGTWLAWYQQRPGKSPQLLIYAATSLA DGVPSRFSGSGSGTQFSFNIRSLQAEDFASYCQQVYTTPLTFGGGKLEIK (SEQ ID NO: 2)
>67E7E8 vK белок (антитело 67E7)
DIQMTQSPASQSASLGESVTFTCLASQTIGTWLWYQKPGKSPQLLIYRSTTLA DGVPSRFSGSGSGTKFSFKISSLQAADFASYCQQLYSAPYTFGGGKLEIR (SEQ ID NO: 3)
>78C8D1 vK Белок (антитело 78C8)
DVLLTQTPLSLPVS LGDQASISCRSSQNIVHSNGNTYLQWYLQKPGQSPKLLIYK VSNRFSGVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHPVPTFGAGTKLE LK (SEQ ID NO: 4)
>81A1D1 vK Белок (антитело 81A1)
DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDIYKYNWYQKPDGTLKLLIYYTSGLH SGVPSRFSGSGGTDFTSLTISNLEPEDIATYFCQQDSKFPWTFGGDTKLEIK (SEQ ID NO: 5)
>81B4E11 vK Белок (антитело 81B4)
QIVLTQSPAIMASASLGERVTMTCTASSSVSSSYFHWYQKPGSSPKLWIYRTSNL ASGVPGRFSGSGGTSYSLTISSMEAEDAATYYCHQFHRSPLTFGAGTKLELK (SEQ ID NO: 6)
>73C5C10 vK белок (антитело 73C5)
DIVMTQSQKFLSTSVGVRSVVTCKASQDVGTNVLWYQKIGQSPKPLIYSASYR HSGVPDRFTGSGSGTDFTLIISNVQSEDLAEYFCQQYSRYPLTFGPGTKLELK (SEQ ID NO: 7)
>73F6F8 vK белок (антитело 73F6)
DIVMTQSQKFLSTSVGVRSVVTCKASQDVGTNVLWYQKIGQSPKALIYSASYR HSGVPDRFTGSGSGTDFTLIITNVQSEDLAEYFCQQYSRYPLTFGPGTKLELK (SEQ ID NO: 8)
>76E10E8 vK белок (антитело 76E10)
DIVMTQSQKFMSATVGGRVNITCKASQNVGRAVAWYQKPGQSPKLLTHSAS NRYTGVPDRFTGSGSGTDFTLTITNMQSEDLADYFCQQYSSYPLTFGAGTKLDL K (SEQ ID NO: 9)
>89A12B8 vK белок (антитело 89A12)
DIQMTQSPASQSASLGESVTFSCLASQTIGTWLWYQKPGKSPQLLIYRATSLA DGVPSRFSGSGSGTNFSFKISSLQAEDLASYYCQQLYSGPYTFGGGKLEIR (SEQ ID NO: 10)

Аминокислотные последовательности вариабельной области тяжелой цепи (VH).

>33D10B12vH Белок (антитело 33D10)
QVQLQQSGTELLKPGASVKLSCKASGNTVTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGEILP STGRNTYNENFKGKAMLTVDKSSSTAYMQLSSLASEDSAVYYCTIVYFGNPWF AYWGQGLTLTVSA (SEQ ID NO: 11)
>172C8B12 vH белок (антитело 172C8)
EVQLQQSGPELVKPGASVKLSCKASGYTFTDNYMNVWRQSHGKSLEWIGRVNP SNGDTKYNQNFKGKATLTVDKSLSTAYMQLNGLTSEDSAVYYCGRTKNFYSSY SYDDAMDYWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 12)
>67E7E8 vH белок (антитело 67E7)
EVQLQQSGAEFVRPGASVKFSCASGFNIKDDYIHWVRQRPEQGLEWVGRIDPA NGNTKYAPKFQDKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCAKSFNNYYSYD DAFAYWGQGLTLTVSA (SEQ ID NO: 13)
>78C8D1 vH Белок (антитело 78C8)
QVQLKESGPVLVAPSQSL SITCTVSGFSLTKFGVHWIRQTPGKGLEWLGVIWAG GPTNYSALMSRLTISKDISQSQVFLRIDSLQTDDTAMYYCAKQIYYSTLVLDYW GQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 14)
>81A1D1 vH Белок (антитело 81A1)
QVQLKESGPGLVAPSQSLFITCTVSGFSLSSYEINWVRQVPGKGLEWLGVIWTGI TTNYSALISRLSISKDNSKSLVFLKMNSLQTDDTAIYYCARGTGTGFYYAMDY WGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 15)
>81B4E11 vH Белок (антитело 81B4)
QVQLQQPGADFVRPGASMRSLCKASGYSFTSSWIHWVKQRPGQGLEWIGEINP GNVRTYNENFRNKATLTVDKSSSTAYMQLRSLTSADSAVYYCTVVFYGEPIYF PYWGQGLTLTVSA (SEQ ID NO: 16)
>73C5C10 vH Белок (антитело 73C5)
QVQLKESGPGLVAPSQSL SITCTVSGFSLTNYAVHWVRQFPGKGLEWLGVIWSD GSTDFNAPFKSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQIDDTAIYYCARKGGYSGSWFAY WGQGLTLTVSA (SEQ ID NO: 17)
>73F6F8 vH белок (антитело 73F6)
QVQLKESGPGLVAPSQSL SITCTVSGFSLTNYAVHWVRQFPGKGLEWLGVIWSD GSTDYNAPFKSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQIDDTAIYYCARKGGYSGSWFA YWGQGLTLTVSA (SEQ ID NO: 18)
>76E10E8 vH белок (антитело 76E10)
QVQLKESGPVLVAPSQSL SITCTVSGFSLTNYGVHWVRQPPGKGLEWLGVIWPV GSTNYSALMSRLSIHKDNSKSQVFLRMNSLQTDDTAIYYCAKMDWDDFFDY WGQGTTLTVSS(SEQ ID NO: 19)
>89A12B8 vH Белок (антитело 89A12)
EVQLQQSGAELVRPGASVRLSCTASGFNIKDDYIHWVRQRPKQGLEWLGRIDPA NGNTKYDPRFQDKATITADTSSNTAYLHLSLSTSEDTAVYYCAKSFDPNYYSYD DAFAYWGQGLTLTVSA (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
KASQDVGTVNL (SEQ ID NO: 27)
>73F6F8 L-CDR1
KASQDVGTVNL (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
FQGSHPVFT (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
 VIWPVGSTNYNSALMS (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
 QIYYSTLVVDY (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 против IL-36R мыши.

Сводный обзор последовательностей CDR свинцовых мышинных антител представлен ниже:

Антитело	Последовательности H-CDR	Последовательности L-CDR
33D10	GNTVTSYWMH (H-CDR1) SEQ ID No: 48 EILPSTGRNTYNNENFKG (H-CDR2) SEQ ID No: 57 VYFGNPWFAY (H-CDR3) SEQ ID No: 67	TASSSVSSSYLH (L-CDR1) SEQ ID No: 21 STSNLAS (L-CDR2) SEQ ID No: 30 HQHHRSPVT (L-CDR3) SEQ ID No: 39
172C8	GYTFTDNYMN (H-CDR1) SEQ ID No: 49 RVNPSNGDTKYNQNFKG (H-CDR2) SEQ ID No: 58 TKNFYSSYSYDDAMDY (H-CDR3) SEQ ID No: 68	LASQTIGTWLA (L-CDR1) SEQ ID No: 22 AATSLAD (L-CDR2) SEQ ID No: 31 QQVYTTPLT (L-CDR3) SEQ ID No: 40
67E7	GFNIKDDYIH (H-CDR1) SEQ ID No: 50 RIDPANGNTKYAPKFQD (H-CDR2) SEQ ID No: 59 SFPNNYYSYDDAFAY (H-CDR3) SEQ ID No: 69	LASQTIGTWLG (L-CDR1) SEQ ID No: 23 RSTTLAD (L-CDR2) SEQ ID No: 32 QQLYSAPYT (L-CDR3) SEQ ID No: 41
78C8	GFSLTKFGVH (H-CDR1) SEQ ID No: 51 VIWAGGPTNYNSALMS (H-CDR2) SEQ ID No: 60 QIYYSTLVVDY (H-CDR3) SEQ ID No: 70	RSSQNIVHSNGNTYLQ (L-CDR1) SEQ ID No: 24 KVSNRFS (L-CDR2) SEQ ID No: 33 FQGSHPVFT (L-CDR3) SEQ ID No: 42
81A1	GFSLSSEIN (H-CDR1) SEQ ID No: 52 VIWTGITTYNSALIS (H-CDR2) SEQ ID No: 61 GTGTGFYYAMDY (H-CDR3) SEQ ID No: 71	RASQDIYKYLN (L-CDR1) SEQ ID No: 25 YTSGLHS (L-CDR2) SEQ ID No: 34 QQDSKFPWT (L-CDR3) SEQ ID No: 43
81B4	GYSFTSSWIH (H-CDR1) SEQ ID No: 53 EINPGNVRTNYNENF (H-CDR2) SEQ	TASSSVSSSYFH (L-CDR1) SEQ ID No: 26 RTSNLAS (L-CDR2) SEQ ID No: 35

	ID No: 62 VFYGEPIYFPY (H-CDR3) SEQ ID No: 72	HQFHRSPLT (L-CDR3) SEQ ID No: 44
73C5	GFSLTNYAVH (H-CDR1) SEQ ID No: 54 VIWSDGSTDNFNAPFKS (H-CDR2) SEQ ID No: 63 KGGYSGSWFAY (H-CDR3) SEQ ID No: 73	KASQDVGTVNL (L-CDR1) SEQ ID No: 27 SASYRHS (L-CDR2) SEQ ID No: 36 QQYSRYPLT (L-CDR3) SEQ ID No: 45
73F6	GFSLTNYAVH (H-CDR1) SEQ ID No: 54 VIWSDGSTDYNAPFKS (H-CDR2) SEQ ID No: 64 KGGYSGSWFAY (H-CDR3) SEQ ID No: 73	KASQDVGTVNL (L-CDR1) SEQ ID No: 27 SASYRHS (L-CDR2) SEQ ID No: 36 QQYSRYPLT (L-CDR3) SEQ ID No: 45
76E10	GFSLTNYGVH (H-CDR1) SEQ ID No: 55 VIWPVGSTNYNSALMS (H-CDR2) SEQ ID No: 65 MDWDDFFDY (H-CDR3) SEQ ID No: 74	KASQNVGRAVA (L-CDR1) SEQ ID No: 28 SASNRYT (L-CDR2) SEQ ID No: 37 QQYSSYPLT (L-CDR3) SEQ ID No: 46
89A12	GFNIKDDYIH (H-CDR1) SEQ ID No: 56 RIDPANGNTKYDPRFQD (H-CDR2) SEQ ID No: 66 SFPDNYYSYDDAFAY (H-CDR3) SEQ ID No: 75	LASQTIGTWLG (L-CDR1) SEQ ID No: 29 RATSLAD (L-CDR2) SEQ ID No: 38 QQLYSGPYT (L-CDR3) SEQ ID No: 47

Последовательности гуманизованного антитела против IL-36R. Последовательности каркасной области человека были выбраны для мышинных свинцовых антител на основе гомологии каркасной области, структуры CDR, консервативных канонических остатков, консервативных остатков упаковки интерфейса и других параметров для получения гуманизованных переменных областей.

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

Аминокислотные последовательности вариабельной области легкой цепи (VK).

>81B4vK32_3 vK белок
EIVLTQSPGTLISLSPGERATMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSTL ASGIPDRFSGSGSGTDFTLISRLEPEDAATYYCHQFHRSPLTFGQGKLEIK (SEQ ID NO: 76)
>81B4vK32_105 vK белок
EIVLTQSPGTLISLSPGERATMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSILA SGVPDRFSGSGSGTDFTLISRLEPEDFATYYCHQFHRSPLTFGQGKLEIK (SEQ ID NO: 77)
>81B4vK32_116 vK белок
EIVLTQSPGTLISLSPGERATMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLWIYRTSRL ASGVPDRFSGSGSGTDFTLISRLEPEDAATYYCHQFHRSPLTFGQGKLEIK (SEQ ID NO: 78)
>81B4vK32_127 vK белок
EIVLTQSPGTLISLSPGERATMTCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSRL ASGVPDRFSGSGSGTDFTLISRLEPEDFAVYYCHQFHRSPLTFGQGKLEIK (SEQ ID NO: 79)
>81B4vK32_138 vK белок
QIVLTQSPGTLISLSPGERATMTCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLWIYRTSRL ASGVPDRFSGSGSGTDFTLISRLEPEDAATYYCHQFHRSPLTFGAGKLEIK (SEQ ID NO: 80)
>81B4vK32_140 vK белок
QIVLTQSPGTLISLSPGERVTMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSQL ASGIPDRFSGSGSGTDFTLISRLEPEDAATYYCHQFHRSPLTFGQGKLEIK (SEQ ID NO: 81)
>81B4vK32_141 vK белок
QIVLTQSPGTLISLSPGERATMTCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSKL ASGVPDRFSGSGSGTDFTLISRLEPEDFATYYCHQFHRSPLTFGQGKLEIK (SEQ ID NO: 82)
>81B4vK32_147 vK белок
EIVLTQSPGTLISLSPGERATMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSHL ASGIPGRFSGSGSGTDFTLISRLEPEDAAVYYCHQFHRSPLTFGQGKLEIK (SEQ ID NO: 83)
>73C5vK39_2 vK белок

EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCKASQDVGNTVLWYQQKPGQAPRPLIYSASYR HSGIPDRFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAEYFCQQYSRYPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 84)	
>73C5vK39_7 vK белок	
EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCKASQDVGNTVLWYQQKPGQAPRPLIYSASYR HSGIPDRFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYSRYPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 85)	
>73C5vK39_15 vK белок	
EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCKASQDVGNTVLWYQQKPGQAPRPLIYSASYR HSGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAEYYCQQYSRYPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 86)	
Аминокислотные последовательности варибельной области тяжелой цепи (VH).	
>81B4vH33_49 vH Белок	
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQAPGQGLEWIGEINP GNVRTNYNENFRNKATMTVDTSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCAVVFYGEPIYF PYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 87)	
>81B4vH33_85T vH Белок	
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQRPQGLEWIGEINP GNVRTNYNENFRNRVTMTVDTSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCTVVFYGEPIYF PYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 88)	
>81B4vH33_90 vH Белок	
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVKQAPGQGLEWMGEIN PGNVRTNYNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCTVVFYGEPIY FPYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 89)	
>81B4vH33_93 vH Белок	
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQRPQGLEWMGEINP GNVRTNYNENFRNRATLTRDTSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCAVVFYGEPIYF YWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 90)	
>81B4vH50_22 vH Белок	
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQRPQGLEWMGEILP GVVRTNYNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCTVVFYGEPIYF PYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 91)	
>81B4vH50_30 vH Белок	
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQRPQGLEWIGEINP GAVRTNYNENFRNRVTMTVDTSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCTVVFYGEPIYF PYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 92)	

>81B4vH51_13 vH Белок
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQAPGQGLEWIGEINP GLVRTNYNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRRLSDDTAVYYCAVVFYGEPIYF PYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 93)
>81B4vH51_15 vH Белок
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQAPGQGLEWIGEINP GAVRTNYNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRRLSDDTAVYYCAVVFYGEPIYF PYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 94)
>81B4vH52_83 vH Белок
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQAPGQGLEWIGEINP GSRVTNYNENFRNKATMTVDTSISTAYMELSRRLSDDTAVYYCAVVFYGEPIYF PYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 95)
>73C5vH46_4 vH Белок
QVQLQESGPGLVKPSSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDG STDYNAPFKSRVTINKDTSKQVSFKMSSVQAADTAVYYCARKGGYSGSWFAY 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 GSTDYNAPFKSRVTISKDTSKNQVSFKLSSVTVDDTAVYYCARKGGYSGSWFA YWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 99)
>73C5vH47_77 vH Белок
QVQLQESGPGLVAPSETLSLTCTVSGFSLTDYAVHWIRQFPKGKLEWIGVIWSD GSTDFNAPFKSRVTISKDTSKNQVSFKLSSVTDDTAVYYCARKGGYSGSWFAY WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 100)
>73C5vH58_91 vH Белок
QVQLQESGPGLVKPSSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDG STDYNAPFKSRVTISKDNSKQVSFKMSSVTADDTAVYYCARKGGYSGSWFAY WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 101)

Последовательности CDR из гуманизированных вариабельных областей, полученных из представленных выше антител 81B4 и 73C5, изображены 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
 KASQDVGTNVL (SEQ ID NO: 27)
 >73C5vK39_7 L-CDR1
 KASQDVGTNVL (SEQ ID NO: 27)
 >73C5vK39_15 L-CDR1
 KASQDVGTNVL (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
 VFYGEPLYFPY (SEQ ID NO: 72)
 >81B4vH33_85T H-CDR3
 VFYGEPLYFPY (SEQ ID NO: 72)
 >81B4vH33_90 H-CDR3
 VFYGEPLYFPY (SEQ ID NO: 72)
 >81B4vH33_93 H-CDR3
 VFYGEPLYFPY (SEQ ID NO: 72)
 >81B4vH50_22 H-CDR3
 VFYGEPLYFPY (SEQ ID NO: 72)
 >81B4vH50_30 H-CDR3
 VFYGEPLYFPY (SEQ ID NO: 72)
 >81B4vH51_13 H-CDR3
 VFYGEPLYFPY (SEQ ID NO: 72)
 >81B4vH51_15 H-CDR3
 VFYGEPLYFPY (SEQ ID NO: 72)
 >81B4vH52_83 H-CDR3
 VFYGEPLYFPY (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 в соответствии с настоящим изобретением связана с константной областью. Например, переменная область в соответствии с настоящим изобретением связана с константной областью, показанной ниже, с образованием тяжелой цепи или легкой цепи антитела.

Константная область тяжелой цепи, связанная ниже гуманизированной переменной области тяжелой цепи:

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
 AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT
 CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
 DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP
 IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
 PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQK
 SLSLSPGK (SEQ ID NO: 112)

Константная область тяжелой цепи, связанная ниже гуманизированной переменной области легкой цепи:

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
 SVTEQDSKDYSLSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
 (SEQ ID NO: 113)

Репрезентативные последовательности легкой и тяжелой цепей в соответствии с настоящим изобретением показаны ниже (гуманизированные переменные области, полученные из антител 81B4 и 73C5, связанных с константными областями).

Аминокислотные последовательности легкой цепи.

>81B4vK32_3 Легкая цепь
EIVLTQSPGTLSPGERATMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSTL ASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDYSLSSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 114)
>81B4vK32_105 Легкая цепь
EIVLTQSPGTLSPGERATMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSILA SGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFATYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDYSLSSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 115)
>81B4vK32_116 Легкая цепь
EIVLTQSPGTLSPGERATMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLWIYRTSRL ASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDYSLSSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 116)
>81B4vK32_127 Легкая цепь
EIVLTQSPGTLSPGERATMTCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSRL ASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDYSLSSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 117)
>81B4vK32_138 Легкая цепь
QIVLTQSPGTLSPGERATMTCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLWIYRTSRL ASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSPLTFGAGTKLEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDYSLSSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 118)
>81B4vK32_140 Легкая цепь
QIVLTQSPGTLSPGERVTMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSQL ASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT

EQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 119)	
>81B4vK32_141 Легкая цепь	
QIVLTQSPGTLSPGERATMTCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSKL ASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFATYYCHQFHRSPFTFGQGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 120)	
>81B4vK32_147 Легкая цепь	
EIVLTQSPGTLSPGERATMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSHL ASGIPGRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAAVYYCHQFHRSPFTFGQGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 121)	
>73C5vK39_2 Легкая цепь	
EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCKASQDVGNTVLWYQQKPGQAPRPLIYSASR HSGIPDRFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAEYFCQQYSRYPLTFGQGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 122)	
>73C5vK39_7 Легкая цепь	
EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCKASQDVGNTVLWYQQKPGQAPRPLIYSASR HSGIPDRFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYSRYPLTFGQGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 123)	
>73C5vK39_15 Легкая цепь	
EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCKASQDVGNTVLWYQQKPGQAPRPLIYSASR HSGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAEYYCQQYSRYPLTFGQGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 124)	
Аминокислотные последовательности тяжелой цепи.	
>81B4vH33_49 Тяжелая цепь	
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQAPGQGLEWIGEINP GNVRTNYNENFRNKATMTVDTSISTAYMELSRRLSDDTAVYYCAVVFYGEPIYF PYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY	

KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 125)
>81B4vH33_85T Тяжелая цепь
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQRPQGQGLEWIGEINP GNVRTNYNENFRNRVTMTVDTSISTAYMELSRRLSDDTAVYYCTVVFYGEPIY PYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 126)
>81B4vH33_90 Тяжелая цепь
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVKQAPGQGLEWMGEINP PGNVRTNYNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRRLSDDTAVYYCTVVFYGEPIY FPYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW WNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 127)
>81B4vH33_93 Тяжелая цепь
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQRPQGQGLEWMGEINP GNVRTNYNENFRNRATLTRDTSISTAYMELSRRLSDDTAVYYCAVVFYGEPIYFP YWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 128)
>81B4vH50_22 Тяжелая цепь
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQRPQGQGLEWMGEILP GVVVRTNYNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRRLSDDTAVYYCTVVFYGEPIY PYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 129)

>81B4vH50_30 Тяжелая цепь
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQRPQGQGLEWIGEINP GAVRTNYNENFRNRVTMTVDTSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCTVVFYGEPIYF PYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 130)
>81B4vH51_13 Тяжелая цепь
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQAPQGQGLEWIGEINP GLVRTNYNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCAVVFYGEPIYF PYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 131)
>81B4vH51_15 Тяжелая цепь
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQAPQGQGLEWIGEINP GAVRTNYNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCAVVFYGEPIYF PYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 132)
>81B4vH52_83 Тяжелая цепь
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQAPQGQGLEWIGEINP GSVRTNYNENFRNKATMTVDTSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCAVVFYGEPIYF PYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 133)
>73C5vH46_4 Тяжелая цепь
QVQLQESGPGLVKPSSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDG STDYNAPFKSRVTINKDTSKQVDFKMSVQAADTAVYYCARKGGYSGSWFAY WGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS

GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR
 VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
 DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
 CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
 DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM
 HEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 134)

>73C5vH46_19 Тяжелая цепь

QVQLQESGPGLVKPSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDG
 STDYNAPFKSRVTISKDTSKNQVSLKMNSLTDDTAVYYCARKGGYSGSWFAY
 WGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
 GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR
 VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
 DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
 CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
 DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM
 HEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 135)

>73C5vH46_40 Тяжелая цепь

QVQLQESGPGLVKPSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDG
 STDYNAPFKSRVTISKDNSKSQVSLKMNSVTVADTAVYYCARKGGYSGSWFAY
 WGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
 GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR
 VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
 DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
 CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
 DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM
 HEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 136)

>73C5vH47_65 Тяжелая цепь

QVQLQESGPGLVKPSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWVRQPPGKGLEWIGVIWSD
 GSTDYNAPFKSRVTISKDTSKNQVSFKLSSVTVDDTAVYYCARKGGYSGSWFA
 YWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
 SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR
 VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
 DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
 CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
 DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM
 HEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 137)

>73C5vH47_77 Тяжелая цепь

QVQLQESGPGLVAPSETLSLTCTVSGFSLTDYAVHWIRQFPGKGLEWIGVIWSD
 GSTDFNAPFKSRVTISKDTSKNQVSFKLSSVTDDTAVYYCARKGGYSGSWFAY
 WGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
 GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR
 VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
 DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
 CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS

DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 138)
--

>73C5vH58_91 Тяжелая цепь

QVQLQESGPGLVKPSSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDG STDYNAPFKSRVTISKDNSKQVSFKMSSVTADDTAVYYCARKGGYSGSWFAY WGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAEEAAGGSPVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 139)

Перечисленные выше CDR определены с использованием системы нумерации Chothia (Al-Lazikani и соавт. (1997) JMB 273, 927-948).

В одном аспекте антитело в соответствии с настоящим изобретением содержит 3 легкой цепи и 3 CDR тяжелой цепи, например, как указано выше.

В одном аспекте антитело в соответствии с настоящим изобретением содержит 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, константной областью каппа или ламбда. В одном аспекте переменная область тяжелой цепи согласно изобретению слита с константной областью тяжелой цепи, например IgA, IgD, IgE, IgG или IgM, в частности, IgG₁, IgG₂, IgG₃ или IgG₄.

Настоящее изобретение обеспечивает антитело против IL-36R, содержащее легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125 (антитело B1).

Настоящее изобретение обеспечивает антитело против IL-36R, содержащее легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126 (антитело B2).

Настоящее изобретение обеспечивает антитело против IL-36R, содержащее легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127 (антитело B3).

Настоящее изобретение обеспечивает антитело против IL-36R, содержащее легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125 (антитело B4).

Настоящее изобретение обеспечивает антитело против IL-36R, содержащее легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126 (антитело B5).

Настоящее изобретение обеспечивает антитело против IL-36R, содержащее легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127 (антитело B6).

Настоящее изобретение обеспечивает антитело против IL-36R, содержащее легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123; и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 138 (антитело C3).

Настоящее изобретение обеспечивает антитело против IL-36R, содержащее легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123; и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 139 (антитело C2).

Настоящее изобретение обеспечивает антитело против IL-36R, содержащее легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 124; и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 138 (антитело C1)

Репрезентативные антитела в соответствии с настоящим изобретением представлены ниже.

Таблица А

Антитело	Последовательности легкой цепи	Последовательности тяжелой цепи
B1	EIVLTQSPGTLSPGERATMSCTASSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSILASGVPDFRSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFATYYCHQFHR SPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 115)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCSKASGYFTSSWIHWVRQAPGQGLEWIGEINPQGNVVRTNYNENFRNKATMTVDTSISTAYMELSRRLRSDDTAVVYCAVVYFYGEPYFPYWGQGLTIVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKSKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKLSLSPGK (SEQ ID NO: 125)
B2	EIVLTQSPGTLSPGERATMSCTASSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSILASGVPDFRSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFATYYCHQFHR SPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 115)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCSKASGYFTSSWIHWVRQAPGQGLEWIGEINPQGNVVRTNYNENFRNRVTMTVDTSISTAYMELSRRLRSDDTAVVYCTVVYFYGEPYFPYWGQGLTIVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKSKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKLSLSPGK (SEQ ID NO: 126)
B3	EIVLTQSPGTLSPGERATMSCTASSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSILASGVPDFRSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFATYYCHQFHR SPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 115)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCSKASGYFTSSWIHWVQAPGQGLEWMEINPQGNVVRTNYNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRRLRSDDTAVVYCTVVYFYGEPYFPYWGQGLTIVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKSKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKLSLSPGK (SEQ ID NO: 127)
B4	QIVLTQSPGTLSPGERATMTCTASSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLWIYRTSRLASGVPDFRFSGSGTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFHR SPLTFGAGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 118)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCSKASGYFTSSWIHWVRQAPGQGLEWIGEINPQGNVVRTNYNENFRNKATMTVDTSISTAYMELSRRLRSDDTAVVYCAVVYFYGEPYFPYWGQGLTIVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKSKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKLSLSPGK (SEQ ID NO: 125)
B5	QIVLTQSPGTLSPGERATMTCTASSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLWIYRTSRLASGVPDFRFSGSGTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFHR SPLTFGAGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 118)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCSKASGYFTSSWIHWVRQAPGQGLEWIGEINPQGNVVRTNYNENFRNRVTMTVDTSISTAYMELSRRLRSDDTAVVYCTVVYFYGEPYFPYWGQGLTIVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKSKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKLSLSPGK (SEQ ID NO: 125)

		SPGK (SEQ ID NO: 126)
B6	QIVLTQSPGTLSPGERATMTCTASSVSSSYFHWWYQKPGQAPRLWIYRTSRLASGVDRFSGSGSGTEFTLTISRLPEDAATYYCHQFHRSPFTFGAGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 118)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCSKASGYFTSSWIHWVKQAPGQGLEWMGEINPGNVRTNYNEFRNRKVTMTVDTISISTAYMELSRRLSDDTAVY YCTVVFYGEYFYPYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 127)

Таблица В

Антитело	Последовательности легкой цепи	Последовательности тяжелой цепи
C1	EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCKASQDVG TNVLWYQKPGQAPRPLIYSASYRHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAEYYCQQYSRYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 124)	QVQLQESGPGLVAPSETLSLTCTVSGFSLTDYAVHWIRQFPKGLEWIGVIWSDGSTDFNAPFKSRVTISKDTSKNQVSKLSSVTTDDTAVYYCAR KGGYSGSWFAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 138)
C2	EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCKASQDVG TNVLWYQKPGQAPRPLIYSASYRHSGIPDRFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQYSRYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 123)	QVQLQESGPGLVKPKSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPKGLEWIGVIWSDGSTDYNAFPKSRVTISKDNKSKQVSKMSSVTADDTAVYYCAR KGGYSGSWFAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 139)
C3	EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCKASQDVG TNVLWYQKPGQAPRPLIYSASYRHSGIPDRFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQYSRYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 123)	QVQLQESGPGLVAPSETLSLTCTVSGFSLTDYAVHWIRQFPKGLEWIGVIWSDGSTDFNAPFKSRVTISKDTSKNQVSKLSSVTTDDTAVYYCAR KGGYSGSWFAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 138)
		TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 138)

Предлагаемые в настоящем изобретении антитела пригодны для способов лечения различных заболеваний или нарушений, например иммунологических, воспалительных, аутоиммунных заболеваний и респираторных заболеваний у людей. Например, антитела в соответствии с настоящим изобретением пригодны в способах лечения псориаза, ревматоидного артрита, воспалительного заболевания кишечника или псориазического артрита. Например, антитела в соответствии с настоящим изобретением пригодны в способах лечения хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) или астмы. Например, антитела в соответствии с настоящим изобретением пригодны в способах лечения склеродермии, ладонно-подошвенного пустулёза, генерализованного пустулёзного псориаза, диабетической нефропатии, волчаночного нефрита, анкилозирующего спондилита, аутоиммунного заболевания, вызванного дефицитом

антагониста рецептора IL-36 (DITRA), аутоиммунного заболевания, вызванного дефицитом антагониста рецептора IL-1e (DIRA) или периодических синдромов, связанных с криопирином (CAPS).

В некоторых аспектах гуманизированное антитело проявляет блокирующую активность, в результате чего оно снижает связывание лиганда IL-36 с рецептором IL-36 по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 55%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, или по меньшей мере на 95%. Способность антитела блокировать связывание лиганда IL-36 с рецептором IL-36 может быть измерена с использованием анализов конкурентного связывания, известных в данной области. В качестве альтернативы блокирующая активность антитела может быть измерена путем оценки биологических эффектов IL-36, таких как выработка IL-8, IL-6 и GM-CSF, чтобы определить, ингибируется ли передача сигналов, опосредованная рецептором IL-36.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение обеспечивает гуманизированное антитело против IL-36R, обладающее благоприятными биофизическими свойствами. В одном аспекте гуманизированное антитело против IL-36R в соответствии с настоящим изобретением находится в буфере по меньшей мере в 90% мономерной форме, или по меньшей мере в 92% мономерной форме, или по меньшей мере в 95% мономерной форме. В дополнительном аспекте гуманизированное антитело против IL-36R в соответствии с настоящим изобретением остается в буфере по меньшей мере в 90% мономерной форме, или по меньшей мере в 92% мономерной форме, или по меньшей мере в 95% мономерной форме в течение одного месяца или в течение четырех месяцев.

В одном аспекте гуманизированное антитело в соответствии с настоящим изобретением представляет собой антитело B1, антитело B2, антитело B3, антитело B4, антитело B5, антитело B6, антитело C1, антитело C2, или антитело C3. Соответственно, в одном варианте осуществления, гуманизированное антитело в соответствии с настоящим изобретением содержит последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 115 и последовательности тяжелой цепи SEQ ID NO: 125 (антитело B1). В другом варианте осуществления гуманизированное антитело в соответствии с настоящим изобретением содержит последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 115 и последовательности тяжелой цепи SEQ ID NO: 126 (антитело B2). В другом варианте осуществления гуманизированное антитело в соответствии с настоящим изобретением содержит последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 115 и последовательности тяжелой цепи SEQ ID NO: 127 (антитело B3). В другом варианте осуществления гуманизированное антитело в соответствии с настоящим изобретением содержит последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 118 и последовательности тяжелой цепи SEQ ID NO: 125 (антитело B4). В другом варианте осуществления гуманизированное антитело в соответствии с настоящим изобретением содержит последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 118 и последовательности тяжелой цепи SEQ ID NO: 126 (антитело B5). В другом варианте осуществления гуманизированное антитело в соответствии с настоящим изобретением содержит последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 118 и последовательности тяжелой цепи SEQ ID NO: 127 (антитело B6). В другом варианте осуществления гуманизированное антитело в соответствии с настоящим изобретением содержит последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 124 и последовательности тяжелой цепи SEQ ID NO: 138 (антитело C1). В другом варианте осуществления гуманизированное антитело в соответствии с настоящим изобретением содержит последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 123 и последовательности тяжелой цепи SEQ ID NO: 139 (антитело C2). В другом варианте осуществления гуманизированное антитело в соответствии с настоящим изобретением содержит последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 123 и последовательности тяжелой цепи SEQ ID NO: 138 (антитело C3).

В другом варианте осуществления гуманизированное антитело в соответствии с настоящим изобретением состоит из последовательности легкой цепи SEQ ID NO: 115 и последовательности тяжелой цепи SEQ ID NO: 125 (антитело B1). В другом варианте осуществления гуманизированное антитело в соответствии с настоящим изобретением состоит из последовательности легкой цепи SEQ ID NO: 115 и последовательности тяжелой цепи SEQ ID NO: 126 (антитело B2). В другом варианте осуществления гуманизированное антитело в соответствии с настоящим изобретением состоит из последовательности легкой цепи SEQ ID NO: 115 и последовательности тяжелой цепи SEQ ID NO: 127 (антитело B3). В другом варианте осуществления гуманизированное антитело в соответствии с настоящим изобретением состоит из последовательности легкой цепи SEQ ID NO: 118 и последовательности тяжелой цепи SEQ ID NO: 125 (антитело B4). В другом варианте осуществления гуманизированное антитело в соответствии с настоящим изобретением состоит из последовательности легкой цепи SEQ ID NO: 118 и последовательности тяжелой цепи SEQ ID NO: 126 (антитело B5). В другом варианте осуществления гуманизированное антитело в соответствии с настоящим изобретением состоит из последовательности легкой цепи SEQ ID NO: 118 и последовательности тяжелой цепи SEQ ID NO: 127 (антитело B6). В другом варианте осуществления гуманизированное антитело в соответствии с настоящим изобретением состоит из последовательности легкой цепи SEQ ID NO: 124 и последовательности тяжелой цепи SEQ ID NO: 138 (антитело C1). В другом варианте осуществления гуманизированное антитело в соответствии с настоящим изобретением состоит из последовательности легкой цепи SEQ ID NO: 123 и последовательности тяжелой цепи SEQ ID NO: 139 (антитело C2). В другом варианте осуществления гуманизированное антитело в соответствии с настоящим изобретением состоит из последовательности легкой цепи SEQ ID NO: 123 и последователь-

ности тяжелой цепи SEQ ID NO: 138 (антитело C3).

В некоторых вариантах осуществления гуманизированные антитела против IL-36R, включая их антигенсвязывающие фрагменты, такие как переменные области тяжелой и легкой цепей, содержат аминокислотную последовательность остатков, полученных из антитела B1, антитела B2, антитела B3, антитела B4, антитела B5, антитела B6, антитела C1, антитела C2 или антитела C3.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий агент, которое конкурентно связывается с человеческим IL-36R с антителом в соответствии с настоящим изобретением, например антителом B1, антителом B2, антителом B3, антителом B4, антителом B5, антителом B6, антителом C1, антителом C2 или антителом C3, описанными в настоящей заявке. Способность антитела или антигенсвязывающего фрагмента конкурентно связываться с IL-36R может быть измерена с помощью анализов конкурентного связывания, известных в данной области.

Гуманизированные антитела против IL-36R необязательно включают специфические аминокислотные замены в консенсусных или каркасных областях зародышевой линии. Специфическая замена аминокислотных остатков в этих положениях каркаса может улучшить различные аспекты характеристик антитела, включая аффинность связывания и/или стабильность, по сравнению с тем, что продемонстрировано в гуманизированных антителах, образованных путем "прямого обмена" CDR или HVL в зародышевой линии человека.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения описаны другие моноклональные антитела с переменной областью легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, указанную в любой из SEQ ID NO: 1-10. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения описаны другие моноклональные антитела с переменной областью тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, указанную в любой из SEQ ID NO: 11-20. Размещение таких CDR в FR консенсусных переменных доменов тяжелой и легкой цепи человека даст полезные гуманизированные антитела в соответствии с настоящим изобретением.

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

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения описаны другие гуманизированные антитела с последовательностями переменной области легкой цепи, имеющими аминокислотную последовательность, указанную в любой из SEQ ID NO: 76-86. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения описаны другие гуманизированные антитела с последовательностями переменной области тяжелой цепи, имеющими аминокислотную последовательность, указанную в любой из SEQ ID NO: 87-101. В частности, настоящее изобретение обеспечивает моноклональные антитела с комбинациями переменных областей легкой цепи и переменных областей тяжелой цепи SEQ ID NO: 77/89, 80/88, 80/89, 77/87, 77/88, 80/87, 86/100, 85/101, 85/100. Такие переменные области можно комбинировать с константными областями человека.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу против IL-36R или его антигенсвязывающему фрагменту, которые содержат гуманизированный переменный домен легкой цепи, содержащий CDR 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 аминокислотной последовательности переменного домена легкой цепи SEQ ID NO: 77 и гуманизированный переменный домен тяжелой цепи, содержащий CDR 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 аминокислотной последовательности переменного домена тяжелой цепи SEQ ID NO: 89. В одном варианте осуществления антитело против IL-36R представляет собой гуманизированное моноклональное антитело.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу против IL-36R или его антигенсвязывающему фрагменту, которые содержат гуманизированный переменный домен легкой цепи, содержащий CDR 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 аминокислотной последовательности переменного домена легкой цепи SEQ ID NO: 80 и гуманизированный переменный домен тяжелой цепи, содержащий CDR 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 аминокислотной последовательности переменного домена тяжелой цепи SEQ ID NO: 88. В одном варианте осуществления антитело против IL-36R представляет собой гуманизированное моноклональное антитело.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу против IL-36R или его антигенсвязывающему фрагменту, которые содержат гуманизированный переменный домен легкой

лотной последовательности переменного домена тяжелой цепи SEQ ID NO: 101. В одном варианте осуществления антитело против IL-36R представляет собой гуманизованное моноклональное антитело.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу против IL-36R или его антигенсвязывающему фрагменту, которые содержат гуманизованный переменный домен легкой цепи, содержащий CDR 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 аминокислотной последовательности переменного домена легкой цепи SEQ ID NO: 85 и гуманизованный переменный домен тяжелой цепи, содержащий CDR 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 аминокислотной последовательности переменного домена тяжелой цепи SEQ ID NO: 100. В одном варианте осуществления антитело против IL-36R представляет собой гуманизованное моноклональное антитело.

В некоторых конкретных вариантах осуществления гуманизованные антитела против IL-36R, описанные в настоящем изобретении, содержат по меньшей мере переменный домен тяжелой или легкой цепи, содержащий CDR или HVL мышинных моноклональных антител или гуманизованных антител, как описано в настоящем изобретении, и FR тяжелых участков зародышевой линии человека, и переменные домены легкой цепи.

В еще одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие последовательность легкой цепи CDR1 (L-CDR1) любой из SEQ ID NO: 21-29; последовательность легкой цепи CDR2 (L-CDR2) любой из SEQ ID NO: 30-38; последовательность легкой цепи CDR3 (L-CDR3) любой из SEQ ID NO: 39-47; последовательность тяжелой цепи CDR1 (H-CDR1) любой из SEQ ID NO: 48-56; последовательность тяжелой цепи CDR2 (H-CDR2) любой из SEQ ID NO: 57-66; и последовательность тяжелой цепи CDR3 (H-CDR3) любой из SEQ ID NO: 67-75. В одном аспекте антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область легкой цепи, содержащей L-CDR1, перечисленную выше, L-CDR2, перечисленную выше и L-CDR3 перечисленную выше, и переменную область тяжелой цепи, содержащей H-CDR1, перечисленную выше, H-CDR2 перечисленную выше и H-CDR3 перечисленную выше.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение обеспечивает антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие:

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

В дополнительном аспекте настоящее изобретение обеспечивает антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие:

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

В одном аспекте, антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую комбинацию L-CDR1, L-CDR2 и L-CDR3, перечисленную выше, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую комбинацию H-CDR1, H-CDR2 и H-CDR3, перечисленную выше.

В конкретных вариантах осуществления предполагается, что химерные антитела с переключенными областями CDR (т.е., например, переключение одной или двух CDR одного из мышинных антител или гуманизированного антитела, полученного из него с аналогичной CDR из другого мышинного антитела или полученного из него гуманизированного антитела) между этими примерными иммуноглобулинами могут давать полезные антитела.

В некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело против IL-36R представляет собой фрагмент антитела. Выше, в целом, были рассмотрены различные фрагменты антител и существуют методы, которые были разработаны для получения фрагментов антител. Фрагменты могут быть получены путем протеолитического расщепления интактных антител (см., например, Morimoto и соавт., 1992, *Journal of Biochemical and Biophysical Methods* 24: 107-117; и Brennan и соавт., 1985, *Science* 229: 81). Альтернативно, фрагменты могут быть получены непосредственно в рекомбинантных клетках-хозяевах. Например, фрагменты Fab'-SH могут быть выделены непосредственно из *E. coli* и химически связаны с образованием фрагментов F(ab')₂ (см., например, Carter и соавт., 1992, *Bio/Technology* 10: 163-167). С помощью другого подхода фрагменты F(ab')₂ могут быть выделены непосредственно из культуры рекомбинантных клеток-хозяев. Другие методы получения фрагментов антител будут очевидны квалифицированному практикующему специалисту. Соответственно, в одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает фрагменты антител, содержащие CDR, описанные в настоящем изобретении, в частности одну из комбинаций L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3, H-CDR1, H-CDR2 и H-CDR3, описанных в настоящем изобретении. В дополнительном аспекте настоящее изобретение обеспечивает фрагменты антител, содержащие вариабельные области, описанные в настоящем изобретении, например, одну из описанных комбинаций вариабельных областей легкой цепи и вариабельной области тяжелой цепи, описанных в настоящем документе.

Некоторые варианты осуществления включают фрагмент F(ab')₂ гуманизированного антитела против IL-36R, содержащий последовательность легкой цепи любой из SEQ ID NO: 115 или 118 в сочетании с последовательностью тяжелой цепи SEQ ID NO: 125, 126 или 127. Такие варианты осуществления могут включать интактное антитело, содержащее такой F(ab')₂.

Некоторые варианты осуществления включают фрагмент F(ab')₂ гуманизированного антитела против IL-36R, содержащий последовательность легкой цепи любой из SEQ ID NO: 123 или 124 в сочетании с последовательностью тяжелой цепи SEQ ID NO: 138 или 139. Такие варианты осуществления могут включать интактное антитело, содержащее такой F(ab')₂.

В некоторых вариантах осуществления антитело или фрагмент антитела включает константную область, которая опосредует эффекторную функцию. Константная область может обеспечивать ответы антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC), антителозависимого клеточного фагоцитоза (ADCP) и/или комплемент-зависимой цитотоксичности (CDC) против клеток-мишеней, экспрессирующих IL-36R. Эффекторный домен(ы) могут быть, например, областью Fc молекулы Ig.

Эффекторный домен антитела может происходить от любого подходящего вида и изоформа позвоночных животных. Изоформы от разных видов животных различаются способностью опосредовать эффекторные функции. Например, способность человеческого иммуноглобулина опосредовать CDC и ADCC/ADCP обычно находится в следующем порядке:

$IgM \approx IgG_1 \approx IgG_3 > IgG_2 > IgG_4$ и $IgG_1 \approx IgG_3 > IgG_2 / IgM / IgG_4$, соответственно. Мышиные иммуноглобулины опосредуют CDC и ADCC/ADCP, как правило, в следующем порядке мышинных $IgM \approx IgG_3 > IgG_2 > IgG_{2a} > IgG_1$ и $IgG_{2b} > IgG_{2a} > IgG_1 > IgG_3$, соответственно. В другом примере мышинный IgG_{2a} опосредует ADCC, тогда как мышинные IgG_{2a} и IgM опосредуют CDC.

Гуманизация и варианты аминокислотных последовательностей.

Варианты аминокислотных последовательностей антитела против IL-36R могут быть получены путем внесения соответствующих нуклеотидных изменений в ДНК антитела против IL-36R или путем синтеза пептидов. Такие варианты включают, например, делеции из и/или вставки в, и/или замены остатков в аминокислотных последовательностях антител против IL-36R из примеров, приведенных в настоящем изобретении. Любая комбинация делеций, вставок и замен производится для получения конечной конструкции при условии, что конечная конструкция обладает желаемыми характеристиками. Аминокислотные изменения также могут менять посттрансляционные процессы гуманизированного или вариантного антитела против IL-36R, такие как изменение количества или положения сайтов гликозилирования.

Пригодный способ идентификации определенных остатков или областей антитела против IL-36R, которые являются предпочтительными местами для мутагенеза, называется "мутагенезом аланинового сканирования", как описано у Cunningham and Wells (*Science*, 244: 1081-1085 (1989)). В данном случае идентифицируют остаток или группу целевых остатков (например, заряженные остатки, такие как arg, asp, his, lys и glu) и заменяют нейтральной или отрицательно заряженной аминокислотой (обычно алани-

ном), чтобы повлиять на взаимодействие аминокислот с антигеном IL-36R. Те положения аминокислот, которые демонстрируют функциональную чувствительность к заменам, затем уточняются путем введения дополнительных или других вариантов в сайты замены или вместо них. Таким образом, хотя сайт для введения вариации аминокислотной последовательности предопределен, природа мутации как таковая необязательно должна быть предопределена. Например, для анализа эффективности мутации в данном сайте проводится аланиновое сканирование или случайный мутагенез по целевому кодону или области, и экспрессированные варианты антитела против IL-36R подвергаются скринингу на предмет желаемой активности.

Вставки аминокислотной последовательности включают амино-и/или карбоксиконцевые слияния в диапазоне длины от одного остатка до полипептидов, содержащих сто или более остатков, а также вставки внутри последовательности одного или нескольких аминокислотных остатков. Примеры концевых вставок включают антитело против IL-36R, слитое с эпитопной меткой. Другие инсерционные варианты молекулы антитела против IL-36R включают слияние с N- или C-концом антитела против антитела против IL-36R фермента или полипептида, который увеличивает время полужизни антитела в сыворотке крови.

Другой тип варианта представляет собой вариант с заменой аминокислот. В этих вариантах удален по меньшей мере один аминокислотный остаток в молекуле антитела против IL-36R, а на его место вставлен другой остаток. Сайты, представляющие наибольший интерес для замещающего мутагенеза, включают гипервариабельные области, но также рассматриваются изменения FR. Консервативные замены показаны в табл. С под заголовком "предпочтительные замены". Если такие замены приводят к изменению биологической активности, тогда могут быть внесены более существенные изменения, названные "примерными заменами" или, как дополнительно описано ниже со ссылкой на классы аминокислот, а продукты скринированы.

Исходный остаток	Примерные замены	Предпочтительные замены
Ala (A)	val; leu; ile	val
Arg (R)	lys; gln; asn	lys
Asn (N)	gln; his; asp, lys; arg	gln
Asp (D)	glu; asn	glu
Cys (C)	ser; ala	ser
Gln (Q)	asn; glu	asn
Glu (E)	asp; gln	asp
Gly (G)	ala	ala
His (H)	arg; asn; gln; lys;	arg
Ile (I)	leu; val; met; ala; phe; норлейцин	leu
Leu (L)	ile; норлейцин; val; met; ala; phe	ile
Lys (K)	arg; gln; asn	arg
Met (M)	leu; phe; ile	leu
Phe (F)	tyr; leu; val; ile; ala;	tyr
Pro (P)	ala	ala
Ser (S)	thr	thr
Thr (T)	ser	ser
Trp (W)	tyr; phe	tyr
Tyr (Y)	phe; trp; thr; ser	phe
Val (V)	leu; ile; met; phe ala; норлейцин;	leu

В химии белков общепризнано, что биологические свойства антитела могут быть достигнуты путем выбора замен, которые значительно различаются по своему влиянию на поддержание (а) структуры полипептидного остова в области замены, например, в виде листовой или спиральной конформации, (б) заряда или гидрофобности молекулы в целевом сайте, или (в) основной части боковой цепи. Встречающиеся в природе остатки делятся на группы, исходя из общих свойств боковой цепи:

- (1) гидрофобные: норлейцин, met, ala, val, leu, ile;
- (2) нейтральные гидрофильные: cys, ser, thr;
- (3) кислотные: asp, glu;
- (4) основные: asn, gin, his, lys, arg;
- (5) остатки, влияющие на ориентацию цепи: gly, pro; и
- (6) ароматические: trp, tyr, phe.

Неконсервативные замены повлекут за собой замену члена одного из этих классов на другой класс.

Любой остаток цистеина, не участвующий в поддержании надлежащей конформации гуманизованного или варианта антитела против IL-36R, также может быть заменен, как правило, серином, для улучшения окислительной стабильности молекулы, предотвращения аберрантного перекрестного сшивания или обеспечения установленных точек конъюгации с цитотоксическим или цитостатическим со-

единением. И наоборот, цистеиновая связь(и) могут быть добавлены к антителу для повышения его стабильности (особенно, когда антитело представляет собой фрагмент антитела, такой как фрагмент Fv).

Тип варианта замены включает замену одного или нескольких остатков гипервариабельной области родительского антитела (например, гуманизированного или человеческого антитела). Как правило, полученные варианты, выбранные для дальнейшей разработки, будут иметь улучшенные биологические свойства по сравнению с исходным антителом, из которого они получены. Удобным способом создания таких вариантов замены является созревание аффинности с использованием фагового дисплея. Вкратце, несколько сайтов гипервариабельной области (например, 6-7 сайтов) мутируют для генерирования всех возможных аминокислотных замен в каждом сайте. Полученные таким образом варианты антител отбираются моновалентным образом из частиц нитчатого фага в виде слияния с продуктом гена III M13, упакованным в каждой частице. Затем варианты, представленные на фаге, подвергаются скринингу на их биологическую активность (например, аффинность связывания). Чтобы идентифицировать возможные сайты гипервариабельной области для модификации, может быть выполнен мутагенез с аланиновым сканированием для идентификации остатков гипервариабельной области, вносящих значительный вклад в связывание антигена. В качестве альтернативы или в дополнение, может быть полезно проанализировать кристаллическую структуру комплекса антиген-антитело для определения точек контакта между антителом и IL-36R человека. Такие контактные остатки и соседние остатки являются кандидатами на замену согласно методикам, разработанным в настоящей заявке. После создания таких вариантов панель вариантов подвергают скринингу, как описано в настоящем изобретении, и антитела с превосходными свойствами в одном или нескольких соответствующих анализах могут быть выбраны для дальнейшей разработки.

Другой тип аминокислотного варианта антитела изменяет исходный паттерн гликозилирования антитела. Под "изменением" подразумевают делецию одного или нескольких углеводных фрагментов, обнаруженных в антителе, и/или добавление одного или нескольких сайтов гликозилирования, которые отсутствуют в антителе.

В некоторых вариантах осуществления может быть желательно модифицировать антитело в соответствии с изобретением для добавления сайтов гликозилирования. Гликозилирование антител обычно бывает N-связанным или O-связанным. N-связанное относится к присоединению углеводного фрагмента к боковой цепи остатка аспарагина. Трипептидные последовательности аспарагин-X-серин и аспарагин-X-треонин, где X представляет собой любую аминокислоту, кроме пролина, представляют собой последовательности распознавания для ферментативного присоединения углеводного фрагмента к боковой цепи аспарагина. Таким образом, присутствие любой из этих трипептидных последовательностей в полипептиде создает потенциальный сайт гликозилирования. O-связанное гликозилирование относится к присоединению одного из сахаров N-ацетилгалактозамина, галактозы или ксилозы к гидроксикампионату, чаще всего к серину или треонину, хотя также можно использовать 5-гидроксипролин или 5-гидроксилизин. Таким образом, для гликозилирования заданного белка, например антитела, аминокислотная последовательность белка конструируется так, чтобы содержать одну или несколько из описанных выше трипептидных последовательностей (для сайтов N-связанного гликозилирования). Изменение также может быть выполнено путем добавления или замены одним или несколькими остатками серина или треонина в последовательности исходного антитела (для сайтов O-связанного гликозилирования).

Молекулы нуклеиновых кислот, которые кодируют варианты аминокислотной последовательности антитела против IL-36R, получают различными способами, известными в данной области. Эти способы включают, но не ограничиваются ими, выделение из природного источника (в случае встречающихся в природе вариантов аминокислотной последовательности) или получение с помощью олигонуклеотидопосредованного (или сайт-направленного) мутагенеза, мутагенеза ПЦР и каскадного мутагенеза более ранней полученной вариантной или невариантной версии антитела против IL-36R.

Полинуклеотиды, векторы, клетки-хозяева и рекомбинантные методы.

Другие варианты осуществления охватывают выделенные полинуклеотиды, которые содержат последовательность, кодирующую гуманизированное антитело против IL-36R, векторы и клетки-хозяева, содержащие полинуклеотиды, и рекомбинантные методы получения гуманизированного антитела. Выделенные полинуклеотиды могут кодировать любую желаемую форму антитела против IL-36R, включая, например, полноразмерные моноклональные антитела, фрагменты Fab, Fab', F(ab')₂ и Fv, диатела, линейные антитела, молекулы одноцепочечных антител и мультиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител.

Некоторые варианты осуществления включают выделенные полинуклеотиды, содержащие последовательности, которые кодируют вариабельную область легкой цепи антитела или фрагмента антитела, имеющих аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: SEQ ID NO: 1-10. Некоторые варианты осуществления включают выделенные полинуклеотиды, содержащие последовательности, которые кодируют вариабельную область тяжелой цепи антитела или фрагмента антитела, имеющих аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11-20.

Некоторые варианты осуществления включают выделенные полинуклеотиды, содержащие последовательности, которые кодируют вариабельную область легкой цепи антитела или фрагмента антитела,

имеющих аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 76-86. Некоторые варианты осуществления включают выделенные полинуклеотиды, содержащие последовательности, которые кодируют переменную область тяжелой цепи антитела или фрагмента антитела, имеющих аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87-101.

Некоторые варианты осуществления включают выделенные полинуклеотиды, содержащие последовательности, которые кодируют легкую цепь антитела, имеющего аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 114-124. Некоторые варианты осуществления включают выделенные полинуклеотиды, содержащие последовательности, которые кодируют тяжелую цепь антитела, имеющего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125-139.

В одном аспекте выделенная полинуклеотидная последовательность(и) кодирует антитело или фрагмент антитела, имеющий легкую цепь и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 115 и SEQ ID NO: 127, соответственно; SEQ ID NO: 118 и SEQ ID NO: 126, соответственно; SEQ ID NO: 118 и SEQ ID NO: 127, соответственно; SEQ ID NO: 115 и SEQ ID NO: 125, соответственно; SEQ ID NO: 115 и SEQ ID NO: 126, соответственно; SEQ ID NO: 118 и SEQ ID NO: 125, соответственно; SEQ ID NO: 124 и SEQ ID NO: 138, соответственно; SEQ ID NO: 123 и SEQ ID NO: 139, соответственно; SEQ ID NO: 123 и SEQ ID NO: 138, соответственно.

Полинуклеотид(ы), которые содержат последовательность, кодирующую гуманизованное антитело против IL-36R или его фрагмент или цепь, могут быть слиты с одной или несколькими регуляторными или контрольными последовательностями, как известно в данной области, и могут содержаться в подходящих векторах экспрессии или клетке-хозяине, как известно из уровня техники. Каждая из полинуклеотидных молекул, кодирующих переменные домены тяжелой или легкой цепи, может быть независимо слита с полинуклеотидной последовательностью, кодирующей константный домен, такой как константный домен человека, что позволяет продуцировать интактные антитела. Альтернативно, полинуклеотиды или их части могут быть слиты вместе, обеспечивая матрицу для продукции одноцепочечного антитела.

Для рекомбинантного получения полинуклеотид, кодирующий антитело, вставляют в реплицируемый вектор для клонирования (амплификации ДНК) или для экспрессии. Доступно множество подходящих векторов для экспрессии рекомбинантного антитела. Компоненты вектора обычно включают, но не ограничиваются ими, одно или несколько из следующих: сигнальную последовательность, точку начала репликации, один или несколько маркерных генов, энхансерный элемент, промотор и последовательность терминации транскрипции.

Гуманизованные антитела против IL-36R также могут быть получены в виде слитых полипептидов, в которых антитело слито с гетерологичным полипептидом, таким как сигнальная последовательность или другой полипептид, имеющий специфический сайт расщепления на amino-конце зрелого белка или полипептида. Выбранная гетерологичная сигнальная последовательность обычно распознается и обрабатывается (т.е. расщепляется сигнальной пептидазой) клеткой-хозяином. Для прокариотических клеток-хозяев, которые не распознают и не обрабатывают сигнальную последовательность гуманизованного антитела против IL-36R, сигнальная последовательность может быть заменена прокариотической сигнальной последовательностью. Сигнальная последовательность может представлять собой, например, щелочную фосфатазу, пенициллиназу, липопротеин, термостабильные лидеры энтеротоксина II и т.п. Для дрожжевой секреции нативная сигнальная последовательность может быть заменена, например, лидерной последовательностью, полученной из дрожжевого альфа-фактора инвертазы (включая лидеры α -фактора *Saccharomyces* и *Kluveromyces*), кислой фосфатазы, глюкоамилазы *C. albicans* или сигнала, описанного в WO90/13646. В клетках млекопитающих можно использовать сигнальные последовательности млекопитающих, а также вирусные секреторные лидеры, например, сигнал gD простого герпеса. ДНК для такой области-предшественника лигируют в рамке считывания с ДНК, кодирующей гуманизованное антитело против IL-36R.

Векторы экспрессии и клонирования содержат последовательность нуклеиновой кислоты, которая позволяет вектору реплицироваться в одной или нескольких выбранных клетках-хозяевах. Как правило, в клонирующих векторах эта последовательность является последовательностью, которая позволяет вектору реплицироваться независимо от хромосомной ДНК хозяина, и включает точки начала репликации или автономно реплицирующиеся последовательности. Такие последовательности хорошо известны для множества бактерий, дрожжей и вирусов. Ориджин репликации из плазмиды pBR322 подходит для большинства грамотрицательных бактерий, ориджин плазмиды 2- ν подходит для дрожжей, а различные вирусные ориджины (SV40, полиома, аденовирус, VSV и BPV) могут быть использованы для клонирования векторов в клетках млекопитающих. Обычно компонент ориджина репликации не требуется для векторов экспрессии млекопитающих (ориджин SV40 обычно может использоваться только потому, что он содержит ранний промотор).

Векторы экспрессии и клонирования могут содержать ген, кодирующий селективный маркер, для облегчения идентификации экспрессии. Типичные селективируемые маркерные гены кодируют белки, которые придают устойчивость к антибиотикам или другим токсинам, например, ампициллину, неомици-

ну, метотрексату или тетрациклину, или, альтернативно, являются ауксотрофными дефицитами компонента или, в других альтернативных вариантах, поставляют определенные питательные вещества, которые не присутствуют в сложных средах, например, ген, кодирующий D-аланин-рацемазу для *Bacilli*.

В одном примере схемы отбора используют лекарственное средство для остановки роста клетки-хозяина. Те клетки, которые успешно трансформируются гетерологичным геном, продуцируют белок, придающий устойчивость к лекарственным средствам и таким образом, выживают в режиме отбора. Примеры такого доминирующего отбора включают лекарственные средства неомицин, микофеноловую кислоту и гигромицин. Обычными селективируемыми маркерами для клеток млекопитающих являются маркеры, которые позволяют идентифицировать клетки, способные принимать нуклеиновую кислоту, кодирующую гуманизованное антитело против IL-36R, такие как DHFR (дигидрофолатредуктазу), тимидинкиназу, металлотионеин-I и -II (такие как гены металлотионеина приматов), аденозиндезаминазы, орнитиндекарбоксилазы и т.п. Клетки, трансформированные геном отбора DHFR, сначала идентифицируют путем культивирования всех трансформантов в культуральной среде, содержащей метотрексат метотрексат (Mtx), конкурентный антагонист DHFR. При использовании DHFR дикого типа подходящей клеткой-хозяином является линия клеток яичника китайского хомячка (CHO), дефицитная по активности DHFR (например, DG44).

Альтернативно, клетки-хозяева (особенно хозяева дикого типа, которые содержат эндогенный DHFR) трансформированы или котрансформированы последовательностями ДНК, кодирующими антитело против IL-36R, белок DHFR дикого типа и другой селективный маркер, такой как аминогликозид-3'-фосфотрансфераза (APH), могут быть отобраны путем роста клеток в среде, содержащей агент отбора для селективируемого маркера, такого как аминогликозидный антибиотик, например, канамицин, неомицин или G418. См., например, Патент США № 4,965,199.

Если рекомбинантная продукция осуществляется в дрожжевой клетке в качестве клетки-хозяина, то ген TRP1, присутствующий в дрожжевой плазмиде YRp7 (Stinchcomb и соавт., 1979, *Nature* 282: 39) можно использовать в качестве селективируемого маркера. Ген TRP1 обеспечивает маркер отбора для мутантного штамма дрожжей, лишённого способности расти в триптофане, например, например, ATCC № 44076 или PEP4-1 (Jones, 1977, *Genetics* 85:12). Присутствие повреждения *trp1* в геноме дрожжевой клетки-хозяина затем обеспечивает эффективную среду для обнаружения трансформации по росту в отсутствие триптофана. Точно так же штаммы дрожжей с дефицитом *Leu2p*, такие как ATCC 20,622 и 38,626 дополняются известными плазмидами, несущими ген LEU2.

Кроме того, векторы, полученные из кольцевой плазмиды pKD1 размером 1,6 мкм, можно использовать для трансформации дрожжей *Kluuyveromyces*. Альтернативно, система экспрессии для крупномасштабного продуцирования рекомбинантного химозина тельника была описана для *K. lactis* (Van den Berg, 1990, *Bio/Technology* 8:135). Также были описаны стабильные мультикопийные экспрессионные векторы для секреции зрелого рекомбинантного человеческого сывороточного альбумина промышленными штаммами *Kluuyveromyces* (Fleeg и соавт., 1991, *Bio/Technology* 9: 968-975).

Векторы экспрессии и клонирования обычно содержат промотор, который распознается организмом-хозяином и функционально связан с молекулой нуклеиновой кислоты, кодирующей антитело против IL-36R или его полипептидную цепь. Промоторы, подходящие для использования с прокариотическими хозяевами, включают промотор *rhoA*, системы промоторов β -лактамазы и лактозы, щелочную фосфатазу, промоторную систему триптофана (*trp*) и гибридные промоторы, такие как промотор *tac*. Также подходят другие известные бактериальные промоторы. Промоторы для использования в бактериальных системах также будут содержать последовательность Шайна-Дальгамо (S.D.), функционально связанную с ДНК, кодирующей гуманизованное антитело против IL-36R.

Известно много эукариотических промоторных последовательностей. Практически все эукариотические гены имеют АТ-богатую область, расположенную примерно на 25-30 оснований выше сайта, где начинается транскрипция. Другая последовательность, обнаруженная на 70-80 оснований выше начала транскрипции многих генов, представляет собой область CNCAAT, где N может быть любым нуклеотидом. На 3'-конце большинства эукариотических генов находится последовательность AATAAA, которая может быть сигналом для добавления поли- A-хвоста к 3'-концу кодирующей последовательности. Все эти последовательности подходящим образом вставляются в эукариотические векторы экспрессии.

Примеры подходящих промоторных последовательностей для использования с дрожжевыми хозяевами включают промоторы для 3-фосфоглицераткиназы или других гликолитических ферментов, таких как енолаза, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа, гексокиназа, пируватдекарбоксилаза, фосфофруктокиназа, глюкозо-6-фосфат-изомераза, 3-фосфоглицератмутаза, пируваткиназа, триозофосфат-изомераза, фосфоглюкозо-изомераза и глюкокиназа.

Индукцибельные промоторы обладают дополнительным преимуществом, заключающимся в том, что транскрипция регулируется условиями роста. К ним относятся промоторные области дрожжей для алкогольдегидрогеназы 2, изоцитохрома C, кислой фосфатазы, производных ферментов, связанных с метаболизмом азота, металлотионеина, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы и ферментов, ответственных за утилизацию мальтозы и галактозы. Подходящие векторы и промоторы для использования в экспрессии дрожжей дополнительно описаны в EP 73,657. Усилители дрожжей также преимущественно используют

с промоторами дрожжей.

Транскрипция гуманизированного антитела против IL-36R из векторов в клетках-хозяевах млекопитающих контролируется, например, промоторами, полученными из геномов вирусов, таких как вирус полиомы, вирус оспы птиц, аденовирус (такой как аденовирус 2), вирус папилломы крупного рогатого скота, вирус саркомы птиц, цитомегаловирус, ретровирус, вирус гепатита В и обезьяний вирус 40 (SV40), из промоторов гетерологичных млекопитающих, например, промотора актина или промотора иммуноглобулина, или из промоторов теплового шока, при условии, что такие промоторы совместимы с системами клеток-хозяев.

Ранний и поздний промоторы вируса SV40 удобно получать в виде рестрикционного фрагмента SV40, который также содержит вирусный ориджин репликации SV40. Непосредственно ранний промотор цитомегаловируса человека удобно получать в виде рестрикционного фрагмента HindIII E. Система для экспрессии ДНК у млекопитающих хозяев с использованием вируса папилломы крупного рогатого скота в качестве вектора раскрыта в патенте США № 4,419,446. Модификация этой системы описана в Патенте США № 4,601,978. См. также Reyes и соавт., 1982, Nature 297:598-601, раскрывающую экспрессию кДНК человеческого п-интерферона в клетках мыши под контролем промотора тимидинкиназы из вируса простого герпеса. Альтернативно, в качестве промотора можно использовать длинный концевой повтор вируса саркомы Рауса.

Другим полезным элементом, который можно использовать в рекомбинантном векторе экспрессии, является энхансерная последовательность, которую используют для увеличения транскрипции ДНК, кодирующей гуманизированное антитело против IL-36R, высшими эукариотами. В настоящее время известно множество энхансерных последовательностей генов млекопитающих (например, глобин, эластаза, альбумин, а-фетопроtein и инсулин). Тем не менее, обычно используют энхансер вируса эукариотических клеток. Примеры включают энхансер SV40 на поздней стороне ориджина репликации (100-270 пар оснований), энхансер раннего промотора цитомегаловируса, энхансер полиомы на поздней стороне ориджина репликации и энхансеры аденовируса. См. также Yaniv, 1982, Nature 297:17-18 для описания усиливающих элементов для активации эукариотических промоторов. Энхансер может быть сплайсирован в вектор в положении 5' или 3' относительно последовательности, кодирующей гуманизированное антитело против IL-36R, но предпочтительно он расположен в 5' от промотора.

Векторы экспрессии, используемые в эукариотических клетках-хозяевах (дрожжи, грибки, насекомые, растения, животные, люди или нуклеированные клетки из других многоклеточных организмов) также могут содержать последовательности, необходимые для прекращения транскрипции и стабилизации иРНК. Такие последовательности обычно доступны из 5'- и иногда 3'-нетранслируемых областей эукариотических или вирусных ДНК или кДНК. Эти области содержат нуклеотидные сегменты, транскрибируемые как полиаденилированные фрагменты в нетранслируемой части иРНК, кодирующей антитело против IL-36R. Одним из полезных компонентов терминации транскрипции является область полиаденилирования бычьего гормона роста. См. заявку WO 94/11026 и описанный в ней вектор экспрессии. В некоторых вариантах осуществления гуманизированные антитела против IL-36R можно экспрессировать с использованием системы CHEF. (См., например, патент США № 5,888,809; описание которого включено в настоящую заявку посредством ссылки).

Подходящими клетками-хозяевами для клонирования или экспрессии ДНК в векторах в данном случае являются прокариотические, дрожжевые или высшие эукариотические клетки, описанные выше. Пригодные прокариоты для этой цели включают эубактерии, такие как грамотрицательные или грамположительные организмы, например, Enterobacteriaceae, такие как Escherichia, например, E. coli, Enterobacter, Erwinia, Klebsiella, Proteus, Salmonella, например, Salmonella typhimurium, Serratia, например, Serratia marcescans, и Shigella, а также Bacilli, такие как B. subtilis и B. licheniformis (например, B. licheniformis 41 P, описанные в DD 266,710, опубликованном 12 апреля 1989), Pseudomonas, такие как P. aeruginosa, и Streptomyces. Одним из предпочтительных хозяев для клонирования E. coli является E. coli 294 (ATCC 31,446), хотя подходят и другие штаммы, такие как E. coli B, E. coli X1776 (ATCC 31,537) и E. coli W3110 (ATCC 27,325). Эти примеры являются скорее иллюстративными, чем ограничивающими.

Помимо прокариот, подходящими хозяевами для клонирования или экспрессии гуманизированных векторов, кодирующих антитело против IL-36R, являются эукариотические микробы, такие как нитчатые грибы или дрожжи. Saccharomyces cerevisiae или обычные пекарские дрожжи, наиболее часто используют среди низших эукариотических микроорганизмов-хозяев. Тем не менее, в данном случае доступны и полезны ряд других родов, видов и штаммов обычно, такие как Schizosaccharomyces pombe; хозяева Kluyveromyces, такие как, например, K. lactis, K. fragilis (ATCC 12,424), K. bulgaricus (ATCC 16,045), K. wickerhamii (ATCC 24,178), K. waltii (ATCC 56,500), K. drosophilae (ATCC 36,906), K. Thermotolerans и K. marxianus; Yarrowia (EP 402,226); Pichia pastori (EP 183,070); Candida; Trichoderma reesei (EP 244, 234); Neurospora crassa; Schwanniomycetes, такие как Schwanniomycetes occidentalis; и filamentous fungi, такие как, например, Neurospora, Penicillium, Tolypocladium и Aspergillus hosts, такие как A. nidulans и A. niger.

Пригодные клетки-хозяева для экспрессии гликозилированного гуманизированного антитела против IL-36R происходят из многоклеточных организмов. Примеры клеток беспозвоночных включают клетки растений и насекомых, включая, например, многочисленные штаммы и варианты бакуловирусов

и соответствующие перmissive клетки-хозяева насекомых от хозяев, таких как *Spodoptera frugiperda* (гусеница), *Aedes aegypti* (комар), *Aedes albopictus* (комар), *Drosophila melanogaster* (плодовая мушка) и *Bombyx mori* (шелковичный червь). Общедоступными являются разнообразные вирусные штаммы для трансфекции, например, вариант L-1 *Autographa californica* NPV и штамм Bm-5 *Bombyx mori* NPV, и такие вирусы могут быть использованы, в частности, для трансфекции клеток *Spodoptera frugiperda*.

В качестве хозяев могут быть также использованы культуры растительных клеток хлопчатника, кукурузы, картофеля, сои, петунии, томата и табака.

В другом аспекте экспрессия гуманизованного антитела против IL-36R осуществляется в клетках позвоночных животных. Размножение клеток позвоночных в культуре (культуре ткани) стало рутинной процедурой, и методы широко доступны. Примерами пригодных линий клеток-хозяев млекопитающих являются линия CV1 почки обезьяны, трансформированная посредством SV40 (COS-7, ATCC CRL 1651), линия эмбриональной почки человека (клетки 293 или 293, субклонированные для роста в суспензионной культуре (Graham и соавт., 1977, *J. Gen Virol.* 36: 59), клетки почек детенышей хомячка (BHK, ATCC CCL 10), клетки яичников китайского хомячка/DHFR1 (CHO, Urlaub и соавт., 1980, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77: 4216; например, DG44), клетки сертоли мыши (TM4, Mather, 1980, *Biol. Reprod.* 23:243-251), клетки почек обезьян (CV1 ATCC CCL 70), клетки почек африканских зеленых мартышек (VERO-76, ATCC CRL-1587), клетки карциномы шейки матки человека (HELA, ATCC CCL 2), клетки почек собак (MDCK, ATCC CCL 34), клетки печени крысы линии Buffalo (BRL 3A, ATCC CRL 1442), клетки легких человека (W138, ATCC CCL 75), клетки печени человека (Hep G2, HB 8065), опухоль молочной железы мыши (MMT 060562, ATCC CCL51), клетки TR1 (Mather и соавт., 1982, *Annals N.Y. Acad. Sci.* 383: 44-68), клетки MRC 5, клетки FS4 и линии гепатомы человека (Hep G2).

Клетки-хозяева трансформируют описанными выше векторами экспрессии или клонирования для продуцирования гуманизованных антител против IL-36R и культивируют в обычных питательных средах, модифицированных в соответствии с требованиями для индукции промоторов, отбора трансформантов или амплификации генов, кодирующих желаемые последовательности.

Клетки-хозяева, используемые для получения гуманизованного антитела против IL-36R, описанного в настоящем изобретении, можно культивировать в различных средах. Коммерчески доступные среды, такие как Ham's F10 (Sigma-Aldrich Co., St. Louis, Mo.), минимальная необходимая среда ((MEM), (Sigma-Aldrich Co.), RPMI-1640 (Sigma-Aldrich Co.) и среда Игла, модифицированная по Дульбекко ((DMEM), Sigma-Aldrich Co.) пригодны для культивирования клеток-хозяев. Кроме того, любая из сред, описанных в одном или нескольких из литературных источников Ham и соавт., 1979, *Meth. Enz.* 58: 44, Barnes и соавт., 1980, *Anal. Biochem.* 102: 255, Патент США № 4,767,704, Патент США № 4,657,866, Патент США № 4,927,762, Патент США № 4,560,655, Патент США № 5,122,469, WO 90/103430 и WO 87/00195 может быть использована в качестве культуральной среды для клеток-хозяев. Любая из этих сред может быть при необходимости дополнена гормонами и/или другими факторами роста (такими как инсулин, трансферрин или эпидермальный фактор роста), солями (такими как хлорид натрия, кальция, магния и фосфат), буферами (такими как HEPES), нуклеотидами (такими как аденозин и тимидин), антибиотиками (такими как гентамицин), микроэлементами (определяемыми как неорганические соединения, обычно присутствующие в конечных концентрациях в микромолярном диапазоне) и глюкозой или эквивалентным источником энергии. Также могут быть включены другие добавки в приемлемых концентрациях, которые известны специалистам в данной области. Условия культивирования, такие как температура, pH и т.п. представляют собой условия, которые ранее использовали с клеткой-хозяином, выбранной для экспрессии, и будут очевидны специалисту в данной области стандартного уровня подготовки.

При использовании рекомбинантных методов антитело можно продуцировать внутриклеточно, в периплазматическом пространстве или непосредственно секретировать в среду. Если антитело продуцируется внутриклеточно, клетки могут быть разрушены для высвобождения белка в качестве первой стадии. Частицы дебриса, либо клетки-хозяева, либо лизированные фрагменты, могут быть удалены, например, центрифугированием или ультрафильтрацией. У Carter и соавт., 1992, *Bio/Technology* 10:163-167 описана процедура выделения антител, которые секретированы в периплазматическое пространство *E. coli*. Вкратце, клеточную пасту размораживают в присутствии ацетата натрия (pH 3.5), EDTA и фенолметилсульфонилфторида (PMSF) в течение примерно 30 мин. Клеточный дебрис можно удалить центрифугированием. Когда антитело секретировано в среду, супернатанты таких экспрессионных систем обычно сначала концентрируют с использованием коммерчески доступного фильтра для концентрации белка, например, устройства ультрафильтрации Amicon или Millipore Pellicon. Ингибитор протеазы, такой как PMSF, может быть включен в любую из вышеупомянутых стадий для ингибирования протеолиза, а антибиотики могут быть включены для предотвращения роста случайных загрязняющих веществ. Для выделения антитела из клетки-хозяина можно использовать различные методы.

Композиция антител, полученная из клеток, может быть очищена с использованием, например, хроматографии с гидроксипатитом, гель-электрофореза, диализа и аффинной хроматографии, при этом типичным методом очистки является аффинная хроматография. Пригодность протеина А в качестве аффинного лиганда зависит от вида и изоформа любого домена Fc иммуноглобулина, присутствующего в антителе. Белок А можно использовать для очистки антител, которые основаны на тяжелых цепях гамма

1, гамма2 или гамма4 человека (см., например, Lindmark и соавт., 1983 J. Immunol. Meth. 62:1-13). Белок G рекомендуется для всех изотипов мыши и для гамма-3 человека (см., например, Guss и соавт., 1986 EMBO J. 5:1567-1575). Матрица, к которой присоединен аффинный лиганд, чаще всего представляет собой агарозу, но доступны и другие матрицы. Механически стабильные матрицы, такие как стекло с контролируемыми порами или поли(стиролдивинил)бензол обеспечивают более высокие скорости потока и более короткое время обработки, чем может Другие методы очистки белка, такие как фракционирование на ионообменной колонке, осаждение этанолом, ВЭЖХ с обращенной фазой, хроматография на диоксиде кремния, хроматография на гепарине SEPHAROSE™, хроматография на анионной или катионообменной смоле (хроматография на анионной или катионообменной смоле), хроматофокусирование, SDS-PAGE и осаждение сульфатом аммония также доступны в зависимости от антитела, которое необходимо выделить.

После любой предварительной стадии(й) очистки смесь, содержащая необходимое антитело и смеси, может быть подвергнута хроматографии гидрофобного взаимодействия с низким pH с использованием элюирующего буфера при pH примерно 2,5-4,5, обычно проводимая при низких концентрациях соли (например, от приблизительно 0-0,25 М соли).

Также включены нуклеиновые кислоты, которые гибридизуются в условиях низкой, средней и высокой жесткости, как определено в настоящем изобретении, со всей или частью (например, частью, кодирующей вариабельную область) нуклеотидной последовательности, представленной выделенной полинуклеотидной последовательностью(ми), которые кодируют антитело или фрагмент антитела в соответствии с настоящим изобретением. Гибридирующаяся часть гибридирующейся нуклеиновой кислоты обычно имеет длину по меньшей мере 15 (например, 20, 25, 30 или 50) нуклеотидов. Гибридирующаяся часть гибридирующейся нуклеиновой кислоты по меньшей мере на 80%, например, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, или по меньшей мере на 98%, идентична последовательности части или всей нуклеиновой кислоты, кодирующей полипептид против IL-36R (например, вариабельная область тяжелой цепи или легкой цепи) или его комплемент. Гибридирующиеся нуклеиновые кислоты описанного в настоящем изобретении типа можно использовать, например, в качестве зонда для клонирования, праймера, например, праймера ПЦР, или диагностического зонда.

Терапевтическое применение.

В другом варианте осуществления гуманизованное антитело против IL-36R, описанное в настоящем изобретении пригодно в лечении различных расстройств, связанных с экспрессией IL-36R, как описано в настоящем изобретении.

Способы лечения расстройства, связанного с IL-36R, включают в себя введение терапевтически эффективного количества гуманизованного антитела против IL-36R субъекту, который в этом нуждается.

Гуманизованное антитело против IL-36R или средство вводят любым подходящим способом, включая парентеральный, подкожный, внутривенный, внутригочный и интраназальный, и, если желательно для местного иммуносупрессивного лечения, внутриочаговое введение (включая перфузию или иной контакт трансплантата с антителом до трансплантации). Гуманизованное антитело против IL-36R или средство можно вводить, например, в виде инфузии или болюса. Парентеральные инфузии включают внутримышечное, внутривенное, внутриаортальное, внутривенное или подкожное введение. Кроме того, гуманизованное антитело против IL-36R подходящим образом вводят путем пульсовой инфузии, особенно с уменьшающимися дозами антитела. В одном аспекте дозу вводят путем инъекций, наиболее предпочтительно внутривенных или подкожных инъекций, частично в зависимости от того, является ли введение кратковременным или длительным.

Для профилактики или лечения заболевания подходящая доза антитела будет зависеть от множества факторов, таких как тип подлежащего лечению заболевания, как определено выше, тяжесть и течение заболевания, вводят ли антитело для профилактики или в терапевтических целях, предыдущая терапия, история болезни пациента и реакция на антитело, а также по усмотрению лечащего врача. Антитело обычно вводят пациенту за один раз или в течение серии курсов лечения.

В зависимости от типа и тяжести заболевания, примерно от 1 мкг/кг до 20 мг/кг (например, 0,1-15 мг/кг) антитела является начальной потенциальной дозой для введения пациенту, независимо от того, например, вводят ее за одно или несколько отдельных введений, или путем непрерывной инфузии. Типичная суточная доза может составлять от примерно 1 мкг/кг до 100 мг/кг или более, в зависимости от факторов, упомянутых выше. При повторных введениях в течение нескольких дней или дольше, в зависимости от состояния, лечение продолжают до тех пор, пока не произойдет желаемое подавление симптомов заболевания. Однако могут быть применимы и другие схемы дозирования. Прогресс этой терапии легко контролировать с помощью обычных методов и тестов. Примерная схема дозирования описана в WO 94/04188.

Термин "подавление" используется здесь в том же контексте, что и "улучшение", и "облегчение" для обозначения уменьшения одной или нескольких характеристик заболевания.

Композиция антител будет составлена, дозирована и введена в соответствии с надлежащей медицинской практикой. Факторы, которые следует учитывать в этом контексте, включают конкретное заболевание, подлежащее лечению, конкретное млекопитающее, подлежащее лечению, клиническое состоя-

ние отдельного пациента, причину нарушения, место доставки средства, способ введения, график введения и другие факторы, известные практикующим врачам. "Терапевтически эффективное количество" вводимого антитела будет определено такими соображениями и представляет собой минимальное количество, необходимое для предотвращения, облегчения или лечения, нарушения, связанного с экспрессией IL-36R.

Антитело необязательно, но по выбору, может быть составлено с одним или несколькими средствами, которые в настоящее время используют для профилактики или лечения рассматриваемого нарушения. Эффективное количество таких других средств зависит от количества гуманизованного антитела против IL-36R, присутствующего в составе, типа заболевания или лечения, и других факторов, обсуждаемых выше. Их обычно используют в тех же дозах и посредством тех же путей введения, которые были предложены выше или примерно от 1 до 99% используемых до настоящего времени дозировок.

Лечение составом антител.

В одном варианте осуществления в изобретении предложен способ лечения заболевания или расстройства у субъекта, включающий в себя введение состава, описанного в настоящем изобретении субъекту в количестве, эффективном для лечения заболевания или расстройства.

Составы антител в соответствии с настоящим изобретением пригодны для способов лечения различных заболеваний или нарушений, например иммунологических, воспалительных, аутоиммунных заболеваний и респираторных заболеваний у людей. Например, составы антител в соответствии с настоящим изобретением пригодны в способах лечения псориаза, ревматоидного артрита, воспалительного заболевания кишечника или псориазического артрита. Например, составы антител в соответствии с настоящим изобретением пригодны в способах лечения хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) или астмы. Например, составы антител в соответствии с настоящим изобретением пригодны в способах лечения склеродермии, ладонно-подошвенного пустулёза, генерализованного пустулёзного псориаза, диабетической нефропатии, волчаночного нефрита, анкилозирующего спондилита, аутоиммунного заболевания, вызванного дефицитом антагониста рецептора IL-36 (DITRA), аутоиммунного заболевания, вызванного дефицитом антагониста рецептора IL-1e (DIRA) или периодических синдромов, связанных с криопирином (CAPS).

Состав, содержащий связывающее IL-36R средство (например, антитело против IL-36R) может быть введен субъекту, имеющему или с риском развития иммунологического нарушения, респираторного заболевания или рака. Кроме того, изобретение предусматривает использование связывающего IL-36R средства (например, антитела против IL-36R) в изготовлении лекарственного средства для профилактики или лечения рака, респираторного заболевания или иммунологического нарушения. Используемый в настоящей заявке термин "субъект" означает любого пациента-млекопитающего, которому можно вводить связывающее IL-36R средство, включая, например, людей и нечеловеческих млекопитающих, таких как приматы, грызуны и собаки. Особенно предпочтительными субъектам, для которых предназначено лечение с использованием описанных в настоящем изобретении способов являются люди. Антитела или средства можно вводить отдельно или в комбинации с другими композициями для профилактики или лечения иммунологического нарушения, респираторного заболевания или рака. Такие композиции, которые можно вводить в сочетании с антителами или средствами включают в себя метотрексат (MTX) и иммуномодуляторы, например, антитела или небольшие молекулы. Такие композиции, которые можно вводить в сочетании с антителами или агентами, включают метотрексат (MTX) и иммуномодуляторы, например, антитела или небольшие молекулы.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или состояния (которые перечислены выше) у субъекта, способ включает в себя введение субъекту терапевтического количества стабильного фармацевтического состава, содержащего приблизительно от 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно от 20 mM до приблизительно 80 mM фармацевтически приемлемого буфера (например, ацетатного буфера), приблизительно от 100 mM до приблизительно 250 mM фармацевтически приемлемого регулятора тоничности (например, сахараза), приблизительно от 0 mM до приблизительно 80 mM фармацевтически приемлемого стабилизирующего средства (например, аргинина) или его фармацевтически приемлемую соль, приблизительно от 0 до приблизительно 150 mM фармацевтически приемлемой соли (например, хлорида натрия), и фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество (например, полисорбат 20) в количестве приблизительно от 0,1 г/л до приблизительно 1,5 г/л, при котором лечат заболевание или состояние. В связанном варианте осуществления стабильный фармацевтический состав представляет собой водный фармацевтический состав. В связанном варианте осуществления pH водного фармацевтического состава составляет приблизительно от 5 до приблизительно 7. В связанном варианте осуществления фармацевтический состав предназначен для внутривенного введения субъекту. В связанном варианте осуществления фармацевтический состав предназначен для подкожного введения субъекту. В связанном варианте осуществления фармацевтический состав для внутривенного введения содержит антитело против IL-36R в количестве приблизительно 60 мг/мл. В связанном варианте осуществления фармацевтический состав для подкожного введения содержит антитело против IL-36R в количестве приблизительно 150 мг/мл. В связанном варианте осуществления антитело против IL-36R содержит: (i) легкую цепь, содержащую аминокислот-

ную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 125; или (ii) легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 126; или (iii) легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 127. В связанном варианте осуществления антитело против IL-36R содержит: переменную область легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и переменную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или переменную область легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и переменную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или переменную область легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и переменную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; или переменную область легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или переменную область легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или переменную область легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89.

В одном варианте осуществления способ лечения в соответствии с любым из предыдущих аспектов включает в себя введение субъекту терапевтического количества стабильного фармацевтического состава, выбранного из группы, включающей в себя:

I. состав, содержащий от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела против 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. состав, содержащий от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела против 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. состав, содержащий от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 45 мМ ацетат, приблизительно 180 мМ сахарозы, приблизительно 25 мМ глицина, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 80, с pH приблизительно 5,5;

IV. состав, содержащий от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела против 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. состав, содержащий от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 25 мМ гистидина, приблизительно 160 мМ сахарозы, приблизительно 20 мМ маннита, приблизительно 0,2 г/л полисорбата 20, с pH приблизительно 6,0;

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

VII. состав, содержащий от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела против 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. состав, содержащий от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела против 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. состав, содержащий от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 25 мМ ацетат, приблизительно 100 мМ маннит, приблизительно 50 мМ NaCl, приблизительно 0,2 г/л полисорбата 20, с pH приблизительно 5,5; и

X. состав, содержащий от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 20 мМ сукцината, приблизительно 220 мМ сахарозы, приблизительно 0,1 г/л полисорбата 80, с pH приблизительно 6,0,

при котором лечат заболевание или состояние.

В связанном варианте осуществления, стабильный фармацевтический состав представляет собой водный фармацевтический состав. В связанном варианте осуществления, фармацевтический состав предназначен для внутривенного введения субъекту. В связанном варианте осуществления, фармацевтический состав предназначен для подкожного введения субъекту. В связанном варианте осуществления, фармацевтический состав для внутривенного введения содержит антитело против IL-36R в количестве приблизительно 60 мг/мл. В связанном варианте осуществления, фармацевтический состав для подкожного введения содержит антитело против IL-36R в количестве приблизительно 150 мг/мл. В связанном варианте осуществления антитело против IL-36R содержит: (i) легкую цепь, содержащую аминокислот-

ную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 125; или (ii) легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 126; или (iii) легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 127. В связанном варианте осуществления антитело против IL-36R содержит: переменную область легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и переменную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или переменную область легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и переменную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или переменную область легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и переменную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; или переменную область легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или переменную область легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или переменную область легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89.

В одном варианте осуществления способ лечения в соответствии с любым из предыдущих аспектов включает в себя введение субъекту терапевтического количества стабильного фармацевтического состава, выбранного из группы, включающей в себя:

I. состав, содержащий приблизительно 20 мг/мл антитела против 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. состав, содержащий приблизительно 60 мг/мл антитела против 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. состав, содержащий приблизительно 20 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 45 мМ ацетат, приблизительно 180 мМ сахарозы, приблизительно 25 мМ глицина, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 80, с pH приблизительно 5,5;

IV. состав, содержащий приблизительно 150 мг/мл антитела против 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. состав, содержащий приблизительно 60 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 25 мМ гистидина, приблизительно 160 мМ сахарозы, приблизительно 20 мМ маннита, приблизительно 0,2 г/л полисорбата 20, с pH приблизительно 6,0;

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

VII. состав, содержащий приблизительно 150 мг/мл антитела против 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. состав, содержащий приблизительно 15 мг/мл антитела против 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. состав, содержащий приблизительно 80 мг/мл антитела против 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; и

X. состав, содержащий приблизительно 100 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 20 мМ сукцината, приблизительно 220 мМ сахарозы, приблизительно 0,1 г/л полисорбата 80, с pH приблизительно 6,0,

при котором лечат заболевание или состояние.

В связанном варианте осуществления, стабильный фармацевтический состав представляет собой водный фармацевтический состав. В связанном варианте осуществления, фармацевтический состав предназначен для внутривенного введения субъекту. В связанном варианте осуществления, фармацевтический состав предназначен для подкожного введения субъекту. В связанном варианте осуществления, фармацевтический состав для внутривенного введения содержит антитело против IL-36R в количестве приблизительно 60 мг/мл. В связанном варианте осуществления, фармацевтический состав для подкожного введения содержит антитело против IL-36R в количестве приблизительно 150 мг/мл. В связанном варианте осуществления антитело против IL-36R содержит: (i) легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокис-

лотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 125; или (ii) легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 126; или (iii) легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 127. В связанном варианте осуществления антитело против IL-36R содержит: переменную область легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и переменную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или переменную область легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и переменную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или переменную область легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и переменную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; или переменную область легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или переменную область легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или переменную область легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89.

Примерами антител для использования в таких фармацевтических составах являются антитела, которые содержат антитело или фрагмент антитела, имеющий аминокислотную последовательность переменной области легкой цепи любой из SEQ ID NO: 1-10. Примерами антител для использования в таких фармацевтических композициях также являются антитела, которые содержат гуманизованное антитело или фрагмент антитела, имеющий аминокислотную последовательность переменной области тяжелой цепи любой из SEQ ID NO: 11-20.

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

Другими примерами антител для использования в таких фармацевтических составах также являются антитела, которые содержат гуманизованное антитело или фрагмент антитела, имеющий переменную область легкой цепи и переменную область тяжелой цепи 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.

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

Другими примерами антител для использования в таких фармацевтических составах также являются те, которые содержат антитело B1, антитело B2, антитело B3, антитело B4, антитело B5, антитело B6, антитело C1, антитело C2 или антитело C3.

Известны различные системы доставки, которые можно использовать для введения связывающего IL-36R средства. Способы введения включают, но не ограничиваются ими, внутрикожный, внутримышечный, внутривенный, подкожный, интраназальный, эпидуральный и пероральный пути. Связывающее IL-36R средство можно вводить, например, посредством инфузии, болюса или инъекции, и его можно вводить вместе с другими биологически активными средствами, такими как химиотерапевтические средства. Введение может быть системным или местным. В предпочтительных вариантах осуществления введение осуществляют путем подкожной инъекции. Составы для таких инъекций могут быть приготовлены, например, в предварительно заполненных шприцах, которые можно вводить один раз в две недели.

В конкретных вариантах осуществления состав связывающего IL-36R средства вводят путем инъекции, с помощью катетера, с помощью суппозитория или с помощью имплантата, причем имплантат представляет собой пористый, непористый или гелеобразный материал, содержащий мембрану, такую как синаластическая мембрана, или волокно. Обычно при введении состава используют материалы, которые не абсорбируются антителом против IL-36R или средством.

В других вариантах осуществления антитело против IL-36R или средство доставляется в системе с контролируемым высвобождением. В одном варианте осуществления может быть использован насос (см., например, Langer, 1990, Science 249: 1527-1533; Sefton, 1989, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201; Buchwald и соавт., 1980, Surgery 88:507; Saudek и соавт., 1989, N. Engl. J. Med. 321: 574). В другом варианте осуществления могут быть применены полимерные материалы (см., например, Medical Applications

of Controlled Release (Langer and Wise eds., CRC Press, Boca Raton, Fla., 1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance (Smolen and Ball eds., Wiley, New York, 1984); Ranger and Peppas, 1983, *Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 23: 61. See also Levy и соавт., 1985, *Science* 228: 190; During и соавт., 1989, *Ann. Neurol.* 25: 351; Howard и соавт., 1989, *J. Neurosurg.* 71: 105.) Обсуждаются другие системы с контролируемым высвобождением, например, у Langer, см. выше.

Связывающее IL-36R средство (например, антитело против IL-36R) можно вводить в виде фармацевтических композиций, содержащих терапевтически эффективное количество связывающего средства и один или несколько фармацевтически совместимых ингредиентов.

Если фармацевтический состав вводят путем инфузии, то его можно отпускать с помощью флакона для инфузии, содержащего стерильную воду или физиологический раствор фармацевтического качества. Если фармацевтический препарат вводят путем инъекции, то может быть предоставлена ампула стерильной воды для инъекций или физиологического раствора, чтобы ингредиенты можно было смешать перед введением.

Кроме того, фармацевтический состав может быть представлен в виде фармацевтического набора, включающего в себя (а) контейнер, содержащий средство, связывающее IL-36R (например, антитело против IL-36R) в лиофилизированном виде и (б) второй контейнер, содержащий фармацевтически приемлемый разбавитель (например, стерильную воду) для инъекций. Фармацевтически приемлемый разбавитель можно использовать для восстановления или разведения лиофилизированного антитела против IL-36R или средства. К такому контейнеру(ам) необязательно может быть присоединено уведомление в форме, предписанной правительственным органом, регулирующим производство, использование или продажу фармацевтических или биологических продуктов, причем уведомление отражает одобрение органом производства, использования или продажи для введения человеку.

Количество связывающего IL-36R средства (например, антитела против IL-36R), которое эффективно при лечении или профилактике иммунологического расстройства или рака можно определить стандартными клиническими методами. Кроме того, необязательно можно использовать анализы *in vitro*, чтобы помочь определить оптимальные диапазоны доз. Точная доза, используемая в составе, также будет зависеть от пути введения и стадии иммунологического расстройства или рака, и должна быть определена в соответствии с мнением практикующего врача и обстоятельствами каждого пациента.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические составы, содержащие связывающее IL-36R средство, могут дополнительно содержать терапевтическое средство, либо конъюгированное, либо неконъюгированное со связывающим средством. Антитело против IL-36R или связывающее IL-36R средство могут быть введены совместно в сочетании с одним или несколькими терапевтическими средствами для лечения или профилактики иммунологических расстройств или рака.

Такое введение комбинированной терапии может иметь аддитивный или синергетический эффект на параметры заболевания (например, тяжесть симптома, количество симптомов или частоту рецидивов).

Что касается терапевтических схем комбинаторного введения, в конкретном варианте осуществления антитело против IL-36R или связывающее IL-36R средство вводят одновременно с терапевтическим средством. В других конкретных вариантах осуществления терапевтическое средство вводят до или после введения антитела против IL-36R или связывающего IL-36R средства по меньшей мере в течение от одного часа и до нескольких месяцев, например по меньшей мере в течение часа, пяти часов, 12 ч, одного дня, недели, месяца или трех месяцев, до или после введения антитела против IL-36R или связывающего IL-36R средства.

Изделия промышленного производства.

В другом аспекте предлагается изделие промышленного производства, содержащее материалы, пригодные для лечения описанных выше расстройств. Изделие промышленного производства включает в себя емкость и этикетку. Подходящими емкостями являются, например, бутылки, флаконы, шприцы и пробирки. Емкости могут быть изготовлены из различных материалов, таких как стекло или пластик. Емкость содержит композицию, которая эффективна для лечения состояния и может иметь стерильное отверстие для доступа. Например, емкость может представлять собой пакет с раствором для внутривенного введения или флакон, имеющий пробку, пробиваемую иглой для подкожных инъекций. Активное средство в составе представляет собой гуманизированное антитело против IL-36R. Этикетка на емкости или относящаяся к емкости указывает, что композицию используют для лечения выбранного состояния. Изделие может дополнительно содержать вторую емкость, содержащую фармацевтически приемлемый буфер, такой как забуференный фосфатом физиологический раствор, раствор Рингера и раствор декстрозы. Оно может дополнительно включать другие материалы, необходимые с коммерческой точки зрения и с точки зрения пользователя, включая другие буферы, разбавители, фильтры, иглы, шприцы и вкладыши в упаковки с инструкциями по применению.

Изобретение дополнительно описано в следующих примерах, которые не предназначены для ограничения объема изобретения.

Примеры

Пример 1. Конформационная и коллоидная устойчивость (pH и буферный скрининг).

Термическую устойчивость в диапазоне pH от 5,5 до 6,5 оценивали путем мониторинга температу-

ры разворачивания ($T(h)$) с использованием ДСФ (дифференциальной сканирующей флуориметрии). $T(h)$ представляет собой температуру гидрофобного воздействия, которая аналогична и указана здесь как T_m , что означает температуру разворачивания белка. Образцы разбавляли соответствующими буферами до целевой концентрации 0,5 мг/мл для использования в скрининге термостабильности с помощью ДСФ.

Коллоидную стабильность составов оценивали с помощью DLS (динамического светорассеяния). Коэффициент диффузии антитела в соответствии с настоящим изобретением измеряли при нескольких различных концентрациях белка в разных буферах.

Результаты анализа ДСФ для скрининга pH/буфер ли четкое влияние pH на температуру термического разворачивания T_m . Данные термической устойчивости показали, что конформационная устойчивость незначительно повышалась с увеличением pH. В табл. 1 показаны буферы, которые были оценены, и соответствующие T_m в соответствующих буферах.

Таблица 1
Скрининг pH/Буфер: значения T_m , определенные исследованиями ДСФ

Буфер	T_m (°C)
Гистидин pH 6,5	71
Фосфат pH 6,5	71
Сукцинат pH 6,4	71
Цитрат pH 6,5	70
Сукцинат pH 6,0	70
Цитрат pH 6,0	70
Гистидин pH 6,0	69
Ацетат pH 5,5	69

Скрининговое исследование коллоидной стабильности (фиг. 1) показало неожиданные результаты, что составы антитела против IL-36R (как описано в настоящем изобретении) при pH 5,5 (25 mM ацетат), и pH 6,0 (25 mM гистидин) проявляли наиболее многообещающие свойства (минимальное межбелковое взаимодействие и высочайшая степень диффузии). Коллоидный скрининговый анализ показал, что ацетат (pH 5,5) и гистидин (pH 6,0) должны иметь наименьшее количество межбелковых взаимодействий. Скрининговое исследование коллоидной стабильности проводили для антитела против IL-36R в концентрациях 5-20 мг/мл.

Пример 2. Исследование химической стабильности (2 недели при 40°C).

Химическую стабильность антитела против IL-36R в соответствии с настоящим изобретением оценивали как функцию pH/буфер. Образцы были приготовлены с концентрацией 80 мг/мл в диапазоне pH от 5,5 до 6,5. Образцы заполняли по 1 мл в стеклянные флаконы объемом 2 мл. Образцы инкубировали при 40°C в течение 14 дней. Образцы были оценены в том числе и визуально, концентрация белка (A_{280}), HP-SEC (высокоэффективная эксклюзионная хроматография) для определения содержания мономера и образования агрегатов и СЕХ (катионообменная хроматография) для измерения вариантов заряда в виде APG (группы кислотных пиков), BPGs (группы основных пиков) и основной пик.

Визуальная оценка образцов показала, что большинство образцов помутнели через 14 дней. Удивительно, но только образцы в 25 mM ацетата, pH 5,5, оставались прозрачными через 14 дней при 40°C.

HP-SEC показала, что наиболее подходящим буфером с точки зрения % основного пика, оставшегося через 14 дней, был 25 mM ацетат, pH 5,5 (98,5%), за которым следовали 25 mM цитрата pH 6,5 (97,5%) и 25 mM цитрата pH 6,0 (97,1%). Данные основного пика после 14 дней при 40°C для дополнительных буферов, таких как гистидин pH 6,0, фосфат 6,5 и сукцинат pH 6,4 составляли от 88,9 до 91,9%.

Данные СЕХ через 14 дней при 40°C показали наивысший % основного пика в 25 mM ацетата pH 5,5 (54,0%), по сравнению с другими протестированными буферами (33,3-44,5%).

Данные СЕХ через 14 дней при 40°C показали самый низкий % кислотного пика в 25 mM ацетата pH 5,5 (38,1%), по сравнению с другими тестируемыми буферами (вплоть до 58,1%). Этот буфер также имел сопоставимые характеристики с другими буферами с точки зрения минимизации появления основных видов.

На основании результатов, полученных с помощью визуальной оценки, а также HP-SEC и СЕХ, 25 mM ацетат pH 5,5 оказался наиболее подходящим буфером для композиции после 14-дневного ускоренного исследования стабильности.

Хотя T_m была самой низкой для pH 5,5 в исследовании термического скрининга, был сделан вывод, что конформационная стабильность может быть улучшена добавлением исключенных стабилизаторов растворенных веществ (например, сахарозы). Следовательно, в качестве буфера выбора для антитела против IL-36R в соответствии с настоящим изобретением был выбран 25 mM ацетат, pH 5,5.

Пример 3. Исследование поверхностно-активного вещества.

Этот рабочий пример был проведен для оптимизации концентрации полисорбата 20 в четырех раз-

личных составах, содержащих 25 мМ ацетата при pH 5,5 (табл. 2). Образцы помещали в стеклянные флаконы объемом 2 мл (1 мл на флакон).

Таблица 2

Составы, оцененные в исследовании оптимизации поверхностно-активных веществ				
Матрица состава	Состав 1	Состав 2	Состав 3	Состав 4
Антитело против IL-36R (как описано в настоящей заявке)	150 мг/мл	150 мг/мл	150 мг/мл	150 мг/мл
Ацетат	25 мМ	25 мМ	25 мМ	25 мМ
Сахароза	200 мМ	200 мМ	200 мМ	200 мМ
Полисорбат 20	0% (мас./об.)	0,02% (мас./об.)	0,04% (мас./об.)	0,06% (мас./об.)

Для исследования поверхностно-активного вещества были проведены следующие эксперименты: стабильность при замораживании-оттаивании, стабильность при перемешивании. Следующие анализы были использованы для анализа образцов, полученных в различных экспериментах: в том числе HP-SEC и невидимые частицы.

Исследование стабильности при замораживании-оттаивании.

Раствор антитела против IL-36R в соответствии с настоящим изобретением замораживали в стеклянных флаконах при -40°C в течение 24 ч с последующим оттаиванием при комнатной температуре в течение 2 ч. Эту процедуру повторяли до 3 раз. Затем образцы были проанализированы в том числе с помощью и HP-SEC.

Неожиданно результаты HP-SEC показали, что составы с 0,06% полисорбата 20 имели повышенные уровни высокомолекулярных веществ после трех циклов замораживания-оттаивания (фиг. 2), по сравнению с другими составами с более низкими концентрациями полисорбата 20. Эти составы с концентрациями полисорбата 20 от 0 до 0,04% показали себя одинаково хорошо и немного лучше, чем состав с 0,06% полисорбата 20.

Устойчивость при перемешивании.

Исследование перемешивания проводили с помощью шейкера при комнатной температуре в течение 48 ч. Анализ был выполнен в том числе и с помощью HP-SEC, а также микроскопии с визуализацией потока для измерения содержания невидимых частиц (SVP).

Результаты HP-SEC показали небольшое увеличение агрегации, когда полисорбат 20 не присутствовал (фиг. 3). Все другие составы имели аналогичные уровни агрегатов в каждой точке отбора образцов.

Неожиданно результаты SVP показали, что композиция с 0,04% PS20 имеет наименьшее количество невидимых частиц после перемешивания в течение 48 ч (табл. 3).

Таблица 3

Результаты SVP по стабильности при перемешивании (оптимизация поверхностно-активных веществ)

Название образца	Частицы/мл	
	Диаметр 10-25 мкм	Диаметр 25 мкм и более
0% полисорбата 20 перемешивание (48 часов)	3854	277
0,02% полисорбата 20 перемешивание (48 часов)	1178	149
0,04% полисорбата 20 перемешивание (48 часов)	139	15
0,06% полисорбата 20 перемешивание (48 часов)	273	36

Повышение концентрации полисорбата 20 выше 0,04% (мас./об.) неожиданно привело к небольшому увеличению агрегации образцов при замораживании-оттаивании. С другой стороны, исследования с перемешиванием показали, что удаление полисорбата 20 привело к несколько более высокой агрегации. Кроме того, после перемешивания SVP были выше при концентрациях полисорбата 20 выше и ниже 0,04% (мас./об.), чего не ожидалось. На основании этих результатов была выбрана конечная концентрация полисорбата 20, составляющая 0,04% (мас./об.). Дополнительные исследования показали, что 0,04% (мас./об.) полисорбата 20 также подходит для раствора, содержащего 60 мг/мл белка.

Пример 4. Окончательное скрининговое исследование состава.

На основании данных первоначального скрининга было выбрано шесть возможных составов (табл. 4) для тестирования в окончательном скрининге состава с антителом против IL-36R против IL-36R в соответствии с настоящим изобретением в концентрации 150 мг/мл. Добавляли аргинин HCl и NaCl, чтобы оценить их потенциал по снижению межбелковых взаимодействий. Уменьшение межбелковых взаимо-

действий может уменьшить агрегацию и снизить вязкость.

Таблица 4

Композиции составов для скрининга окончательного состава

Состав	Сахар	Полисорбат 20	Буфер	pH	Другие наполнители
F1	200 мМ сахароза	0,04%	45 мМ ацетат	5,5	-
F2	150 мМ сахароза	0,04%	45 мМ ацетат	5,5	25 мМ аргинин HCl
F3	150 мМ сахароза	0,04%	45 мМ ацетат	5,5	25 мМ NaCl
F4	200 мМ трегалоза	0,04%	45 мМ ацетат	5,5	-
F5	150 мМ трегалоза	0,04%	45 мМ ацетат	5,5	25 мМ аргинин HCl
F6	150 мМ трегалоза	0,04%	45 мМ ацетат	5,5	25 мМ NaCl

Для окончательного скрининга шести возможных составов были проведены следующие эксперименты: исследование стабильности за восемь недель, стабильность при замораживании-оттаивании, стабильность при перемешивании и фотостабильность.

8-недельное ускоренное исследование стабильности.

Концентрация белка для всех составов составляла 150 мг/мл, измеренные значения концентрации находились в пределах 155-166 мг/мл. Образцы помещали в стеклянные флаконы объемом 2 мл (по 1 мл на флакон). Концентрация ацетата составляла 45 мМ. Образцы хранили при трех разных температурах (5°C, 25°C, 40°C). Образцы анализировали с помощью следующих анализов: в том числе и невидимые частицы, HP-SEC, связывание IL-36R (эффективность), невосстановленный CGE (электрофорез в капиллярном геле для обнаружения фрагментов) и icIEF (визуализированное капиллярное изоэлектрическое фокусирование для измерения вариантов заряда).

Невидимые частицы (SVP).

Мониторинг невидимых частиц в возможных составах проводили с помощью микроскопии с визуализацией потока. Удивительно, но для образцов, хранящихся при 5, 25 и 40°C, не наблюдалось четких тенденций в подсчете частиц диаметром 10-25 мкм или 25 мкм и более. В обеих категориях все шесть составов показали аналогичные результаты с низким количеством невидимых частиц в конце восьмидельного исследования.

icIEF.

Общий профиль заряда для антитела против IL-36R в соответствии с настоящим изобретением демонстрирует кислотные, основные и основные группы пиков. Варианты заряда антитела против IL-36R в соответствии с настоящим изобретением после 8 недель при 40°C, по-видимому, имели очень сходную тенденцию между составами.

Невосстановленный CGE.

Чтобы оценить фрагментацию и восстановление дисульфидной связи составов антитела против IL-36R в соответствии с настоящим изобретением при хранении, оценивали результаты электрофореза в невосстановленном капиллярном геле. Сходная степень фрагментации и восстановления дисульфидных связей (% NMM) наблюдалась для всех составов при трех температурах хранения.

HP-SEC.

Стабильность составов в отношении агрегации (% BMM) в возможных составах оценивали с помощью HP-SEC. F2 и F5 показали более низкий % BMM через 8 недель при 25°C и 40°C (фиг. 4).

Эффективность.

Эффективность антитела против IL-36R в соответствии с настоящим изобретением в возможных составах оценивали с помощью анализа связывания. Примечательно, что эффективность всех шести составов остается стабильной даже после хранения при 40°C в течение восьми недель.

Стабильность при замораживании-оттаивании возможных составов.

Раствор антитела против IL-36R в соответствии с настоящим изобретением (1 мл) помещали в стеклянные флаконы объемом 2 мл (по 1 мл на флакон) и замораживали при -40°C, с последующим оттаиванием при комнатной температуре. В общей сложности эту процедуру повторяли в течение 3 циклов. Для анализа были использованы такие виды анализа: визуальная оценка, pH, концентрация белка, HP-SEC, невосстановленный CGE и невидимые частицы.

Примечательно, что все результаты аналитических методов показали, что шесть составов проявили себя одинаково хорошо.

Стабильность при перемешивании возможных составов.

Раствор антитела против IL-36R в соответствии с настоящим изобретением заполняли в стеклянные

флаконы объемом 2 мл (по 1 на флакон). Образцы встряхивали в течение 48 ч. при комнатной температуре. Образцы были проанализированы с помощью: в том числе рН, концентрации белка, визуальной оценки, HP-SEC, невосстановленного CGE и icIEF.

Удивительно, но перемешивание не оказало никакого влияния на характеристики шести составов в оцененных аналитических результатах.

Фотостабильность возможных составов.

Шесть составов разливали в стеклянные флаконы объемом 2 мл (по 1 мл на флакон), укупоривали пробкой и запечатывали. Флаконы помещали при комнатной температуре при интенсивности света приблизительно 1100 люкс на 5 дней. Образцы были проанализированы с использованием следующих анализов: визуальная оценка, концентрация белка, рН, HP-SEC, icIEF и и невосстановленный CGE.

Результаты визуальной оценки, рН, концентрации белка, icIEF и невосстановленного CGE показали, что воздействие света на любой из протестированных составов не наблюдалось.

Наблюдалось небольшое влияние на содержание основного пика в HP-SEC, снижение было самым низким для F5 через 5 дней при комнатной температуре и воздействии освещении (табл. 5). В принципе, все составы оказались неожиданно устойчивыми к воздействию света.

Таблица 5

% основного пика из исследования фотостабильности, проведенного с помощью HP-SEC

Состав	F1	F2	F3	F4	F5	F6
5 дней при свете	99.0	99.0	98.8	99.0	99.4	98.9

Результаты окончательного скринингового исследования состава. Удивительно, но оценка данных восьминедельного ускоренного исследования стабильности показала, что все составы проявили себя одинаково хорошо при оценке с помощью различных анализов. Единственным исключением из этого правила было то, что состав F2 и F5 оказался немного более стабильным, чем другие составы, в отношении высокомолекулярных веществ после восьми недель хранения, в особенности при 25 и 40°C. Это указывает на то, что аргинин оказывает положительное влияние за счет снижения межбелкового взаимодействия для антитела против IL-36R в соответствии с настоящим изобретением, тем самым снижая склонность к агрегации. Кроме того, F5 показал немного меньшую потерю основного пика в исследовании фотоэкспозиции.

Пример 5. Вязкость различных белков и составов.

Более низкая вязкость белковых составов особенно благоприятна для домашнего использования и самостоятельного введения пациентами. Белковый раствор с более низкой вязкостью можно вводить более удобно. Кроме того, можно использовать тонкие иглы для шприцев с низкой вязкостью, а сила инъекции остается приемлемой. Благодаря тонкой игле уменьшается болезненность инъекции.

Тем не менее, высококонцентрированные белковые растворы обычно обладают высокой вязкостью.

Данные по вязкости различных белков и составов при 20°C показаны на фиг. 5. Данные были получены с помощью реометра Thermo Scientific Haake (Mars III) и геометрии измерения в виде пластины и конуса. Добавлены примеры различных белков с концентрацией белка от 145 до 189 мг/мл. Данные показаны на оси X при увеличении концентрации белка. Дополнительно данные вязкости для антитела против IL-36R при 60 мг/мл в качестве примера добавляются для того, чтобы показать влияние концентрации белка на вязкость (более низкая концентрация белка приводит к более низкой вязкости). По сравнению с типичными высококонцентрированными белковыми растворами растворы антител против IL-36R имеют неожиданно низкие значения вязкости.

Пример 6. Исследование долгосрочной стабильности конечного состава.

Два состава (табл. 6) были выбраны для тестирования в исследовании долгосрочной стабильности. Два состава с антителом против IL-36R в соответствии с настоящим изобретением выдерживали при 5°C в течение по меньшей мере 30 месяцев.

Таблица 6

Композиции составов для исследования долгосрочной стабильности

Состав	Концентрация антитела против IL-36R	Сахар	Поверхностно-активное вещество	Буфер	рН	Другие наполнители
F1	20 мг/мл	200 мМ сахароза	полисорбат 80 при 0,04%	25 мМ цитрат	6,5	NA
F2	150 мг/мл	150 мМ сахароза	полисорбат 20 при 0,04%	45 мМ ацетат	5,5	25 мМ аргинин HCl

30-месячное исследование стабильности.

Стабильность каждого состава контролировали через 0, 1,3, 6, 9, 12, 18, 24 и 30 или 36 месяцев. Образцы анализировали с помощью следующих анализов: в том числе невидимые частицы, HP-SEC, связы-

вание IL-36R (эффективность), невосстановленный CGE (электрофорез в капиллярном геле для обнаружения фрагментов) и icIEF (визуализированное капиллярное изоэлектрическое фокусирование для измерения вариантов заряда).

Невидимые частицы (SVP).

Мониторинг невидимых частиц в возможных составах осуществляли путем затемнения потока светом. Удивительно, но для образцов, хранившихся в течение 30 месяцев при 5°C, наблюдались малые количества частиц диаметром 10-25 мкм или 25 мкм и больше как для F1, так и для F2 после по меньшей мере 30 месяцев хранения при 5°C (данные не показаны).

icIEF.

Общий профиль заряда для антитела против IL-36R в соответствии с настоящим изобретением демонстрирует кислотные, основные и основные группы пиков. Было очень мало изменений в профиле заряда после хранения по меньшей мере в течение 30 месяцев хранения при 5°C как для F1, так и для F2 (данные не показаны).

Невосстановленный CGE.

Чтобы оценить фрагментацию и восстановление дисульфидной связи в составах антитела против IL-36R в соответствии с настоящим изобретением при хранении, проводили оценку результаты электрофореза в невосстановленном капиллярном геле. Очень низкие уровни фрагментации и восстановления дисульфидных связей (% НММ) наблюдались после не менее 30 месяцев хранения при 5°C как для F1, так и для F2 (данные не показаны).

HP-SEC.

Стабильность составов в отношении агрегации (% ВММ) оценивали с помощью HP-SEC. Удивительно, но F1 и F2 показали очень низкий % ВММ после по меньшей мере 30 месяцев хранения при 5°C (фиг. 6).

Эффективность.

Эффективность возможных составов антитела против IL-36R в соответствии с настоящим изобретением оценивали с помощью анализа связывания. Примечательно, что эффективность F1 и F2 остается стабильной даже после 30 месяцев хранения при 5°C (данные не показаны).

Результаты исследований долгосрочной стабильности.

Оценка данных 30-месячного исследования стабильности показала, что как F1, так и F2 проявили себя одинаково хорошо при оценке с помощью различных анализов. Примечательно, что составы показали очень низкий % содержания ВММ после по меньшей мере 30 месяцев хранения.

Пример 7. Ускоренное исследование стабильности.

Два состава (табл. 7) были выбраны для тестирования в исследовании стабильности в стрессовых условиях. Два состава с антителом против IL-36R в соответствии с настоящим изобретением выдерживали при 40°C в течение до трех месяцев в стеклянных флаконах объемом 10 мл (по 8 мл на флакон). Состав F2 представляет собой эталонный состав, который можно использовать для парентерального введения.

Таблица 7

Композиция составов для ускоренного исследования стабильности

Матрица составов	Состав F1	Состав F2
Концентрация антител против IL-36R	60 мг/мл	60 мг/мл
Ацетат	45 мМ	0 мМ
Цитрат	0 мМ	25 мМ
Сахароза	150 мМ	0 мМ
L-Аргинин HCl	25 мМ	0 мМ
PS20	0,04% (мас./об.)	0,04% (мас./об.)
pH	5,5	6,5

Мутность.

Стабильность двух составов контролировали через 0, 1 и 3 месяца. Образцы анализировали путем измерения мутности. Мутность анализировали с помощью светорассеяния под углом 90° с помощью измерителя мутности Nach Lange TL2350 при длине волны 400-600 нм. Данные показаны на фиг. 7. Состав F2 показал результат по мутности по меньшей мере в два раза выше, чем состав F1. Состав F1 неожиданно показал очень низкую мутность с момента первоначального отбора образцов в течение исследования до трех месяцев.

HP-SEC.

Стабильность составов в отношении агрегации (% ВММ) оценивали с помощью HP-SEC. Данные представлены на фиг. 8. Неожиданно, состав F1 показал очень низкий % ВММ с момента первоначального отбора образцов в течение исследования до трех месяцев по сравнению с эталонным составом F2. % ВММ по меньшей мере на 45% выше для эталонного состава F2, по сравнению с составом F1.

Результаты ускоренного исследования стабильности.

Оценка данных трехмесячного исследования стабильности в стрессовых условиях при 40°C показала по меньшей мере в два раза более высокие результаты по мутности эталонного состава F2 по сравне-

нию с составом F1. Кроме того, состав F1 показал очень низкий % ВММ от начальной точки отбора образцов в течение исследования до трех месяцев по сравнению с эталонным составом F2.

Пример 8. Стабильность лиофилизированного состава.

Стабильность лиофилизированного состава оценивали в стеклянных флаконах объемом 6 мл с 2,5 мл состава антитела против IL-36R (табл. 8) с использованием стандартного процесса лиофилизации. Образцы хранили при 40°C сроком до 6 месяцев.

Таблица 8

Композиция состава					
Концентрация антитела против IL-36R	Сахар	Поверхностно-активное вещество	Буфер	pH	Другие наполнители
60 мг/мл	160 мМ сахароза	Полисорбат 20 при 0,02% (мас./об.)	25 мМ гистидин	6,0	20 мМ маннит

Стабильность состава контролировали перед лиофилизацией, непосредственно после лиофилизации и восстановления, а также через 1, 3 и 6 месяцев хранения при 40°C. Образцы анализировали с помощью следующих анализов: в том числе мутность, невидимые частицы и уровни агрегатов с помощью HP-SEC.

Мутность.

Мутность измеряли по светорассеянию под углом 90° ($\lambda=400-600$ нм) с помощью измерителя мутности Nach Lange TL2350. Тестируемый состав показал низкую мутность, на которую не повлияла стадия лиофилизации. Удивительно, но значение мутности не увеличилось после 6 месяцев хранения при 40°C (фиг. 9).

HP-SEC.

Кроме того, стабильность порошкового состава в отношении агрегации (% ВММ) была проверена с помощью HP-SEC. Концентрация замораживания и напряжения на границе раздела лед-вода, возникающие во время лиофилизации, неожиданно не привели к образованию агрегатов белка. Более того, порошковый состав показал очень низкий % ВММ после по меньшей мере 6 месяцев хранения при 40°C (фиг. 10).

Результаты стабильности лиофилизированного состава.

Оценка данных этого исследования неожиданно показала возможность лиофилизации состава антитела против IL-36R без какого-либо влияния на качество белка. Кроме того, последующее исследование стабильности в стрессовых условиях при 40°C подтвердило исключительную стабильность антитела против IL-36R в вышеупомянутом порошковом составе.

Вышеприведенное описание предоставлено, чтобы дать возможность специалисту в данной области техники применять различные конфигурации, описанные в настоящем изобретении. Хотя технология объекта была подробно описана со ссылкой на различные фигуры и конфигурации, следует понимать, что они предназначены только для целей иллюстрации и не должны рассматриваться как ограничивающие объем правовой охраны технологии объекта.

В этом изобретении приведены ссылки на различные публикации (патентные или непатентные литературные источники). Раскрытия этих публикаций во всей их полноте включены в данное изобретение посредством ссылки, чтобы более полно описать состояние техники, к которой оно относится. Раскрытые ссылки также индивидуально и конкретно включены здесь в качестве ссылки для содержащегося в них материала, который обсуждается в предложении, в котором сделана ссылка.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтический состав, содержащий:

а) антитело против IL-36R, присутствующее в концентрации в диапазоне от 10 до 200 мг/мл, в котором антитело против IL-36R содержит вариабельную область легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89;

б) буфер, присутствующий в концентрации в диапазоне от 20 до 80 мМ, в котором буфер содержит ацетат;

в) регулятор тоничности, присутствующий в концентрации в диапазоне от 100 до 250 мМ, в котором регулятор тоничности представляет собой один или несколько сахаров и/или полиолов, включающих в себя сахарозу или трегалозу;

г) L-аргинин и/или его фармацевтически приемлемые соли, присутствующие в концентрации до 80 мМ; и

е) полисорбат 20 и/или полисорбат 80, присутствующий в концентрации в диапазоне от 0,1 до 1,5 г/л; при этом состав характеризуется значением pH в диапазоне от 5 до 7, находясь в водной форме.

2. Фармацевтический состав по п.1, в котором антитело против IL-36R содержит вариабельную область легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; и вариабельную

область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127.

3. Фармацевтический состав по п.1 или 2, при этом состав находится в жидкой или порошковой форме.

4. Фармацевтический состав по п.1 или 2, в котором антитело против IL-36R присутствует в концентрации 20 или 60, или 150 мг/мл.

5. Фармацевтический состав, содержащий:

а) антитело против IL-36R, присутствующее в концентрации 60 мг/мл, в котором антитело против IL-36R содержит переменную область легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89;

б) ацетатный буфер присутствует в концентрации 45 мМ;

в) сахарозу и/или трегалозу, присутствующие в концентрации 150 мМ;

г) L-аргинин или его фармацевтически приемлемые соли, присутствующие в концентрации 25 мМ; и

д) полисорбат 20, присутствующий в концентрации 0,4 г/л;

при этом состав характеризуется значением pH в диапазоне от 5 до 6, находясь в водной форме.

6. Фармацевтический состав, содержащий:

а) антитело против IL-36R, присутствующее в концентрации 150 мг/мл, в котором антитело против IL-36R содержит переменную область легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89;

б) ацетатный буфер, присутствующий в концентрации 45 мМ;

в) сахарозу или трегалозу, присутствующие в концентрации 150 мМ;

г) L-аргинин или их фармацевтически приемлемые соли, присутствующие в концентрации 25 мМ; и

д) полисорбат 20, присутствующий в концентрации 0,4 г/л;

при этом состав характеризуется значением pH в диапазоне от 5 до 6, находясь в водной форме.

7. Фармацевтический состав по любому из пп.1-6, где состав характеризуется осмоляльностью в диапазоне от 210 до 390 мОсмоль/кг.

8. Фармацевтический состав по любому из пп.1-7, где меньше чем 5% антитела присутствует в составе в виде агрегата.

9. Фармацевтический состав по любому из пп.1-8, где состав является стерильным.

10. Фармацевтический состав по любому из пп.1-9, при этом состав стабилен при замораживании и оттаивании.

11. Фармацевтический состав по любому из пп.1-10, где состав содержит воду или восстановлен водой.

12. Фармацевтический состав по любому из пп.1-11, где состав имеет значение pH от 5 до 6 в жидком виде или при восстановлении водой.

13. Фармацевтический состав по любому из пп.1-12, где состав имеет значение pH 6 в жидком виде или при восстановлении водой.

14. Фармацевтический состав по любому из пп.1-13, где состав имеет по меньшей мере один признак, выбранный из группы, включающей в себя:

(i) увеличенный срок хранения,

(ii) лучшую температурную стабильность,

(iii) снижение образования агрегатов,

(iv) лучшую химическую стабильность,

(v) пониженную вязкость, и

по сравнению с эталонным составом.

15. Фармацевтический состав по любому из пп.1-14, причем состав имеет по меньшей мере один признак, выбранный из группы, включающей в себя:

(а) снижение процента агрегатов согласно измерениям с помощью высокоэффективной эксклюзионной хроматографии (HP-SEC),

(б) более высокий процент мономеров как измерено с помощью HP-SEC,

(в) более высокий процент основного пика (меньшая деградация вариантов заряда), измеренный СЕХ,

(г) более низкий процент невидимых частиц, таких как ≥ 10 и ≥ 25 мкм, и

(д) более низкое значение мутности в нефелометрических единицах формазина (НЕФ),

после хранения при приблизительно 40°C по сравнению с эталонным составом.

16. Фармацевтический продукт, включающий в себя флакон или шприц, содержащий фармацевтический состав по любому из пп.1-15.

17. Фармацевтический продукт по п.16, дополнительно содержащий предварительно собранное инъекционное устройство.

18. Фармацевтический продукт по п.17, в котором предварительно собранное инъекционное устройство представляет собой автоматический инъектор или приспособление для безопасности иглы.

19. Предварительно собранное инъекционное устройство, содержащее фармацевтический состав по любому из пп.1-15.

20. Предварительно собранное инъекционное устройство по п.19, в котором указанное устройство представляет собой автоматический инъектор или приспособление для безопасности иглы или шприца.

21. Предварительно собранное инъекционное устройство по п.20, в котором указанный состав является пригодным для подкожного применения или внутримышечного введения.

22. Фармацевтический набор, включающий в себя по меньшей мере один контейнер, содержащий фармацевтический состав по любому из пп.1-15, и устройство для инъекций.

23. Набор по п.22, содержащий инструкцию для подкожного или внутримышечного введения состава субъекту или инструкцию по самостоятельному подкожному или внутримышечному введению.

24. Фармацевтический состав, содержащий:

а) антитело против IL-36R, содержащее:

и) легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 127;

где антитело присутствует в концентрации 20, 60 или 150 мг/мл; и

а) ацетатный буфер, присутствующий в концентрации 45 мМ;

б) сахарозу, присутствующую в концентрации 150 мМ;

в) L-аргинин HCl, присутствующий в концентрации 25 мМ;

г) полисорбат 20, присутствующий в концентрации 0,4 г/л; и

при этом состав характеризуется значением pH в диапазоне от 5 до 6.

25. Порошковый фармацевтический состав, в котором при восстановлении водой образуется водный раствор, содержащий:

а) антитело против IL-36R, содержащее:

и) легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, обозначенную как SEQ ID NO: 127; и

б) гистидиновый буфер присутствует в концентрации 25 мМ;

в) сахаразы и/или маннит присутствует в концентрации 180 мМ;

г) полисорбат 20 присутствует в концентрации 0,2 г/л; и

при этом состав характеризуется значением pH в диапазоне от 5 до 7 при восстановлении водой.

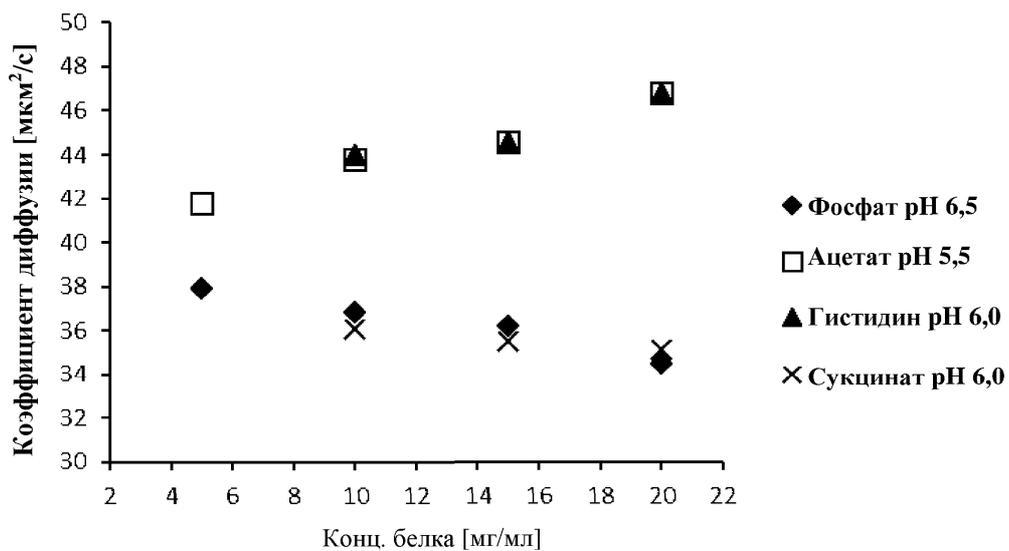
26. Порошковый состав по п.25, в котором антитело присутствует в концентрации 20, 60 или 150 мг/мл.

27. Порошковый состав по п.25, в котором состав содержит от 100 до 1500 мг антитела и восстанавливается водой для инъекций.

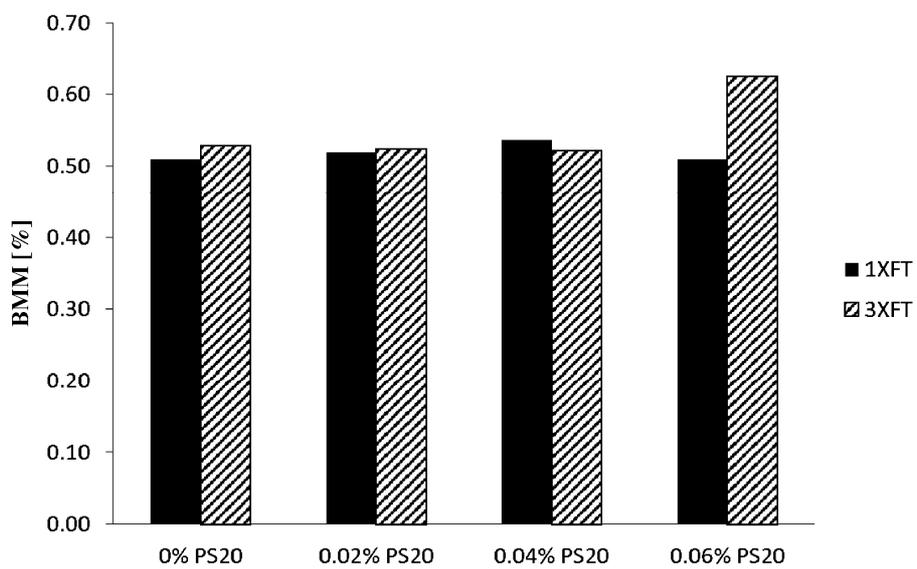
28. Способ изготовления фармацевтического состава, включающий в себя:

а) культивирование клеток млекопитающих, имеющих стабильно включенные в свой геном одну или несколько нуклеиновых кислот, кодирующих легкие и тяжелые цепи антитела против IL-36R, так что клетки секретируют антитело в среду для культивирования клеток, и очистку антитела из среды для культивирования клеток; и

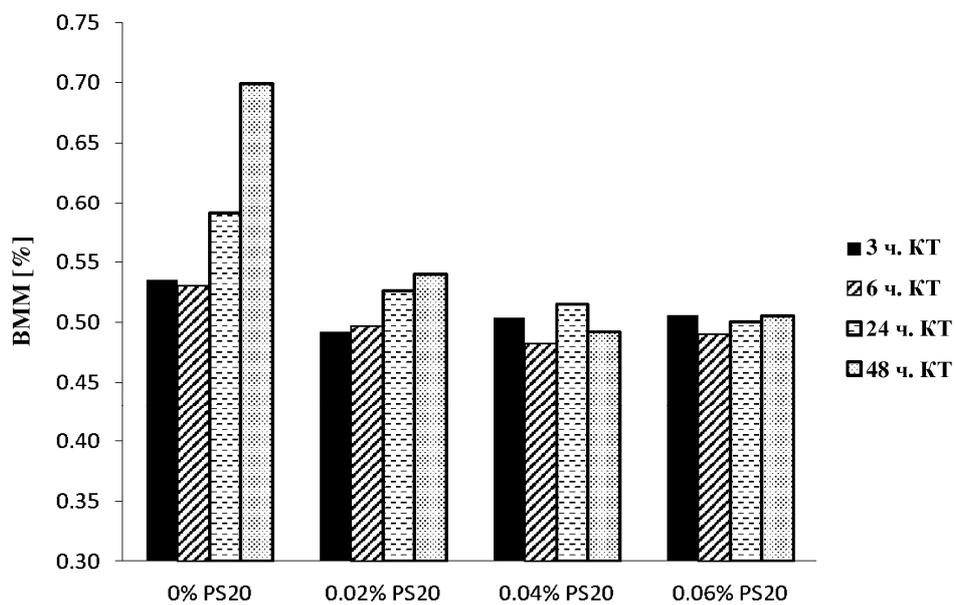
б) приготовление состава по любому из пп.1-15, в котором антитело против IL-36R содержит варибельную область легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и варибельную область тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89.



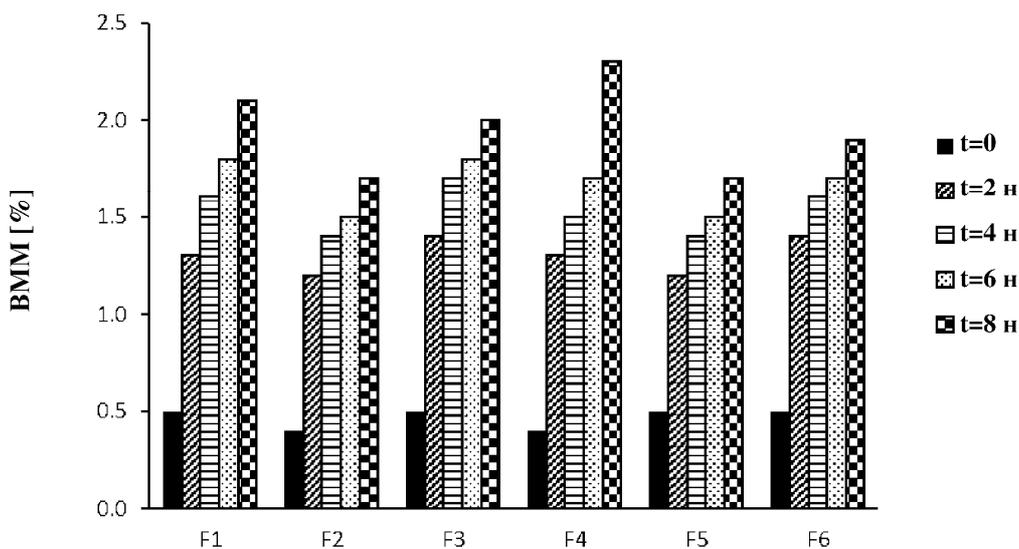
Фиг. 1



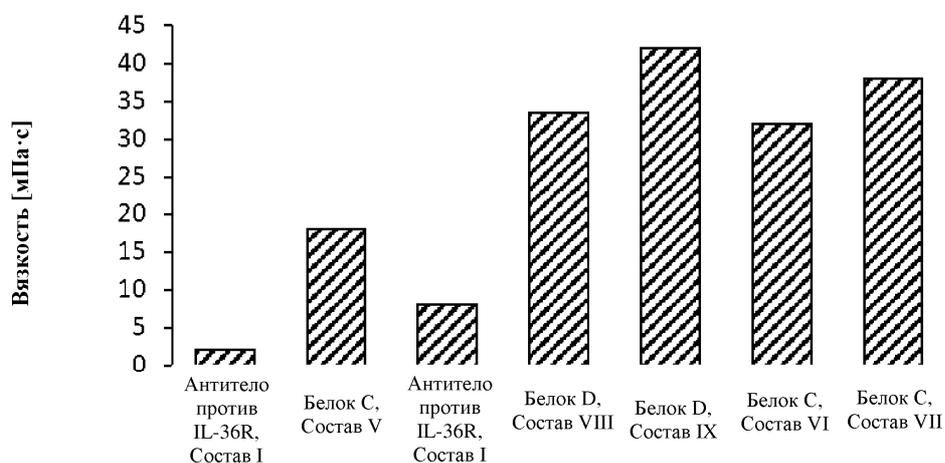
Фиг. 2



Фиг. 3

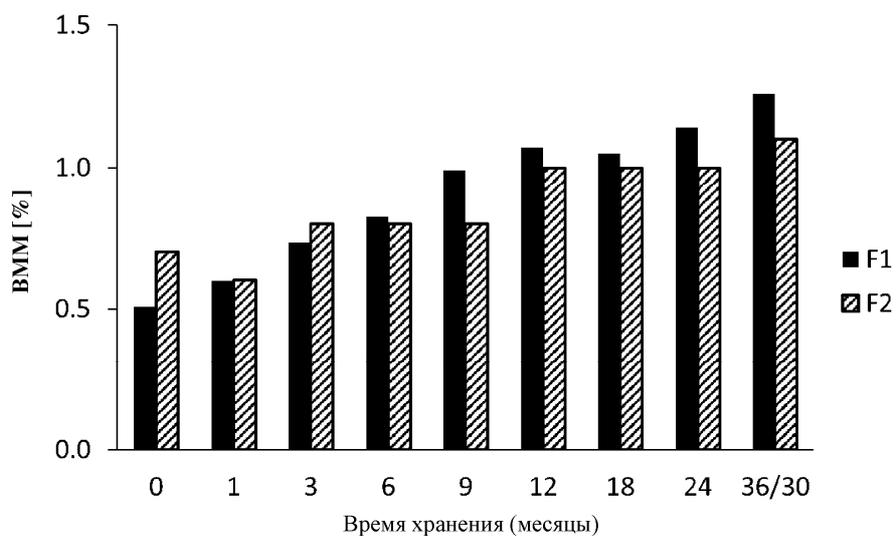


Фиг. 4

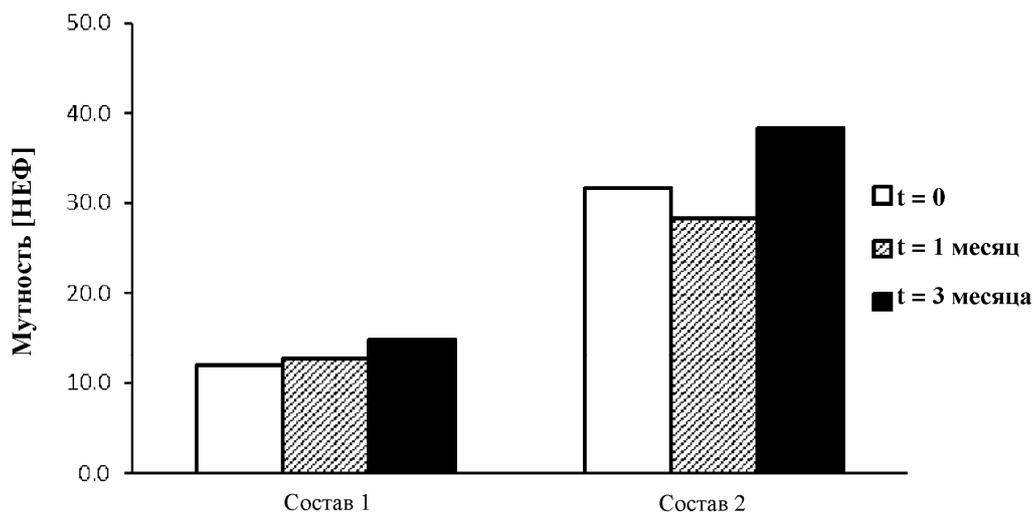


Вязкость [мПа·с]	2	18	8	33	42	32	38
Конц. белка [мг/мл]	60	145	150	150	154	170	189

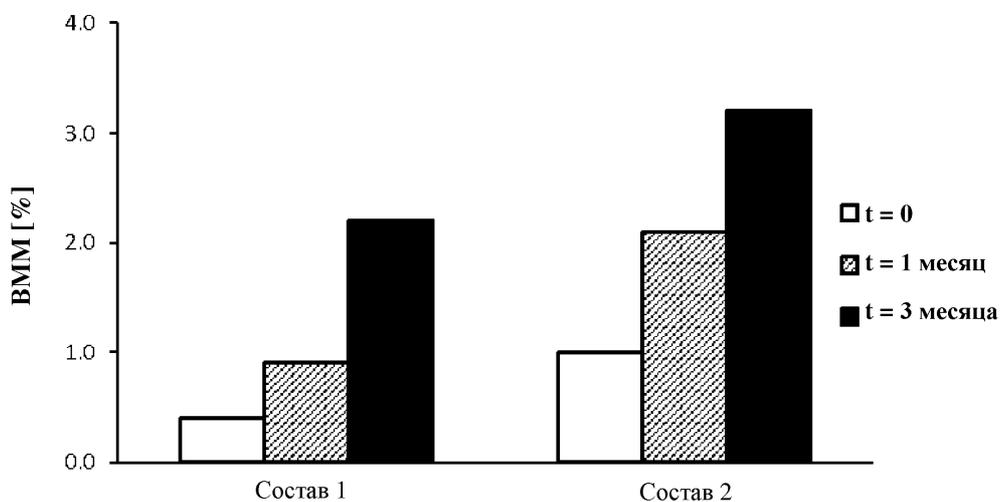
Фиг. 5



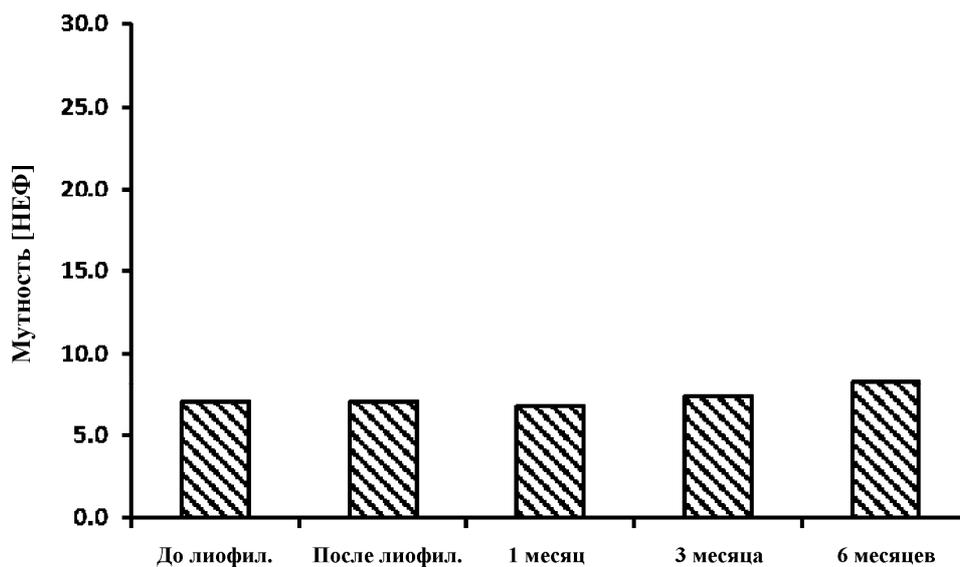
Фиг. 6



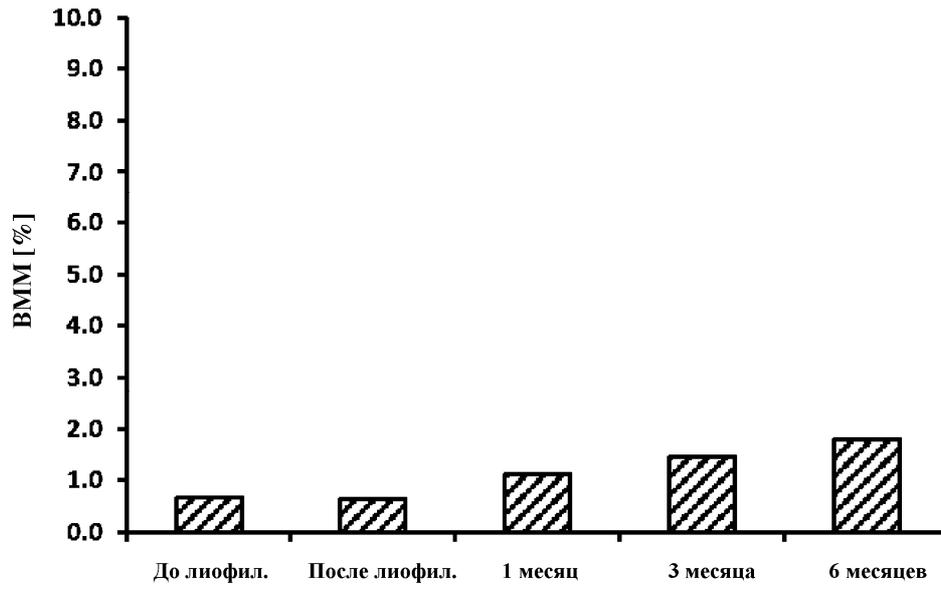
Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10

