(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202191777 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.11.24

(22) Дата подачи заявки
2019.12.20

(51) Int. Cl. ***A61P 17/00*** (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(54) АНТИТЕЛА ПРОТИВ IL-36R ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛАДОННО-ПОДОШВЕННОГО ПУСТУЛЕЗА

(31) **62/785,316; 62/815,431; 62/891,464**
(32) **2018.12.27; 2019.03.08; 2019.08.26**
(33) **US**
(86) **PCT/EP2019/086521**
(87) **WO 2020/136101 2020.07.02**

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

(72) Изобретатель:
Тома Кристиан, Баум Патрик, Ламар Джанин (DE), Пэдьюла Стивен Джон (US)

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

(57) Настоящее изобретение касается лечения или облегчения признаков и симптомов ладонно-подошвенного пустулеза (ЛПП) путем введения пациенту антител против рецептора интерлейкина-36 (анти-IL-36R).

202191777 A1

202191777 A1

АНТИТЕЛА ПРОТИВ IL-36R ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛАДОННО-ПОДОШВЕННОГО ПУСТУЛЕЗА

СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[0001] Данная заявка содержит список последовательностей, который был подан в электронном формате ASCII и, таким образом, включен путем ссылки в его полном объеме. Вышеупомянутая копия ASCII, созданная 6 декабря 2019 г., имеет название 09-0686-WO-sequence.txt и размер 146 471 байт.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Настоящее изобретение касается способов и композиций для лечения ладонно-подошвенного пустулеза (ЛПП). Более конкретно изобретение касается введения антитела против рецептора интерлейкина-36 (анти-IL-36R) субъекту с ЛПП. Еще более конкретно изобретение касается режима введения доз антитела против IL-36R субъекту с ЛПП.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Ладонно-подошвенный пустулез, также известный как ладонно-подошвенный пустулезный псориаз (ЛПП), является болезнью с высокой неудовлетворенной медицинской потребностью. ЛПП является хроническим заболеванием и формой пустулезного псориаза (так же, как и генерализованный пустулезный псориаз, ГПП). Недавние свидетельства указывают на то, что ЛПП является единицей, генерически отличной от хронического бляшковидного псориаза, поскольку главная генетическая детерминанта PSORS1 для бляшковидного псориаза у пациентов с пустулезными формами псориаза (ЛПП и ГПП) не была обнаружена. Экспериментальные данные и генетические данные человека позволяют предполагать, что путь IL36 обусловливает формы пустулезного псориаза ЛПП и ГПП.

[0004] ЛПП может считаться редким заболеванием. ЛПП характеризуется наличием стерильных пустул на ладонях и/или подошвах стопы. Несмотря на ограниченную площадь пораженной кожи при ЛПП, болезнь является очень изнуряющей и имеющей большое неблагоприятное влияние на качество жизни, включая работоспособность. К симптомам ЛПП относятся зуд, ощущение жжения и боль. В тяжелых случаях повреждение кожи делает

хождение или другие виды повседневной деятельности проблематичными, а порой и невозможными. Утвержденных способов лечения от ЛПП не существует, и этот факт дополнительно подчеркивает потребность в эффективном лечении.

[0005] Генетические исследования человека установили связь между сигналом IL36R и ЛПП: ту же гипоморфную миссенс-мутацию в IL36RN, которая отмечалась для ГПП, также наблюдали при ЛПП, хотя и в меньшей степени по сравнению с ГПП.

[0006] Недавно была раскрыта дополнительная связь между ЛПП и путем IL36. Например, мутации в других генах, связанных с путем IL36, например, CARD14 и AP1S3, были связаны с патогенезом всех форм пустулезного псориаза, включая ЛПП. CARD14 специфически и преимущественно экспрессируется в кератиноцитах в коже. Он действует после пути IL36 и известен как активатор сигнала NF-kB. Мутации в кодирующей последовательности (c.11T>G и c.97C>T) в AP1S3 связаны с патогенезом всех форм пустулезного псориаза, включая ЛПП. Ген кодирует субъединицу комплекса AP-1. Функционально явление таких редких мутаций вызывает дестабилизацию комплекса AP-1 и может быть связано с нарушением сигнала Toll-подобного рецептора 3 и последующей экспрессией противовоспалительного медиатора IFN-β.

[0007] В настоящее время не существует стандарта лечения ЛПП (то есть, утвержденной терапии). Известно, что ЛПП трудно поддается лечению. Лечение пациентов сводится к применению ныне существующих системных способов, включая применение ретиноидов, PUVA, метотрексата, циклоспорина и местных кортикостероидов. К сожалению, эти способы, как правило, неэффективны для уменьшения длительности и тяжести ЛПП. Таким образом, существует высокая неудовлетворенная медицинская потребность в отношении ЛПП.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] Настоящее изобретение направлено на удовлетворение вышеупомянутой потребности через обеспечение биотерапевтических средств, в частности, антител, связывающихся с IL-36R и обеспечивающих лечебную или профилактическую терапию при остром и/или хроническом ЛПП и связанных с

ними признаками и симптомами, такими как обострения ЛПП (включая возникновение новых пустул или ухудшение существующих).

[0009] В одном аспекте настоящее изобретение касается способа лечения ладонно-подошвенного пустулеза (ЛПП) у пациента, причем вышеупомянутый способ включает введение или обеспечение ведения пациенту терапевтически эффективного количества антитела против IL-36R.

[00010] В другом аспекте настоящее изобретение касается способа лечения умеренного или тяжелого ЛПП у пациента, который включает введение или обеспечение ведения пациенту терапевтически эффективного количества антитела против IL-36R.

[00011] В другом аспекте настоящее изобретение касается способа лечения хронического болезненного состояния, связанного с ЛПП (включая периодическое возникновение новых пустул или ухудшение существующих) у пациента, который включает введение или обеспечение ведения пациенту терапевтически эффективного количества антитела против IL-36R.

[00012] В другом аспекте настоящее изобретение касается способа снижения или смягчения признаков и симптомов острой или обострения хронической фазы (включая возникновение новых пустул или ухудшение существующих) ЛПП у пациента, причем вышеупомянутый способ включает введение или обеспечение ведения пациенту терапевтически эффективного количества антитела против IL-36R.

[00013] В другом аспекте настоящее изобретение касается способа уменьшения тяжести и длительности обострений ЛПП (включая возникновение новых пустул или ухудшение существующих), причем вышеупомянутый способ включает введение или обеспечение ведения пациенту терапевтически эффективного количества антитела против IL-36R.

[00014] В другом аспекте настоящее изобретение касается способа лечения кожного нарушения, связанного с острым ЛПП (включая возникновение новых пустул или ухудшение существующих), причем вышеупомянутый способ включает введение или обеспечение ведения пациенту терапевтически эффективного количества антитела против IL-36R.

[00015] В другом аспекте настоящее изобретение касается способа профилактики рецидивов обострения ЛПП (включая возникновение новых

пустул или ухудшение существующих) у пациента, прошедшего лечение с применением антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению.

[00016] В другом аспекте настоящее изобретение касается способа достижения ASI50 ЛПП на 16-й неделе у пациента, прошедшего лечение с применением антитела против IL-36R.

[00017] В другом аспекте настоящее изобретение касается способа достижения полного устранения симптомов ЛПП у пациента, прошедшего лечение с применением антитела против IL-36R; причем симптомы ЛПП включают возникновение пустулы, эритемы, корки или шелушения, а полное устранение включает показатель ООВ ЛПП 0 (например, отсутствие признаков ЛПП; отсутствие остатков шелушения, корки или пустул) или 1 (почти отсутствует или остается легкое шелушение и/или эритема и/или легкая корка; очень мало новых (желтых) и/или старых (коричневых) пустул).

[00018] В другом аспекте настоящее изобретение касается способа лечения ЛПП у пациента, который включает:

(а) получение биологического образца от вышеупомянутого пациента, причем биологический образец получают из источника, которым может быть поврежденная кожа или цельная кровь;

(б) выполнение или обеспечение выполнения анализа секвенирования или анализа экспрессии одного или нескольких генов;

(в) введение пациенту эффективного количества антитела против IL-36R на основе результатов анализа секвенирования гена или анализа экспрессии. В варианте осуществления, касающемся этого аспекта, один или несколько генов представляют собой IL36RN, CARD14, AP1S3, HLA-C, C15orf48, CCL20, CXCR2, IGHA1, IL17A, IL17F, IL36A, IL36B, IL36RN, LCN2, MIR155HG, S100A12, S100A7, S100A8, VNN1, CXCR2, IL36G, IL36RN, PI3, S100A12 и/или VNN3 в поврежденной коже или цельной крови пациента. Например, если экспрессия гена выше или ниже порогового уровня, осуществляют лечение антителом против IL-36R, иначе его не применяют.

[00019] В одном варианте осуществления, касающемся любого из описываемых авторами аспектов и вариантов осуществления, антитело против IL-36R включает: а) вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35, 102, 103, 104, 105 106 или

140 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и б) вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110 или 111 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-CDR3).

[00020] В одном варианте осуществления, касающемся любого из описываемых авторами аспектов и вариантов осуществления, антитело против IL-36R включает: а) вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35, 102, 103, 104, 105 106 или 140 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и б) вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 141 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110, 111 или 142 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-CDR3).

[00021] В одном варианте осуществления, касающемся любого из описываемых авторами аспектов и вариантов осуществления, антитело против IL-36R включает:

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

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

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

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

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

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

[00022] В одном варианте осуществления, касающемся любого из описываемых авторами аспектов и вариантов осуществления, антитело против IL-36R включает:

(I) вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или

(II) вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или

(III) вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; или

(IV) вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или

(V) вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или

(VI) вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; или

(VII) вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100; или

(VIII) вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101; или

(IX) вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100; или

(X) вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101.

[00023] В одном варианте осуществления, касающемся любого из описываемых авторами аспектов и вариантов осуществления, антитело против IL-36R включает:

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

II. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126; или

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

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

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

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

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

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

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

[00024] В варианте осуществления, касающемся любого из описываемых авторами аспектов и вариантов осуществления, антитело против IL-36R вводят подкожно или внутривенно или обоими путями одновременно или последовательно и в любом порядке. В сходном варианте осуществления

подкожное введение включает введение дозы 300 мг или 600 мг антитела против IL-36R. В сходном варианте осуществления внутривенное введение включает введение дозы 300 мг, 600 мг, 900 мг или 1200 мг антитела против IL-36R. В сходном варианте осуществления подкожное введение осуществляют с интервалом qw (раз в неделю), q2w (раз в 2 недели), q4w (раз в 4 недели), q6w (раз в 6 недель) или q8w (раз в 8 недель), или с комбинацией таких интервалов. В сходном варианте осуществления внутривенное введение осуществляют с интервалом q4w (раз в 4 недели), q8w (раз в 8 недель) или q12w (раз в 12 недель), или с комбинацией таких интервалов.

[00025] В другом варианте осуществления, касающемся любого из описываемых авторами аспектов и вариантов осуществления, антитело против IL-36R вводят подкожно или внутривенно или обоими путями одновременно или последовательно и в любом порядке. В сходном варианте осуществления подкожное введение включает начальную дозу. В сходном варианте осуществления подкожное введение также включает последующую дозу. В сходном варианте осуществления введение антитела против IL-36R включает начальную дозу и последующую дозу. В сходном варианте осуществления начальную дозу вводят внутривенно или подкожно. В сходном варианте осуществления последующую дозу вводят подкожно. В сходном варианте осуществления начальная доза составляет 150 мг, 300 мг или 600 мг. В сходном варианте осуществления начальную дозу 150 мг или 300 мг вводят раз в день (без перерывов) в течение двух недель. В сходном варианте осуществления начальную дозу 600 мг вводят раз в неделю в течение двух недель включая недели 0 и 1; недели 0 и 2; недели 0 и 3; или недели 0 и 4. В сходном варианте осуществления начальную дозу 600 мг вводят раз в неделю в течение трех недель, включая недели 0, 1 и 2; недели 0, 1 и 3; недели 0, 1 и 4; недели 0, 2 и 3; недели 0, 2 и 4; или недели 0, 3 и 4. В сходном варианте осуществления начальную дозу 600 мг вводят раз в неделю в течение четырех недель, включая недели 0, 1, 2 и 3; недели 0, 1, 2 и 4; недели 0, 1, 3 и 4; или недели 0, 2, 3 и 4. В сходном варианте осуществления начальную дозу 600 мг вводят два раза в неделю в течение 2-х недель. В сходном варианте осуществления начальную дозу 600 мг вводят два раза в неделю в течение 3-х недель. В сходном варианте осуществления начальную дозу 600 мг вводят два раза в неделю в течение 4-х недель. В сходном варианте осуществления начальная доза составляет 3000 мг

(вводимая в дозах по 600 мг, например, в день 1, неделю 1, неделю 2, неделю 3 и неделю 4). В сходном варианте осуществления начальная доза составляет 1500 мг (вводимая в дозах по 300 мг, например, в день 1, неделю 1, неделю 2, неделю 3 и неделю 4). В сходном варианте осуществления начальная доза составляет 900 мг или 1200 мг и вводится IV (внутривенно) или SC (подкожно) в режиме q4w, q8w или q12w. В сходном варианте осуществления последующая доза составляет 300 мг или 600 мг и вводится SC. В сходном варианте осуществления введение последующей дозы начинают через две-четыре недели после окончания введения начальной дозы. В сходном варианте осуществления последующую дозу 300 мг или 600 мг вводят q2w (раз в 2 недели), q4w (раз в 4 недели), q6w (раз в 6 недель) или q8w (раз в 8 недель). В сходном варианте осуществления последующая доза составляет 600 мг и вводится в режиме q4w. В сходном варианте осуществления последующая доза составляет 300 мг и вводится в режиме q4w. В сходном варианте осуществления последующая доза составляет 300 мг и вводится в режиме q4w в течение восьми недель, а затем q8w.

[00026] В одном варианте осуществления введение антитела против IL-36R в любом из описанных авторами режимов дозирования в результате приводит к одной или нескольким из следующих конечных точек:

(а) Индекс площади поражения и степени тяжести 50 ладонно-подошвенного пустулезного псориаза (ASI50 ЛПП) на 16-й неделе (например, достижение ASI50 ЛПП на 16-й неделе);

(б) уменьшение числа пациентов со связанными с лекарственными средствами нежелательными явлениями (НЯ) (например, достижение уменьшения числа пациентов с НЯ по сравнению с плацебо);

(в) показатель общей оценки врача для ЛПП (ООВ ЛПП) 0 или 1 = устранен / почти устранен на 16-й неделе (например, достижение показателя ООВ ЛПП 0 или 1 на 16-й неделе);

(г) ASI75 ЛПП на 16-й неделе (например, достижение ASI75 ЛПП на 16-й неделе);

(д) процентное изменение ASI ЛПП относительно исходного уровня на 16-й неделе (например, достижение положительного или улучшенного процентного изменения ASI ЛПП относительно исходного уровня на 16-й неделе);

(е) изменение относительно исходного уровня показателя по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ) на 16-й неделе и при всех остальных визитах в целом (например, достижение улучшенного изменения в показателе ВАШ боли для боли на ладони и/или подошве стопы (ВАШ боли при ЛПП) и/или для боли в мышцах и суставах по сравнению с плацебо со временем);

(ж) клиническое улучшение по оценке через дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) на 16-й неделе и при всех остальных визитах в целом по сравнению с исходным уровнем (например, достижение улучшенного или положительного ДИКЖ на 16-й неделе по сравнению с исходным уровнем);

(з) ASI50 ЛПП при всех остальных визитах в целом (например, достижение ASI50 ЛПП со временем);

(и) скорректированные (уточненные) показатели ASI ЛПП на 16-й неделе и при всех остальных визитах в целом (например, достижение улучшенного ASI ЛПП на 16-й неделе и со временем);

(к) успешность лечения, определяемая как достижение клинического ответа 0 или 1 = устранен / почти устранен через общую оценку врача для ЛПП (ООВ ЛПП) при всех остальных визитах в целом (например, достижение ООВ ЛПП 0 или 1 со временем);

(л) ASI75 ЛПП при всех остальных визитах в целом (например, достижение ASI75 ЛПП со временем);

(м) процентное изменение ASI ЛПП относительно исходного уровня при всех остальных визитах в целом (например, достижение положительного или улучшенного процентного изменения ASI ЛПП относительно исходного уровня со временем);

(н) время (дни) до достижения ASI50 ЛПП (например, достижения ASI50 ЛПП за более короткое время по сравнению с плацебо);

(о) время (дни) до потери ASI50 ЛПП (например, достижение более длительного времени до потери ASI50 ЛПП по сравнению с плацебо);

(п) изменение охвата ППТ бляшковидным псориазом на 16-й неделе у пациентов с сопутствующим бляшковидным псориазом на исходном уровне (например, достижение улучшенного или положительного изменения в ППТ при бляшковидном псориазе на 16-й неделе у пациентов с сопутствующим бляшковидным псориазом на исходном уровне);

(р) повышенная эффективность по сравнению с гуселкумабом (например, достижение на 5 % или более повышенной эффективности по сравнению с гуселкумабом со временем); или

(с) по меньшей мере приблизительно на 40 % повышенная эффективность по сравнению с плацебо в достижении ASI50 ЛПП на 16-й неделе (например, достижение улучшения приблизительно на 40 % или выше в ASI50 ЛПП по сравнению с плацебо на 16-й неделе).

[00027] В одном варианте осуществления введение антитела против IL-36R в любом из описанных авторами режимов дозирования субъекту, страдающему от ЛПП или связанных с ним признаков и симптомов, в результате ведет к одному или нескольким из следующих исходов:

(а) субъект достигает 50 % снижения ASI ЛПП (ASI50 ЛПП) на 16-й неделе; или

(б) у субъекта отмечается уменьшение количества связанных с лекарственными средствами нежелательных явлений (НЯ) по сравнению с другими режимами лечения (например, с применением гуселкумаба); или

(в) субъект испытывает уменьшение тяжести пустул (по сравнению с исходным уровнем) на 16-й неделе; или

(г) лечение с применением антитела против IL-36R демонстрирует повышенную эффективность по сравнению с гуселкумабом на 16-й неделе; или

(д) субъект достигает показателя общей оценки врача для ЛПП (ООВ ЛПП) 0 или 1 (устранен / почти устранен) на 16-й неделе; или

(е) субъект достигает индекса площади и тяжести псориаза для ЛПП (ASI ЛПП) 75 на 16-й неделе; или

(ж) субъект испытывает улучшение ASI ЛПП относительно исходного уровня на 16-й неделе; или

(з) субъект достигает улучшения изменения относительно исходного уровня показателя по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ) на 16-й неделе; или

(и) субъект достигает клинического улучшения относительно исходного уровня согласно оценке через дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) на 16-й неделе; или

(к) субъект достигает ASI50 ЛПП при визите 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или всех остальных визитах; или

(л) субъект достигает снижения показателей ASI ЛПП на 16-й неделе и при всех остальных визитах; или

(м) субъект достигает показателя общей оценки врача для ЛПП (ООВ ЛПП) 0 или 1 (устранен / почти устранен) при визите 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или всех остальных визитах;

(н) субъект достигает ASI75 ЛПП при визите 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или всех остальных визитах после лечения антителом против IL-36R;

(о) у субъекта отмечается процентное изменение ASI ЛПП относительно исходного уровня при визите 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или всех остальных визитах; или

(п) у субъекта отмечается сокращение времени до достижения ASI50 ЛПП по сравнению с другими режимами лечения (например, с применением гуселкумаба); или

(р) у субъекта отмечается продление времени до потери ASI50 ЛПП по сравнению с другими режимами лечения (например, с применением гуселкумаба);

(с) у субъекта отмечается улучшенное изменение охвата ППТ бляшковидным псориазом на 16-й неделе у субъектов с сопутствующим бляшковидным псориазом на исходном уровне; или

(т) у субъекта отмечается повышение эффективности по сравнению с плацебо в достижении ASI50 ЛПП на 12-й неделе; или

(у) субъект достигает изменения в ASI ЛПП относительно исходного уровня на 16-й неделе; или

(ф) субъект достигает положительного или улучшенного изменения в показателе ВАШ боли относительно исходного уровня на 12-й неделе; или

(х) субъект достигает положительного или улучшенного изменения SI ЛПП относительно исходного уровня на 12-й неделе; или

(ц) субъект достигает положительного или улучшенного изменения ASI ЛПП относительно исходного уровня на 52-й неделе; или

(ч) субъект достигает снижения частоты нежелательных явлений, возникших в ходе лечения (НЯВЛ), относительно исходного уровня со временем или на 16-й неделе; или

(ш) субъект достигает положительного или улучшенного изменения количества пустул относительно исходного уровня со временем; или

(щ) субъект достигает положительного или улучшенного изменения в тяжести пустулеза относительно исходного уровня со временем; или

(э) субъект достигает ООВ ЛПП "устранен / почти устранен" по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем; или

(ю) субъект достигает ООВ ЛПП для пустул "устранены / почти устранены" по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем; или

(я) субъект достигает положительного изменения относительно исходного уровня в общем показателе PPQLI (ладонно-подошвенный показатель качества жизни), ДИКЖ (дерматологический индекс качества жизни), PSS (шкала симптомов псориаза) и BASDAI (батский индекс активности заболевания при анкилозирующем спондилите) со временем; или

(аа) субъект достигает ASI50 ЛПП со временем; или

(бб) субъект достигает ASI75 ЛПП со временем; или

(вв) субъект достигает положительного или улучшенного процентного изменения ASI ЛПП относительно исходного уровня со временем; или

(гг) субъект достигает положительного или улучшенного изменения PPSI по сравнению с исходным уровнем со временем; или

(дд) субъект достигает положительного или улучшенного изменения в показателе ВАШ боли для боли на ладони и/или подошве стопы (ВАШ боли при ЛПП) и/или для боли в мышцах и суставах по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем; или

(ее) субъект достигает сокращения времени до ASI75 ЛПП по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем; или

(жж) субъект достигает сокращения времени до ASI50 ЛПП по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем; или

(зз) субъект достигает продления времени до потери ASI75 ЛПП по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем; или

(ии) субъект достигает продления времени до потери ASI50 ЛПП по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем; или

(кк) субъект достигает положительного или улучшенного изменения в PASI по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем; или

(лл) субъект достигает положительного или улучшенного изменения в сООВ по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем; или

(мм) субъект достигает положительного или улучшенного процентного изменения в TPSS по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем; или

(нн) субъект достигает положительного или улучшенного фармакокинетического по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем; или

(оо) субъект достигает улучшения изменения экспрессии гена для раскрываемых авторами генов как указателя эффективности лечения по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем; или

(пп) субъект достигает ООВ ЛПП 0 или 1 за сокращенное время по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем.

[00028] В одном варианте осуществления настоящее изобретение касается способа профилактики рецидивов обострения ЛПП (включая возникновение новых пустул или ухудшение существующих), вышеупомянутый(е) способ(ы) включает(ют) введение или обеспечение ведения пациенту с ЛПП терапевтически эффективного количества антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению подкожно или внутривенно или обоими путями в соответствии с любым из режимов дозирования, представленных в Таблицах 1 - 4.

[00029] В одном варианте осуществления настоящее изобретение касается способа достижения показателя общей оценки врача для ЛПП (ООВ ЛПП) 0 или 1 = устранен / почти устранен на 16-й неделе, причем вышеупомянутый(е) способ(ы) включает(ют) введение или обеспечение ведения пациенту с ЛПП терапевтически эффективного количества антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению подкожно или внутривенно или обоими путями в соответствии с любым из режимов дозирования, представленных в Таблицах 1 - 4.

[00030] В одном варианте осуществления настоящее изобретение касается способа достижения показателя общей оценки врача для ЛПП (ООВ ЛПП) 0 или 1 = устранен / почти устранен на 16-й неделе, причем вышеупомянутый(е) способ(ы) включает(ют) введение или обеспечение ведения пациенту с ЛПП терапевтически эффективного количества антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению подкожно или внутривенно или обоими

путями в соответствии с любым из режимов дозирования, представленных в Таблицах 1 - 4.

[00031] В варианте осуществления, касающемся любого из описываемых авторами аспектов и вариантов осуществления, антитело против IL-36R или его антиген-связывающий фрагмент (описанный авторами) присутствует в стабильной фармацевтической рецептуре (как описывается в одновременно находящейся на рассмотрении предварительной заявке США № 62/815,405, поданной 8 марта 2019 г., полное содержание которой включено в данное описание путем ссылки) для введения субъекту в соответствии с любым из аспектов настоящего изобретения.

[00032] В одном варианте осуществления способ лечения в соответствии с любым из описанных авторами аспектов включает введение субъекту терапевтического количества стабильной фармацевтической рецептуре, включающей от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела против IL-36R (раскрываемого авторами), от приблизительно 20 мМ до приблизительно 80 мМ фармацевтически приемлемого буфера (например, ацетатного буфера), приблизительно 100 мМ до приблизительно 250 мМ фармацевтически приемлемого регулятора тоничности (например, сахарозы), от приблизительно 0 мМ до приблизительно 80 мМ фармацевтически приемлемого стабилизатора (например, аргинина) или его фармацевтически приемлемой соли, от приблизительно 0 до приблизительно 150 мМ фармацевтически приемлемой соли (например, хлорида натрия) и фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество (например, полисорбат 20) в количестве от приблизительно 0 г/л до приблизительно 1,5 г/л, причем ладонно-подошвенный пустулез (ЛПП) у субъекта подвергают лечению, профилактике или смягчению, причем ЛПП от умеренного до тяжелого у субъекта подвергают лечению, причем признаки и симптомы обострения острой фазы (включая возникновение новых пустул или ухудшение существующих) ЛПП у субъекта подвергают снижению или смягчению, причем тяжесть и длительность обострений ЛПП у субъекта снижается, причем нарушение кожи, связанное с острым ЛПП (включая возникновение новых пустул или ухудшение существующих) у субъекта, подвергают лечению, причем рецидивы обострений ЛПП у субъекта снижаются или предотвращаются, причем у субъекта достигается ASI ЛПП 50 на 16-й неделе, причем у субъекта достигается полное устранение симптомов ЛПП, или

достигается любая из вышеперечисленных конечных точек. В сходном варианте осуществления стабильная фармацевтическая рецептура является водной фармацевтической рецептурой. В сходном варианте осуществления уровень pH водной фармацевтической рецептуры составляет от приблизительно 5 до приблизительно 7. В сходном варианте осуществления фармацевтическая рецептура предназначена для внутривенного введения субъекту. В сходном варианте осуществления фармацевтическая рецептура предназначена для подкожного или внутривенного введения субъекту. В сходном варианте осуществления фармацевтическая рецептура для внутривенного введения включает антитело против IL-36R в количестве приблизительно 60 мг/мл. В сходном варианте осуществления фармацевтическая рецептура для подкожного или внутривенного введения включает антитело против IL-36R в количестве приблизительно 150 мг/мл. В сходном варианте осуществления фармацевтическая рецептура для внутривенного введения включает антитело против IL-36R в количестве приблизительно 20 мг/мл.

[00033] Дополнительные особенности и преимущества настоящего изобретения изложены ниже в описании и частично станут очевидны из описания или станут понятны при практическом осуществлении являющейся предметом изобретения технологии. Следует понимать, что и представленное выше общее описание следующее ниже подробное описание даются для примера и пояснения и имеют целью дальнейшее объяснение настоящего заявленного изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

[00034] Прилагаемые фигуры, которые включены для лучшего понимания настоящего изобретения и являются составной частью этого описания, поясняют аспекты являющейся предметом изобретения технологии и вместе с описанием служат для объяснения принципов настоящего изобретения.

[00035] **ФИГ. 1** показывает план исследования в Примере 1.

[00036] **ФИГ. 2** показывает план исследования в Примере 2.

[00037] **ФИГ. 3** показывает распределение исследования, описываемое в Примере 1. Обозначения на фигуре: *Последняя лечебная доза, введенная при визите X (Неделя 12). † От окончания лечения до Визита 13 (окончание исследования).

[00038] **ФИГ. 4** показывает анализ биомаркеров поражения, сравнивающий уровень экспрессии генов для пациентов (n=23) с ASI ЛПП выше/ниже медианы на исходном уровне.

[00039] **ФИГ. 5** показывает точечную диаграмму для процентного изменения ASI ЛПП относительно исходного уровня на 16-й неделе в сравнении с процентным изменением ASI ЛПП относительно исходного уровня при отборе.

[00040] **ФИГ. 6** показывает среднее процентное изменение относительно исходного уровня показателя ASI ЛПП со временем у а) пациентов с улучшением показателя ASI ЛПП от отбора до исходного уровня (отбор ≥1,2 X исходный уровень) и б) пациентов без улучшения показателя ASI ЛПП от отбора до исходного уровня (отбор <1,2 X исходный уровень).

[00041] **ФИГ. 7** показывает средние показатели ASI ЛПП на 16-й неделе в общей популяции и группах для показателя исходного уровня ASI ЛПП ≤ медианы и показателя исходного уровня ASI ЛПП > медианы.

[00042] **ФИГ. 8** показывает среднее процентное изменение относительно исходного уровня в а) ASI ЛПП и б) тяжести пустул (часть показателя ASI ЛПП) со временем у пациентов с показателем исходного уровня ASI ЛПП > медианы (16,7).

[00043] **ФИГ. 9** показывает коробчатую диаграмму кратного изменения мРНК на ген по наиболее пораженному участку на исходном уровне ASI ЛПП (<=медианы, >медианы) на исходном уровне для генов: C15orf48 (ФИГ. 9A), CCL20 (ФИГ. 9B), CXCR2 (ФИГ. 9C), IGHA1 (ФИГ. 9D), IL17A (ФИГ. 9E), IL17F (ФИГ. 9F), IL36A (ФИГ. 9G), IL36B (ФИГ. 9H), IL36RN (ФИГ. 9I), LCN2 (ФИГ. 9J), MIR155HG (ФИГ. 9K), S100A12 (ФИГ. 9L), S100A7 (ФИГ. 9M), S100AB(ФИГ. 9N), VNN1 (ФИГ. 9O).

[00044] **ФИГ. 10** показывает коробчатую диаграмму кратного изменения мРНК на ген по исходному уровню ASI ЛПП (<=медианы, >медианы) на исходном уровне для генов: CXCR2 (ФИГ. 10A), IL36G (ФИГ. 10B), IL36RN (ФИГ. 10C), PI3 (ФИГ. 10D), S100A12 (ФИГ. 10E), VNN3 (ФИГ. 10F).

[00045] **ФИГ. 11** показывает план исследования в Примере 6; LD1 = общая ударная доза 3000 мг (ударная доза 600 мг при визитах от 2 до 6, т. е., День 1, Неделя 1, 2, 3 и 4); LD2 = общая ударная доза 1500 мг (ударная доза 300 мг при визитах от 2 до 6, т. е., День 1, Неделя 1, 2, 3 и 4).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[00046] В представленном ниже подробном описании изложены многочисленные конкретные детали, обеспечивающие полное понимание настоящего изобретения. Однако специалисту в данной области станет понятно, что являющаяся предметом изобретения технология может быть осуществлена на практике без некоторых из этих конкретных деталей. В других случаях общеизвестные структуры и технологии подробно не показаны, чтобы не затруднять понимание настоящего изобретения.

[00047] Таким образом, изобретение касается композиций и способов лечения и/или профилактики ЛПП и его признаков и симптомов. Более конкретно, изобретение касается композиций и способов лечения и/или профилактики ЛПП от умеренного до тяжелого, острого ЛПП (включая возникновение новых пустул или ухудшение существующих), хронического ЛПП и/или обострений ЛПП у млекопитающих с применением антитела против IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента согласно настоящему изобретению. Композиции и способы включают введение млекопитающему терапевтически эффективного количества антитела против IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента, причем антитело против IL-36R вводят на основе раскрываемого авторами режима дозирования. В одном варианте осуществления антитело против IL-36R вводят в одной или нескольких начальных дозах подкожно и/или внутривенно, с одной или несколькими последующими дозами, вводимыми подкожно и/или внутривенно.

[00048] Без привязывания к этой теории считается, что антитела против IL-36R или их антигенсвязывающие фрагменты связываются с человеческим антителом против IL-36R и, таким образом, препятствуют связыванию агонистов IL-36, блокируя, по меньшей мере частично, сигнальный каскад от IL-36R до медиаторов воспаления. Антитела против IL36R согласно настоящему изобретению раскрываются в Патенте США № 9,023,995 или WO2013/074569, полное содержание которых включено в данное описание путем ссылки.

[00049] В настоящее время не существует лекарственного средства, специально утвержденного для лечения ЛПП, и он действительно трудно поддается лечению. Лечение пациентов обычно сводится к применению имеющихся в наличии средств системного лечения, включая ретиноиды, PUVA, метотрексат, циклоспорин и местные кортикостероиды. К сожалению, нынешние

методы лечения неэффективны в снижении длительности и тяжести ЛПП. Таким образом, существует высокая неудовлетворенная потребность в отношении ЛПП.

[00050] С учетом вышеописанных ограничений нынешние возможные терапевтические методы не подходят для пожизненного лечения и не обеспечивают длительного ответа у большинства пациентов. Таким образом, существует высокая потребность в разработке (I) высокоэффективного лечения с быстрым началом действия для пациентов с ЛПП; и (II) разработке эффективного лечения хронического ЛПП, которое надежно предотвращает возникновение обострений (включая возникновение новых пустул или ухудшение существующих) и является безопасным и переносимым для пожизненного лечения.

[00051] Исследования генетической и функциональной связи продемонстрировали связь между путем IL36 и ЛПП.

[00052] IL36R представляет собой рецептор клеточной поверхности, задействованный в воспалительных реакциях кожи и кишечника. Он является новым представителем семейства IL1R, образующего гетеродимерный комплекс с акцессорным белком IL1R. Гетеродимерная система IL36R со стимулирующими (IL36α, IL36β, IL36γ) и ингибирующими лигандами (IL36Ra) имеет много общих структурных и функциональных характеристик с другими представителями семейства IL1/IL1R, такими как IL1, IL18 и IL33 (R17-3602). Все представители семейства IL1 (IL1α, IL1β, IL18, IL36α, IL36β, IL36γ и IL38) сигналят через уникальный когнатный рецепторный белок, который после связывания с лигандом задействует общую субъединицу IL1RacP и активирует пути NFkB и MAP киназы в рецептор-положительных типах клеток. В тканях человеческой кожи IL36R экспрессируется в кератиноцитах, кожных фибробластах и инфильтрирующих миелоидных клетках. Активация IL36R в кожной ткани приводит в действие продуцирование медиаторов воспаления (например, CCL20, MIP-1β, ФНО-α, IL12, IL17, IL23, TGF-β) и модулирует экспрессию генов ремоделирования тканей (например, MMPs, TGF-β). Таким образом, связь между ГПП и мутациями в IL36RN в определенной степени аналогична хорошо известному неонатальному началу стерильного множественного остеомиелита, периостита и пустулеза, вызываемых отсутствием антагониста рецептора интерлейкина-1. В этом случае отсутствие

антагониста рецептора допускает беспрепятственное действие интерлейкина-1, в результате чего возникает угрожающее жизни системное воспаление, охватывающее кожу и кости. Эти клинические особенности реагировали на эмпирическое лечение с применением анакинры – антагониста рецептора рекомбинантного интерлейкина-1.

I. Определения

[00053] Слово “аспект” не предполагает, что такой аспект является существенным для настоящего изобретения, или что такой аспект относится ко всем конфигурациям являющейся предметом изобретения технологии. Описание, касающееся аспекта, может касаться всех конфигураций или одной или нескольких конфигураций. Аспект может предусматривать один или несколько примеров раскрытия. Слово "аспект" может относиться к одному или нескольким аспектам, и наоборот. Фраза "вариант осуществления” не предполагает, что такой вариант осуществления является существенным для являющейся предметом изобретения технологии, или что такой вариант осуществления касается всех конфигураций являющейся предметом изобретения технологии. Раскрытие, касающееся одного варианта осуществления, может касаться всех вариантов осуществления или одного или нескольких вариантов осуществления. Вариант осуществления может предусматривать один или несколько примеров раскрытия.

[00054] Термин “приблизительно” в целом означает приемлемую степень погрешности или отклонения от измеряемой величины с учетом характера или точности измерений. Типичные представленные в качестве примеров степени погрешности или отклонения лежат в пределах 5 % или в пределах 3 % или в пределах 1 % от данного значения или диапазона значений. Например, экспрессия “приблизительно 100” включает 105 и 95 или 103 и 97 или 101 и 99 и все промежуточные значения (например, 95,1, 95,2 и т. д. для диапазона 95 - 105; или 97,1, 97,2 и т. д. для диапазона 97 - 103; 99,1, 99,2 и т. д. для диапазона 99 - 101). Представленные авторами численные величины являются приблизительными, если не указано иное, то есть, термин “приблизительно” подразумевается, когда значение прямо не указано.

[00055] В контексте данного описания термин “фармацевтическая рецептура” или “рецептура” касается процесса, а также продукта процесса, в котором активное лекарственное средство или агент комбинируют с

химическими веществами для получения готового лекарственного или фармацевтического продукта, поэтому готовая рецептура относится к лекарственным продуктам, таким как жидкости, порошки или композиции. Таким образом, в одном варианте осуществления фармацевтическая рецептура представляет собой фармацевтическую композицию. “Фармацевтическая композиция” в данном контексте относится к жидкому или порошкообразному препарату, который пребывает в форме, обеспечивающей несомненную эффективность биологической активность действующего(их) ингредиента(ов), и который не содержит дополнительных компонентов, имеющих значительную токсичность для субъектов, которым должна вводиться композиция. Такие композиции являются стерильными. “Порошок” означает высушенную замораживанием, лиофилизированную или высушенную распылением фармацевтическую композицию для парентерального применения. Порошок подвергают восстановлению влагосодержания или растворению, как правило, в воде. Лиофилизация представляет собой процесс низкотемпературного обезвоживания, который включает замораживание продукта, снижение давления, а затем удаление льда путем сублимации. В результате сушки замораживанием получают высококачественный продукт благодаря низкой температуре, применяемой при обработке. Для надлежащим образом разработанной лиофилизированной рецептуры форма и внешний вид продукта со временем сохраняются при отличном качестве продукта с восстановленным влагосодержанием. Сушка распылением представляет собой еще один способ получения сухого порошка из жидкости или суспензии путем быстрой сушки горячим газом и с целью достижения постоянного гранулометрического состава.

[00056] Термины “начальная доза” и “последующие дозы” касаются временной последовательности введения антагониста IL-36R. Таким образом, “начальная доза” является дозой, которую вводят в начале режима лечения (также называемая “дозой исходного уровня”); “последующие дозы” являются дозами, которые вводят после начальной дозы. Начальная и последующие дозы могут содержать одинаковое количество антитела против IL-36R или его антиген-связывающего фрагмента, но обычно они отличаются между собой в отношении количества вводимого антитела или частоты введения. Однако в некоторых вариантах осуществления разное количество антитела против IL-36R, содержащегося в начальной и последующих дозах меняют в процессе лечения. В

некоторых вариантах осуществления одна или несколько начальных доз включают первое количество антитело или его антигенсвязывающего фрагмента, а одна или несколько последующих доз включают второе количество антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления первое количество антитела или его фрагмента составляет 1,5х, 2х, 2,5х, 3х, 3,5х, 4х или 5х второго или последующего количества антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления одну или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5 или более) начальных доз вводят в начале режима лечения в качестве “ударных доз” или “ведущих доз”, с последующими дозами, которые вводят с меньшей частотой (например, “поддерживающими дозами”). Например, антитело против IL-36R вводят субъекту с ЛПП в одной или нескольких начальных дозах (ударных доз или ведущих доз) приблизительно 150 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 600 мг, приблизительно 900 мг или приблизительно 1200 мг, с одной или несколькими последующими дозами (или поддерживающими дозами) приблизительно 300 мг или 600 мг. В одном варианте осуществления одна или несколько начальных доз и одна или несколько последующих доз включают дозу 300 мг или 600 мг антитела против IL-36R.

[00057] В контексте данного описания “буфер” означает буферный раствор, который препятствует изменению уровня pH под действием его кислотно-основных конъюгатных компонентов. “Уровень pH” в контексте данного описания означает кислотность или основность композиции при комнатной температуре. Стандартные способы измерения pH композиции известны специалистам в данной области. Как правило, измерение pH состоит из калибровки инструмента, размещение электродов в хорошо перемешанном образце, с последующим считыванием pH непосредственно с pH-метра. К типичным буферам согласно настоящему изобретению относятся ацетат, цитрат, гистидин, сукцинат, фосфат и Tris.

[00058] В контексте данного описания термин “регулятор тоничности” или “регулятор тоничности” относится к веществам, обеспечивающим осмотическое давление, равноценным сыворотке в организме, включая соли (например, хлорид натрия, хлорид калия, хлорид магния) или сахара (например, сахароза, трегалоза, сорбит, сульфат магния ($MgSO_4$), глицерин, маннит или декстрозу). Кроме того, сахара, присутствующие в растворе, действуют как

криопротекторы для белка, что позволяет замораживать лекарственное вещество без повреждения. Это обеспечивает возможность перевозки в замороженной форме и долгосрочное хранение лекарственного вещества перед наполнением фармацевтического продукта. Типичными регуляторами тоничности согласно настоящему изобретению могут быть хлорид натрия, хлорид калия, хлорид магния (соли) и/или сахароза, трегалоза, сорбит, сульфат магния ($MgSO_4$), глицерин, маннит или декстроза (сахара).

[00059] В контексте данного описания термин “стабилизатор” относится к веществам, способствующим устойчивости активного ингредиента в фармацевтической рецептуре. Типичными стабилизаторами согласно настоящему изобретению могут быть аргинин, гистидин, глицин, цистеин, пролин, метионин, лизин или их фармацевтически приемлемые соли.

[00060] В контексте данного описания термин “поверхностно-активное вещество” относится к веществам, которые обладают свойством снижать поверхностное натяжение жидкости, в которой они растворен. Типичными поверхностно-активными веществами согласно настоящему изобретению могут быть полоксамер 188, полисорбат 20, полисорбат 40, полисорбат 60 или полисорбат 80.

[00061] Термины "антитело", "антитело против IL-36R", "гуманизированное антитело против IL-36R", "гуманизированное антитело против эпитопа IL-36R" и "вариант гуманизированного антитела против эпитопа IL-36R" конкретно охватывают моноклональные антитела (включая полноразмерные моноклональные антитела), поликлональные антитела, полиспецифические антитела (например, биспецифические антитела), антитела с незначительными модификациями, такими как N- и/или C-концевое усечение, и фрагменты антител, такие как вариабельные домены и другие части антител, которые демонстрируют нужную биологическую активность, например, связывание IL-36R.

[00062] Термин "моноклональное антитело" (mAb) относится к антителу, являющемуся высокоспецифичным, направленным против одиночной антигенной детерминанты, “эпитоп”. Таким образом, определение "моноклональное" указывает на антитела, направленные на идентичный эпитоп, и его не следует истолковывать как требующий продуцирования антитела каким-либо конкретным способом. Следует понимать, что моноклональные антитела

могут быть получены с применением любой технологии или методологии, известной специалистам в данной области, включая, например, гибридомный способ (Kohler et al., 1975, Nature 256: 495) или способы рекомбинантных ДНК, известные специалистам в данной области (см., например, Патент США № 4,816,567), или способы выделения моноклональных рекомбинантно полученных антител с использованием библиотек фаговых антител с применением технологий, описанных публикациях Clackson et al., 1991, Nature 352: 624 - 628, и Marks et al., 1991, J. Mol. Biol. 222: 581 - 597.

[00063] Термин “мономер” относится к гомогенной форме антитела. Например, для полноразмерного антитела мономер означает мономерное антитело, имеющее две идентичных тяжелых цепи и две идентичных легких цепи.

[00064] Химерные антитела состоят из вариабельных областей тяжелой и легкой цепи антитела из одного вида (например, отличного от человека млекопитающего, такого как мышь) и константных областей тяжелой и легкой цепи антитела другого вида (например, человека), и могут быть получены путем связывания последовательностей ДНК, кодирующих вариабельные области антитела из первого вида (например, мыши) с последовательностями ДНК для константных областей антитела из второго вида (например, человека) и трансформации хозяина вектором экспрессии, содержащим связанные последовательности, что позволяет ему продуцировать химерное антитело. В альтернативном варианте химерное антитело также может быть таким, в котором одна или несколько областей или доменов тяжелой и/или легкой цепи являются идентичными, гомологичными соответствующей последовательности в моноклональном антителе из другого класса или изотипа иммуноглобулинов или из консенсусной или зародышевой последовательности, или являются ее вариантами. Химерные антитела могут включать фрагменты таких антител, при условии, что фрагмент антитела демонстрирует нужную биологическую активность своего родительского антитела, например, связывание с тем же эпитопом (см., например, Патент США № 4,816,567; и Morrison et al., 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81: 6851 - 6855).

[00065] Термины "фрагмент антитела", "фрагмент антитела против IL-36R", "фрагмент антитела против эпитопа IL-36R", "фрагмент гуманизированного антитела против IL-36R", "фрагмент гуманизированного

антитела против эпитопа IL-36R", "фрагмент варианта гуманизированного антитела против эпитопа IL-36R" относятся к части полноразмерного антитела против IL-36R, в которой вариабельная область или функциональная способность сохраняется, например, специфическое связывание с эпитопом IL-36R. Примерами фрагментов антител являются, помимо прочих, фрагмент Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fd, Fv, scFv и scFv-Fc, диатело, линейное антитело, одноцепочечное антитело, миниантитело, диатело, состоящие из фрагментов антител, и полиспецифические антитела, состоящие из фрагментов антител.

[00066] Термин "внутривенное введение" относится к введению агента в вену животного или человека в течение периода времени, который может составлять от нескольких секунд до более чем приблизительно 15 минут. Для внутривенного вливания период введения, как правило, составляет приблизительно от 30 до 90 минут.

[00067] Термин "внутривенный болюс" или "внутривенное струйное введение" относится к введению лекарственного средства в вену животного или человека, таким образом, чтобы организм получал лекарственное средство в течение приблизительно 15 минут или менее, как правило, 5 минут или менее.

[00068] Термин "подкожное введение" относится к введению агента под кожу животного или человека, предпочтительно в пределах кармана между кожей и подлежащей тканью, путем относительно медленной непрерывной доставки из вместилища для лекарственного средства. Захват и оттягивание кожи верх от подлежащей ткани может образовывать такой карман.

[00069] Термин "подкожное вливание" относится к введению лекарственного средства под кожу животного или человека, предпочтительно в пределах кармана между кожей и подлежащей тканью, путем относительно медленной непрерывной доставки из вместилища для лекарственного средства в течение периода времени, включающего, помимо прочих, 30 минут или менее или 90 минут или менее. Необязательно вливание может осуществляться путем подкожного вживления насоса для доставки лекарственного средства, которое вживляют под кожу животного или человека, причем насос доставляет заданное количество медикамента в течение заданного периода времени, например, 30 минут, 90 минут, или периода времени, охватывающего длительность режима лечения.

[00070] Термин "подкожный болюс" относится к введению лекарственного средства под кожу животного или человека, причем болюсная доставка лекарственного средства длится менее приблизительно 15 минут; в другом аспекте – менее 5 минут, в еще одном аспекте – менее 60 секунд. В еще одном аспекте введение осуществляют в пределах а кармана между кожей и подлежащей тканью, причем карман образуют путем захвата и оттягивания кожи верх от подлежащей ткани.

[00071] Термин "млекопитающее" с точки зрения лечения относится к любому животному, классифицируемому как млекопитающее, включая человека, одомашненных или сельскохозяйственных животных, а также содержащихся в неволе диких, спортивных или домашних животных, таких как собаки, лошади, кошки, коровы и т. п. Предпочтительно, млекопитающее является человеком.

[00072] Термины "лечение" и "терапия" и т. п., применяемые в данном описании, включают терапевтические, а также профилактические или сдерживающие меры в отношении болезни или нарушения, ведущие к любому клинически желательному или благоприятному эффекту, включая, помимо прочих, облегчение или ослабление одного или нескольких симптомов, регрессию, замедление или прекращение прогрессирования болезни или нарушения. Таким образом, например, термин "лечение" включает введение агента до или после появления симптомов болезни или нарушения, что позволяет предотвращать или устранять один или несколько признаков болезни или нарушения. В качестве еще одного примера термин включает введение агента после клинического проявления болезни для борьбы с симптомами болезни. Кроме того, введение агента после появления и после развития клинических симптомов в случаях, когда введение влияет на клинические параметры болезни или нарушения, такие как степень повреждения ткани или количество или степень метастазов, независимо от того, ведет ли лечение к смягчению болезни, включает "лечение" или "терапию" в употребляемом авторами значении. Кроме того, поскольку композиции согласно изобретению, отдельно или в комбинации с другим терапевтическим агентом, смягчают или ослабляют по меньшей мере один симптом поддающегося лечению нарушения по сравнению с этим симптомом при отсутствии применения композиции гуманизированного антитела против IL-36R, результат следует рассматривать

как эффективное лечение лежащего в основе нарушения не зависимо от того, смягчаются ли все симптомы нарушения.

[00073] Термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству активного агента, которое смягчает или ослабляет один или несколько их симптомов поддающегося лечению нарушения. В другом аспекте терапевтически эффективное количество относится к заданной концентрации в сыворотке, которая оказалась эффективной, например, в замедлении прогрессирования болезни. Эффективность измеряют традиционными способами, в зависимости от подвергаемого лечению состояния.

[00074] Термин "профилактически эффективное количество" относится к количеству, эффективному, в необходимых дозах и в течение необходимых периодов времени, для достижения необходимого профилактического результата. Как правило, профилактическую дозу применяют для субъекта перед началом обострения ЛПП и/или перед появлением симптомов ЛПП для предотвращения или сдерживания возникновения обострений. В одном варианте осуществления подкожная доза, как предусматривается авторами, является профилактической дозой, применяемой для пациента с острым ЛПП (включая возникновение новых пустул или ухудшение существующих) после начальной или индукционной дозы для профилактики возможного рецидива обострений ЛПП у пациента.

[00075] Термин "листок-вкладыш" означает инструкции, традиционно включаемые в коммерческие упаковки терапевтических продуктов, содержащие информацию о показаниях, применении, введении, противопоказаниях и/или предостережениях, касающихся применения таких терапевтических продуктов.

II. Антитела

[00076] Антитела против IL36R согласно настоящему изобретению раскрываются в Патенте США № 9,023,995 или публикации WO2013/074569, полное содержание которых включено в данное описание путем ссылки.

[00077] В одном аспекте авторами описываются и раскрываются антитела против IL-36R, в частности, гуманизированные антитела против IL-36R, и композиции и промышленные изделия, включающие одно или несколько антител против IL-36R, в частности, одно или несколько гуманизированных антител против IL-36R согласно настоящему изобретению. Также описываются связывающие агенты, включающие антигенсвязывающий фрагмент антитела против IL-36, в частности, гуманизированного антитела против IL-36R.

Механизм действия

[00078] Антитело против IL-36R согласно настоящему изобретению представляет собой гуманизированное антагонистическое моноклональное антитело IgG1, блокирующее сигнал человеческого IL36R. Ожидается, что связывание антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению с IL36R должно препятствовать последующей активации IL36R когнатными лигандами (IL36 α, β и γ) дальнейшей активации провоспалительных и профибротических путей с целью снижения опосредованного эпителиальными клетками / фибробластами / иммунными клетками воспаления и прерывания воспалительной реакции, которая приводит в действие продуцирование патогенного цитокина при ладонно-подошвенном пустулезном псориазе (ЛПП). Как предусмотрено авторами, антитело против IL-36R согласно настоящему изобретению было испытано и оказалось эффективным в лечении пациентов с ЛПП, тяжелым воспалительным кожным заболеванием, вызываемым неконтролируемой активностью IL36.

[00079] IL-36R также известен как IL-1RL2 и IL-1Rrp2. Согласно сообщениям, агонистические лиганды IL-36 (α, β или γ) инициируют сигнальный каскад, задействуя рецептор IL-36, который затем образует гетеродимер с акцессорным белком рецептора IL-1 (IL-1RAcP). Лиганды антагониста IL-36 (IL-36RA/IL1F5, IL-38/ILF10) ингибируют сигнальный каскад.

[00080] Вариабельные области и CDR типичных антител согласно настоящему изобретению раскрываются ниже:

Последовательности антитела мыши против IL-36R

[00081] Вариабельные области и CDR типичных лидерных антител мыши согласно настоящему изобретению (мышиных лидерных антител) показаны ниже:

Аминокислотные последовательности вариабельной области легкой цепи (VK)

Белок >33D10B12vK (антитело 33D10)

QIVLTQSPAIMSASLGERVTMTCTASSSVSSSYLHWYQKKPGSSPKLWVYS TSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCHQHHRSPVTFGSGTKLE MK (SEQ ID NO: 1)

Белок >172C8B12 vK (антитело 172C8)

DIQMTQSPASQSASLGESVTFTCLASQTIGTWLAWYQQRPGKSPQLLIYAA TSLADGVPSRFSGSGSGTQFSFNIRSLQAEDFASYYCQQVYTTPLTFGGGTKLEI K (SEQ ID NO: 2)

Белок >67E7E8 vK (антитело 67E7)

DIQMTQSPASQSASLGESVTFTCLASQTIGTWLGWYQQKPGKSPQLLIYRS TTLADGVPSRFSGSGSGTKFSFKISSLQAADFASYYCQQLYSAPYTFGGGTKLEI R (SEQ ID NO: 3)

Белок >78C8D1 vK (антитело 78C8)

DVLLTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQNIVHSNGNTYLQWYLQKPGQSPKL LIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHVPFTFGAG TKLELK (SEQ ID NO: 4)

Белок >81A1D1 vK (антитело 81A1)

DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDIYKYLNWYQQKPDGTLKLLIYYT SGLHSGVPSRFSGSGSGTDFSLTISNLEPEDIATYFCQQDSKFPWTFGGDTKLEIK (SEQ ID NO: 5)

Белок >81B4E11 vK (антитело 81B4)

QIVLTQSPAIMSASLGERVTMTCTASSSVSSSYFHWYQQKPGSSPKLWIYR TSNLASGVPGRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCHQFHRSPLTFGAGTKLE LK (SEQ ID NO: 6)

Белок >73C5C10 vK (антитело 73C5)

DIVMTQSQKFLSTSVGVRVSVTCKASQDVGTNVLWYQQKIGQSPKPLIYS ASYRHSGVPDRFTGSGSGTDFTLIISNVQSEDLAEYFCQQYSRYPLTFGPGTKLE LK (SEQ ID NO: 7)

Белок >73F6F8 vK (антитело 73F6)

DIVMTQSQKFLSTSVGVRVSVTCKASQDVGTNVLWYQQKIGQSPKALIYS ASYRHSGVPDRFTGSGSGTDFTLIITNVQSEDLAEYFCQQYSRYPLTFGPGTKLE LK (SEQ ID NO: 8)

Белок >76E10E8 vK (антитело 76E10)

DIVMTQSQKFMSATVGGRVNITCKASQNVGRAVAWYQQKPGQSPKLLTH SASNRYTGVPDRFTGSGSGTDFTLTITNMQSEDLADYFCQQYSSYPLTFGAGTK LDLK (SEQ ID NO: 9)

Белок >89A12B8 vK (антитело 89A12)

DIQMTQSPASQSASLGESVTFSCLASQTIGTWLGWYQQKPGKSPQLLIYRA TSLADGVPSRFSGSGSGTNFSFKISSLQAEDLASYYCQQLYSGPYTFGGGTKLEI R (SEQ ID NO: 10)

Аминокислотные последовательности вариабельной области тяжелой цепи (VH)

Белок >33D10B12vH (антитело 33D10)

QVQLQQSGTELLKPGASVKLSCKASGNTVTSYWMHWVKQRPGQGLEWIG EILPSTGRTNYNENFKGKAMLTVDKSSSTAYMQLSSLASEDSAVYYCTIVYFGN PWFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO: 11)

Белок >172C8B12 vH (антитело 172C8)

EVQLQQSGPELVKPGASVKLSCKASGYTFTDNYMNWVRQSHGKSLEWIG RVNPSNGDTKYNQNFKGKATLTVDKSLSTAYMQLNGLTSEDSAVYYCGRTKN FYSSYSYDDAMDYWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 12)

Белок >67E7E8 vH (антитело 67E7)

EVQLQQSGAEFVRPGASVKFSCTASGFNIKDDYIHWVRQRPEQGLEWVGR IDPANGNTKYAPKFQDKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCAKSFPNNY YSYDDAFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO: 13)

Белок >78C8D1 vH (антитело 78C8)

QVQLKESGPVLVAPSQSLSITCTVSGFSLTKFGVHWIRQTPGKGLEWLGVI WAGGPTNYNSALMSRLTISKDISQSQVFLRIDSLQTDDTAMYYCAKQIYYSTLV DYWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 14)

Белок >81A1D1 vH (антитело 81A1)

QVQLKESGPGLVAPSQSLFITCTVSGFSLSSYEINWVRQVPGKGLEWLGVI
WTGITTNYNSALISRLSISKDNSKSLVFLKMNSLQTDDTAIYYCARGTGTGFYYA
MDYWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 15)

Белок >81B4E11 vH (антитело 81B4)

QVQLQQPGADFVRPGASMRLSCKASGYSFTSSWIHWVKQRPGQGLEWIG
EINPGNVRTNYNENFRNKATLTVDKSSTTAYMQLRSLTSADSAVYYCTVVFYG
EPYFPYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO: 16)

Белок >73C5C10 vH (антитело 73C5)

QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTNYAVHWVRQFPGKGLEWLGVI
WSDGSTDFNAPFKSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQIDDTAIYYCARKGGYSGSW
FAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO: 17)

Белок >73F6F8 vH (антитело 73F6)

QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTNYAVHWVRQFPGKGLEWLGVI
WSDGSTDYNAPFKSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQTDDTAIYYCARKGGYSGS
WFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO: 18)

Белок >76E10E8 vH (антитело 76E10)

QVQLKESGPVLVAPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQPPGKGLEWLGVI
WPVGSTNYNSALMSRLSIHKDNSKSQVFLRMNSLQTDDTAIYYCAKMDWDDFF
DYWGQGTTLTVSS(SEQ ID NO: 19)

Белок >89A12B8 vH (антитело 89A12)

EVQLQQSGAELVRPGASVRLSCTASGFNIKDDYIHWVRQRPKQGLEWLGR
IDPANGNTKYDPRFQDKATITADTSSNTAYLHLSSLTSEDTAVYYCAKSFPDNY
YSYDDAFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO: 20)

<u>Аминокислотные последовательности CDR-1 легкой цепи (L-CDR1)</u>

>33D10G1 L-CDR1

TASSSVSSSYLH (SEQ ID NO: 21)

>172C8B12 L-CDR1

LASQTIGTWLA (SEQ ID NO: 22)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

>172C8B12 L-CDR2
AATSLAD (SEQ ID NO: 31)

>67E7E8 L-CDR2

RSTTLAD (SEQ ID NO: 32)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

>78C8D1 L-CDR3

FQGSHVPFT (SEQ ID NO: 42)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

>81A1D1 H-CDR1

GFSLSSYEIN (SEQ ID NO: 52)

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

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

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

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

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

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

>33D10B12 H-CDR2
EILPSTGRTNYNENFKG (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
QIYYSTLVDY (SEQ ID NO: 70)

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

>81B4E11 H-CDR3
VFYGEPYFPY (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 антител мыши против IL-36R

Перечень последовательностей CDR лидерных антител мыши представлен ниже:

Антитело	Последовательности H-CDR	Последовательности L-CDR
33D10	GNTVTSYWMH (H-CDR1) SEQ ID NO: 48 EILPSTGRTNYNENFKG (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 QIYYSTLVDY (H-CDR3) SEQ ID NO: 70	RSSQNIVHSNGNTYLQ (L-CDR1) SEQ ID NO: 24 KVSNRFS (L-CDR2) SEQ ID NO: 33 FQGSHVPFT (L-CDR3) SEQ ID NO: 42
81A1	GFSLSSYEIN (H-CDR1) SEQ ID NO: 52 VIWTGITTNYNSALIS (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 ID NO: 62 VFYGEPYFPY (H-CDR3) SEQ ID NO: 72	TASSSVSSSYFH (L-CDR1) SEQ ID NO: 26 RTSNLAS (L-CDR2) SEQ ID NO: 35 HQFHRSPLT (L-CDR3) SEQ ID NO: 44
73C5	GFSLTNYAVH (H-CDR1) SEQ ID NO: 54 VIWSDGSTDFNAPFKS (H-CDR2) SEQ ID NO: 63 KGGYSGSWFAY (H-CDR3) SEQ ID NO: 73	KASQDVGTNVL (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	KASQDVGTNVL (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 гуманизированных антител против IL-36R

[00082] Человеческие каркасные последовательности отбирали для мышиных лидерных антител на основе гомологии каркаса, структуры CDR, консервативных канонических остатков, консервативных интерфейсных упаковочных остатков и других параметров для создания гуманизированных вариабельных областей (см. Пример 5).

[00083] Типичные гуманизированные вариабельные области, производные от антител 81B4 и 73C5 показаны ниже.

Аминокислотные последовательности вариабельной области легкой цепи (VK)

Белок >81B4vK32_3 vK

EIVLTQSPGTLSLSPGERATMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRT STLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 76)

Белок >81B4vK32_105 vK

EIVLTQSPGTLSLSPGERATMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRT SILASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFATYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 77)

Белок >81B4vK32_116 vK

EIVLTQSPGTLSLSPGERATMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLWIYR TSRLASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEI K (SEQ ID NO: 78)

Белок >81B4vK32_127 vK

EIVLTQSPGTLSLSPGERATMTCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRT SRLASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 79)

Белок >81B4vK32_138 vK

QIVLTQSPGTLSLSPGERATMTCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLWIYR TSRLASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSPLTFGAGTKLEI K (SEQ ID NO: 80)

Белок >81B4vK32_140 vK

QIVLTQSPGTLSLSPGERVTMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRT SQLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 81)

Белок >81B4vK32_141 vK

QIVLTQSPGTLSLSPGERATMTCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRT SKLASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFATYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 82)

Белок >81B4vK32_147 vK

EIVLTQSPGTLSLSPGERATMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRT SHLASGIPGRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAAVYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 83)

Белок >73C5vK39_2 vK

EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCKASQDVGTNVLWYQQKPGQAPRPLIYS ASYRHSGIPDRFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAEYFCQQYSRYPLTFGQGTKLEI K (SEQ ID NO: 84)

Белок >73C5vK39_7 vK

EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCKASQDVGTNVLWYQQKPGQAPRPLIYS ASYRHSGIPDRFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYSRYPLTFGQGTKLEI K (SEQ ID NO: 85)

Белок >73C5vK39_15 vK

EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCKASQDVGTNVLWYQQKPGQAPRPLIYS ASYRHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAEYYCQQYSRYPLTFGQGTKLEI K (SEQ ID NO: 86)

Аминокислотные последовательности вариабельной области тяжелой цепи (VH)

Белок >81B4vH33_49 vH

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQAPGQGLEWIG EINPGNVRTNYNENFRNKATMTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAVVFYG EPYFPYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 87)

Белок >81B4vH33_85T vH

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQRPGQGLEWIG EINPGNVRTNYNENFRNRVTMTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCTVVFYGE PYFPYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 88)

Белок >81B4vH33_90 vH

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVKQAPGQGLEWM GEINPGNVRTNYNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCTVVFY GEPYFPYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 89)

Белок >81B4vH33_93 vH

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQRPGQGLEWMG EINPGNVRTNYNENFRNRATLTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAVVFYGE PYFPYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 90)

Белок >81B4vH50_22 vH

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQRPGQGLEWMG EILPGVVRTNYNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCTVVFYGE PYFPYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 91)

Белок >81B4vH50_30 vH

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQRPGQGLEWIG EINPGAVRTNYNENFRNRVTMTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCTVVFYGE PYFPYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 92)

Белок >81B4vH51_13 vH

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQAPGQGLEWIG EINPGLVRTNYNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAVVFYG EPYFPYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 93)

Белок >81B4vH51_15 vH

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQAPGQGLEWIG EINPGAVRTNYNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAVVFYG EPYFPYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 94)

Белок >81B4vH52_83 vH

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQAPGQGLEWIG EINPGSVRTNYNENFRNKATMTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAVVFYGE PYFPYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 95)

Белок >73C5vH46_4 vH

QVQLQESGPGLVKPSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVI WSDGSTDYNAPFKSRVTINKDTSKSQVSFKMSSVQAADTAVYYCARKGGYSGS WFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 96)

Белок >73C5vH46_19 vH

QVQLQESGPGLVKPSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVI WSDGSTDYNAPFKSRVTISKDTSKNQVSLKMNSLTTDDTAVYYCARKGGYSGS WFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 97)

Белок >73C5vH46_40 vH

QVQLQESGPGLVKPSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVI WSDGSTDYNAPFKSRVTISKDNSKSQVSLKMNSVTVADTAVYYCARKGGYSGS WFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 98)

Белок >73C5vH47_65 vH

QVQLQESGPGLVKPSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWVRQPPGKGLEWIGVI WSDGSTDYNAPFKSRVTISKDTSKNQVSFKLSSVTVDDTAVYYCARKGGYSGS WFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 99)

Белок >73C5vH47_77 vH

QVQLQESGPGLVAPSETLSLTCTVSGFSLTDYAVHWIRQFPGKGLEWIGVI WSDGSTDFNAPFKSRVTISKDTSKNQVSFKLSSVTTDDTAVYYCARKGGYSGS WFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)

Белок >73C5vH58_91 vH

QVQLQESGPGLVKPSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVI WSDGSTDYNAPFKSRVTISKDNSKSQVSFKMSSVTADDTAVYYCARKGGYSGS WFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 101)

[00084] Последовательности CDR из гуманизированных вариабельных областей, производных от показанных выше антител 81B4 и 73C5, представлены ниже.

Аминокислотные последовательности L-CDR1

>81B4vK32_3 L-CDR1

TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO: 26)

>81B4vK32_105 L-CDR1

TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO: 26)

>81B4vK32_116 L-CDR1

TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO: 26)

>81B4vK32_127 L-CDR1

TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO: 26)

>81B4vK32_138 L-CDR1

TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO: 26)

>81B4vK32_140 L-CDR1
TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO: 26)

>81B4vK32_141 L-CDR1
TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO: 26)

>81B4vK32_147 L-CDR1
TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO: 26)

>73C5vK39_2 L-CDR1
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)

H-CDR1
SSWIH (SEQ ID NO: 141)

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)

H-CDR2
EINPGNVRTNYNENFRN (SEQ ID NO: 142)

Аминокислотные последовательности H-CDR3

>81B4vH33_49 H-CDR3
VFYGEPYFPY (SEQ ID NO: 72)

>81B4vH33_85T H-CDR3
VFYGEPYFPY (SEQ ID NO: 72)

>81B4vH33_90 H-CDR3
VFYGEPYFPY (SEQ ID NO: 72)

>81B4vH33_93 H-CDR3
VFYGEPYFPY (SEQ ID NO: 72)

>81B4vH50_22 H-CDR3
VFYGEPYFPY (SEQ ID NO: 72)

>81B4vH50_30 H-CDR3
VFYGEPYFPY (SEQ ID NO: 72)

>81B4vH51_13 H-CDR3

VFYGEPYFPY (SEQ ID NO: 72)

>81B4vH51_15 H-CDR3
VFYGEPYFPY (SEQ ID NO: 72)

>81B4vH52_83 H-CDR3
VFYGEPYFPY (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)

[00085] В одном аспекте вариабельная область настоящего изобретения связана с константной областью. Например, вариабельная область настоящего изобретения связана с показанной ниже константной областью для образования тяжелой цепи или легкой цепи антитела.

Константная область тяжелой цепи, связанная после гуманизированной вариабельной тяжелой области:

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT

HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 112)

Константная область легкой цепи, связанная после гуманизированной вариабельной легкой области:

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG
NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR
GEC (SEQ ID NO: 113)

[00086] Типичные последовательности легкой цепи и тяжелой цепи согласно настоящему изобретению показаны ниже (гуманизированные вариабельные области, производные от антител 81B4 и 73C5, связанных с константными областями).

Аминокислотные последовательности легкой цепи

Легкая цепь >81B4vK32_3

EIVLTQSPGTLSLSPGERATMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRT
STLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(SEQ ID NO: 114)

Легкая цепь >81B4vK32_105

EIVLTQSPGTLSLSPGERATMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRT
SILASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFATYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(SEQ ID NO: 115)

Легкая цепь >81B4vK32_116

EIVLTQSPGTLSLSPGERATMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLWIYR
TSRLASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEI
KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ

ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(SEQ ID NO: 116)

Легкая цепь >81B4vK32_127

EIVLTQSPGTLSLSPGERATMTCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRT
SRLASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(SEQ ID NO: 117)

Легкая цепь >81B4vK32_138

QIVLTQSPGTLSLSPGERATMTCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLWIYR
TSRLASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSPLTFGAGTKLEI
KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(SEQ ID NO: 118)

Легкая цепь >81B4vK32_140

QIVLTQSPGTLSLSPGERVTMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRT
SQLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(SEQ ID NO: 119)

Легкая цепь >81B4vK32_141

QIVLTQSPGTLSLSPGERATMTCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRT
SKLASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFATYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(SEQ ID NO: 120)

Легкая цепь >81B4vK32_147

EIVLTQSPGTLSLSPGERATMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRT
SHLASGIPGRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAAVYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIK

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(SEQ ID NO: 121)

Легкая цепь >73C5vK39_2

EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCKASQDVGTNVLWYQQKPGQAPRPLIYS
ASYRHSGIPDRFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAEYFCQQYSRYPLTFGQGTKLEI
KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(SEQ ID NO: 122)

Легкая цепь >73C5vK39_7

EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCKASQDVGTNVLWYQQKPGQAPRPLIYS
ASYRHSGIPDRFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYSRYPLTFGQGTKLEI
KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(SEQ ID NO: 123)

Легкая цепь >73C5vK39_15

EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCKASQDVGTNVLWYQQKPGQAPRPLIYS
ASYRHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAEYYCQQYSRYPLTFGQGTKLEI
KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(SEQ ID NO: 124)

<u>Аминокислотные последовательности тяжелой цепи</u>

Тяжелая цепь >81B4vH33_49

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQAPGQGLEWIG
EINPGNVRTNYNENFRNKATMTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAVVFYG
EPYFPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK
VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD
VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF

YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 125)

Тяжелая цепь >81B4vH33_85T

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQRPGQGLEWIG
EINPGNVRTNYNENFRNRVTMTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCTVVFYGE
PYFPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK
VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD
VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 126)

Тяжелая цепь >81B4vH33_90

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVKQAPGQGLEWM
GEINPGNVRTNYNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCTVVFY
GEPYFPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP
VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN
TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 127)

Тяжелая цепь >81B4vH33_93

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQRPGQGLEWMG
EINPGNVRTNYNENFRNRATLTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAVVFYGE
PYFPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK
VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD
VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF

YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 128)

Тяжелая цепь >81B4vH50_22

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQRPGQGLEWMG
EILPGVVRTNYNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCTVVFYGE
PYFPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK
VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD
VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 129)

Тяжелая цепь >81B4vH50_30

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQRPGQGLEWIG
EINPGAVRTNYNENFRNRVTMTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCTVVFYGE
PYFPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK
VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD
VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 130)

Тяжелая цепь >81B4vH51_13

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQAPGQGLEWIG
EINPGLVRTNYNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAVVFYG
EPYFPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK
VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD
VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF

YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 131)

Тяжелая цепь >81B4vH51_15

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQAPGQGLEWIG
EINPGAVRTNYNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAVVFYG
EPYFPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK
VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD
VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 132)

Тяжелая цепь >81B4vH52_83

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQAPGQGLEWIG
EINPGSVRTNYNENFRNKATMTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAVVFYGE
PYFPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK
VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD
VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 133)

Тяжелая цепь >73C5vH46_4

QVQLQESGPGLVKPSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVI
WSDGSTDYNAPFKSRVTINKDTSKSQVSFKMSSVQAADTAVYYCARKGGYSGS
WFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF

YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 134)

Тяжелая цепь >73C5vH46_19

QVQLQESGPGLVKPSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVI
WSDGSTDYNAPFKSRVTISKDTSKNQVSLKMNSLTTDDTAVYYCARKGGYSGS
WFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 135)

Тяжелая цепь >73C5vH46_40

QVQLQESGPGLVKPSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVI
WSDGSTDYNAPFKSRVTISKDNSKSQVSLKMNSVTVADTAVYYCARKGGYSGS
WFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 136)

Тяжелая цепь >73C5vH47_65

QVQLQESGPGLVKPSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWVRQPPGKGLEWIGVI
WSDGSTDYNAPFKSRVTISKDTSKNQVSFKLSSVTVDDTAVYYCARKGGYSGS
WFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF

YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 137)

Тяжелая цепь >73C5vH47_77

QVQLQESGPGLVAPSETLSLTCTVSGFSLTDYAVHWIRQFPGKGLEWIGVI
WSDGSTDFNAPFKSRVTISKDTSKNQVSFKLSSVTTDDTAVYYCARKGGYSGS
WFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 138)

Тяжелая цепь >73C5vH58_91

QVQLQESGPGLVKPSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVI
WSDGSTDYNAPFKSRVTISKDNSKSQVSFKMSSVTADDTAVYYCARKGGYSGS
WFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 139)

[00087] Вышеперечисленные CDR определяют с применением системы нумерации Чотиа (Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273, 927 - 948).

[00088] В одном аспекте антитело согласно настоящему изобретению включает 3 CDR легкой цепи и 3 CDR тяжелой цепи, например, как изложено выше.

[00089] В одном аспекте антитело согласно настоящему изобретению включает вариабельную область легкой цепи и тяжелой цепи как изложено выше. В одном аспекте вариабельная область легкой цепи согласно изобретению слита с константной областью легкой цепи, например, каппа или лямбда

константной областью. В одном аспекте вариабельная область тяжелой цепи согласно изобретению слита с константной областью тяжелой цепи, например, IgA, IgD, IgE, IgG или IgM, в частности, IgG_1, IgG_2, IgG_3 или IgG_4.

[00090] Настоящее изобретение обеспечивает антитело против IL-36R, включающее легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125 (Антитело B1).

[00091] Настоящее изобретение обеспечивает антитело против IL-36R, включающее легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126 (Антитело B2).

[00092] Настоящее изобретение обеспечивает антитело против IL-36R, включающее легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127 (Антитело B3).

[00093] Настоящее изобретение обеспечивает антитело против IL-36R, включающее легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125 (Антитело B4).

[00094] Настоящее изобретение обеспечивает антитело против IL-36R, включающее легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126 (Антитело B5).

[00095] Настоящее изобретение обеспечивает антитело против IL-36R, включающее легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127 Антитело B6).

[00096] Настоящее изобретение обеспечивает антитело против IL-36R, включающее легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 138 (Антитело C3).

[00097] Настоящее изобретение обеспечивает антитело против IL-36R, включающее легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность

SEQ ID NO: 123; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 139 (Антитело C2).

[00098] Настоящее изобретение обеспечивает антитело против IL-36R, включающее легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 124; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 138 (Антитело C1).

Типичные антитела согласно настоящему изобретению показаны ниже.

Таблица Б.

Антитело	**Последовательности легкой цепи**	**Последовательности тяжелой цепи**
B1	EIVLTQSPGTLSLSPGERATMSCTA SSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLI YRTSILASGVPDRFSGSGSGTDFTL TISRLEPEDFATYYCHQFHRSPLTF GQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 115)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGY SFTSSWIHWVRQAPGQGLEWIGEINPGN VRTNYNENFRNKATMTVDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCAVVFYGEPYFPYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 125)
B2	EIVLTQSPGTLSLSPGERATMSCTA SSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLI YRTSILASGVPDRFSGSGSGTDFTL TISRLEPEDFATYYCHQFHRSPLTF GQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 115)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGY SFTSSWIHWVRQRPGQGLEWIGEINPGN VRTNYNENFRNRVTMTVDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCTVVFYGEPYFPYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 126)

B3	EIVLTQSPGTLSLSPGERATMSCTA SSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLI YRTSILASGVPDRFSGSGSGTDFTL TISRLEPEDFATYYCHQFHRSPLTF GQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 115)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGY SFTSSWIHWVKQAPGQGLEWMGEINPGN VRTNYNENFRNKVTMTVDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCTVVFYGEPYFPYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 127)
B4	QIVLTQSPGTLSLSPGERATMTCT ASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRL WIYRTSRLASGVPDRFSGSGSGTD FTLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSP LTFGAGTKLEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 118)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGY SFTSSWIHWVRQAPGQGLEWIGEINPGN VRTNYNENFRNKATMTVDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCAVVFYGEPYFPYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 125)
B5	QIVLTQSPGTLSLSPGERATMTCT ASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRL WIYRTSRLASGVPDRFSGSGSGTD FTLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSP LTFGAGTKLEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 118)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGY SFTSSWIHWVRQRPGQGLEWIGEINPGN VRTNYNENFRNRVTMTVDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCTVVFYGEPYFPYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 126)

B6	QIVLTQSPGTLSLSPGERATMTCT ASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRL WIYRTSRLASGVPDRFSGSGSGTD FTLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSP LTFGAGTKLEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 118)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGY SFTSSWIHWVKQAPGQGLEWMGEINPGN VRTNYNENFRNKVTMTVDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCTVVFYGEPYFPYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 127)

Таблица B

Антитело	**Последовательности легкой цепи**	**Последовательности тяжелой цепи**
C1	EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCKA SQDVGTNVLWYQQKPGQAPRPLIY SASYRHSGIPARFSGSGSGTEFTLTI SSLQSEDFAEYYCQQYSRYPLTFGQ GTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 124)	QVQLQESGPGLVAPSETLSLTCTVSGFSL TDYAVHWIRQFPGKGLEWIGVIWSDGST DFNAPFKSRVTISKDTSKNQVSFKLSSVT TDDTAVYYCARKGGYSGSWFAYWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K (SEQ ID NO: 138)

C2	EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCKA SQDVGTNVLWYQQKPGQAPRPLIY SASYRHSGIPDRFSGSGSGTEFTLTI SSLQSEDFAVYYCQQYSRYPLTFG QGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 123)	QVQLQESGPGLVKPSETLSITCTVSGFSL TDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDGST DYNAPFKSRVTISKDNSKSQVSFKMSSV TADDTAVYYCARKGGYSGSWFAYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K (SEQ ID NO: 139)
C3	EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCKA SQDVGTNVLWYQQKPGQAPRPLIY SASYRHSGIPDRFSGSGSGTEFTLTI SSLQSEDFAVYYCQQYSRYPLTFG QGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 123)	QVQLQESGPGLVAPSETLSLTCTVSGFSL TDYAVHWIRQFPGKGLEWIGVIWSDGST DFNAPFKSRVTISKDTSKNQVSFKLSSVT TDDTAVYYCARKGGYSGSWFAYWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K (SEQ ID NO: 138)

[00099] В некоторых аспектах гуманизированное антитело демонстрирует блокирующую активность, таким образом, уменьшая 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 к блокированию связывания лиганда IL-36 с рецептором IL-36 измеряют с применением конкурентно-связывающих анализов, известных специалистам в данной области. В альтернативном варианте блокирующую активность антитела измеряют путем оценки биологических

эффектов IL-36, таких как продуцирование IL-8, IL-6 и GM-CSF, чтобы определить, подавляется ли сигнал, опосредованный рецептором IL-36.

[000100] В еще одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает гуманизированное антитело против IL-36R, имеющее благоприятные биофизические свойства. В одном аспекте гуманизированное антитело против IL-36R согласно настоящему изобретению присутствует в по меньшей мере на 90 % мономерной форме или в по меньшей мере на 92 % мономерной форме или в по меньшей мере на 95 % мономерной форме в буфере. В еще одном аспекте гуманизированное антитело против IL-36R согласно настоящему изобретению остается в по меньшей мере на 90 % мономерной форме или в по меньшей мере на 92 % мономерной форме или в по меньшей мере на 95 % мономерной форме в буфере в течение одного месяца или в течение четырех месяцев.

[000101] В одном аспекте гуманизированным антителом согласно настоящему изобретению является 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 согласно настоящему изобретению включает последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 115 и последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 125 (Антитело B1). В другом варианте осуществления гуманизированное антитело согласно настоящему изобретению включает последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 115 и последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 126 (Антитело B2). В другом варианте осуществления гуманизированное антитело согласно настоящему изобретению включает последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 115 и последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 127 (Антитело B3). В другом варианте осуществления гуманизированное антитело согласно настоящему изобретению включает последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 118 и последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 125 (Антитело B4). В другом варианте осуществления гуманизированное антитело согласно настоящему изобретению включает последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 118 и последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 126 (Антитело B5). В другом варианте осуществления гуманизированное антитело согласно настоящему изобретению включает последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 118 и последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 127 (Антитело B6). В другом варианте осуществления

гуманизированное антитело согласно настоящему изобретению включает последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 124 и последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 138 (Антитело C1). В другом варианте осуществления гуманизированное антитело согласно настоящему изобретению включает последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 123 и последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 139 (Антитело C2). В другом варианте осуществления гуманизированное антитело согласно настоящему изобретению включает последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 123 и последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 138 (Антитело C3).

[000102] В еще одном варианте осуществления гуманизированное антитело согласно настоящему изобретению 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 согласно настоящему изобретению 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 согласно настоящему изобретению 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 согласно настоящему изобретению 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 согласно настоящему изобретению 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 согласно настоящему изобретению 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 согласно настоящему изобретению 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 согласно настоящему изобретению 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 согласно настоящему изобретению состоит из последовательности легкой цепи SEQ ID NO: 123 и последовательности тяжелой цепи SEQ ID NO: 138 (Антитело C3).

[000103] В некоторых вариантах осуществления гуманизированные антитела против IL-36R, включая их антигенсвязывающие фрагменты, такие как вариабельные области тяжелой и легкой цепи, включают аминокислотную последовательность остатков, производных от Антитела B1, Антитела B2, Антитела B3, Антитела B4, Антитела B5, Антитела B6, Антитела C1, Антитела C2 или Антитела C3.

[000104] В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, который конкурентно связывается с человеческим анти-IL-36R с антителом согласно настоящему изобретению, например, описываемыми авторами Антителом B1, Антителом B2, Антителом B3, Антителом B4, Антителом B5, Антителом B6, Антителом C1, Антителом C2 или Антителом C3. Способность антитела или антигенсвязывающего фрагмента к конкурентному связыванию с IL-36R измеряют с применением конкурентно-связывающих анализов, известных специалистам в данной области.

[000105] Гуманизированные антитела против IL-36R необязательно включают специфические замещения аминокислот в консенсусных или зародышевых каркасных областях. Специфическое замещение аминокислотных остатков в этих каркасных позициях может улучшить различные аспекты эффективности антитела, включая аффинность и/или стабильность связывания, по сравнению с теми, которые демонстрируются в гуманизированных антителах, образуемых путем "прямой замены" CDR или HVL на человеческие зародышевые каркасные области.

[000106] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение раскрывает другие моноклональные антитела с вариабельной областью легкой цепи, имеющие аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 1 - 10. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение раскрывает другие моноклональные антитела с вариабельной областью тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 11 - 20. Помещение таких CDR в FR

человеческих консенсусных вариабельных доменов тяжелой и легкой цепи дает полезные гуманизированные антитела согласно настоящему изобретению.

[000107] В частности, настоящее изобретение обеспечивает моноклональные антитела с комбинациями вариабельных областей легкой цепи и 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 вариабельные области могут комбинироваться с человеческими константными областями.

[000108] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение раскрывает другие гуманизированные антитела с последовательностями вариабельной области легкой цепи, имеющими аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 76 - 86. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение раскрывает другие гуманизированные антитела с последовательностями вариабельной области тяжелой цепи, имеющими аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 87 - 101. В частности, настоящее изобретение обеспечивает моноклональные антитела с комбинациями вариабельных областей легкой цепи и тяжелой цепи SEQ ID NO: 77/89, 80/88, 80/89, 77/87, 77/88, 80/87, 86/100, 85/101, 85/100. Такие вариабельные области могут комбинироваться с человеческими константными областями.

[000109] В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение касается антитела против IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента, включающего гуманизированный вариабельный домен легкой цепи, включающий 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 легкой цепи вариабельного домена SEQ ID NO: 77 и гуманизированного тяжелой цепи вариабельного домена, включающего 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 тяжелой цепи вариабельного домена SEQ ID NO: 89. В одном варианте

осуществления антитело против IL-36R является гуманизированным моноклональным антителом.

[000110] В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение касается антитела против IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента, включающего гуманизированный вариабельный домен легкой цепи, включающий 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 легкой цепи вариабельного домена SEQ ID NO: 80 и гуманизированного тяжелой цепи вариабельного домена, включающего 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 тяжелой цепи вариабельного домена SEQ ID NO: 88. В одном варианте осуществления антитело против IL-36R является гуманизированным моноклональным антителом.

[000111] В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение касается антитела против IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента, включающего гуманизированный вариабельный домен легкой цепи, включающий 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 легкой цепи вариабельного домена SEQ ID NO: 80 и гуманизированного вариабельного домена тяжелой цепи, включающего 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 тяжелой цепи вариабельного домена SEQ ID NO: 89. В одном варианте осуществления антитело против IL-36R является гуманизированным моноклональным антителом.

[000112] В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение касается антитела против IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента, включающего гуманизированный вариабельный домен легкой цепи, включающий 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 легкой цепи вариабельного домена SEQ ID NO: 77 и гуманизированного вариабельного домена тяжелой цепи, включающего CDR SEQ ID NO: 87 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 тяжелой цепи вариабельного домена SEQ ID NO: 87. В одном варианте осуществления антитело против IL-36R является гуманизированным моноклональным антителом.

[000113] В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение касается антитела против IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента, включающего гуманизированный вариабельный домен легкой цепи, включающий 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 легкой цепи вариабельного домена SEQ ID NO: 77 и гуманизированного вариабельного домена тяжелой цепи, включающего 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 тяжелой цепи вариабельного домена SEQ ID NO: 88. В одном варианте осуществления антитело против IL-36R является гуманизированным моноклональным антителом.

[000114] В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение касается антитела против IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента,

включающего гуманизированный вариабельный домен легкой цепи, включающий 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 легкой цепи вариабельного домена SEQ ID NO: 80 и гуманизированного вариабельного домена тяжелой цепи, включающего CDR SEQ ID NO: 87 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 тяжелой цепи вариабельного домена SEQ ID NO: 87. В одном варианте осуществления антитело против IL-36R является гуманизированным моноклональным антителом.

[000115] В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение касается антитела против IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента, включающего гуманизированный вариабельный домен легкой цепи, включающий CDR SEQ ID NO: 86 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 легкой цепи вариабельного домена SEQ ID NO: 86 и гуманизированного вариабельного домена тяжелой цепи, включающего 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 тяжелой цепи вариабельного домена SEQ ID NO: 100. В одном варианте осуществления антитело против IL-36R является гуманизированным моноклональным антителом.

[000116] В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение касается антитела против IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента, включающего гуманизированный вариабельный домен легкой цепи, включающий 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 легкой цепи вариабельного домена SEQ ID NO: 85 и гуманизированного вариабельного домена тяжелой цепи, включающего CDR SEQ ID NO: 101 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 тяжелой цепи вариабельного домена SEQ ID NO: 101. В одном варианте осуществления антитело против IL-36R является гуманизированным моноклональным антителом.

[000117] В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение касается антитела против IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента, включающего гуманизированный вариабельный домен легкой цепи, включающий 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 легкой цепи вариабельного домена SEQ ID NO: 85 и гуманизированного вариабельного домена тяжелой цепи, включающего 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 тяжелой цепи вариабельного домена SEQ ID NO: 100. В одном варианте осуществления антитело против IL-36R является гуманизированным моноклональным антителом.

[000118] В некоторых конкретных вариантах осуществления раскрываемые авторами гуманизированные антитела против IL-36R включают по меньшей мере вариабельный домен тяжелой или легкой цепи, включающий CDR или HVL мышиных моноклональных антител или гуманизированных антител, как раскрывается авторами, и FR вариабельных доменов тяжелой и легкой цепи зародышевой линии человека.

[000119] В еще одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, включающий последовательность CDR1 легкой цепи (L-CDR1) любой из SEQ ID NO: 21 - 29; последовательность CDR2 легкой цепи (L-CDR2) любой из SEQ ID NO: 30 - 38; последовательность CDR3 легкой цепи (L-CDR3) любой из SEQ ID NO: 39 - 47; последовательность CDR1 тяжелой цепи (H-CDR1) любой из SEQ ID NO: 48 - 56; последовательность CDR2 тяжелой цепи (H-CDR2) любой из SEQ ID NO: 57 - 66; и последовательность CDR3 тяжелой цепи (H-CDR3) любой из SEQ ID NO: 67 - 75. В одном аспекте антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент включает вариабельную область легкой цепи, включающую вышеуказанную L-CDR1, вышеуказанную L-CDR2 и вышеуказанную L-CDR3, и вариабельную область тяжелой цепи, включающую вышеуказанную H-CDR1, вышеуказанную H-CDR2 и вышеуказанную H-CDR3.

[000120] В еще одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, включающий:

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.

[000117] В еще одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, включающий:

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: 26, 104, 44, 141, 142 и 72, соответственно; или

г) 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

д) 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.

[000118] В одном аспекте антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент включает вариабельную область легкой цепи, включающую вышеуказанную комбинацию L-CDR1, L-CDR2 и L-CDR3, и вариабельную область тяжелой цепи, включающую вышеуказанную комбинацию H-CDR1, H-CDR2 и H-CDR3.

[000119] В конкретных вариантах осуществления предусмотрено, что химерные антитела с переключенными областями CDR (т. е., например, с переключением одной или двух CDR одного из мышиных антител или производного от него гуманизированного антитела на аналогичную CDR из другого мышиного антитела или производного от него гуманизированного антитела) между этими типичными иммуноглобулинами могут давать полезные антитела.

[000120] В некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело против IL-36R является фрагментом антитела. Различные фрагменты антител в общих чертах обсуждались выше, и существуют технологии, которые были разработаны для продуцирования фрагментов антител. Фрагменты могут быть получены через протеолитическое расщепление интактных антител (см., например, Morimoto et al., 1992, Journal of Biochemical and Biophysical Methods

24: 107 - 117; и Brennan et al., 1985, Science 229: 81). В альтернативном варианте фрагменты могут быть образованы непосредственно в рекомбинантных клетках-хозяевах. Например, фрагменты Fab'-SH могут быть непосредственно извлечены из E. coli и химически соединены для образования фрагментов $F(ab')_2$ (см., например, Carter et al., 1992, Bio/Technology 10: 163 - 167). При другом подходе фрагменты $F(ab')_2$ могут быть выделены непосредственно из рекомбинантной культуры клеток хозяина. Другие способы получения фрагментов антител станут очевидны квалифицированным специалистам-практикам. Соответственно, в одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает фрагменты антител, включающие описываемые авторами CDR, в частности, один из описанных авторами комбинаций L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3, H-CDR1, H-CDR2 и H-CDR3. В еще одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает фрагменты антител, включающие описанные авторами вариабельные области, например одну из описанных авторами комбинаций вариабельных областей легкой цепи и вариабельных областей тяжелой цепи.

[000121] Некоторые варианты осуществления включают фрагмент $F(ab')_2$ гуманизированного антитела против IL-36R, включающий последовательность легкой цепи любой из SEQ ID NO: 115 или 118 в комбинации с последовательностью тяжелой цепи SEQ ID NO: 125, 126 или 127. Такие варианты осуществления могут включать интактное антитело, включающее такой $F(ab')_2$.

[000122] Некоторые варианты осуществления включают фрагмент $F(ab')_2$ гуманизированного антитела против IL-36R, включающий последовательность легкой цепи любой из SEQ ID NO: 123 или 124 в комбинации с последовательностью тяжелой цепи SEQ ID NO: 138 или 139. Такие варианты осуществления могут включать интактное антитело, включающее такой $F(ab')_2$.

[000123] В некоторых вариантах осуществления антитело или фрагмент антитела включает константную область, которая опосредует эффекторную функцию. Константная область может обеспечивать антителозависимую клеточно-обусловленная цитотоксичность (АЗКЦ), антителозависимый клеточный фагоцитоз (ADCP) и/или комплементзависимую цитотоксичность (КЗЦ) в качестве реакций против экспрессирующей анти-IL-36R клетки-мишени.

Эффекторным(и) доменом(ами) может (могут) быть, например, Fc-область молекулы Ig.

[000124] Эффекторный домен антитела может быть взят из организма любого подходящего вида и изотипа позвоночного животного. Изотипы различных видов животных отличаются по способности к опосредованию эффекторных функций. Например, способность человеческого иммуноглобулина к опосредованию КЗЦ и АЗКЦ/ADCP, как правило, выражается в 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 КЗЦ и АЗКЦ/ADCP, как правило, в порядке мышиного $IgM \approx IgG_3 >> IgG_{2b} > IgG_{2a} >> IgG_1$ и $IgG_{2b} > IgG_{2a} > IgG_1 >> IgG_3$, соответственно. В еще одном примере мышиный IgG_{2a} опосредует АЗКЦ, тогда как и мышиный IgG_{2a}, и IgM опосредуют КЗЦ.

III. Фармацевтические дозы и введение

[000125] Антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению обычно вводят пациенту в форме фармацевтической композиции, в которой антагонист смешан с фармацевтически приемлемым носителем или формообразующим; см., например, публикацию Remington's Pharmaceutical Sciences and US. Pharmacopeia: National Formulary, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1984). Фармацевтическая композиция может быть рецептирована любым способом, подходящим для предусмотренного пути введения. Примерами фармацевтических рецептур могут быть лиофилизированные порошки, гидросмеси, водные растворы, суспензии и рецептуры для длительного высвобождения (см., например, Hardman et al. (2001) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York, N. Y.; Gennaro (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams, and Wilkins, New York, N. Y.; Avis et al.(eds.) (1993) Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Marcel Dekker, NY; Lieberman et al. (eds.) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Marcel Dekker, NY; Lieberman et al. (eds.) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Marcel Dekker, NY; Weiner and Kotkoskie (2000) Excipient Toxicity and Safety, Marcel Dekker, Inc., New York, N. Y.). Подходящими путями введение могут быть внутривенная инъекция (включая внутриартериальную инъекцию) и подкожная инъекция.

[000126] В одном аспекте настоящее изобретение касается способа лечения ладонно-подошвенного пустулеза (ЛПП) у пациента, причем

вышеупомянутый способ включает введение или обеспечение ведения пациенту терапевтически эффективного количества антитела против IL-36R.

[000127] В другом аспекте настоящее изобретение касается способа лечения умеренного или тяжелого ЛПП у пациента, который включает введение или обеспечение ведения пациенту терапевтически эффективного количества антитела против IL-36R.

[000128] В другом аспекте настоящее изобретение касается способа лечения хронического болезненного состояния, связанного с ЛПП (включая периодическое возникновение новых пустул или ухудшение существующих) у пациента, который включает введение или обеспечение ведения пациенту терапевтически эффективного количества антитела против IL-36R.

[000129] В другом аспекте настоящее изобретение касается способа снижения или смягчения признаков и симптомов острой или обострения хронической фазы (включая возникновение новых пустул или ухудшение существующих) ЛПП у пациента, причем вышеупомянутый способ включает введение или обеспечение ведения пациенту терапевтически эффективного количества антитела против IL-36R.

[000130] В другом аспекте настоящее изобретение касается способа уменьшения тяжести и длительности обострений ЛПП (включая возникновение новых пустул или ухудшение существующих), причем вышеупомянутый способ включает введение или обеспечение ведения пациенту терапевтически эффективного количества антитела против IL-36R.

[000131] В другом аспекте настоящее изобретение касается способа лечения кожного нарушения, связанного с острым ЛПП (включая возникновение новых пустул или ухудшение существующих), причем вышеупомянутый способ включает введение или обеспечение ведения пациенту терапевтически эффективного количества антитела против IL-36R.

[000132] В другом аспекте настоящее изобретение касается способа профилактики рецидивов обострения ЛПП (включая возникновение новых пустул или ухудшение существующих) у пациента, прошедшего лечение с применением антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению.

[000133] В другом аспекте настоящее изобретение касается способа достижения ASI50 ЛПП на 16-й неделе у пациента, прошедшего лечение с применением антитела против IL-36R.

[000134] В другом аспекте настоящее изобретение касается способа достижения полного устранения симптомов ЛПП у пациента, прошедшего лечение с применением антитела против IL-36R; причем симптомы ЛПП включают возникновение пустулы, эритемы, корки или шелушения, а полное устранение включает показатель ООВ ЛПП 0 (например, отсутствие признаков ЛПП; отсутствие остатков шелушения, корки или пустул) или 1 (почти отсутствует или остается легкое шелушение и/или эритема и/или легкая корка; очень мало новых (желтых) и/или старых (коричневых) пустул).

[000135] В другом аспекте настоящее изобретение касается способа лечения ЛПП у пациента, который включает:

(а) получение биологического образца от вышеупомянутого пациента, причем биологический образец получают из источника, которым может быть поврежденная кожа или цельная кровь;

(б) выполнение или обеспечение выполнения анализа секвенирования или анализа экспрессии одного или нескольких генов;

(в) введение пациенту эффективного количества антитела против IL-36R на основе результатов анализа секвенирования гена или анализа экспрессии. В варианте осуществления, касающемся этого аспекта, один или несколько генов представляют собой IL36RN, CARD14, AP1S3, HLA-C, C15orf48, CCL20, CXCR2, IGHA1, IL17A, IL17F, IL36A, IL36B, IL36RN, LCN2, MIR155HG, S100A12, S100A7, S100A8, VNN1, CXCR2, IL36G, IL36RN, PI3, S100A12 и/или VNN3 в поврежденной коже или цельной крови пациента. Например, если экспрессия гена превышает пороговый уровень, осуществляют лечение антителом против IL-36R, иначе его не применяют.

[000136] В одном варианте осуществления, касающемся любого из описываемых авторами аспектов и вариантов осуществления, антитело против IL-36R включает: а) вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35, 102, 103, 104, 105 106 или 140 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и б) вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110 или 111 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-CDR3).

В одном варианте осуществления, касающемся любого из описываемых авторами аспектов и вариантов осуществления, антитело против IL-36R включает: а) вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35, 102, 103, 104, 105 106 или 140 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и б) вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 141 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110, 111 или 142 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-CDR3).

[000137] В одном варианте осуществления, касающемся любого из описываемых авторами аспектов и вариантов осуществления, антитело против IL-36R включает:

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

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

III. а) вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 104 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и б) вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110 или 111 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-CDR3).

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

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

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

VII. а) вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 140 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и б) вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); аминокислотную

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

[000138] В одном варианте осуществления, касающемся любого из описываемых авторами аспектов и вариантов осуществления, антитело против IL-36R включает:

(I) вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или

(II) вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или

(III) вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; или

(IV) вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или

(V) вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или

(VI) вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; или

(VII) вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100; или

(VIII) вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101; или

(IX) вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100; или

(X) вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101.

[000139] В одном варианте осуществления, касающемся любого из описываемых авторами аспектов и вариантов осуществления, антитело против IL-36R включает:

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

II. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126; или

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

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

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

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

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

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

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

[000140] В варианте осуществления, касающемся любого из описываемых авторами аспектов и вариантов осуществления, антитело против IL-36R вводят подкожно или внутривенно или обоими путями одновременно или последовательно и в любом порядке. В сходном варианте осуществления подкожное введение включает введение дозы 300 мг или 600 мг антитела против IL-36R. В сходном варианте осуществления внутривенное введение включает введение дозы 300 мг, 600 мг, 900 мг или 1200 мг антитела против IL-36R. В сходном варианте осуществления подкожное введение осуществляют с интервалом qw (раз в неделю), q2w (раз в 2 недели), q4w (раз в 4 недели), q6w (раз в 6 недель) или q8w (раз в 8 недель), или с комбинацией таких интервалов. В сходном варианте осуществления внутривенное введение осуществляют с интервалом q4w (раз в 4 недели), q8w (раз в 8 недель) или q12w (раз в 12 недель), или с комбинацией таких интервалов.

[000141] В другом варианте осуществления, касающемся любого из описываемых авторами аспектов и вариантов осуществления, антитело против IL-36R вводят подкожно или внутривенно или обоими путями одновременно или последовательно и в любом порядке. В сходном варианте осуществления подкожное введение включает начальную дозу. В сходном варианте осуществления подкожное введение также включает последующую дозу. В сходном варианте осуществления введение антитела против IL-36R включает начальную дозу и последующую дозу. В сходном варианте осуществления начальную дозу вводят внутривенно или подкожно. В сходном варианте осуществления последующую дозу вводят подкожно. В сходном варианте осуществления начальная доза составляет 150 мг, 300 мг или 600 мг. В сходном варианте осуществления начальную дозу 150 мг или 300 мг вводят раз в день (без перерывов) в течение двух недель. В сходном варианте осуществления начальную дозу 600 мг вводят раз в неделю в течение двух недель включая недели 0 и 1; недели 0 и 2; недели 0 и 3; или недели 0 и 4. В сходном варианте осуществления начальную дозу 600 мг вводят раз в неделю в течение трех недель, включая недели 0, 1 и 2; недели 0, 1 и 3; недели 0, 1 и 4; недели 0, 2 и 3; недели 0, 2 и 4; или недели 0, 3 и 4. В сходном варианте осуществления начальную дозу 600 мг вводят раз в неделю в течение четырех недель, включая недели 0, 1, 2 и 3; недели 0, 1, 2 и 4; недели 0, 1, 3 и 4; или недели 0, 2, 3 и 4. В сходном варианте осуществления начальную дозу 600 мг вводят два раза в

неделю в течение 2-х недель. В сходном варианте осуществления начальную дозу 600 мг вводят два раза в неделю в течение 3-х недель. В сходном варианте осуществления начальную дозу 600 мг вводят два раза в неделю в течение 4-х недель. В сходном варианте осуществления начальная доза составляет 3000 мг (вводимая в дозах по 600 мг, например, в день 1, неделю 1, неделю 2, неделю 3 и неделю 4). В сходном варианте осуществления начальная доза составляет 1500 мг (вводимая в дозах по 300 мг, например, в день 1, неделю 1, неделю 2, неделю 3 и неделю 4). В сходном варианте осуществления начальная доза составляет 900 мг или 1200 мг и вводится IV (внутривенно) или SC (подкожно) в режиме q4w, q8w или q12w. В сходном варианте осуществления последующая доза составляет 300 мг или 600 мг и вводится SC. В сходном варианте осуществления введение последующей дозы начинают через две-четыре недели после окончания введения начальной дозы. В сходном варианте осуществления последующую дозу 300 мг или 600 мг вводят q2w (раз в 2 недели), q4w (раз в 4 недели), q6w (раз в 6 недель) или q8w (раз в 8 недель). В сходном варианте осуществления последующая доза составляет 600 мг и вводится в режиме q4w. В сходном варианте осуществления последующая доза составляет 300 мг и вводится в режиме q4w. В сходном варианте осуществления последующая доза составляет 300 мг и вводится в режиме q4w в течение восьми недель, а затем q8w.

[000142] В одном варианте осуществления настоящее изобретение касается способа профилактики рецидивов обострения ЛПП (включая возникновение новых пустул или ухудшение существующих), вышеупомянутый(е) способ(ы) включает(ют) введение или обеспечение ведения пациенту с ЛПП терапевтически эффективного количества антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению подкожно или внутривенно или обоими путями в соответствии с любым из режимов дозирования, представленных ниже в Таблицах 1 - 4.

[000143] В одном варианте осуществления настоящее изобретение касается способа достижения показателя общей оценки врача для ЛПП (ООВ ЛПП) 0 или 1 = устранен / почти устранен на 16-й неделе, причем вышеупомянутый(е) способ(ы) включает(ют) введение или обеспечение ведения пациенту с ЛПП терапевтически эффективного количества антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению подкожно или внутривенно или обоими

путями в соответствии с любым из режимов дозирования, представленных ниже в Таблицах 1 - 4.

[000144] В одном варианте осуществления настоящее изобретение касается способа достижения показателя общей оценки врача для ЛПП (ООВ ЛПП) 0 или 1 = устранен / почти устранен на 16-й неделе, причем вышеупомянутый(е) способ(ы) включает(ют) введение или обеспечение ведения пациенту с ЛПП терапевтически эффективного количества антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению подкожно или внутривенно или обоими путями в соответствии с любым из режимов дозирования, представленных ниже в Таблицах 1 - 4.

[000145] Типичные примеры режимов дозирования в соответствии с настоящим изобретением раскрываются ниже в Таблицах 1 - 4.

Таблица 1: Дозы и режимы дозирования

Лечебная доза (мг)	**Частота введения доз**
300 (SC)	qw
300 (SC)	q2w
300 (SC)	q4w
300 (SC)	q6w
300 (SC)	q8w
600 (SC)	qw
600 (SC)	q2w
600 (SC)	q4w
600 (SC)	q6w
600 (SC)	q8w
900 (SC)	q2w
900 (SC)	q4w
900 (SC)	q8w
900 (SC)	q12w

Таблица 2: Дозы и режимы дозирования

Лечебная доза (мг)	**Частота введения доз**
900 (IV)	q4w
900 (IV)	q8w
900 (IV)	q12w
1200 (IV)	q4w
1200 (IV)	q8w
1200 (IV)	q12w

Таблица 3: Дозы и режимы дозирования

Начальная доза (например, вводная или индукционная доза) (мг)	**Частота введения начальной дозы**	**Последующая доза (например, поддерживающая) доза (мг)**	**Частота введения последующих доз**
600 (SC)	5 раз, 1-й день - 4-я неделя	600 (SC)	q4w, с 8-й недели и далее
600 (SC)	5 раз, 1-й день - 4-я неделя	300 (SC)	q4w, с 8-й недели и далее
300 (SC)	5 раз, 1-й день - 4-я неделя	600 (SC)	q4w, с 8-й недели и далее
300 (SC)	5 раз, 1-й день - 4-я неделя	300 (SC) 300 (SC)	q4w, с 8 - 16 недель q8w, с 20-й недели и далее
900 (IV)	2-3 раза, 1-й день - 4-я неделя	600 (IV)	q6-8w, с 8-й недели и далее
900 (IV)	2-3 раза, 1-й день - 4-я неделя	300 (IV)	q6-8w, с 8-й недели и далее
600 (IV)	2-3 раза, 1-й день - 4-я неделя	600 (IV)	q6-8w, с 8-й недели и далее
600 (IV)	2-3 раза, 1-й день - 4-я неделя	300 (IV)	q6-8w, с 8-й недели и далее
300 (IV)	2-3 раза, 1-й день - 4-я неделя	600 (IV)	q6-8w, с 8-й недели и далее
300 (IV)	2-3 раза, 1-й день - 4-я неделя	300 (IV) 300 (IV)	q6-8w, с 8 - 16 недель q10-12w, с 20-й недели и далее
900 (IV)	2-3 раза, 1-й день - 4-я неделя	600 (SC)	q6-8w, с 8-й недели и далее
900 (IV)	2-3 раза, 1-й день - 4-я неделя	300 (SC)	q6-8w, с 8-й недели и далее
600 (IV)	2-3 раза, 1-й день - 4-я неделя	600 (SC)	q4w, с 8-й недели и далее
600 (IV)	2-3 раза, 1-й день - 4-я неделя	300 (SC)	q4w, с 8-й недели и далее
300 (IV)	2-3 раза, 1-й день - 4-я неделя	600 (SC)	q4w, с 8-й недели и далее
300 (IV)	2-3 раза, 1-й день - 4-я неделя	300 (SC) 300 (SC)	q4w, с 8 - 16 недель q8w, с 20-й недели и далее

Таблица 4: Дозы и режимы дозирования

Начальная доза (например, вводная или индукционная доза) (мг)	**Частота введения начальной дозы**	**Последующая доза (например, поддерживающая) доза (мг)**	**Частота введения последующих доз**
150 (SC)	Ежедневно в течение 2-х недель	300 (SC)	q2w
300 (SC)	Ежедневно в течение 2-х недель	300 (SC)	q2w
600 (SC)	Недели 0 и 1	300 (SC)	q2w
600 (SC)	Недели 0 и 2	300 (SC)	q2w
600 (SC)	Недели 0 и 3	300 (SC)	q2w
600 (SC)	Недели 0 и 4	300 (SC)	q2w
600 (SC)	Недели 0, 1 и 2	300 (SC)	q2w
600 (SC)	Недели 0, 1 и 3	300 (SC)	q2w
600 (SC)	Недели 0, 1 и 4	300 (SC)	q2w
600 (SC)	Недели 0, 2 и 3	300 (SC)	q2w
600 (SC)	Недели 0, 2 и 4	300 (SC)	q2w
600 (SC)	Недели 0, 3 и 4	300 (SC)	q2w
600 (SC)	Недели 0, 1, 2 и 3	300 (SC)	q2w
600 (SC)	Недели 0, 1, 2 и 4	300 (SC)	q2w
600 (SC)	Недели 0, 1, 3 и 4	300 (SC)	q2w
600 (SC)	Недели 0, 2, 3 и 4	300 (SC)	q2w
600 (SC)	Два раза в неделю в течение 2-х недель	300 (SC)	q2w
600 (SC)	Два раза в неделю в течение 3-х недель	300 (SC)	q2w
600 (SC)	Два раза в неделю в течение 4-х недель	300 (SC)	q2w
150 (SC)	Ежедневно в течение 2-х недель	300 (SC)	q4w
300 (SC)	Ежедневно в течение 2-х недель	300 (SC)	q4w
600 (SC)	Недели 0 и 1	300 (SC)	q4w
600 (SC)	Недели 0 и 2	300 (SC)	q4w
600 (SC)	Недели 0 и 3	300 (SC)	q4w

600 (SC)	Недели 0 и 4	300 (SC)	q4w
600 (SC)	Недели 0, 1 и 2	300 (SC)	q4w
600 (SC)	Недели 0, 1 и 3	300 (SC)	q4w
600 (SC)	Недели 0, 1 и 4	300 (SC)	q4w
600 (SC)	Недели 0, 2 и 3	300 (SC)	q4w
600 (SC)	Недели 0, 2 и 4	300 (SC)	q4w
600 (SC)	Недели 0, 3 и 4	300 (SC)	q4w
600 (SC)	Недели 0, 1, 2 и 3	300 (SC)	q4w
600 (SC)	Недели 0, 1, 2 и 4	300 (SC)	q4w
600 (SC)	Недели 0, 1, 3 и 4	300 (SC)	q4w
600 (SC)	Недели 0, 2, 3 и 4	300 (SC)	q4w
600 (SC)	Два раза в неделю в течение 2-х недель	300 (SC)	q4w
600 (SC)	Два раза в неделю в течение 3-х недель	300 (SC)	q4w
600 (SC)	Два раза в неделю в течение 4-х недель	300 (SC)	q4w
150 (SC)	Ежедневно в течение 2-х недель	300 (SC)	q6w
300 (SC)	Ежедневно в течение 2-х недель	300 (SC)	q6w
600 (SC)	Недели 0 и 1	300 (SC)	q6w
600 (SC)	Недели 0 и 2	300 (SC)	q6w
600 (SC)	Недели 0 и 3	300 (SC)	q6w
600 (SC)	Недели 0 и 4	300 (SC)	q6w
600 (SC)	Недели 0, 1 и 2	300 (SC)	q6w
600 (SC)	Недели 0, 1 и 3	300 (SC)	q6w
600 (SC)	Недели 0, 1 и 4	300 (SC)	q6w
600 (SC)	Недели 0, 2 и 3	300 (SC)	q6w
600 (SC)	Недели 0, 2 и 4	300 (SC)	q6w
600 (SC)	Недели 0, 3 и 4	300 (SC)	q6w
600 (SC)	Недели 0, 1, 2 и 3	300 (SC)	q6w
600 (SC)	Недели 0, 1, 2 и 4	300 (SC)	q6w
600 (SC)	Недели 0, 1, 3 и 4	300 (SC)	q6w
600 (SC)	Недели 0, 2, 3 и 4	300 (SC)	q6w

600 (SC)	Два раза в неделю в течение 2-х недель	300 (SC)	q6w
600 (SC)	Два раза в неделю в течение 3-х недель	300 (SC)	q6w
600 (SC)	Два раза в неделю в течение 4-х недель	300 (SC)	q6w
150 (SC)	Ежедневно в течение 2-х недель	300 (SC)	q8w
300 (SC)	Ежедневно в течение 2-х недель	300 (SC)	q8w
600 (SC)	Недели 0 и 1	300 (SC)	q8w
600 (SC)	Недели 0 и 2	300 (SC)	q8w
600 (SC)	Недели 0 и 3	300 (SC)	q8w
600 (SC)	Недели 0 и 4	300 (SC)	q8w
600 (SC)	Недели 0, 1 и 2	300 (SC)	q8w
600 (SC)	Недели 0, 1 и 3	300 (SC)	q8w
600 (SC)	Недели 0, 1 и 4	300 (SC)	q8w
600 (SC)	Недели 0, 2 и 3	300 (SC)	q8w
600 (SC)	Недели 0, 2 и 4	300 (SC)	q8w
600 (SC)	Недели 0, 3 и 4	300 (SC)	q8w
600 (SC)	Недели 0, 1, 2 и 3	300 (SC)	q8w
600 (SC)	Недели 0, 1, 2 и 4	300 (SC)	q8w
600 (SC)	Недели 0, 1, 3 и 4	300 (SC)	q8w
600 (SC)	Недели 0, 2, 3 и 4	300 (SC)	q8w
600 (SC)	Два раза в неделю в течение 2-х недель	300 (SC)	q8w
600 (SC)	Два раза в неделю в течение 3-х недель	300 (SC)	q8w
600 (SC)	Два раза в неделю в течение 4-х недель	300 (SC)	q8w
150 (SC)	Ежедневно в течение 2-х недель	600 (SC)	q2w

300 (SC)	Ежедневно в течение 2-х недель	600 (SC)	q2w
600 (SC)	Недели 0 и 1	600 (SC)	q2w
600 (SC)	Недели 0 и 2	600 (SC)	q2w
600 (SC)	Недели 0 и 3	600 (SC)	q2w
600 (SC)	Недели 0 и 4	600 (SC)	q2w
600 (SC)	Недели 0, 1 и 2	600 (SC)	q2w
600 (SC)	Недели 0, 1 и 3	600 (SC)	q2w
600 (SC)	Недели 0, 1 и 4	600 (SC)	q2w
600 (SC)	Недели 0, 2 и 3	600 (SC)	q2w
600 (SC)	Недели 0, 2 и 4	600 (SC)	q2w
600 (SC)	Недели 0, 3 и 4	600 (SC)	q2w
600 (SC)	Недели 0, 1, 2 и 3	600 (SC)	q2w
600 (SC)	Недели 0, 1, 2 и 4	600 (SC)	q2w
600 (SC)	Недели 0, 1, 3 и 4	600 (SC)	q2w
600 (SC)	Недели 0, 2, 3 и 4	600 (SC)	q2w
600 (SC)	Два раза в неделю в течение 2-х недель	600 (SC)	q2w
600 (SC)	Два раза в неделю в течение 3-х недель	600 (SC)	q2w
600 (SC)	Два раза в неделю в течение 4-х недель	600 (SC)	q2w
150 (SC)	Ежедневно в течение 2-х недель	600 (SC)	q4w
300 (SC)	Ежедневно в течение 2-х недель	600 (SC)	q4w
600 (SC)	Недели 0 и 1	600 (SC)	q4w
600 (SC)	Недели 0 и 2	600 (SC)	q4w
600 (SC)	Недели 0 и 3	600 (SC)	q4w
600 (SC)	Недели 0 и 4	600 (SC)	q4w
600 (SC)	Недели 0, 1 и 2	600 (SC)	q4w
600 (SC)	Недели 0, 1 и 3	600 (SC)	q4w
600 (SC)	Недели 0, 1 и 4	600 (SC)	q4w
600 (SC)	Недели 0, 2 и 3	600 (SC)	q4w
600 (SC)	Недели 0, 2 и 4	600 (SC)	q4w
600 (SC)	Недели 0, 3 и 4	600 (SC)	q4w
600 (SC)	Недели 0, 1, 2 и 3	600 (SC)	q4w
600 (SC)	Недели 0, 1, 2 и 4	600 (SC)	q4w

600 (SC)	Недели 0, 1, 3 и 4	600 (SC)	q4w
600 (SC)	Недели 0, 2, 3 и 4	600 (SC)	q4w
600 (SC)	Два раза в неделю в течение 2-х недель	600 (SC)	q4w
600 (SC)	Два раза в неделю в течение 3-х недель	600 (SC)	q4w
600 (SC)	Два раза в неделю в течение 4-х недель	600 (SC)	q4w
150 (SC)	Ежедневно в течение 2-х недель	600 (SC)	q6w
300 (SC)	Ежедневно в течение 2-х недель	600 (SC)	q6w
600 (SC)	Недели 0 и 1	600 (SC)	q6w
600 (SC)	Недели 0 и 2	600 (SC)	q6w
600 (SC)	Недели 0 и 3	600 (SC)	q6w
600 (SC)	Недели 0 и 4	600 (SC)	q6w
600 (SC)	Недели 0, 1 и 2	600 (SC)	q6w
600 (SC)	Недели 0, 1 и 3	600 (SC)	q6w
600 (SC)	Недели 0, 1 и 4	600 (SC)	q6w
600 (SC)	Недели 0, 2 и 3	600 (SC)	q6w
600 (SC)	Недели 0, 2 и 4	600 (SC)	q6w
600 (SC)	Недели 0, 3 и 4	600 (SC)	q6w
600 (SC)	Недели 0, 1, 2 и 3	600 (SC)	q6w
600 (SC)	Недели 0, 1, 2 и 4	600 (SC)	q6w
600 (SC)	Недели 0, 1, 3 и 4	600 (SC)	q6w
600 (SC)	Недели 0, 2, 3 и 4	600 (SC)	q6w
600 (SC)	Два раза в неделю в течение 2-х недель	600 (SC)	q6w
600 (SC)	Два раза в неделю в течение 3-х недель	600 (SC)	q6w
600 (SC)	Два раза в неделю в течение 4-х недель	600 (SC)	q6w

150 (SC)	Ежедневно в течение 2-х недель	600 (SC)	q8w
300 (SC)	Ежедневно в течение 2-х недель	600 (SC)	q8w
600 (SC)	Недели 0 и 1	600 (SC)	q8w
600 (SC)	Недели 0 и 2	600 (SC)	q8w
600 (SC)	Недели 0 и 3	600 (SC)	q8w
600 (SC)	Недели 0 и 4	600 (SC)	q8w
600 (SC)	Недели 0, 1 и 2	600 (SC)	q8w
600 (SC)	Недели 0, 1 и 3	600 (SC)	q8w
600 (SC)	Недели 0, 1 и 4	600 (SC)	q8w
600 (SC)	Недели 0, 2 и 3	600 (SC)	q8w
600 (SC)	Недели 0, 2 и 4	600 (SC)	q8w
600 (SC)	Недели 0, 3 и 4	600 (SC)	q8w
600 (SC)	Недели 0, 1, 2 и 3	600 (SC)	q8w
600 (SC)	Недели 0, 1, 2 и 4	600 (SC)	q8w
600 (SC)	Недели 0, 1, 3 и 4	600 (SC)	q8w
600 (SC)	Недели 0, 2, 3 и 4	600 (SC)	q8w
600 (SC)	Два раза в неделю в течение 2-х недель	600 (SC)	q8w
600 (SC)	Два раза в неделю в течение 3-х недель	600 (SC)	q8w
600 (SC)	Два раза в неделю в течение 4-х недель	600 (SC)	q8w

SC: подкожно

IV: внутривенно

[000146] В сходном варианте осуществления введение антитела против IL-36R в любом из описанных авторами режимов дозирования субъекту, страдающему от ЛПП и связанных с ним признаков и симптомов в результате ведет к одному или нескольким из следующих исходов или конечных точек:

(a) субъект достигает 50 % снижения ASI ЛПП (ASI50 ЛПП) на 16-й неделе; или

(б) у субъекта отмечается уменьшение количества связанных с лекарственными средствами нежелательных явлений (НЯ) по сравнению с другими режимами лечения (например, с применением гуселкумаба); или

(в) субъект испытывает уменьшение тяжести пустул (по сравнению с исходным уровнем) на 16-й неделе; или

(г) лечение с применением антитела против IL-36R демонстрирует повышенную эффективность по сравнению с гуселкумабом на 16-й неделе; или

(д) субъект достигает показателя общей оценки врача для ЛПП (ООВ ЛПП) 0 или 1 (устранен / почти устранен) на 16-й неделе; или

(е) субъект достигает индекс площади и тяжести псориаза для ЛПП (ASI ЛПП) 75 на 16-й неделе; или

(ж) субъект испытывает улучшение ASI ЛПП относительно исходного уровня на 16-й неделе; или

(з) субъект достигает улучшения изменения относительно исходного уровня показателя по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ) на 16-й неделе; или

(и) субъект достигает клинического улучшения относительно исходного уровня согласно оценке через дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) на 16-й неделе; или

(к) субъект достигает ASI50 ЛПП при визите 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или всех остальных визитах; или

(л) субъект достигает снижения показателей ASI ЛПП на 16-й неделе и при всех остальных визитах; или

(м) субъект достигает показателя общей оценки врача для ЛПП (ООВ ЛПП) 0 или 1 (устранен / почти устранен) при визите 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или всех остальных визитах;

(н) субъект достигает ASI75 ЛПП при визите 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или всех остальных визитах после лечения антителом против IL-36R;

(о) у субъекта отмечается процентное изменение ASI ЛПП относительно исходного уровня при визите 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или всех остальных визитах; или

(п) у субъекта отмечается сокращение времени до достижения ASI50 ЛПП по сравнению с другими режимами лечения (например, с применением гуселкумаба); или

(р) у субъекта отмечается продление времени до потери ASI50 ЛПП по сравнению с другими режимами лечения (например, с применением гуселкумаба);

(с) у субъекта отмечается улучшенное изменение охвата ППТ бляшковидным псориазом на 16-й неделе у субъектов с сопутствующим бляшковидным псориазом на исходном уровне; или

(т) у субъекта отмечается повышение эффективности по сравнению с плацебо в достижении ASI50 ЛПП на 12-й неделе; или

(у) субъект достигает изменения в ASI ЛПП относительно исходного уровня на 16-й неделе; или

(ф) субъект достигает положительного или улучшенного изменения в показателе ВАШ боли относительно исходного уровня на 12-й неделе; или

(х) субъект достигает положительного или улучшенного изменения SI ЛПП относительно исходного уровня на 12-й неделе; или

(ц) субъект достигает положительного или улучшенного изменения ASI ЛПП относительно исходного уровня на 52-й неделе; или

(ч) субъект достигает снижения частоты нежелательных явлений, возникших в ходе лечения (НЯВЛ), относительно исходного уровня со временем или на 16-й неделе; или

(ш) субъект достигает положительного или улучшенного изменения количества пустул относительно исходного уровня со временем; или

(щ) субъект достигает положительного или улучшенного изменения в тяжести пустулеза относительно исходного уровня со временем; или

(э) субъект достигает ООВ ЛПП "устранен / почти устранен" по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем; или

(ю) субъект достигает ООВ ЛПП для пустул "устранены / почти устранены" по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем; или

(я) субъект достигает положительного изменения относительно исходного уровня в общем показателе PPQLI (ладонно-подошвенный показатель качества жизни), ДИКЖ (дерматологический индекс качества жизни), PSS (шкала симптомов псориаза), и BASDAI (батский индекс активности заболевания при анкилозирующем спондилите) со временем; или

(аа) субъект достигает ASI50 ЛПП со временем; или

(бб) субъект достигает ASI75 ЛПП со временем; или

(вв) субъект достигает положительного или улучшенного процентного изменения ASI ЛПП относительно исходного уровня со временем; или

(гг) субъект достигает положительного или улучшенного изменения PPSI по сравнению с исходным уровнем со временем; или

(дд) субъект достигает положительного или улучшенного изменения в показателе ВАШ боли для боли на ладони и/или подошве стопы (ВАШ боли при ЛПП) и/или для боли в мышцах и суставах по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем; или

(ее) субъект достигает сокращения времени до ASI75 ЛПП по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем; или

(жж) субъект достигает сокращения времени до ASI50 ЛПП по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем; или

(зз) субъект достигает продления времени до потери ASI75 ЛПП по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем; или

(ии) субъект достигает продления времени до потери ASI50 ЛПП по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем; или

(кк) субъект достигает положительного или улучшенного изменения в PASI по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем; или

(лл) субъект достигает положительного или улучшенного изменения в cOOB по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем; или

(мм) субъект достигает положительного или улучшенного процентного изменения в TPSS по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем; или

(нн) субъект достигает положительного или улучшенного фармакокинетического по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем; или

(оо) субъект достигает улучшения изменения экспрессии гена для раскрываемых авторами генов как указателя эффективности лечения по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем; или

(пп) субъект достигает OOB ЛПП 0 или 1 за сокращенное время по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем.

[000147] В варианте осуществления, касающемся любого из вышеупомянутых аспектов, во время или после лечения с применением антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению млекопитающее или пациента

оценивают на улучшение клинической ремиссии, которое определяют по: (а) площади и индексу тяжести 50 ладонно-подошвенного пустулезного псориаза (ASI50 ЛПП) на 16-й неделе; (б) уменьшению числа пациентов со связанными с лекарственными средствами нежелательными явлениями (НЯ); (в) показателю общей оценки врача для ЛПП (ООВ ЛПП) 0 или 1 = устранен / почти устранен на 16-й неделе; (г) ASI75 ЛПП на 16-й неделе; (д) процентному изменению ASI ЛПП относительно исходного уровня на 16-й неделе; (е) изменению относительно исходного уровня показателя по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ) на 16-й неделе и при всех остальных визитах в целом; (ж) клиническому улучшению по оценке через дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) на 16-й неделе и при всех остальных визитах в целом по сравнению с исходным уровнем; (з) ASI50 ЛПП при всех остальных визитах в целом; (и) скорректированным (уточненным) показателям ASI ЛПП на 16-й неделе и при всех остальных визитах в целом; (к) успешности лечения, определяемой как достижение клинического ответа 0 или 1 = устранен / почти устранен через общую оценку врача для ЛПП (ООВ ЛПП) при всех остальных визитах в целом; (л) ASI75 ЛПП при всех остальных визитах в целом; (м) процентному изменению ASI ЛПП относительно исходного уровня при всех остальных визитах в целом; (н) времени (дни) до достижения ASI50 ЛПП; (о) времени (дни) до потери ASI50 ЛПП; (п) изменению охвата ППТ бляшковидным псориазом на 16-й неделе у пациентов с сопутствующим бляшковидным псориазом на исходном уровне; (р) нежелательным реакциям (включая НЯ, связанные с лекарственными средствами) или конечным точкам, перечисленным выше или упомянутым в Примерах 1, 2 и 6. В сходном варианте осуществления пропорция пациентов, реагирующих на введение, является более высокой или значительно более высокой по сравнению с пациентами, получающими плацебо, для каждой из указанных конечных точек.

[000148] В одном варианте осуществления настоящее изобретение касается способа лечения ладонно-подошвенный пустулез (ЛПП), способа лечения ЛПП от умеренного до тяжелого, способа лечения тяжелого ЛПП, способа снижения или смягчения признаков и симптомов обострения острой фазы ЛПП (включая периодическое возникновение новых пустул или ухудшение существующих), способа уменьшения тяжести и длительности обострений ЛПП (включая периодическое возникновение новых пустул или ухудшение

существующих) или способа лечения нарушения кожи, связанного с острым или хроническим ЛПП у пациента, причем вышеупомянутый(е) способ(ы) включает(ют) введение или обеспечение ведения пациенту терапевтически эффективного количества антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению подкожно или внутривенно или обоими путями одновременно или последовательно и в любом порядке. В сходном варианте осуществления подкожное введение включает введение дозы 300 мг или 600 мг или 900 мг антитела против IL-36R. В сходном варианте осуществления внутривенное введение включает введение дозы 300 мг, 600 мг, 900 мг или 1200 мг антитела против IL-36R. В сходном варианте осуществления подкожное введение осуществляют с интервалом qw (раз в неделю), q2w (раз в 2 недели), q4w (раз в 4 недели), q6w (раз в 6 недель) или q8w (раз в 8 недель), или с комбинацией таких интервалов. В сходном варианте осуществления внутривенное введение осуществляют с интервалом q4w (раз в 4 недели), q8w (раз в 8 недель) или q12w (раз в 12 недель), или с комбинацией таких интервалов.

[000149] В одном варианте осуществления настоящее изобретение касается способа лечения ладонно-подошвенный пустулез (ЛПП), способа лечения ЛПП от умеренного до тяжелого, способа лечения тяжелого ЛПП, способа снижения или смягчения признаков и симптомов обострения острой фазы ЛПП (включая периодическое возникновение новых пустул или ухудшение существующих), способа уменьшения тяжести и длительности обострений ЛПП (включая периодическое возникновение новых пустул или ухудшение существующих) или способа лечения нарушения кожи, связанного с острым или хроническим ЛПП у пациента, причем вышеупомянутый(е) способ(ы) включает(ют) введение или обеспечение ведения пациенту терапевтически эффективного количества антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению подкожно или внутривенно или обоими путями одновременно или последовательно и в любом порядке. В сходном варианте осуществления подкожное введение включает начальную дозу. В сходном варианте осуществления подкожное введение также включает последующую дозу. В сходном варианте осуществления введение антитела против IL-36R включает начальную дозу и последующую дозу. В сходном варианте осуществления начальную дозу вводят внутривенно или подкожно. В сходном варианте осуществления последующую дозу вводят подкожно. В сходном варианте

осуществления начальная доза составляет 150 мг, 300 мг или 600 мг или 900 мг. В сходном варианте осуществления начальную дозу 150 мг или 300 мг вводят раз в день (без перерывов) в течение двух недель. В сходном варианте осуществления начальную дозу 600 мг вводят раз в неделю в течение двух недель включая недели 0 и 1; недели 0 и 2; недели 0 и 3; или недели 0 и 4. В сходном варианте осуществления начальную дозу 600 мг или 900 мг вводят раз в неделю в течение трех недель, включая недели 0, 1 и 2; недели 0, 1 и 3; недели 0, 1 и 4; недели 0, 2 и 3; недели 0, 2 и 4; или недели 0, 3 и 4. В сходном варианте осуществления начальную дозу 600 мг или 900 мг вводят раз в неделю в течение четырех недель, включая недели 0, 1, 2 и 3; недели 0, 1, 2 и 4; недели 0, 1, 3 и 4; или недели 0, 2, 3 и 4. В сходном варианте осуществления начальную дозу 600 мг или 900 мг вводят два раза в неделю в течение 2-х недель. В сходном варианте осуществления начальную дозу 600 мг или 900 мг вводят два раза в неделю в течение 3-х недель. В сходном варианте осуществления начальную дозу 600 мг или 900 мг вводят два раза в неделю в течение 4-х недель. В сходном варианте осуществления начальная доза составляет 3000 мг (вводимая в дозах по 600 мг, например, в день 1, неделю 1, неделю 2, неделю 3 и неделю 4). В сходном варианте осуществления начальная доза составляет 1500 мг (вводимая в дозах по 300 мг, например, в день 1, неделю 1, неделю 2, неделю 3 и неделю 4). В сходном варианте осуществления начальная доза составляет 900 мг или 1200 мг и вводится IV (внутривенно) или SC (подкожно) в режиме q4w, q8w или q12w. В сходном варианте осуществления последующая доза составляет 300 мг или 600 мг и вводится SC. В сходном варианте осуществления введение последующей дозы начинают через две-четыре недели после окончания введения начальной дозы. В сходном варианте осуществления последующую дозу 300 мг или 600 мг вводят q2w (раз в 2 недели), q4w (раз в 4 недели), q6w (раз в 6 недель) или q8w (раз в 8 недель). В сходном варианте осуществления последующая доза составляет 600 мг и вводится в режиме q4w. В сходном варианте осуществления последующая доза составляет 300 мг и вводится в режиме q4w. В сходном варианте осуществления последующая доза составляет 300 мг и вводится в режиме q4w в течение восьми недель, а затем q8w.

[000150] В варианте осуществления, касающемся любого из вышеуказанных аспектов, антитело против IL-36R или его антиген-связывающий фрагмент (описанный авторами) присутствует в стабильной фармацевтической

рецептуре (как описывается в одновременно находящейся на рассмотрении предварительной заявке США № 62/815,405, поданной 8 марта 2019 г., полное содержание которой включено в данное описание путем ссылки) для введения субъекту в соответствии с любым из аспектов настоящего изобретения.

[000151] В другом варианте осуществления рецептура включает терапевтическое количество антитела против IL-36R (раскрываемого авторами) и

I) фармацевтически приемлемый буфер; или

II) фармацевтически приемлемый регулятор тоничности; или

III) фармацевтически приемлемый стабилизатор; 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 приемлемый стабилизатор; или

VIII) фармацевтически приемлемый буфер, фармацевтически приемлемый регулятор тоничности, фармацевтически приемлемый стабилизатор и фармацевтически приемлемую соль; или

IX) фармацевтически приемлемый буфер, фармацевтически приемлемый регулятор тоничности, фармацевтически приемлемый стабилизатор, фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество;

каждый компонент в фармацевтически приемлемом количестве и при фармацевтически приемлемом pH.

[000153] В другом варианте осуществления антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент присутствует в рецептуре 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 другом сходном варианте осуществления фармацевтически приемлемый буфер присутствует в рецептуре в концентрации в пределах от

приблизительно 20 мМ до приблизительно 80 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. В другом сходном варианте осуществления фармацевтически приемлемый регулятор тоничности присутствует в рецептуре в концентрации в пределах от приблизительно 100 мМ до приблизительно 250 мМ или в концентрации приблизительно 100 мМ, приблизительно 120 мМ, приблизительно 150 мМ, приблизительно 180 мМ, приблизительно 200 мМ. В другом сходном варианте осуществления фармацевтически приемлемый стабилизатор присутствует в рецептуре в концентрации в пределах от приблизительно 0 мМ до приблизительно 80 мМ или в концентрации приблизительно 25 мМ или приблизительно 50 мМ. В другом сходном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль присутствует в рецептуре в концентрации в пределах от приблизительно 0 до приблизительно 150 мМ или в концентрации приблизительно 3 мМ, 5 мМ, 10 мМ, 25 мМ или 50 мМ. В другом сходном варианте осуществления фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество присутствует в рецептуре в концентрации в пределах от приблизительно 0 г/л до приблизительно 1,5 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. В варианте осуществления, касающемся любого из описываемых авторами аспектов и вариантов осуществления, рецептура характеризуется уровнем pH в пределах от приблизительно 5 до приблизительно 8. В другом сходном варианте осуществления уровень pH составляет приблизительно 5, приблизительно 5,5, приблизительно 6, приблизительно 6,5, приблизительно 7, приблизительно 7,5 или приблизительно 8.

[000154] В другом варианте осуществления буфер включает гистидин, фосфат, сукцинат, цитрат, ацетат или TRIS; регулятором тоничности является один или несколько сахаров и/или полиолов, включая сахарозу, трегалозу, сорбит, сульфат магния ($MgSO_4$), глицерин, маннит или декстрозу; стабилизатор включает аминокислоту, включая аргинин, гистидин, глицин, цистеин, пролин, метионин, лизин, аспартат, глутамат или их фармацевтически приемлемые соли; соль включает хлорид натрия (NaCl), хлорид магния ($MgCl_2$), хлорид калия (KCl), хлорид лития (LiCl), хлорид кальция ($CaCl_2$), соли борной кислоты или

хлорид цинка (ZnCl2); и поверхностно-активное вещество включает полоксамер 188, полисорбат 20, полисорбат 40, полисорбат 60 или полисорбат 80.

[000155] В одном варианте осуществления способ лечения в соответствии с любым из описанных авторами аспектов включает введение млекопитающему или пациенту терапевтического количества стабильной фармацевтической рецептуры, включающей от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела против IL-36R, от приблизительно 20 мМ до приблизительно 80 мМ фармацевтически приемлемого буфера (например, ацетатного буфера), от приблизительно 100 мМ до приблизительно 250 мМ фармацевтически приемлемого регулятора тоничности (например, сахарозы), от приблизительно 0 мМ до приблизительно 80 мМ фармацевтически приемлемого стабилизатора (например, аргинина) или его фармацевтически приемлемой соли, от приблизительно 0 до приблизительно 150 мМ фармацевтически приемлемой соли (например, хлорида натрия) и фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество (например, полисорбат 20) в количестве от приблизительно 0 г/л до приблизительно 1,5 г/л, причем ладонно-подошвенный пустулез (ЛПП) у субъекта подвергают лечению, профилактике или смягчению, причем ЛПП от умеренного до тяжелого у субъекта подвергают лечению, причем признаки и симптомы обострения острой фазы ЛПП у субъекта подвергают снижению или смягчению, причем тяжесть и длительность обострений ЛПП у субъекта снижается, причем нарушение кожи, связанное с острым ЛПП (включая возникновение новых пустул или ухудшение существующих) у субъекта, подвергают лечению, причем рецидивы обострений ЛПП у субъекта снижаются или предотвращаются, причем у субъекта достигается ASI ЛПП 50 на 16-й неделе, причем у субъекта достигается полное устранение симптомов ЛПП. В сходном варианте осуществления стабильная фармацевтическая рецептура является водной фармацевтической рецептурой. В сходном варианте осуществления уровень pH водной фармацевтической рецептуры составляет от приблизительно 5 до приблизительно 7. В сходном варианте осуществления фармацевтическая рецептура предназначена для внутривенного введения млекопитающему или пациенту. В сходном варианте осуществления фармацевтическая рецептура предназначена для подкожного введения млекопитающему или пациенту. В сходном варианте осуществления фармацевтическая рецептура для внутривенного введения включает антитело

против IL-36R в количестве приблизительно 60 мг/мл. В сходном варианте осуществления фармацевтическая рецептура для подкожного введения включает антитело против IL-36R в количестве приблизительно 150 мг/мл. В сходном варианте осуществления антитело против IL-36R, включающее: (I) легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 125; или (II) легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 126; или (III) легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 127. В сходном варианте осуществления антитело против IL-36R, включающее: вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; или вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89.

[000156] В одном варианте осуществления способ лечения в соответствии с любым из предыдущих аспектов включает введение

млекопитающему или пациенту терапевтического количества устойчивой фармацевтической рецептуры, выбранной з группы, к которой относятся:

I. рецептура, включающая 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, при pH приблизительно 6,0;

II. рецептура, включающая 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, при pH приблизительно 5,5;

III. рецептура, включающая от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 45 мМ ацетата, приблизительно 180 мМ сахарозы, приблизительно 25 мМ глицина, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 80, при pH приблизительно 5,5;

IV. рецептура, включающая 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, при pH приблизительно 6,0;

V. рецептура, включающая от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 25 мМ гистидина, приблизительно 180 мМ сахарозы, приблизительно 20 мМ маннита, приблизительно 0,2 г/л полисорбата 20, при pH приблизительно 6,5;

VI. рецептура, включающая 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, при pH приблизительно 6,5;

VII. рецептура, включающая 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, при pH приблизительно 5,5;

VIII. рецептура, включающая 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, при pH приблизительно 6,0;

IX. рецептура, включающая от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 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, при pH приблизительно 5,5;

X. рецептура, включающая 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, при pH приблизительно 6,0; и

XI. рецептура, включающая от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 25 мМ цитрата, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 20, при pH приблизительно 6,5,

причем ладонно-подошвенный пустулез (ЛПП) у субъекта подвергают лечению, профилактике или смягчению, причем ЛПП от умеренного до тяжелого у субъекта подвергают лечению, причем признаки и симптомы обострения острой фазы ЛПП у субъекта подвергают снижению или смягчению, причем тяжесть и длительность обострений ЛПП у субъекта снижается, причем нарушение кожи, связанное с острым ЛПП (включая возникновение новых пустул или ухудшение существующих) у субъекта, подвергают лечению, причем рецидивы обострений ЛПП у субъекта снижаются или предотвращаются, причем у субъекта достигается ASI ЛПП 50 на 16-й неделе, причем у субъекта достигается полное устранение симптомов ЛПП. В сходном варианте осуществления стабильная фармацевтическая рецептура является водной фармацевтической рецептурой. В сходном варианте осуществления фармацевтическая рецептура предназначена для внутривенного введения млекопитающему или пациенту. В сходном варианте осуществления фармацевтическая рецептура предназначена для подкожного введения млекопитающему или пациенту. В сходном варианте осуществления фармацевтическая рецептура для внутривенного введения включает антитело против IL-36R в количестве приблизительно 60 мг/мл. В сходном варианте осуществления фармацевтическая рецептура для подкожного введения включает антитело против IL-36R в количестве приблизительно 150 мг/мл. В сходном варианте осуществления антитело против IL-36R, включающее: (I) легкую цепь,

включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 125; или (II) легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 126; или (III) легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 127. В сходном варианте осуществления антитело против IL-36R, включающее: вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; или вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89.

[000157] В одном варианте осуществления способ лечения в соответствии с любым из предыдущих аспектов, включает введение млекопитающему или пациенту терапевтического количества устойчивой фармацевтической рецептуры, выбранной з группы, к которой относятся:

I. рецептура, включающая 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, при pH приблизительно 6,0;

II. рецептура, включающая 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, при pH приблизительно 5,5;

III. рецептура, включающая приблизительно 20 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 45 мМ ацетата, приблизительно 180 мМ сахарозы, приблизительно 25 мМ Глицина, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 80, при pH приблизительно 5,5;

IV. рецептура, включающая 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, при pH приблизительно 6,0;

V. рецептура, включающая приблизительно 150 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 25 мМ гистидина, приблизительно 180 мМ сахарозы, приблизительно 20 мМ маннита, приблизительно 0,2 г/л полисорбата 20, при pH приблизительно 6,5;

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

VII. рецептура, включающая 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, при pH приблизительно 5,5;

VIII. рецептура, включающая 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, при pH приблизительно 6,0;

IX. рецептура, включающая 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, при pH приблизительно 5,5;

X. рецептура, включающая приблизительно 100 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 20 мМ сукцината, приблизительно 220 мМ сахарозы, приблизительно 0,1 г/л полисорбата 80, при pH приблизительно 6,0; и

XI. рецептура, включающая приблизительно 60 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 25 мМ цитрата, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 20, при pH приблизительно 6,5,

причем ладонно-подошвенный пустулез (ЛПП) у субъекта подвергают лечению, профилактике или смягчению, причем ЛПП от умеренного до тяжелого у субъекта подвергают лечению, причем признаки и симптомы обострения острой фазы ЛПП у субъекта подвергают снижению или смягчению, причем тяжесть и длительность обострений ЛПП у субъекта снижается, причем нарушение кожи, связанное с острым ЛПП (включая возникновение новых пустул или ухудшение существующих) у субъекта, подвергают лечению, причем рецидивы обострений ЛПП у субъекта снижаются или предотвращаются, причем у субъекта достигается ASI ЛПП 50 на 16-й неделе, причем у субъекта достигается полное устранение симптомов ЛПП. В сходном варианте осуществления стабильная фармацевтическая рецептура является водной фармацевтической рецептурой. В сходном варианте осуществления фармацевтическая рецептура предназначена для внутривенного введения млекопитающему или пациенту. В сходном варианте осуществления фармацевтическая рецептура предназначена для подкожного введения млекопитающему или пациенту. В сходном варианте осуществления фармацевтическая рецептура для внутривенного введения включает антитело против IL-36R в количестве приблизительно 60 мг/мл. В сходном варианте осуществления фармацевтическая рецептура для подкожного введения включает антитело против IL-36R в количестве приблизительно 150 мг/мл. В сходном варианте осуществления антитело против IL-36R, включающее: (I) легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 125; или (II) легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 126; или (III) легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 118, и

тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 127. В сходном варианте осуществления антитело против IL-36R, включающее: вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; или вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89.

[000158] В одном варианте осуществления настоящее изобретение касается способа лечения пациента с тяжелым ЛПП или ЛПП от умеренного до тяжелого, причем вышеупомянутый способ включает введение или обеспечение ведения пациенту терапевтически эффективного количества антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению подкожно или внутривенно или обоими путями одновременно или последовательно и в любом порядке. В сходном варианте осуществления подкожное введение включает введение дозы 300 мг или 600 мг или 900 мг антитела против IL-36R. В сходном варианте осуществления внутривенное введение включает введение дозы 300 мг, 600 мг, 900 мг или 1200 мг антитела против IL-36R. В сходном варианте осуществления подкожное введение осуществляют с интервалом qw (раз в неделю), q2w (раз в 2 недели), q4w (раз в 4 недели), q6w (раз в 6 недель) или q8w (раз в 8 недель), или с комбинацией таких интервалов. В сходном варианте осуществления

внутривенное введение осуществляют с интервалом q4w (раз в 4 недели), q8w (раз в 8 недель) или q12w (раз в 12 недель), или с комбинацией таких интервалов.

[000159] В другом варианте осуществления, касающемся любого из описываемых авторами аспектов и вариантов осуществления, антитело против IL-36R вводят подкожно или внутривенно или обоими путями одновременно или последовательно и в любом порядке. В сходном варианте осуществления подкожное введение включает начальную дозу. В сходном варианте осуществления подкожное введение также включает последующую дозу. В сходном варианте осуществления введение антитела против IL-36R включает начальную дозу и последующую дозу. В сходном варианте осуществления начальную дозу вводят внутривенно или подкожно. В сходном варианте осуществления последующую дозу вводят подкожно. В сходном варианте осуществления начальная доза составляет 150 мг, 300 мг или 600 мг или 900 мг. В сходном варианте осуществления начальную дозу 150 мг или 300 мг вводят раз в день (без перерывов) в течение двух недель. В сходном варианте осуществления начальную дозу 600 мг или 900 мг вводят раз в неделю в течение двух недель включая недели 0 и 1; недели 0 и 2; недели 0 и 3; или недели 0 и 4. В сходном варианте осуществления начальную дозу 600 мг или 900 мг вводят раз в неделю в течение трех недель, включая недели 0, 1 и 2; недели 0, 1 и 3; недели 0, 1 и 4; недели 0, 2 и 3; недели 0, 2 и 4; или недели 0, 3 и 4. В сходном варианте осуществления начальную дозу 600 мг или 900 мг вводят раз в неделю в течение четырех недель, включая недели 0, 1, 2 и 3; недели 0, 1, 2 и 4; недели 0, 1, 3 и 4; или недели 0, 2, 3 и 4. В сходном варианте осуществления начальную дозу 600 мг или 900 мг вводят два раза в неделю в течение 2-х недель. В сходном варианте осуществления начальную дозу 600 мг или 900 мг вводят два раза в неделю в течение 3-х недель. В сходном варианте осуществления начальную дозу 600 мг или 900 мг вводят два раза в неделю в течение 4-х недель. В сходном варианте осуществления начальная доза составляет 3000 мг (вводимая в дозах по 600 мг, например, в день 1, неделю 1, неделю 2, неделю 3 и неделю 4). В сходном варианте осуществления начальная доза составляет 1500 мг (вводимая в дозах по 300 мг, например, в день 1, неделю 1, неделю 2, неделю 3 и неделю 4). В сходном варианте осуществления начальная доза составляет 900 мг или 1200 мг и вводится IV (внутривенно) или SC (подкожно) в режиме q4w,

q8w или q12w. В сходном варианте осуществления последующая доза составляет 300 мг или 600 мг и вводится SC. В сходном варианте осуществления введение последующей дозы начинают через две-четыре недели после окончания введения начальной дозы. В сходном варианте осуществления последующую дозу 300 мг или 600 мг вводят q2w (раз в 2 недели), q4w (раз в 4 недели), q6w (раз в 6 недель) или q8w (раз в 8 недель). В сходном варианте осуществления последующая доза составляет 600 мг и вводится в режиме q4w. В сходном варианте осуществления последующая доза составляет 300 мг и вводится в режиме q4w. В сходном варианте осуществления последующая доза составляет 300 мг и вводится в режиме q4w в течение восьми недель, а затем q8w.

[000160] В сходном варианте осуществления способ позволяет достичь у пациента показателя общей оценки врача для ЛПП (ООВ ЛПП) 0 или 1 = устранен / почти устранен на 16-й неделе. В сходном варианте осуществления способ позволяет достичь у пациента ASI50 ЛПП на 16-й неделе. В сходном варианте осуществления способ снижает у пациента тяжесть пустул. В сходном варианте осуществления способ превосходит эффект гуселкумаба в лечении пациента. В сходном варианте осуществления способ позволяет достичь у пациента ASI75 ЛПП на 16-й неделе. В сходном варианте осуществления способ по меньшей мере на 40 % превосходит плацебо в достижении ASI50 ЛПП на 16-й неделе у пациента.

[000161] В одном варианте осуществления настоящее изобретение касается способа достижения показателя общей оценки врача для ЛПП (ООВ ЛПП) 0 или 1 = устранен / почти устранен на 16-й неделе у пациента ЛПП, вышеупомянутый(е) способ(ы) включает(ют) введение или обеспечение ведения пациенту с ЛПП терапевтически эффективного количества антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению подкожно или внутривенно, или внутривенно или обоими путями одновременно или последовательно и в любом порядке. В сходном варианте осуществления подкожное введение включает начальную дозу. В сходном варианте осуществления подкожное введение также включает последующую дозу. В сходном варианте осуществления введение антитела против IL-36R включает начальную дозу и последующую дозу. В сходном варианте осуществления начальную дозу вводят внутривенно или подкожно. В сходном варианте осуществления последующую дозу вводят подкожно. В сходном варианте осуществления начальная доза составляет 150 мг,

300 мг или 600 мг или 900 мг. В сходном варианте осуществления начальную дозу 150 мг или 300 мг вводят раз в день (без перерывов) в течение двух недель. В сходном варианте осуществления начальную дозу 600 мг или 900 мг вводят раз в неделю в течение двух недель включая недели 0 и 1; недели 0 и 2; недели 0 и 3; или недели 0 и 4. В сходном варианте осуществления начальную дозу 600 мг или 900 мг вводят раз в неделю в течение трех недель, включая недели 0, 1 и 2; недели 0, 1 и 3; недели 0, 1 и 4; недели 0, 2 и 3; недели 0, 2 и 4; или недели 0, 3 и 4. В сходном варианте осуществления начальную дозу 600 мг или 900 мг вводят раз в неделю в течение четырех недель, включая недели 0, 1, 2 и 3; недели 0, 1, 2 и 4; недели 0, 1, 3 и 4; или недели 0, 2, 3 и 4. В сходном варианте осуществления начальную дозу 600 мг или 900 мг вводят два раза в неделю в течение 2-х недель. В сходном варианте осуществления начальную дозу 600 мг или 900 мг вводят два раза в неделю в течение 3-х недель. В сходном варианте осуществления начальную дозу 600 мг или 900 мг вводят два раза в неделю в течение 4-х недель. В сходном варианте осуществления начальная доза составляет 3000 мг (вводимая в дозах по 600 мг, например, в день 1, неделю 1, неделю 2, неделю 3 и неделю 4). В сходном варианте осуществления начальная доза составляет 1500 мг (вводимая в дозах по 300 мг, например, в день 1, неделю 1, неделю 2, неделю 3 и неделю 4). В сходном варианте осуществления начальная доза составляет 900 мг или 1200 мг и вводится IV (внутривенно) или SC (подкожно) в режиме q4w, q8w или q12w. В сходном варианте осуществления последующая доза составляет 300 мг или 600 мг и вводится SC. В сходном варианте осуществления введение последующей дозы начинают через две-четыре недели после окончания введения начальной дозы. В сходном варианте осуществления последующую дозу 300 мг или 600 мг вводят q2w (раз в 2 недели), q4w (раз в 4 недели), q6w (раз в 6 недель) или q8w (раз в 8 недель). В сходном варианте осуществления последующая доза составляет 600 мг и вводится в режиме q4w. В сходном варианте осуществления последующая доза составляет 300 мг и вводится в режиме q4w. В сходном варианте осуществления последующая доза составляет 300 мг и вводится в режиме q4w в течение восьми недель, а затем q8w. В одном варианте осуществления, касающемся любого из описанных авторами аспектов и вариантов их осуществления, по меньшей мере 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 % или 80 % пациентов сохраняют

клиническую ремиссию, измеряемую по показателю ООВ ЛПП 0 или 1 на 16, 24, 36, 48, 60 или 72-й неделе лечения.

[000162] В одном варианте осуществления, касающемся любого из описанных авторами аспектов и вариантов их осуществления, по меньшей мере 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 % или 80 % пациентов сохраняют клиническую ремиссию, измеряемую по изменению ASI50 ЛПП относительно исходного уровня на 16, 24, 36, 48, 60 или 72-й неделе лечения.

[000163] В одном варианте осуществления, касающемся любого из описанных авторами аспектов и вариантов их осуществления, по меньшей мере 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 % или 80 % пациентов сохраняют клиническую ремиссию, измеряемую по изменению ASI50 ЛПП, ООВ ЛПП с показателем 0 или 1, ASI75 ЛПП на 16, 24, 36, 48, 60 или 72-й неделе лечения. В сходном варианте осуществления пропорция пациентов, отвечающих на введение, является статистически более высокой по сравнению с пациентами, получающими плацебо, для каждой из указанных конечных точек.

[000164] В варианте осуществления, касающемся любого из описываемых авторами аспектов или вариантов их осуществления, по меньшей мере 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 % или 80 % пациентов сохраняют клиническую ремиссию, измеряемую по изменению относительно исходного уровня показателя по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ) на 16, 24, 36, 48, 60 или 72-й неделе лечения. В варианте осуществления, касающемся любого из описываемых авторами аспектов и вариантов осуществления, по меньшей мере 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 % или 80 % пациентов сохраняют клиническую ремиссию, измеряемую по клиническому улучшению по оценке через дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) на 16, 24, 36, 48, 60 или 72-й неделе лечения. В варианте осуществления, касающемся любого из описываемых авторами аспектов и вариантов осуществления, по меньшей мере 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 % или 80 % пациентов сохраняют клиническую ремиссию, измеряемую по времени (в днях) до достижения ASI50 ЛПП или времени (в днях) до потери ASI50 ЛПП на 16, 24, 36, 48, 60 или 72-й неделе лечения. В сходном варианте осуществления пропорция пациентов, отвечающих на введение, является статистически более высокой по сравнению с пациентами, получающими плацебо, для каждой из указанных конечных точек.

[000165] В варианте осуществления, касающемся любого из описываемых авторами аспектов или вариантов их осуществления, по меньшей мере 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 % или 80 % пациентов сохраняют клиническую ремиссию, измеряемую по ASI50 ЛПП на 16, 24, 36, 48, 60 или 72-й неделе лечения. В сходном варианте осуществления сохраняется больший процент улучшения эффекта при применении антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению по сравнению с плацебо. В сходном варианте осуществления по меньшей мере 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, 45 %, 46 %, 47 %, 48 %, 49 %, 50 %, 51 %, 52 %, 53 %, 54 %, 55 %, 56 %, 57 %, 58 %, 59 %, 60 %, 61 %, 62 %, 63 %, 64 %, 65 %, 66 %, 67 %,68 %, 69 %, 70 %, 71 %, 72 %, 73 %, 74 %, 75 %, 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 % или 90 % млекопитающих или пациентов сохраняют улучшенный эффект на 16, 24, 36, 48, 60 или 72-й неделе лечения при применении антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению по сравнению с плацебо.

[000166] В варианте осуществления, касающемся любого из описываемых авторами аспектов или вариантов их осуществления, по меньшей мере 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 % или 80 % пациентов сохраняют клиническую ремиссию, измеряемую по изменению ООВ ЛПП с показателем 0 или 1 относительно исходного уровня на 16, 24, 36, 48, 60 или 72-й неделе лечения. В сходном варианте осуществления сохраняется больший процент улучшения эффекта при применении антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению по сравнению с плацебо. В сходном варианте осуществления по меньшей мере 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, 45 %, 46 %, 47 %, 48 %, 49 %, 50 %, 51 %, 52 %, 53 %, 54 %, 55 %, 56 %, 57 %, 58 %, 59 %, 60 %, 61 %, 62 %, 63 %, 64 %, 65 %, 66 %, 67 %,68 %, 69 %, 70 %, 71 %, 72 %, 73 %, 74 %, 75 %, 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 % или 90 % млекопитающих или пациентов сохраняют улучшенный эффект на 16, 24, 36, 48, 60 или 72-й неделе лечения при

применении антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению по сравнению с плацебо.

[000167] В варианте осуществления, касающемся любого из описываемых авторами аспектов или вариантов их осуществления, по меньшей мере 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 % или 80 % пациентов сохраняют клиническую ремиссию, измеряемую по уменьшению числа пациентов со связанными с лекарственными средствами нежелательными явлениями (НЯ) на 16, 24, 36, 48, 60 или 72-й неделе лечения. В сходном варианте осуществления сохраняется больший процент улучшения эффекта при применении антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению по сравнению с плацебо. В сходном варианте осуществления по меньшей мере 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, 45 %, 46 %, 47 %, 48 %, 49 %, 50 %, 51 %, 52 %, 53 %, 54 %, 55 %, 56 %, 57 %, 58 %, 59 %, 60 %, 61 %, 62 %, 63 %, 64 %, 65 %, 66 %, 67 %,68 %, 69 %, 70 %, 71 %, 72 %, 73 %, 74 %, 75 %, 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 % или 90 % млекопитающих или пациентов сохраняют улучшенный эффект на 16, 24, 36, 48, 60 или 72-й неделе лечения при применении антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению по сравнению с плацебо.

[000168] В варианте осуществления, касающемся любого из вышеуказанных аспектов, антитело против IL36R является антителом против IL-36R согласно настоящему изобретению. В одном варианте осуществления антитело против IL36R раскрывается в Патенте США № 9,023,995 или публикации WO2013/074569. В варианте осуществления, касающемся любого из вышеуказанных аспектов, улучшенные эффекты (включая ремиссию или улучшение симптомов) длятся в течение 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51 или 52 недель после введения антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению в предусмотренной режиме дозирования.

Фармацевтические композиции и их введение

[000169] Антитела согласно настоящему изобретению вводят отдельно или в комбинации с другими агентами. Примерами антител для применения в

таких фармацевтических композициях могут быть те, которые включают антитело или фрагмент антитела, включающие аминокислотную последовательность вариабельной области легкой цепи любой из SEQ ID NO: 1 - 10. Примерами антител для применения в таких фармацевтических композициях могут быть те, которые включают гуманизированное антитело или фрагмент антитела, имеющие аминокислотную последовательность вариабельной области тяжелой цепи любой из SEQ ID NO: 11 - 20.

[000170] Другими примерами антител для применения в таких фармацевтических композициях могут быть те, которые включают гуманизированное антитело или фрагмент антитела, имеющие аминокислотную последовательность вариабельной области легкой цепи любой из SEQ ID NO: 76 - 86. Предпочтительными антителами для применения в таких фармацевтических композициях могут быть те, которые включают гуманизированное антитело или фрагмент антитела, имеющие аминокислотную последовательность вариабельной области тяжелой цепи любой из SEQ ID NO: 87 - 101.

[000171] Другими примерами антител для применения в таких фармацевтических композициях могут быть те, которые включают гуманизированное антитело или фрагмент антитела, имеющие вариабельную область легкой цепи и вариабельную 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.

[000172] Другими примерами антител для применения в таких фармацевтических композициях могут быть те, которые включают гуманизированное антитело, имеющее аминокислотную последовательность области легкой цепи любой из SEQ ID NO: 115, 118, 123 или 124. Предпочтительными антителами для применения в таких фармацевтических композициях могут быть те, которые включают гуманизированное антитело, имеющее аминокислотную последовательность вариабельной области тяжелой цепи любой из SEQ ID NO: 125, 126, 127, 138 или 139.

[000173] Другими примерами антител для применения в таких фармацевтических композициях могут быть те, которые включают Антитело B1, Антитело B2, Антитело B3, Антитело B4, Антитело B5, Антитело B6, Антитело C1, Антитело C2 или Антитело C3.

[000174] Различные системы доставки известны специалистам и могут применяться для введения связывающегося с IL-36R агента. Способы введения включают, помимо прочих, интрадермальный, внутримышечный, внутрибрюшинный, внутривенный, подкожный, интраназальный, эпидуральный и другие. Связывающийся с IL-36R агент вводят, например, путем вливания, струйного вливания или инъекции, также вместе с другими биологически активными агентами, такими как химиотерапевтические средства. Введение может быть системным или местным. В предпочтительных вариантах осуществления введение осуществляют путем подкожной инъекции. Рецептуры для таких инъекций приготавливают, например, в предварительно наполненных шприцах для введения раз в две недели.

[000175] В одном аспекте изобретение обеспечивает изделие промышленного производства, включающее устройство для подкожного введения, позволяющее доставлять пациенту фиксированную дозу антитела согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления устройство для подкожного введения представляет собой предварительно наполненный шприц, автоинжектор или устройство для вливания большого объема. Например, в качестве устройства для введения может применяться продукт MyDose™ от Roche, одноразовое устройство для вливания, позволяющее осуществлять подкожное введение большого количества жидкого медикамента. Для подкожной доставки фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению применяют различные устройства для доставки, такие как многоразовые шприц-ручки и автоинжекторы. Примерами, помимо прочих, могут быть ручка AUTOPEN™ (Owen Mumford, Inc., Вудсток, Великобритания), DISETRONIC™ (Disetronic Medical Systems, Бергдорф, Швейцария), ручка HUMALOG MIX 75/25™, ручка HUMALOG™, ручка HUMALIN 70/30™ (Eli Lilly and Co., Индианаполис, Индиана, США), NOVOPEN™ I, II и III (Novo Nordisk, Копенгаген, Дания), NOVOPEN JUNIOR™ (Novo Nordisk, Копенгаген, Дания), ручка BD™ (Becton Dickinson, Франклин Лейкс, Нью-Джерси, США), OPTIPEN™, OPTIPEN PRO™, OPTIPEN STARLET™ и OPTICLIK™ (Sanofi-Aventis, Франкфурт, Германия) и другие. Примерами одноразовых ручек для доставки, применяемых для подкожной доставки фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, помимо прочих, являются ручка SOLOSTAR™ (Sanofi-Aventis), FLEXPEN™ (Novo Nordisk) и KWIKPEN™ (Eli

Lilly), автоинжектор SURECLICK™ (Amgen, Таузенд-Оукс, Калифорния, США), PENLET™ (Haselmeier, Штуттгарт, Германия), EPIPEN (Dey, L.P.) и ручка HUMIRA™ (Abbott Labs, Эбботт Парк, Иллинойс, США), YPSOMATE™, YPSOMATE 2.25™, VAIROJECT™ (Ypsomed AG, Бургдорф, Швейцария) и другие. Дополнительную информацию, касающуюся примеров устройств для доставки, которые могут применяться с антителом согласно настоящему изобретению, можно найти, например, в документах CH705992A2, WO2009/040602, WO2016/169748, WO2016/179713.

[000176] В конкретных вариантах осуществления композицию связывающегося с IL-36R агента вводят путем инъекции, при помощи катетера, при помощи суппозитория или при помощи имплантата, причем имплантат представляет собой пористый, непористый или желатинозный материал, включая мембрану, такую как сиаластиковая мембрана, или волокно. Как правило, при введении композиции используют материалы, которыми антитело против IL-36R или агент не поглощаются.

[000177] В других вариантах осуществления антитело против IL-36R или агент доставляют в системе контролируемого высвобождения. В одном варианте осуществления применяют насос (см., например, Langer, 1990, Science 249: 1527 - 1533; Sefton, 1989, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14: 201; Buchwald et al., 1980, Surgery 88: 507; Saudek et al., 1989, N. Engl. J. Med. 321: 574). В другом варианте осуществления применяют 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. См. также Levy et al., 1985, Science 228: 190; During et al., 1989, Ann. Neurol. 25: 351; Howard et al., 1989, J. Neurosurg. 71: 105.) Другие системы контролируемого высвобождения обсуждаются выше, например, в публикации Langer.

[000178] Связывающийся с IL-36R агент (например, антитело против IL-36R) вводят в форме фармацевтических композиций, включающих терапевтически эффективное количество агента связывания и один или несколько фармацевтически совместимых ингредиентов.

[000179] В одном варианте осуществления антитело против IL-36R или его антиген-связывающий фрагмент (описанный авторами) присутствует в

фармацевтической рецептуре (как описывается в одновременно находящейся на рассмотрении предварительной заявке США № 62/815,405, поданной 8 марта 2019 г., полное содержание которой включено в данное описание путем ссылки), подходящей для введения млекопитающему или пациенту в соответствии с любым из описанных авторами аспектов. Разные примеры этого варианта осуществления для удобства описываются ниже как пронумерованные пункты (1, 2, 3 и т. д.). Они представлены как примеры и не ограничивают являющуюся предметом изобретения технологию. Отмечается, что любой из зависимых пунктов может сочетаться в любой комбинации и может быть помещен в соответствующий независимый пункт, например, пункт 1. Другие пункты могут быть представлены подобным образом.

1. Фармацевтическая рецептура, включающая:

а. антитело против IL-36R или его антиген-связывающий фрагмент, как раскрывается авторами, присутствующее(ий) в концентрации в пределах от приблизительно 0,5 мг/мл до приблизительно 220 мг/мл; и

б. фармацевтически приемлемый буфер, присутствующий в концентрации в пределах от приблизительно 20 мМ до приблизительно 80 мМ;

причем рецептура характеризуется уровнем pH в пределах от приблизительно 5 до приблизительно 8 в случае водной формы.

2. Рецептура по п. 1, отличающаяся тем, что рецептура пребывает в жидкой или порошкообразной форме.

3. Рецептура по п. 1, отличающаяся тем, что антитело против IL-36R присутствует в концентрации в пределах от приблизительно 10 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл.

4. Рецептура по п. 1, отличающаяся тем, что антитело против IL-36R присутствует в концентрации приблизительно 20 мг/мл.

5. Рецептура по п. 1, отличающаяся тем, что антитело против IL-36R присутствует в концентрации приблизительно 60 мг/мл.

6. Рецептура по п. 1, отличающаяся тем, что антитело против IL-36R присутствует в концентрации приблизительно 150 мг/мл.

7. Рецептура по п. 1, отличающаяся тем, что буфер включает гистидин, фосфат, сукцинат, цитрат, ацетат или TRIS.

8. Рецептура по п. 1, отличающаяся тем, что буфер включает цитрат или ацетат.

9. Рецептура по п. 1, отличающаяся тем, что буфер включает гистидин.

10. Рецептура по п. 1, отличающаяся тем, что буфер включает ацетат.

11. Рецептура по п. 1, отличающаяся тем, что рецептура также включает фармацевтически приемлемый регулятор тоничности, присутствующий в концентрации в пределах от приблизительно 100 мМ до приблизительно 250 мМ.

12. Рецептура по п. 11, отличающаяся тем, что регулятором тоничности является один или несколько сахаров и/или полиолов.

13. Рецептура по п. 11, отличающаяся тем, что регулятором тоничности является один или несколько сахаров и/или полиолов, включая сахарозу, трегалозу, сорбит, сульфат магния ($MgSO_4$), глицерин, маннит или декстрозу.

14. Рецептура по п. 11, отличающаяся тем, что регулятор тоничности включает сахарозу или трегалозу.

15. Рецептура по п. 11, отличающаяся тем, что регулятор тоничности включает сахарозу.

16. Рецептура по п. 11, отличающаяся тем, что регулятор тоничности включает трегалозу.

17. Рецептура по п. 1, отличающаяся тем, что рецептура также включает фармацевтически приемлемый стабилизатор, присутствующий в концентрации в пределах от приблизительно 0 мМ до приблизительно 80 мМ.

18. Рецептура по п. 17, отличающаяся тем, что стабилизатор включает аминокислоту, включая аргинин, гистидин, глицин, цистеин, пролин, метионин, лизин, аспартат, глутамат или их фармацевтически приемлемые соли.

19. Рецептура по п. 17, отличающаяся тем, что стабилизатор включает L-аргинин или его фармацевтически приемлемые соли.

20. Рецептура по п. 1, отличающаяся тем, что рецептура также включает фармацевтически приемлемую соль, присутствующую в концентрации в пределах от приблизительно 0 до приблизительно 150 мМ.

21. Рецептура по п. 20, отличающаяся тем, что соль включает хлорид натрия (NaCl), хлорид магния ($MgCl_2$), хлорид калия (KCl), хлорид лития (LiCl), хлорид кальция ($CaCl_2$), соли борной кислоты или хлорид цинка ($ZnCl_2$).

22. Рецептура по п. 20, отличающаяся тем, что соль включает хлорид натрия (NaCl).

23. Рецептура по п. 1, отличающаяся тем, что рецептура также включает фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество, присутствующее в концентрации в пределах от приблизительно 0 г/л до приблизительно 1,5 г/л.

24. Рецептура по п. 23, отличающаяся тем, что поверхностно-активное вещество включает полоксамер 188, полисорбат 20, полисорбат 40, полисорбат 60 или полисорбат 80.

25. Рецептура по п. 23, отличающаяся тем, что поверхностно-активное вещество включает полисорбат 20, полисорбат 40, полисорбат 60 или полисорбат 80.

26. Рецептура по п. 23, отличающаяся тем, что поверхностно-активное вещество включает полисорбат 20.

27. Рецептура по п. 23, отличающаяся тем, что поверхностно-активное вещество включает полисорбат 80.

28. Фармацевтическая рецептура, включающая:

а. антитело против IL-36R или его антиген-связывающий фрагмент, как раскрывается авторами, присутствующее(ий) в концентрации в пределах от приблизительно 10 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл;

б. ацетатный и/или гистидиновый буфер, присутствующий в концентрации в пределах от приблизительно 20 мМ до приблизительно 80 мМ;

в. сахарозу и/или трегалозу, присутствующую в концентрации в пределах от приблизительно 100 мМ до приблизительно 250 мМ;

г. L-аргинин и/или их фармацевтически приемлемые соли, присутствующие в концентрации в пределах от приблизительно 0 мМ до приблизительно 80 мМ;

д. хлорид натрия (NaCl), присутствующий в концентрации в пределах от приблизительно 0 до приблизительно 150 мМ; и

е. полисорбат 20 и/или полисорбат 80, присутствующий в концентрации в пределах от приблизительно 0 г/л до приблизительно 1,5 г/л;

причем рецептура характеризуется уровнем pH в пределах от приблизительно 5 до приблизительно 7 в случае водной формы.

29. Фармацевтическая рецептура, включающая:

а. антитело против IL-36R или его антиген-связывающий фрагмент, как раскрывается авторами, присутствующее(ий) в концентрации приблизительно 20 мг/мл;

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

в. сахарозу и/или трегалозу, присутствующую в концентрации приблизительно 200 мМ;

г. полисорбат 80, присутствующий в концентрации приблизительно 0,4 г/л;

отличающаяся тем, что рецептура характеризуется уровнем pH в пределах от приблизительно 6 до приблизительно 7 в случае водной формы.

30. Фармацевтическая рецептура, включающая:

а. антитело против IL-36R или его антиген-связывающий фрагмент, как раскрывается авторами, присутствующее(ий) в концентрации приблизительно 60 мг/мл;

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

в. сахарозу и/или трегалозу, присутствующую в концентрации приблизительно 150 мМ;

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

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

отличающаяся тем, что рецептура характеризуется уровнем pH в пределах от приблизительно 5 до приблизительно 6 в случае водной формы.

31. Фармацевтическая рецептура, включающая:

а. антитело против IL-36R или его антиген-связывающий фрагмент, как раскрывается авторами, присутствующее(ий) в концентрации приблизительно 150 мг/мл;

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

в. сахарозу или трегалозу, присутствующую в концентрации приблизительно 150 мМ;

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

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

отличающаяся тем, что рецептура характеризуется уровнем pH в пределах от приблизительно 5 до приблизительно 6 в случае водной формы.

32. Фармацевтическая рецептура по любому из п.п. 1 - 31, отличающаяся тем, что рецептура характеризуется осмоляльностью в пределах от приблизительно 210 мОсмол/кг до приблизительно 390 мОсмол/кг.

33. Фармацевтическая рецептура по любому из п.п. 1 - 32, отличающаяся тем, что менее чем приблизительно 5 % антитела присутствует в рецептуре в агрегатной форме.

34. Фармацевтическая рецептура по любому из п.п. 1 - 33, отличающаяся тем, что рецептура является стерильной.

35. Фармацевтическая рецептура по любому из п.п. 1 - 34, отличающаяся тем, что рецептура сохраняет устойчивость после замораживания и размораживания.

36. Фармацевтическая рецептура по любому из п.п. 1 - 35, отличающаяся тем, что рецептура включает воду или восстанавливается водой.

37. Фармацевтическая рецептура по любому из п.п. 1 - 36, отличающаяся тем, что рецептура имеет уровень pH от приблизительно 5 до приблизительно 6 в жидкой форме или после восстановления влагосодержания водой.

38. Фармацевтическая рецептура по любому из п.п. 1 - 37, отличающаяся тем, что рецептура имеет уровень pH приблизительно 6 в жидкой форме или после восстановления влагосодержания водой.

39. Фармацевтическая рецептура по любому из п.п. 1 - 37, отличающаяся тем, что рецептура имеет по меньшей мере одну особенность, выбранную з группы, к которой относятся:

(I) увеличенный срок хранения

(II) улучшенная температурная устойчивость,

(III) сниженное образование агрегатов,

(IV) улучшенная химическая устойчивость,

(V) сниженная вязкость

по сравнению с контрольной рецептурой.

40. Фармацевтическая рецептура по любому из п.п. 1 - 37, отличающаяся тем, что рецептура имеет по меньшей мере одну особенность, выбранную з группы, к которой относятся:

(а) сниженный процент агрегатов, измеряемый путем высокоэффективной эксклюзионной хроматографии (HP-SEC),

(б) более высокий процент мономеров, измеряемый путем HP-SEC,

(в) более высокий процент главного пика (меньшее расщепление заряженных изоформ), измеряемы путем CEX,

(г) снижение процента невидимых без инструментов частиц, например, размером ≥ 10 мкм и ≥ 25 мкм, и

(д) снижение показателя мутности в нефелометрических единицах по формазину (FNU) после хранения при приблизительно 40 °C по сравнению с контрольной рецептурой.

41. Фармацевтическая рецептура, включающая:

антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, включающее(ий):

I. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 125; или

II. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 126; или

III. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 127;

отличающаяся тем, что рецептуру выбирают из группы, состоящей из:

I. рецептура, включающая 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, при pH приблизительно 6,0;

II. рецептура, включающая 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, при pH приблизительно 5,5;

III. рецептура, включающая приблизительно 20 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 45 мМ ацетата, приблизительно 180 мМ сахарозы, приблизительно 25 мМ Глицина, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 80, при pH приблизительно 5,5;

IV. рецептура, включающая 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, при pH приблизительно 6,0;

V. рецептура, включающая приблизительно 150 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 25 мМ гистидина, приблизительно 180 мМ сахарозы, приблизительно 20 мМ маннита, приблизительно 0,2 г/л полисорбата 20, при pH приблизительно 6,5;

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

VII. рецептура, включающая 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, при pH приблизительно 5,5;

VIII. рецептура, включающая 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, при pH приблизительно 6,0;

IX. рецептура, включающая 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, при pH приблизительно 5,5;

X. рецептура, включающая приблизительно 100 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 20 мМ сукцината, приблизительно 220 мМ сахарозы, приблизительно 0,1 г/л полисорбата 80, при pH приблизительно 6,0; и

XI. рецептура, включающая приблизительно 60 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 25 мМ цитрата, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 20, при pH приблизительно 6,5.

42. Фармацевтическая рецептура, включающая:

антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, включающее(ий):

I. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 125; или

II. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 126; или

III. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 127;

отличающаяся тем, что рецептура включает 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, при pH приблизительно 6,0.

43. Фармацевтическая рецептура, включающая:

антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, включающее(ий):

I. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 125; или

II. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 126; или

III. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 127;

отличающаяся тем, что рецептура включает 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, при pH приблизительно 5,5.

44. Фармацевтическая рецептура, включающая:

антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, включающее(ий):

I. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 125; или

II. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 126; или

III. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 127;

отличающаяся тем, что рецептура включает приблизительно 20 мг/мл. антитела против IL-36R, приблизительно 45 мМ ацетата, приблизительно 180 мМ сахарозы, приблизительно 25 мМ глицина, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 80, при pH приблизительно 5,5.

45. Фармацевтическая рецептура, включающая:

антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, включающее(ий):

I. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 125; или

II. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 126; или

III. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 127;

отличающаяся тем, что рецептура включает 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, при pH приблизительно 6,0.

46. Фармацевтическая рецептура, включающая:

антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, включающее(ий):

I. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 125; или

II. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 126; или

III. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 127;

отличающаяся тем, что рецептура включает приблизительно 150 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 25 мМ гистидина, приблизительно 180 мМ сахарозы, приблизительно 20 мМ маннита, приблизительно 0,2 г/л полисорбата 20, при pH приблизительно 6,5.

47. Фармацевтическая рецептура, включающая:

антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, включающее(ий):

I. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 125; или

II. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 126; или

III. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 127;

отличающаяся тем, что рецептура включает приблизительно 20 мг/мл. антитела против IL-36R, приблизительно 25 мМ цитрата, приблизительно 200 мМ сахарозы, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 80, при pH приблизительно 6,5.

48. Фармацевтическая рецептура, включающая:

антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, включающее(ий):

I. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 125; или

II. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 126; или

III. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 127;

отличающаяся тем, что рецептура включает 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, при pH приблизительно 5,5.

49. Фармацевтическая рецептура, включающая:

антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, включающее(ий):

I. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 125; или

II. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 126; или

III. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 127;

отличающаяся тем, что рецептура включает 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, при pH приблизительно 6,0.

50. Фармацевтическая рецептура, включающая:

антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, включающее(ий):

I. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 125; или

II. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 126; или

III. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 127;

отличающаяся тем, что рецептура включает 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, при pH приблизительно 5,5.

51. Фармацевтическая рецептура, включающая:

антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, включающее(ий):

I. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 125; или

II. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 126; или

III. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 127;

отличающаяся тем, что рецептура включает приблизительно 100 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 20 мМ сукцината, приблизительно 220 мМ сахарозы, приблизительно 0,1 г/л полисорбата 80, при pH приблизительно 6,0.

52. Фармацевтическая рецептура, включающая:

антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, включающее(ий):

I. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 125; или

II. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 126; или

III. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 127;

отличающаяся тем, что рецептура включает приблизительно 60 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 25 мМ цитрата, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 20, при pH приблизительно 6,5.

53. Фармацевтическая рецептура, включающая:

антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, включающее(ий):

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89;

отличающаяся тем, что рецептура включает: 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, при pH приблизительно 6,0.

54. Фармацевтическая рецептура, включающая:

антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, включающее(ий):

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89;

отличающаяся тем, что рецептура включает: 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, при pH приблизительно 5,5.

55. Фармацевтическая рецептура, включающая:

антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, включающее(ий):

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89;

отличающаяся тем, что рецептура включает: приблизительно 20 мг/мл. антитела против IL-36R, приблизительно 45 мМ ацетата, приблизительно 180 мМ сахарозы, приблизительно 25 мМ Глицина, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 80, при pH приблизительно 5,5.

56. Фармацевтическая рецептура, включающая:

антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, включающее(ий):

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89;

отличающаяся тем, что рецептура включает: 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, при pH приблизительно 6,0.

57. Фармацевтическая рецептура, включающая:

антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, включающее(ий):

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89;

отличающаяся тем, что рецептура включает: приблизительно 150 мг/мл. антитела против IL-36R, приблизительно 25 мМ гистидина, приблизительно 180 мМ сахарозы, приблизительно 20 мМ маннита, приблизительно 0,2 г/л полисорбата 20, при pH приблизительно 6,5.

58. Фармацевтическая рецептура, включающая:

антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, включающее(ий):

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89;

отличающаяся тем, что рецептура включает: приблизительно 20 мг/мл. антитела против IL-36R, приблизительно 25 мМ цитрата, приблизительно 200 мМ сахарозы, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 80, при pH приблизительно 6,5.

59. Фармацевтическая рецептура, включающая:

антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, включающее(ий):

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89;

отличающаяся тем, что рецептура включает: 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, при pH приблизительно 5,5.

60. Фармацевтическая рецептура, включающая:

антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, включающее(ий):

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89;

отличающаяся тем, что рецептура включает: 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, при pH приблизительно 6,0.

61. Фармацевтическая рецептура, включающая:

антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, включающее(ий):

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89;

отличающаяся тем, что рецептура включает: 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, при pH приблизительно 5,5.

62. Фармацевтическая рецептура, включающая:

антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, включающее(ий):

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89;

отличающаяся тем, что рецептура включает: приблизительно 100 мг/мл. антитела против IL-36R, приблизительно 20 мМ сукцината, приблизительно 220 мМ сахарозы, приблизительно 0,1 г/л полисорбата 80, при pH приблизительно 6,0.

63. Фармацевтическая рецептура, включающая:

антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, включающее(ий):

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89;

отличающаяся тем, что рецептура включает: приблизительно 60 мг/мл. антитела против IL-36R, приблизительно 25 мМ цитрата, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 20, при pH приблизительно 6,5.

64. Фармацевтическая рецептура, включающая:

антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, включающее(ий):

I. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 125; или

II. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 126; или

III. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 127;

отличающаяся тем, что рецептуру выбирают из группы, состоящей из:

I. рецептура, включающая 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, при pH приблизительно 6,0;

II. рецептура, включающая 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, при pH приблизительно 5,5;

III. рецептура, включающая от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 45 мМ ацетата, приблизительно 180 мМ сахарозы, приблизительно 25 мМ глицина, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 80, при pH приблизительно 5,5;

IV. рецептура, включающая 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, при pH приблизительно 6,0;

V. рецептура, включающая от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 25 мМ гистидина, приблизительно 180 мМ сахарозы, приблизительно 20 мМ маннита, приблизительно 0,2 г/л полисорбата 20, при pH приблизительно 6,5;

VI. рецептура, включающая 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, при pH приблизительно 6,5;

VII. рецептура, включающая 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, при pH приблизительно 5,5;

VIII. рецептура, включающая 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, при pH приблизительно 6,0;

IX. рецептура, включающая от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 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, при pH приблизительно 5,5;

X. рецептура, включающая 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, при pH приблизительно 6,0; и

XI. рецептура, включающая от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 25 мМ цитрата, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 20, при pH приблизительно 6,5.

65. Фармацевтическая рецептура, включающая:

антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, включающее(ий):

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или

вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89;

отличающаяся тем, что рецептуру выбирают из группы, состоящей из:

I. рецептуры, включающей 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, при pH приблизительно 6,0;

II. рецептуры, включающей 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, при pH приблизительно 5,5;

III. рецептуры, включающей от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 45 мМ ацетата, приблизительно 180 мМ сахарозы, приблизительно 25 мМ глицина, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 80, при pH приблизительно 5,5;

IV. рецептуры, включающей 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, при pH приблизительно 6,0;

V. рецептуры, включающей от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 25 мМ гистидина, приблизительно 180 мМ сахарозы, приблизительно 20 мМ маннита, приблизительно 0,2 г/л полисорбата 20, при pH приблизительно 6,5;

VI. рецептуры, включающей 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, при pH приблизительно 6,5;

VII. рецептуры, включающей 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, при pH приблизительно 5,5;

VIII. рецептуры, включающей 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, при pH приблизительно 6,0;

IX. рецептуры, включающей от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 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, при pH приблизительно 5,5;

X. рецептуры, включающей 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, при pH приблизительно 6,0; и

XI. рецептуры, включающей от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 25 мМ цитрата, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 20, при pH приблизительно 6,5.

66. Фармацевтический продукт, включающий флакон или шприц, содержащий фармацевтическую рецептуру согласно одному из предыдущих пунктов для применения в любом из аспектов настоящего изобретения.

67. Фармацевтический продукт согласно пункту 66, который также включает предварительно собранное устройство для инъекций.

68. Фармацевтический продукт по п. 67, отличающийся тем, что предварительно собранным устройством для инъекций является автоинжектор или шприц с защитным устройством иглы или без него.

69. Предварительно собранное устройство для инъекций, включающее фармацевтическую рецептуру согласно одному из предыдущих пунктов для применения в любом из аспектов настоящего изобретения.

70. Предварительно собранное устройство для инъекций согласно пункту 69, отличающееся тем, что вышеупомянутое устройство представляет собой автоинжектор или шприц с защитным устройством иглы или без него.

71. Предварительно собранное устройство для инъекций согласно пункту 69, отличающееся тем, что вышеупомянутая рецептура является подходящим для внутривенного, подкожного или внутримышечного введения.

72. Предварительно собранное устройство для инъекций согласно пункту 70, отличающееся тем, что автоинжектор или шприц с защитным устройством иглы или без него включает фармацевтическую рецептуру, включающую:

антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, включающее(ий):

I. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 125; или

II. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 126; или

легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 127,

причем рецептуру выбирают из группы, состоящей из:

I. рецептуры, включающей 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, при pH приблизительно 6,0;

II. рецептуры, включающей 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, при pH приблизительно 5,5;

III. рецептуры, включающей приблизительно 20 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 45 мМ ацетата, приблизительно 180 мМ сахарозы, приблизительно 25 мМ глицина, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 80, при pH приблизительно 5,5;

IV. рецептуры, включающей 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, при pH приблизительно 6,0;

V. рецептуры, включающей приблизительно 150 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 25 мМ гистидина, приблизительно 180 мМ сахарозы, приблизительно 20 мМ маннита, приблизительно 0,2 г/л полисорбата 20, при pH приблизительно 6,5;

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

VII. рецептуры, включающей 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, при pH приблизительно 5,5;

VIII. рецептуры, включающей 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, при pH приблизительно 6,0;

IX. рецептуры, включающей 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, при pH приблизительно 5,5;

X. рецептуры, включающей приблизительно 100 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 20 мМ сукцината, приблизительно 220 мМ сахарозы, приблизительно 0,1 г/л полисорбата 80, при pH приблизительно 6,0; и

XI. рецептуры, включающей приблизительно 60 мг/мл антитела против IL-36R, приблизительно 25 мМ цитрата, приблизительно 0,4 г/л полисорбата 20, при pH приблизительно 6,5.

73. Предварительно собранное устройство для инъекций согласно пункту 70, отличающееся тем, что автоинжектор или шприц с защитным устройством иглы включает:

а. приблизительно 300 мг антитела в приблизительно 2 мл объема рецептуры; или

б. приблизительно 225 мг антитела в приблизительно 1,5 мл объема рецептуры; или

в. приблизительно 150 мг антитела в приблизительно 1 мл объема рецептуры; или

г. приблизительно 75 мг антитела в приблизительно 0,5 мл объема рецептуры; или

д. приблизительно 60 мг антитела в приблизительно 0.4 мл объема рецептуры.

74. Флакон по п. 66, отличающийся тем, что флакон включает:

а. приблизительно 1200 мг антитела в приблизительно 20 мл объема рецептуры; или

б. приблизительно 900 мг антитела в приблизительно 15 мл объема рецептуры; или

в. приблизительно 600 мг антитела в приблизительно 10 мл объема рецептуры; или

г. приблизительно 300 мг антитела в приблизительно 150 мл объема рецептуры; или

д. приблизительно 1500 мг антитела в приблизительно 2,5 мл объема рецептуры.

75. Фармацевтический продукт, включающий: флакон, содержащий приблизительно от 100 мг до 1500 мг антитела против IL-36R в порошкообразной форме; инструкции по восстановлению влагосодержания антитело против IL-36R; и инструкции по приготовлению восстановленного антитела для вливания, причем антитело против IL-36R включает легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 118, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 125, 126 или 127; и инструкции по восстановлению влагосодержания требуют восстановления водой для инъекций до извлекаемого объема от 1 до 50 мл.

76. Способ лечения ладонно-подошвенного пустулеза (ЛПП) у субъекта, причем способ включает введение или обеспечение ведения субъекту терапевтически эффективного количества гуманизированного антитела против рецептора интерлейкина-36 (анти-IL-36R),

причем гуманизированное антитело против IL-36R включает вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1), аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102, 103, 104, 105 106 или 140 (L-CDR2) и аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53 или SEQ ID NO: 141 (H-CDR1), аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110, 111 или 142 (H-CDR2) и аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-CDR3).

77. Способ по п. 76, отличающийся тем, что гуманизированное антитело против IL-36R включает:

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

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

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

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

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

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 106 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и б) вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110 или 111 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-CDR3);

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

VII. а) вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1), аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 104 (L-CDR2), и аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и б) вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 141 (H-CDR1), аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 142 (H-CDR2) и аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-CDR3).

78. Способ по п. 77, отличающийся тем, что гуманизированное антитело против IL-36R включает:

а) вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1), аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 104 (L-CDR2) и аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и б) вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 141 (H-CDR1), аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 142 (H-CDR2) и аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-CDR3).

79. Способ по п. 76, отличающийся тем, что гуманизированное антитело против IL-36R включает:

(I) вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или

(II) вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или

(III) вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; или

(IV) вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или

(V) вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или

(VI) вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; или

(VII) вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100; или

(VIII) вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101; или

(IX) вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100; или

(X) вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101.

80. Способ по п. 76, отличающийся тем, что гуманизированное антитело против IL-36R включает: вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 94 % идентичности с SEQ ID NO: 80; и

вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 97 % идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 89.

81. Способ по п. 80, отличающийся тем, что гуманизированное антитело против IL-36R включает: вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89.

82. Способ по п. 76, отличающийся тем, что гуманизированное антитело против IL-36R включает:

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

II. легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126; или

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

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

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

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

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

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

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

83. Способ по п. 82, отличающийся тем, что гуманизированное антитело против IL-36R включает: легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118 и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127.

84. Способ по п. 76, отличающийся тем, что гуманизированное антитело против IL-36R является полноразмерным антителом.

85. Способ по п. 76, отличающийся тем, что гуманизированное антитело против IL-36R является фрагментом антитела.

86. Способ по п. 85, отличающийся тем, что фрагмент антитела выбирают из группы, состоящей из: фрагмента Fab, Fab', F(ab')2, Fd, Fv, scFv и scFv-Fc, одноцепочечного антитела, миниантитела и диатела.

87. Способ по п. 76, отличающийся тем, что гуманизированное антитело против IL-36R связывается с человеческим IL-36R при Kd <0,1 нМ.

88. Способ по п. 76, отличающийся тем, что ЛПП классифицируют как ЛПП от умеренного до тяжелого.

89. Способ по п. 76, отличающийся тем, что признаки и/или симптомы обострения острой фазы ЛПП у субъекта снижаются и/или смягчаются после введения гуманизированного антитела против IL-36R.

90. Способ по п. 76, отличающийся тем, что тяжесть и/или длительность обострений ЛПП у субъекта снижается после введения гуманизированного антитела против IL-36R.

91. Способ по п. 76, отличающийся тем, что антитело против IL-36R вводят подкожно или внутривенно или обоими путями одновременно или последовательно и в любом порядке.

92. Способ по п. 91, отличающийся тем, что подкожное введение включает введение дозы 300 мг или 600 мг или 900 мг антитела против IL-36R.

93. Способ по п. 91, отличающийся тем, что внутривенное введение включает введение дозы 300 мг, 600 мг, 900 мг или 1200 мг антитела против IL-36R.

94. Способ по п. 92, отличающийся тем, что подкожное введение включает введение с интервалом qw (раз в неделю), q2w (раз в 2 недели), q4w

(раз в 4 недели), q6w (раз в 6 недель), q8w (раз в 8 недель) или с комбинацией таких интервалов.

95. Способ по п. 93, отличающийся тем, что внутривенное введение включает введение с интервалом q4w (раз в 4 недели), q8w (раз в 8 недель) или q12w (раз в 12 недель) или с комбинацией таких интервалов.

96. Способ по п. 76, отличающийся тем, что антитело против IL-36R вводят как начальную дозу, причем начальная доза включает внутривенное или подкожное введение.

97. Способ по п. 96, отличающийся тем, что введение антитела против IL-36R также включает внутривенное или подкожное введение последующей дозы.

98. Способ по п. 96, отличающийся тем, что начальная доза составляет 150 мг, 300 мг или 600 мг или 900 мг.

99. Способ по п. 98, отличающийся тем, что начальную дозу 150 мг или 300 мг вводят раз в день (без перерывов) в течение двух недель.

100. Способ по п. 98, отличающийся тем, что начальную дозу 600 мг или 900 мг вводят раз в неделю в течение двух недель до 4-й недели, включающий введение в недели 0 и 1; недели 0 и 2; недели 0 и 3; или недели 0 и 4.

101. Способ по п. 98, отличающийся тем, что начальную дозу 600 мг или 900 мг вводят раз в неделю в течение трех недель до 4-й недели, включающий введение в недели 0, 1 и 2; недели 0, 1 и 3; недели 0, 1 и 4; недели 0, 2 и 3; недели 0, 2 и 4; или недели 0, 3 и 4.

102. Способ по п. 98, отличающийся тем, что начальную дозу 600 мг или 900 мг вводят раз в неделю в течение четырех недель до 4-й недели, включающий введение в недели 0, 1, 2 и 3; недели 0, 1, 2 и 4; недели 0, 1, 3 и 4; или недели 0, 2, 3 и 4.

103. Способ по п. 98, отличающийся тем, что начальную дозу 600 мг или 900 мг вводят два раза в неделю в течение 2-х недель, два раза в неделю в течение 3-х недель или два раза в неделю в течение 4-х недель.

104. Способ по п. 98, отличающийся тем, что начальную дозу 600 мг или 300 мг вводят пять раз в 1-й день, неделю 1, неделю 2, неделю 3 и неделю 4.

105. Способ по п. 98, отличающийся тем, что начальную дозу 900 мг, 600 мг или 300 мг вводят от двух до трех раз с дня 1 до недели 4.

106. Способ по п. 97, отличающийся тем, что последующая доза составляет 300 мг или 600 мг.

107. Способ по п. 106, отличающийся тем, что введение последующей дозы начинают через две-четыре недели после окончания введения начальной дозы.

108. Способ по п. 106, отличающийся тем, что последующую дозу 300 мг или 600 мг вводят раз в 2 недели, раз в 4 недели, раз в 6 недель или раз в 8 недель.

109. Способ по п. 106, отличающийся тем, что последующую дозу вводят q4w (раз в 4 недели) или q6-8w (один раз в 6-8 недель) с недели 8 и далее.

110. Способ по п. 106, отличающийся тем, что последующую дозу 300 мг вводят q4w с недель 8-16 и q8w с недели 20 и далее.

111. Способ по п. 106, отличающийся тем, что последующую дозу 300 мг вводят q6-8w с 8-16 недель и q10-12w с недели 20 и далее.

112. Способ по любому из п.п. 76-111, отличающийся тем, что субъект имеет общую оценку врача при ладонно-подошвенном пустулезе (ООВ ЛПП) с показателем 0 или 1 после введения гуманизированного антитела против IL-36R.

113. Способ по любому из п.п. 76-111, отличающийся тем, что субъект имеет показатель ООВ ЛПП 0 или 1 на 16, 24, 36, 48, 60 или 72-й неделе после введения гуманизированного антитела против IL-36R.

114. Способ по любому из п.п. 76-111, отличающийся тем, что субъект имеет изменение показателя ASI50 ЛПП относительно исходного уровня на 16, 24, 36, 48, 60 или 72-й неделе после введения гуманизированного антитела против IL-36R.

115. Способ по любому из п.п. 76-111, отличающийся тем, что субъект имеет ppPAS150 приблизительно на 16-й неделе после введения гуманизированного антитела против IL-36R.

116. Способ по любому из п.п. 76-111, отличающийся тем, что после введения гуманизированного антитела против IL-36R достигается по меньшей мере один из следующих исходов:

(a) субъект достигает 50 % снижения ASI ЛПП (ASI50 ЛПП) приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или после; или

(б) у субъекта отмечается приблизительно 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, 45 %, 46 %, 47 %, 48 %, 49 % или 50 % снижения количества связанных с лекарственными средствами нежелательных явлений (НЯ) по сравнению с другими режимами лечения (например, с применением гуселкумаба);

(в) у субъекта отмечается улучшение по меньшей мере на 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, 45 %, 46 %, 47 %, 48 %, 49 %, 50 % или более в тяжести пустул (по сравнению с исходным уровнем) приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или после; или

(г) лечение с применением антитела против IL-36R демонстрирует повышенную эффективность по сравнению с гуселкумабом по меньшей мере на 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, 45 %, 46 %, 47 %, 48 %, 49 %, 50 %, приблизительно 60 %, приблизительно 70 %, приблизительно 80 %, приблизительно 90 %, приблизительно 100 %, приблизительно 150 %, приблизительно 200 % или более приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или после или со временем; или

(д) субъект достигает показателя общей оценки врача для ЛПП (ООВ ЛПП) 0 или 1 (устранен / почти устранен) приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или после; или

(е) субъект достигает индекса площади и тяжести псориаза для ЛПП (ASI ЛПП) 75 приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или после; или

(ж) у субъекта отмечается улучшение на 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, 45 %, 46 %, 47 %, 48 %, 49 %, 50 %,

приблизительно 60 %, приблизительно 70 %, приблизительно 80 %, приблизительно 90 %, приблизительно 100 %, приблизительно 150 %, приблизительно 200 % или более относительно исходного уровня в показателе ASI ЛПП приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или после; или

(з) субъект достигает улучшенного изменения на 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, 45 %, 46 %, 47 %, 48 %, 49 %, 50 %, приблизительно 60 %, приблизительно 70 %, приблизительно 80 %, приблизительно 90 %, приблизительно 100 %, приблизительно 150 %, приблизительно 200 % или более относительно показателя исходного уровня по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ) приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или после; или

(и) субъект достигает клинического улучшения на 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, 45 %, 46 %, 47 %, 48 %, 49 %, 50 %, приблизительно 60 %, приблизительно 70 %, приблизительно 80 %, приблизительно 90 %, приблизительно 100 %, приблизительно 150 %, приблизительно 200 % или более относительно исходного уровня согласно оценке через дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или после; или

(к) субъект достигает ASI50 ЛПП при визите 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или всех остальных визитах; или

(л) субъект достигает снижения на 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, 45 %, 46 %, 47 %, 48 %, 49 %, 50 %, приблизительно 60 %, приблизительно 70 %, приблизительно 80 %, приблизительно 90 %, или приблизительно 100 % показателей ASI ЛПП на 16-й неделе и при всех остальных визитах; или

(м) субъект достигает показателя общей оценки врача для ЛПП (ООВ ЛПП) 0 или 1 (устранен / почти устранен) при визите 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или всех остальных визитах;

(н) субъект достигает ASI75 ЛПП при визите 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или всех остальных визитах;

(о) у субъекта наблюдается процентное изменение ASI ЛПП 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, 45 %, 46 %, 47 %, 48 %, 49 %, 50 %, приблизительно 60 %, приблизительно 70 %, приблизительно 80 %, приблизительно 90 % или приблизительно 100 % относительно исходного уровня при визите 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или всех остальных визитах; или

(п) у субъекта наблюдается сокращение времени (в днях, например, приблизительно на 5, приблизительно на 10, приблизительно на 15, приблизительно на 20, приблизительно на 25, приблизительно на 30, приблизительно на 40, приблизительно на 50, приблизительно на 60, приблизительно на 70, приблизительно на 80, приблизительно на 90, приблизительно на 100, приблизительно на 120, приблизительно на 140, приблизительно на 160, приблизительно на 180, приблизительно на 200, приблизительно на 250, приблизительно на 300 или более дней) до достижения ASI50 ЛПП по сравнению с другими режимами лечения (например, с применением гуселкумаба); или

(р) у субъекта отмечается продление времени (в днях, например, приблизительно на 5, приблизительно на 10, приблизительно на 15, приблизительно на 20, приблизительно на 25, приблизительно на 30, приблизительно на 40, приблизительно на 50, приблизительно на 60, приблизительно на 70, приблизительно на 80, приблизительно на 90, приблизительно на 100, приблизительно на 120, приблизительно на 140, приблизительно на 160, приблизительно на 180, приблизительно на 200, приблизительно на 250, приблизительно 300 или более дней) до потери ASI50 ЛПП по сравнению с другими режимами лечения (например, с применением гуселкумаба);

(с) у субъекта отмечается улучшенное на 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %,

26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, 45 %, 46 %, 47 %, 48 %, 49 %, 50 %, приблизительно 60 %, приблизительно 70 %, приблизительно 80 %, приблизительно 90 % или приблизительно 100 % изменение охвата ППТ бляшковидным псориазом приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или после у субъектов с сопутствующим бляшковидным псориазом на исходном уровне; или

(т) у субъекта отмечается улучшение по меньшей мере на приблизительно 10 %, приблизительно 20 %, приблизительно 30 %, приблизительно 40 %, приблизительно 50 %, приблизительно 60 %, приблизительно 70 %, приблизительно 80 %, приблизительно 90 %, приблизительно 100 %, приблизительно 150 %, приблизительно 200 %, или приблизительно 300 % по сравнению с плацебо в достижении ASI50 ЛПП приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или после; или

(у) субъект достигает изменения приблизительно 5 %, приблизительно 10 %, приблизительно 15 %, приблизительно 20 %, приблизительно 30 %, приблизительно 40 %, приблизительно 50 %, приблизительно 60 %, приблизительно 70 %, приблизительно 80 %, приблизительно 90 %, приблизительно 100 % или более в показателе ASI ЛПП относительно исходного уровня приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или после; или

(ф) субъект достигает положительного или улучшенного изменения приблизительно 5 %, приблизительно 10 %, приблизительно 15 %, приблизительно 20 %, приблизительно 30 %, приблизительно 40 %, приблизительно 50 %, приблизительно 60 %, приблизительно 70 %, приблизительно 80 %, приблизительно 90 %, приблизительно 100 % или более в показателе ВАШ боли относительно исходного уровня приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или после; или

(х) субъект достигает положительного или улучшенного изменения приблизительно 5 %, приблизительно 10 %, приблизительно 15 %, приблизительно 20 %, приблизительно 30 %, приблизительно 40 %, приблизительно 50 %, приблизительно 60 %, приблизительно 70 %,

приблизительно 80 %, приблизительно 90 %, приблизительно 100 % или более в показателе ASI ЛПП относительно исходного уровня приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или после; или

(ц) субъект достигает положительного или улучшенного изменения приблизительно 5 %, приблизительно 10 %, приблизительно 15 %, приблизительно 20 %, приблизительно 30 %, приблизительно 40 %, приблизительно 50 %, приблизительно 60 %, приблизительно 70 %, приблизительно 80 %, приблизительно 90 %, приблизительно 100 % или более ASI ЛПП относительно исходного уровня на 52-й неделе; или

(ч) субъект достигает снижения приблизительно 5 %, приблизительно 10 %, приблизительно 15 %, приблизительно 20 %, приблизительно 30 %, приблизительно 40 %, приблизительно 50 %, приблизительно 60 %, приблизительно 70 %, приблизительно 80 %, приблизительно 90 %, приблизительно 100 % или более частоты нежелательных явлений, возникших в ходе лечения (НЯВЛ) относительно исходного уровня со временем или приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или после; или

(ш) субъект достигает положительного или улучшенного изменения приблизительно 5 %, приблизительно 10 %, приблизительно 15 %, приблизительно 20 %, приблизительно 30 %, приблизительно 40 %, приблизительно 50 %, приблизительно 60 %, приблизительно 70 %, приблизительно 80 %, приблизительно 90 %, приблизительно 100 % или более в количестве пустул относительно исходного уровня со временем или приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или после; или

(щ) субъект достигает положительного или улучшенного изменения приблизительно 5 %, приблизительно 10 %, приблизительно 15 %, приблизительно 20 %, приблизительно 30 %, приблизительно 40 %, приблизительно 50 %, приблизительно 60 %, приблизительно 70 %, приблизительно 80 %, приблизительно 90 %, приблизительно 100 % или более в тяжести пустул относительно исходного уровня со временем или приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или после; или

(э) субъект достигает ООВ ЛПП "устранен / почти устранен" по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем или приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или после; или

(ю) субъект достигает ООВ ЛПП для пустул "устранены / почти устранены" по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем или приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или после; или

(я) субъект достигает положительного изменения приблизительно 5 %, приблизительно 10 %, приблизительно 15 %, приблизительно 20 %, приблизительно 30 %, приблизительно 40 %, приблизительно 50 %, приблизительно 60 %, приблизительно 70 %, приблизительно 80 %, приблизительно 90 %, приблизительно 100 % или более относительно исходного уровня в общем показателе PPQLI (ладонно-подошвенный показатель качества жизни), ДИКЖ (дерматологический индекс качества жизни), PSS (шкала симптомов псориаза) и BASDAI (батский индекс активности заболевания при анкилозирующем спондилите) со временем или приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или после; или

(аа) субъект достигает ASI50 ЛПП со временем или приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или 52-й неделе или после; или

(бб) субъект достигает ASI75 ЛПП со временем или приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или 52-й неделе или после; или

(вв) субъект достигает положительного или улучшенного процентного изменения приблизительно 5 %, приблизительно 10 %, приблизительно 15 %, приблизительно 20 %, приблизительно 30 %, приблизительно 40 %, приблизительно 50 %, приблизительно 60 %, приблизительно 70 %, приблизительно 80 %, приблизительно 90 %, приблизительно 100 % или более в показателе ASI ЛПП относительно исходного уровня со временем или приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или 52-й неделе или после; или

(гг) субъект достигает положительного или улучшенного изменения приблизительно 5 %, приблизительно 10 %, приблизительно 15 %,

приблизительно 20 %, приблизительно 30 %, приблизительно 40 %, приблизительно 50 %, приблизительно 60 %, приблизительно 70 %, приблизительно 80 %, приблизительно 90 %, приблизительно 100 % или более в PPSI по сравнению с исходным уровнем со временем или приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или 52-й неделе или после; или

(дд) субъект достигает положительного или улучшенного изменения приблизительно 5 %, приблизительно 10 %, приблизительно 15 %, приблизительно 20 %, приблизительно 30 %, приблизительно 40 %, приблизительно 50 %, приблизительно 60 %, приблизительно 70 %, приблизительно 80 %, приблизительно 90 %, приблизительно 100 % или более в показателе ВАШ боли для боли на ладони и/или подошве стопы (ВАШ боли при ЛПП) и/или для боли в мышцах и суставах по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем или приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или 52-й неделе или после; или

(ее) субъект достигает сокращения времени до ASI75 ЛПП (в днях, например, приблизительно на 5, приблизительно на 10, приблизительно на 15, приблизительно на 20, приблизительно на 25, приблизительно на 30, приблизительно на 40, приблизительно на 50, приблизительно на 60, приблизительно на 70, приблизительно на 80, приблизительно на 90, приблизительно на 100, приблизительно на 120, приблизительно на 140, приблизительно на 160, приблизительно на 180, приблизительно на 200, приблизительно на 250, приблизительно на 300 или более дней; или в неделях, например, 4 недели, 8 недель, 12 недель, 16 недель, 20 недель, 24 недели или более) по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем или приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или 52-й неделе или после; или

(жж) субъект достигает сокращения времени до ASI50 ЛПП (в днях, например, приблизительно на 5, приблизительно на 10, приблизительно на 15, приблизительно на 20, приблизительно на 25, приблизительно на 30, приблизительно на 40, приблизительно на 50, приблизительно на 60, приблизительно на 70, приблизительно на 80, приблизительно на 90, приблизительно на 100, приблизительно на 120, приблизительно на 140, приблизительно на 160, приблизительно на 180, приблизительно на 200,

приблизительно на 250, приблизительно на 300 или более дней; или в неделях, например, 4 недели, 8 недель, 12 недель, 16 недель, 20 недель, 24 недели или более) по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем или приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или 52-й неделе или после; или

(зз) субъект достигает продления времени до потери ASI75 ЛПП (в днях, например, приблизительно на 5, приблизительно на 10, приблизительно на 15, приблизительно на 20, приблизительно на 25, приблизительно на 30, приблизительно на 40, приблизительно на 50, приблизительно на 60, приблизительно на 70, приблизительно на 80, приблизительно на 90, приблизительно на 100, приблизительно на 120, приблизительно на 140, приблизительно на 160, приблизительно на 180, приблизительно на 200, приблизительно на 250, приблизительно на 300 или более дней; или в неделях, например, 4 недели, 8 недель, 12 недель, 16 недель, 20 недель, 24 недели или более) по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем или приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или 52-й неделе или после; или

(ии) субъект достигает продления времени до потери ASI50 ЛПП (в днях, например, приблизительно на 5, приблизительно на 10, приблизительно на 15, приблизительно на 20, приблизительно на 25, приблизительно на 30, приблизительно на 40, приблизительно на 50, приблизительно на 60, приблизительно на 70, приблизительно на 80, приблизительно на 90, приблизительно на 100, приблизительно на 120, приблизительно на 140, приблизительно на 160, приблизительно на 180, приблизительно на 200, приблизительно на 250, приблизительно на 300 или более дней) по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем или приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или 52-й неделе или после; или

(кк) субъект достигает положительного или улучшенного изменения приблизительно 5 %, приблизительно 10 %, приблизительно 15 %, приблизительно 20 %, приблизительно 30 %, приблизительно 40 %, приблизительно 50 %, приблизительно 60 %, приблизительно 70 %, приблизительно 80 %, приблизительно 90 %, приблизительно 100 % или более в PASI по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем или

приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или 52-й неделе или после; или

(лл) субъект достигает положительного или улучшенного изменения приблизительно 5 %, приблизительно 10 %, приблизительно 15 %, приблизительно 20 %, приблизительно 30 %, приблизительно 40 %, приблизительно 50 %, приблизительно 60 %, приблизительно 70 %, приблизительно 80 %, приблизительно 90 %, приблизительно 100 % или более в cOOB по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем или приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или 52-й неделе или после; или

(мм) субъект достигает положительного или улучшенного процентного изменения приблизительно 5 %, приблизительно 10 %, приблизительно 15 %, приблизительно 20 %, приблизительно 30 %, приблизительно 40 %, приблизительно 50 %, приблизительно 60 %, приблизительно 70 %, приблизительно 80 %, приблизительно 90 %, приблизительно 100 % или более в TPSS по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем или приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или 52-й неделе или после; или

(нн) субъект достигает положительной или улучшенной приблизительно на 5 %, приблизительно на 10 %, приблизительно на 15 %, приблизительно на 20 %, приблизительно на 30 %, приблизительно на 40 %, приблизительно на 50 %, приблизительно на 60 %, приблизительно на 70 %, приблизительно на 80 %, приблизительно на 90 %, приблизительно на 100 % или более фармакокинетики по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем или приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или 52-й неделе или после; или

(оо) субъект достигает приблизительно 1,2-кратного, приблизительно 1,5-кратного, приблизительно 2-кратного, приблизительно 2,5-кратного, приблизительно 3-кратного, приблизительно 3,5-кратного, приблизительно 4-кратного или более улучшения изменения экспрессии гена для раскрываемых авторами генов как указателя эффективности лечения по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или 52-й неделе или после; или

(пп) субъект достигает ООВ ЛПП 0 или 1 за сокращенное время по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем или приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или 52-й неделе или после.

117. Способ по любому из п.п. 76 - 111, отличающийся тем, что этап введения гуманизированного антитела против IL-36R субъекту включает введение субъекту рецептуры, которая включает гуманизированное антитело против IL-36R в концентрации в пределах от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл, буфер, присутствующий в концентрации в пределах от приблизительно 20 мМ до приблизительно 80 мМ, и регулятор тоничности, присутствующий в концентрации в пределах от приблизительно 100 мМ до приблизительно 250 мМ, причем рецептура характеризуется уровнем pH в пределах от приблизительно 5 до приблизительно 8.

[000185] Кроме того фармацевтическая композиция может быть предусмотрена как фармацевтический комплект, включающий (а) контейнер, содержащий связывающийся с IL-36R агент (например, антитело против IL-36R) в лиофилизированной форме и (б) второй контейнер, содержащий фармацевтически приемлемый разбавитель (например, стерильную воду) для инъекций. Фармацевтически приемлемый разбавитель применяют для восстановления влагосодержания или разведения лиофилизированного антитела против IL-36R или агента. Необязательно к такому(им) контейнеру(ам) может прилагаться памятка в форме, предписываемой правительственным органом, регулирующим производство, применение и продажу фармацевтических средств или биологических продуктов, в которой отражено утверждение со стороны этого органа в отношении производства, применения и продажи для введения человеку.

[000186] Такое комбинированное терапевтическое введение может иметь аддитивный или синергетический эффект в отношении параметров заболевания (например, тяжесть симптома, количество симптомов или частота рецидивов).

[000187] Относительно терапевтических режимов комбинаторного введения в конкретном варианте осуществления антитело против IL-36R или связывающийся с IL-36R агент вводят параллельно с терапевтическим агентом. В другом конкретном варианте осуществления терапевтический агент вводят до

или после введения антитела против IL-36R или связывающегося с IL-36R агента, с интервалом по меньшей мере от часа до нескольких месяцев, например, по меньшей мере за/через час, пять часов, 12 часов, день, неделю, месяц или три месяца до или после введения антитела против IL-36R или связывающегося с IL-36R агента.

[000188] Дале изобретение описывается на представленных ниже примерах, которые не ограничивают объем изобретения.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование фазы IIa для изучения эффективности, безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакогеномики множественных внутривенных доз антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению у пациентов с ладонно-подошвенным пустулезом (ЛПП)

СОКРАЩЕНИЯ

АКЛ	Антитело к препарату
АЗКЦ	Антителозависимая клеточно-обусловленная цитотоксичность
НЯ	Нежелательное явление
НЯОЗ	Нежелательное явление особого значения
АЛТ	Аланин-аминотрансфераза
ВЛП	Вспомогательный лекарственный продукт
АФИ	Активный фармацевтический ингредиент
АСТ	Аспартат-аминотрансфераза
AUC	Площадь под кривой
BI	Boehringer Ingelheim
ППТ	Площадь поверхности тела
КЗЦ	Комплементзависимая цитотоксичность
ДИ	Доверительный интервал
Cmax	Максимальная измеренная концентрация аналита в плазме
РМКИ	Региональный монитор клинического исследования
ККИ	Контролер клинического исследования
ИРК	Индивидуальная регистрационная карта
КИО	Контрактная исследовательская организация

ПКИ	Протокол клинического исследования
ОКИ	Отчет по клиническому исследованию
DEDP	Воздействие препарата во время беременности
ЛПП	Лекарственное поражение печени
ДИКЖ	Дерматологический индекс качества жизни
КМД	Комитет по мониторингу данных
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЭКГ	Электрокардиограмма
ЭДТК	Этилендиаминтетрауксусная кислота
ELISA	Твердофазный иммуноферментный анализ
ОЛ	Окончание лечения
EudraCT	Европейская база данных клинических исследований
ПВА	Полная выборка для анализа
FcRn	Неонатальный Fc-рецептор
FIH	Впервые на человеке
GCP	Надлежащая клиническая практика
GMP	Надлежащая производственная практика
ГПП	Генерализованный пустулезный псориаз
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
ЗД	Здоровый доброволец
ИЖ	Исследовательский журнал
ВЗК	Воспалительное заболевание кишечника
НКЭ	Независимый комитет по вопросам этики
IgG	Иммуноглобулин G
ИГХ	Иммуногистохимия
IL	Интерлейкин
ИЛП	Исследуемый лекарственный продукт
ВКК	Врачебно-консультационная комиссия
ТИО	Технология интерактивного ответа
ПИЦ	Папка исследовательского центра
НСМ	Непрямое связывание с мишенью
i.V.	Внутривенный
кДа	Килодальтон
кг	Килограмм

LPDD	Отмена лекарственного препарата для последнего пациента
mAb	Моноклональное антитело
MedDRA	Медицинский словарь регулирующей деятельности в фармакологии
мг	миллиграмм
мм	миллиметр
СМПИ	Смешанная модель повторных измерений
МД	Механизм действия
МВД	Многократные возрастающие дозы
НХС	Новое химическое соединение
НИЛП	Неисследуемый лекарственный продукт
ПДОО	Подстановка данных отсутствия ответа
РБ	Рабочий блок
ФД	Фармакодинамика
ООВ	Общая оценка врача
ФК	Фармакокинетика
ПКК	Подтверждение клинической концепции
ЛПП	Ладонно-подошвенный пустулез
ООВ ЛПП	Общая оценка врача ладонно-подошвенного пустулеза
ASI ЛПП	Индекс площади поражения и степени тяжести ладонно-подошвенного пустулезного псориаза
ИСП	Исходы, сообщаемые пациентами
PUVA	Псорален + УФ-А
RCTC	Общие критерии токсичности в ревматологии
ДРД	Дистанционная регистрация данных
ПОВ	Период остаточного воздействия, после последней дозы медикамента с измеримым уровнем препарата или фармакодинамическим эффектом, вероятность наличия которого сохраняется
РНК	Рибонуклеиновая кислота
СНЯ	Серьезное нежелательное явление
ПСА	План статистического анализа
s.c.	подкожный
SD	стандартное отклонение

СОП	Стандартные операционные процедуры
ОВД	Однократные возрастающие дозы
SUSAR	Предполагаемые непредвиденные серьезные нежелательные реакции
НКИ	наблюдатель клинического исследования
МОРП	Мишень-опосредованное распределение препарата
ФНО	Фактор некроза опухолей
TSAP	План статистического анализа исследования
ВАШ	Визуальная аналоговая шкала
БКК	Белые клетки крови
ВДИ	Вода для инъекций
WOCBP	Женщины с детородным потенциалом

2.1 ОБОСНОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

[000189] BI 655130 разрабатывается для лечения ладонно-подошвенного пустулеза. Первое исследование, проводимое для пациентов с ЛПП, представляет собой исследование фазы IIa для подтверждения концепции. Необходимость проведения этого исследования обосновывается имеющейся у человека генетической связью между целевой болезнью ЛПП и путем IL36, который является мишенью антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению, функциональной связью между путем IL36 и ЛПП и высокой неудовлетворенной медицинской потребностью в отношении ЛПП.

[000190] В настоящее время не существует лекарственного средства, специально утвержденного для лечения ЛПП, который, как известно, трудно поддается лечению. Лечение пациентов обычно сводится к применению имеющихся на данный момент средств системного лечения, включая ретиноиды, PUVA, метотрексат, циклоспорин и местные кортикостероиды. К сожалению, имеющийся на данный момент выбор средств лечения неэффективен для уменьшения длительности и тяжести ЛПП. Таким образом, существует высокая неудовлетворенная потребность в отношении ЛПП.

[000191] Недавно было завершено клиническое исследование, впервые проведенное с участием людей (см. Раздел 1.2), в котором исследовали безопасность, переносимость, фармакокинетику (ФК) и фармакодинамику антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению после внутривенного

вливания однократных возрастающих доз от 0,001 мг/кг до 10 мг/кг массы тела в популяции здоровых мужчин. Антитело против IL-36R согласно настоящему изобретению было безопасным и хорошо переносимым. Все дозы выше 0,001 мг/кг биологически активны, согласно высокочувствительному и специфическому анализу HCM (что соответствует минимальному ожидаемому уровню биологического эффекта).

[000192] В настоящее время с многократными возрастающими дозами проводится рандомизированное односторонне слепое плацебо-контролируемое исследование фазы I на здоровых добровольцах, в котором испытывают многократные дозы антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению до 10 мг/кг. Цель этого первого исследования ЛПП состоит в оценке эффективности, безопасности, переносимости, ФК и фармакогеномики многократных доз в двух дозовых группах антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению, которое вводят пациентам с ЛПП (обоснование выбора доз см. в Разделе 4.1.2).

[000193] Результаты этого исследования позволят спланировать дальнейшую программу разработки.

2.2 ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ

[000194] Первичная цель этого исследования состоит в изучении безопасности и эффективности антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению у пациентов с ЛПП после многократного внутривенного введения доз 900 мг или 300 мг по сравнению с плацебо.

[000195] Другие цели состоят в оценке фармакокинетики антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению после введения многократных доз пациентам с ЛПП, а также изучении фармакогеномики и оценке суррогатных маркеров (см. Раздел 5.5).

[000196] Описание определяемых конечных точек и наблюдений, вместе с конкретной информацией относительно сбора данных для этой информации, представлено в Разделе 5.

3.1 ОБЩИЙ ПРОЕКТ И ПЛАН ИССЛЕДОВАНИЯ

[000197] Исследование представляет собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с параллельными группами. Такой проект является подходящим для подтверждения концепции и оценки

эффективности и безопасности антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению по сравнению с плацебо у пациентов с ЛПП.

[000198] В этом исследовании предусмотрено две активных дозовых группы вместе с контрольной плацебо-группой, как показано на Фигуре 1.

3.3 ОТБОР ИССЛЕДУЕМОЙ ПОПУЛЯЦИИ

3.3.1 Основной диагноз для включения в исследование

[000199] Исследование будет проведено на взрослых пациентах с диагностированным ладонно-подошвенным пустулезом, определяемым по наличию первичных стойких (сохраняющихся > 3 месяцев) стерильных макроскопически видимых пустул на ладонях и/или подошвах стопы, с бляшковидным псориазом или без него.

[000200] Журнал всех пациентов, включенных в исследование (т. е., подписавших информированное согласие), должен вестись в ПИЦ в исследовательском центре независимо от того, получают ли они лечение с применением исследуемого препарата.

См. в Разделе 8.3.1 (документы-источники) требования к документации, касающиеся критериев включения и исключения.

3.3.2 Критерии включения

1. Подписанное и датированное письменное информированное согласие в соответствии с надлежащей клинической практикой (GCP) и местным законодательством перед началом любых процедур отбора.

2. Пациенты мужского или женского пола в возрасте от 18 до 65 лет при отборе.

3. Ладонно-подошвенный пустулез, определяемый по наличию первичных стойких (сохраняющихся > 3 месяцев) стерильных макроскопически видимых пустул на ладонях и/или подошвах стопы, с бляшковидным псориазом или без него, на менее чем 10 % площади поверхности тела.

4. Наличие активной пустулизации (желтых пустул) на ладонях и/или подошвах стопы.

5. Минимальный показатель ASI ЛПП 12 и по меньшей мере умеренная тяжесть согласно ООВ ЛПП на исходном уровне.

6. Женщины с детородным потенциалом (WOCBP)1 и мужчины, способные к зачатию ребенка, должны пользоваться эффективными способами контрацепции согласно ICH M3 (R2), которые обеспечивают низкий процент

неэффективности менее 1 % в год при регулярном и надлежащем использовании. Список способов контрацепции, соответствующих этим критериям, представлен в информации для пациентов.

3.3.3 Критерии исключения

1. Пациенты с сопутствующим бляшковидным псориазом, охватывающим ≥ 10 % площади поверхности тела.

2. Беременные и кормящие женщины, или планирующие беременность во время исследования.

3. Тяжелое, прогрессирующее или неконтролируемое почечное, печеночное, гематологическое, эндокринное, легочное, сердечное, неврологическое, церебральное или психиатрическое заболевание или его признаки и симптомы.

4. Наличие в анамнезе вызванного антителом против ФНО ЛПП-подобного заболевания.

5. Пациенты с синдромом SAPHO (синовит–акне–пустулез–гиперостоз–остит).

6. Пациент с трансплантированным органом (за исключением трансплантата роговицы > 12 недель перед отбором) или когда-либо проходившие лечение стволовыми клетками (например, с применением Prochymal).

7. Наличие в анамнезе лимфопролиферативного заболевания, включая лимфому, или признаков и симптомов, указывающих на возможное лимфопролиферативное заболевание, такое как лимфаденопатия и/или спленомегалия.

8. Любое задокументированное активное или подозреваемое злокачественное новообразование или анамнез злокачественного новообразования в пределах 5 лет перед отборочным визитом, за исключением подвергнутой надлежащему лечению базальноклеточной или плоскоклеточной карциномы кожи или *in situ* карциномы шейки матки.

9. Пациенты, которые ранее подвергались иммунотерапии при аллергии для профилактики анафилактических реакций.

10. Применение любых ограниченных медикаментов, указанных в Таблице 4.2.2.1: 1, или любого лекарственного средства, считающегося

способным нарушить безопасное проведение исследования, согласно оценке исследователя.

11. Планируемое введение живых вакцин в течение периода исследования или в пределах 6 недель до рандомизации.

12. Анамнез аллергии / гиперчувствительности к системно вводимому биологическому агенту или его формообразующим.

13. Активные системные инфекции в течение последних 2 недель (исключение: вирусная инфекция верхних дыхательных путей) перед рандомизацией, согласно оценке исследователя.

14. Хронические или соответствующие острые инфекции, включая вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусный гепатит и (или) активный или латентный туберкулез (пациенты с положительным квартифероновым тестом исключаются. Пациенты с ложноположительным или неопределяемым квартифероновым тестом могут быть подвергнуты повторному тестированию).

15. Радикальная хирургическая операция, проведенная в пределах 12 недель до рандомизации или планируемая в пределах 32 недель после рандомизации (например, эндопротезирование тазобедренного сустава, удаление аневризмы, лигирование желудка), согласно оценке исследователя.

16. Общее количество лейкоцитов (БКК) < 3000/мкл или тромбоцитов < 100000/мкл или нейтрофилов < 1500/мкл или гемоглобина <8,5 г/дл при отборе.

17. Аспартат-аминотрансфераза (АСТ) или аланин-аминотрансфераза (АЛТ) > 2х верхнего предела нормы, или общий билирубин > 1,5х верхнего предела нормы (пациенты с синдромом Жильбера не исключаются) при отборе.

18. Текущее участие в исследовании другого устройства или лекарственного средства, или прошло менее 30 дней после окончания исследования другого устройства или лекарственного средства, или получение другого исследуемого лечения.

19. Хроническое злоупотребление алкоголем или наркотиками или любое состояние, которое, по мнению исследователя, делает субъекта ненадежным с точки зрения исследования, или существует низкая вероятность завершения исследования.

20. Предыдущая рандомизация в данном исследовании.

4.0 ЛЕЧЕНИЕ

4.1 ИССЛЕДУЕМОЕ ЛЕЧЕНИЕ

[000201] Исследуемый продукт был произведен компанией BI Pharma GmbH & Co. KG. Антитело против IL-36R согласно настоящему изобретению представляет собой гетеродимер с молекулярной массой приблизительно 146 кДа. Антитело против IL-36R согласно настоящему изобретению в качестве фармацевтического продукта рецептируют в концентрации 20 мг/мл. Активный фармацевтический ингредиент (АФИ) в буфере, состоящем из 25 мМ цитрата натрия, 200 мМ сахарозы, 0,04 % (масса/объем) полисорбата 80 при pH 6 и воды для инъекций (ВДИ). Все формообразующие отвечают необходимым требованиям качества (например, Требованиям Фармакопей США и Европейской фармакопеи).

4.1.1 Особенности исследуемых лекарственных продуктов

Характеристики испытуемого продукта представлены ниже:

Таблица 4.1.1:1 Испытуемый продукт

Вещество	BI 655130
Фармацевтическая рецептура:	Концентрат ИЛП, состоящий из BI 655130 в буфере из 25 мМ цитрата натрия, 200 мМ сахарозы, 0,04 % (масса/объем) полисорбата 80 при pH 6 и воды для инъекций.
Источник:	BI Pharma GmbH & Co. KG, Германия
Дозировка:	150 мг / 7,5 мл
Режим дозирования:	900 мг или 300 мг раз в 4 недели в 1, 29, 57 и 85 дни.
Способ введения:	внутривенная инфузия
Длительность применения:	12 недель

Таблица 4.1.1:2 Плацебо

Вещество	Плацебо
Фармацевтическая рецептура:	Буфер из 25 мМ цитрата натрия, 200 мМ сахарозы, 0,04 % (масса/объем) полисорбата 80 при pH 6 и воды для инъекций.
Источник:	BI Pharma GmbH & Co. KG, Германия
Дозировка:	0 мг / 7,5 мл
Режим дозирования:	0 мг раз в 4 недели в 1, 29, 57 и 85 дни.
Способ введения:	внутривенная инфузия
Длительность применения:	12 недель

4.1.2 Выбор дозы в исследовании

[000202] Дозы 300 мг и 900 мг для этого исследования отбирали на основе данных, полученных в завершенном исследовании с ОВД 1368.1 и текущем исследовании с МВД 1368.2. В этих исследованиях испытывали профиль клинической безопасности и переносимости антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению, который был признан благоприятным

(безопасное и хорошо переносимое) у здоровых добровольцев мужского пола, получавших лечение с внутривенным введением однократных доз до 20 мг/кг или многократных доз до 10 мг/кг массы тела раз в неделю в течение срока до 4 недель. Дозолимитирующих нежелательных явлений не наблюдалось, в частности, признаков инфузионных реакций.

[000203] При допущении возрастающего соотношения воздействия / ответа следует ожидать, что наивысший режим дозирования, ведущий к безопасному и переносимому воздействию должен обеспечивать наилучшую возможность демонстрации клинической эффективности и достижения положительного подтверждения клинической концепции. Для максимальной возможности положительного сигнала эффективности и пользы лечения для трудно поддающихся лечению пациентов с ЛПП предлагается с учетом текущего отличного профиля безопасности этого соединения исследовать в качестве высокой внутривенной дозы дозу 900 мг (путем введения раз в 4 недели) в этом исследовании для подтверждения правильности концепции. Была выбрана меньшая внутривенная доза 300 мг, поскольку она позволяет, при положительном ответе, продолжить лечение в режиме подкожного (s.c.) введения доз для лечения ЛПП в дальнейшей разработке.

[000204] Был выбран режим фиксированной дозы, поскольку фиксированная доза является стандартом для большинства применяемых в настоящее время режимов биологического лечения благодаря значительным преимуществам для работников здравоохранения и пациентов, включая простоту дозирования, которая снижает риск ошибочного дозирования. Масса тела (и другие независимые переменные, влияющие на воздействие) могут иметь меньшее влияние при допущении дозирования на более высоком уровне ответа воздействия-эффективности. Кроме того, моноклональные антитела обладают высокой мишень-специфичностью и обеспечивают относительно широкое терапевтическое окно по сравнению с новыми химическими соединениями (НХС). Таким образом, большинство моноклональных антител утверждены в фиксированных дозах в избытке антитела / мишени с целью охвата обновляемой мишени и обеспечения максимальной эффективности.

[000205] Масса тела включена в текущую модель ФК в качестве независимой переменной, указывающей на снижение воздействия с увеличением массы тела. Текущая модель указывает, что масса тела объясняет менее 15 %

изменчивости в группе испытуемых в ФК BI 655130 по сравнению с моделью с включением и без включения массы тела в качестве независимой переменной воздействия. Режим фиксированной дозы минимизирует вероятность ошибочного дозирования благодаря упрощению расчета дозы, приготовления исследуемого препарата и введения по сравнению с дозированием в зависимости от массы. Это также облегчает подбор дозы и анализ ФК-ФД благодаря охвату более широкого диапазона массы / воздействия.

[000206] На основе моделирования ФК, о котором сообщалось в 1368.1, ожидается, что воздействие антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению, прогнозируемое в этом исследовании, лишь в небольшой мере будет превышать показатели воздействия и для здоровых добровольцев (ЗД), испытанные и признанные безопасными. Для дозы 900 мг, вводимой раз в 4 недели в начале отсчета времени и через 4, 8 и 12 недель, наибольшая максимальная измеренная концентрация аналита в плазме (Cmax) и средняя концентрация в пределах междозового периода режима 900 мг не должна превышать Cmax в режиме 10 мг/кг, испытываемом в 1368.2. Общая (совокупная) площадь под кривой (AUC), оцениваемая за 35 недели, согласно прогнозу, должна на 25 % превышать уровень воздействия, ожидаемый при 10 мг/кг раз в неделю (в 1368.2) за тот же период. Следует заметить, что текущая модель ФК на основе данных исследования ОВД (1368.1) оказалась соответствующей предварительным перекрывающимся данным для когорт 3 и 6 мг/кг в 1368.2, что подтверждает целесообразность ее применения для экстраполяции ОВД на МВД (см. текущую версию Investigator's Brochure, c03320877). Важно, что эти прогнозы сделаны на основе сравнимых показателей воздействия между ЗД и пациентами с ЛПП и с использованием контрольного субъекта массой 75 кг. Для субъекта массой 90 кг проектируемое общее воздействие (совокупная AUC) снизится на 46 %. Ожидаемая масса для пациентов с ЛПП составляет приблизительно 80 кг [R17-0364]. Однако любой риск для безопасности при введении дозы таким пациентам может быть снижен благодаря ожидаемым сниженным указателям системного воздействия у пациентов с ЛПП пол сравнению со здоровыми субъектами, предположительно благодаря большей экспрессии молекулы-мишени в пораженных тканях по сравнению с периферической кровью здоровых субъектов. Повышение экспрессии мишени может повышать компонент мишень-опосредованного

распределения препарата, что способствует увеличению выведения антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению.

4.2 ДРУГИЕ СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ, ЭКСТРЕННЫЕ ПРОЦЕДУРЫ, ОГРАНИЧЕНИЯ

4.2.1 Другие способы лечения и экстренные процедуры

4.2.1.1 Средства резервной терапии

[000207] Применение средств резервной терапии оставляется на усмотрение исследователя и зависит от тяжести и прогрессирования заболевания. Рекомендуется подождать по меньшей мере до четырех недель после введения испытуемого лекарственного средства (неделя 16), прежде чем назначать средства резервной терапии в случае отсутствия наблюдаемых улучшений или изменений болезненного состояния (устойчивой болезни). В случае назначения средств резервной терапии пациент остается в исследовании и должен находиться под наблюдением согласно первоначальному плану до 32-й недели (визит окончания исследования). Спонсор не обеспечивает центры средствами резервной терапии.

4.2.1.2 Экстренные процедуры

[000208] В случае инфузионных реакций, возникающих во время или после вливания исследуемого препарата исследователь, в соответствии с тяжестью реакции и местными стандартами клинической практики, принимает решение:

- о немедленном прекращении вливания
- о лечении системными антигистаминами и внутривенными стероидами.

[000209] В зависимости от клинического течения болезни пациента и врачебного мнения вливание может быть возобновлено в случае слабых или умеренных реакций (в соответствии со шкалой RCTC в ПИЦ) с меньшей скоростью и с постепенным повышением для завершения вливания, как подробно указано в Указаниях по приготовлению и обращению с антителом против IL-36R согласно настоящему изобретению / плацебо в Папке исследовательского центра.

4.2.1.3 Дополнительное лечение

[000210] Дополнительное лечение не планируется. Однако в случае нежелательных явлений, требующих лечения, исследователь может принять симптоматическую терапию. В таких случаях пациенты получают необходимое

лечение и в случае надобности находятся под наблюдением в исследовательском центре или перемещаются в больницу, пока результаты медицинской оценки не вернутся к приемлемому уровню.

[000211] Фоновая терапия на протяжении исследования не допускается.

4.2.2 Ограничения

4.2.2.1 Ограничения, касающиеся параллельного лечения

[000212] Лекарственные вещества (или классы лекарственных веществ), перечисленные в Таблице 4.2.2.1:1, не должны приниматься в течение указанных периодов времени.

Таблица 4.2.2.1:1 Ограниченные лекарственные вещества

Лекарственное вещество или класс лекарственных веществ	**Продолжительность ограничения (до визита для оценки первичной конечной точки на 16-й неделе)[1]**
Ингибиторы IL36R помимо исследуемого препарата	не допускаются ни до, ни во время участия в исследовании
Секукинумаб (Косентикс®), устекинумаб (Стелара®), гуселкумаб, иксекизумаб, тилдракизумаб, бродалумаб Адалимумаб, инфликсимаб Натализумаб или агенты, истощающие B или T клетки (т. е., ритуксимаб, алемтузумаб или визилизумаб) Исследуемые продукты против псориаза	За 12 недель или 5 периодов полувыведения, в зависимости от большего срока, до рандомизации

Лекарственное вещество или класс лекарственных веществ	**Продолжительность ограничения (до визита для оценки первичной конечной точки на 16-й неделе)[1]**
Этанерцепт Вакцинация живыми вирусами[4]	За 6 недель до рандомизации
Другие системные иммуномодулирующие виды лечения (например, кортикостероиды[2], метотрексат, сложные эфиры фумаровой кислоты, ацитретин, циклоспорин, апремиласт Любое исследуемое устройство или продукт (за исключением продуктов против псориаза)	За 4 недели до рандомизации
Светотерапия (например, УФА, УФВ), местное лечение псориаза или любого другого кожного состояния (например, кортикостероиды[3], аналоги витамина D, салициловая кислота, деготь, антралин)	За 14 дней до рандомизации
Анакинра	За 7 дней до рандомизации

[1] В случае ухудшения ЛПП и/или псориаза применение средств резервной терапии оставляется на усмотрение исследователя (см. Раздел 4.2.1.1)); В случае любого другого острого показания после визита для оценки первичной конечной точки на 16-й неделе применение ограниченного лекарственного вещества допускается.

[2] Не предусмотрено ограничений для кортикостероидов только с местным эффектом (например, ингаляционных кортикостероидов для лечения астмы или капельных кортикостероидов, вводимых в глаза или уши).

[3] Исключение: местные стероиды класса 6 (США) (легкие, такие как дезонид) или класса 7 (наименее активные, такие как гидрокортизон) для применения на лице, под мышками и/или на гениталиях с ограничением применения в пределах 24 часов до визита в рамках исследования, во время которого оценивают ppPASI.

[4] Вакцинация живым вирусом должна быть ограничена до окончания исследования.

[000213] В случае включения пациента, ранее принимавшего системные стероиды, ингибиторы ФНОа, ингибиторы IL17/IL12/23 или анакинру, требуются предыдущие медицинские записи для документирования времени прекращения предыдущего лечения. Все виды параллельной или резервной терапии записываются (включая время приема и дозу по дням исследования) на соответствующих страницах ИРК.

5.1 КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ ИССЛЕДОВАНИЯ

5.1.1 Первичная(ые) конечная(ые) точка(и)

- Эффективность: ASI50 ЛПП на 16-й неделе
- Безопасность: количество пациентов со связанными с лекарственными средствами НЯ

5.1.2 Вторичная(ые) конечная(ые) точка(и)

- Успешность лечения, определяемая как достижение клинического ответа 0 или 1 = устранен / почти устранен через общую оценку врача для ЛПП (ООВ ЛПП) на 16-й неделе
- ASI75 ЛПП на 16-й неделе
- Процентное изменение ASI ЛПП относительно исходного уровня на 16-й неделе

5.1.3 Другая(ие) конечная(ые) точка(и)

- Изменение относительно исходного уровня показателя по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ) на 16-й неделе и при всех остальных визитах в целом

- Клиническое улучшение по оценке через дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) на 16-й неделе и при всех остальных визитах в целом по сравнению с исходным уровнем.
- ASI50 ЛПП при всех остальных визитах в целом
- Скорректированные (уточненные) показатели ASI ЛПП на 16-й неделе и при всех остальных визитах в целом
- Успешность лечения, определяемая как достижение клинического ответа 0 или 1 = устранен / почти устранен через общую оценку врача для ЛПП (ООВ ЛПП) при всех остальных визитах в целом
- ASI75 ЛПП при всех остальных визитах в целом
- Процентное изменение ASI ЛПП относительно исходного уровня при всех остальных визитах в целом
- Время (дни) до достижения ASI50 ЛПП
- Время (дни) до потери ASI50 ЛПП
- Изменение охвата ППТ бляшковидным псориазом на 16-й неделе у пациентов с сопутствующим бляшковидным псориазом на исходном уровне
- Нежелательные реакции (включая НЯ, связанные с лекарственными средствами)

5.2 ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ

Общая оценка врача при ладонно-подошвенном пустулезе (ООВ ЛПП)

[000214] ООВ ЛПП основана на клинической оценке состояния кожи пациента на ладонях и подошвах стопы и измеряется в моменты времени, запланированные согласно Графику исследования. Исследователь (или квалифицированный персонал центра) оценивает повреждения на наиболее пораженной ладонно-подошвенной поверхности от 0 до 4 – как устраненные, почти устраненные, легкие, умеренные или тяжелые (ср. с Таблицей 5.2: 1). Дальнейшие практические указания содержатся в ПИЦ.

Таблица 5.2:1 Общая оценка врача при ЛПП (ООВ ЛПП)

Балл	**Хар-ка**	**Подробное описание**
0	Устранено	Отсутствие признаков ЛПП; шелушения, корки или пустул не осталось
1	Почти устранено	Легкое шелушение и/или покраснение и/или легкая корка; очень мало новых (желтых) и/или старых (коричневых) пустул
2	Легкое	Шелушение и/или покраснение и/или корка; видимые новые (желтые) и/или старые (коричневые) пустулы ограниченного количества и степени

3	Умеренное	Выраженное шелушение и/или покраснение и образование корки; выраженные новые (желтые) и/или старые (коричневые) пустулы, покрывающие большинство пораженной пощади
4	Тяжелое	Сильное шелушение и/или покраснение и/или образование корки; многочисленные новые (желтые) или старые (коричневые) пустулы со значительным слиянием или без него, покрывающие всю площадь как минимум 2-х ладонно-подошвенных поверхностей

Индекс площади поражения и тяжести ладонно-подошвенного пустулезного псориаза (ASI ЛПП)

[000215] ASI ЛПП представляет собой исследовательскую оценку степени и тяжести пустулезных и бляшковидных повреждений на ладонях и подошвах стоп, проявляющихся у пациентов с ЛПП. В этом исследовании использована адаптация PASI, установленная мера тяжести и площади псориатических повреждений у пациентов с псориазом, согласно Bhushan et. al (ср. с Таблицей 5.2: 2).

[000216] Этот инструмент обеспечивает числовую оценку общего болезненного состояния пациентов с ЛПП, от 0 до 72. Она представляет линейную комбинацию процента площади поверхности кожи, пораженной на ладонях и подошвах стопы тела и тяжести покраснения, пустул и шелушения (слущивания).

ASI ЛПП измеряют в моменты времени, запланированные согласно Графику исследования.

Таблица 5.2:2 Индекс площади поражения и тяжести ладонно-подошвенного пустулезного псориаза

Балл	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
Покраснение (E)	Нет	Легк.	Умеренн.	Тяж.	Оч. тяж.		
Пустулы (P) (всего)	Нет	Легк.	Умеренн.	Тяж.	Оч. тяж.		
Слущивание (D) (шелушение)	Нет	Легк.	Умеренн.	Тяж.	Оч. тяж.		
Пораженная площадь (%)*	0	<10	10<30	30<50	50<70	70<90	90-100

*оценивается площадь на безволосых участках кожи ладоней / подошв

(правая подошва)] + [(E+P+D) площадь x 0,3 (левая подошва)]

[000217] Кроме того, модифицированный показатель ASI ЛПП (точный ASI ЛПП) рассчитывают на основе абсолютного количества / процента пораженной площади помимо диапазонов, использованных в первоначальной шкале.

Площадь поверхности тела (ППТ), пораженная бляшковидным псориазом

[000218] Для пациентов с сопутствующим бляшковидным псориазом процент площади поверхности тела (ППТ), пораженной бляшковидными псориатическими повреждениями, фиксируют в моменты времени, указанные в Графике исследования.

ВАШ боли

[000219] ВАШ боли представляет собой одномерную меру интенсивности боли. Это непрерывная шкала, состоящая из горизонтальной линии со словесными описаниями на концах ("без боли", "сильная боль"). Она разделяется на 10 отрезков одинаковой длины вертикальными отметками, обозначаемыми как "0", "1",..."10". ВАШ боли составляется пациентом самостоятельно во время визитов, указанных в Графике исследования. Пациента просят поставить крестик (X) в точке на горизонтальной линии, представляющей интенсивность боли. При помощи линейки показатель определяют путем измерения расстояния (мм) на линии между обозначением "без боли" и меткой пациента, деленного на общую длину шкалы (мм) и умноженного на 100, при диапазоне показателей от 0 до 100. Более высокий балл означает большую интенсивность боли.

[000220] Анализы эффективности выполняют для ПВА, которая основывается на принципе соответствия назначенному лечению и включает всех участников, которые были рандомизированы, получили по меньшей мере одну дозу во время исследования и прошли измерение исходного уровня для первичной конечной точки. Анализы эффективности основываются на плановом лечении (т. е., лечении, назначенном при рандомизации). Анализы безопасности для пациентов, которые были рандомизированы и получили по меньшей мере одну дозу во время исследования, основываются на фактическом лечении, полученном во время визита рандомизации; эта популяция пациентов называется популяцией для анализа безопасности (ПАБ). Все анализы эффективности должны быть проведены в ПВА. Все анализы безопасности должны быть проведены в ПАБ.

[000221] Существенные нарушения протокола включают ключевые нарушения включения и исключения, неправильный прием лекарственных веществ, несоблюдение исследуемой лекарственной терапии, параллельное применение ограниченных лекарственных веществ и любые другие нарушения протокола, которые исследовательская группа считает существенными. Все

решения, касающиеся существенных нарушений протокола, должны приниматься перед расслеплением базы данных для завершающей 16-й недели анализа. Выборку пациентов без нарушений протокола (PPS) определяют как подмножество ПВА после исключения всех пациентов с нарушениями, которые могут повлиять на оценку эффективности на 16-й неделе.

[000222] В соответствующих случаях рассчитывают стандартные статистические параметры (количество имеющихся в наличии значений, средние показатели, стандартное отклонение (СО), медианы, квартили, минимум и максимум) или таблицы распределения по частоте (включая частоту и процент пациентов).

[000223] Для непрерывных вторичных и дальнейших конечных точек анализируют средние изменения относительно исходного уровня с применением повторных измерений на основе приведенного максимального правдоподобия (REML). Анализы включают фиксированные, категорические эффекты лечения и визита, наличие или отсутствие бляшковидного псориаза (да/нет), а также взаимодействие с эффектом фактора лечения в зависимости от визита и непрерывные, фиксированные независимые переменные “конечной точки” исходного уровня и взаимодействие с исходным уровнем в зависимости от визита. Неструктурированную структуру независимых переменных применяют для моделирования измерений у одного пациента. Поисковые доверительные интервалы основываются на различиях взвешенных средних с плацебо с применением двустороннего критерия $\alpha = 0{,}05$.

[000224] Это исследование является поисковым клиническим исследованием, и формальное подтверждающее статистическое испытание не выполняется.

7.3.1 Анализы первичных конечных точек

[000225] Достижение ASI50 ЛПП на 16-й неделе является первичной конечной точкой этого исследования и представляет двоичную переменную со значениями 0 (= отсутствие ответа) или 1 (=ответ). Перед расслеплением для необязательного промежуточного анализа на 16-й неделе может быть принято решение об использовании ASI75 ЛПП в качестве первичной конечной точки (вместо ASI50 ЛПП, который в таком случае рассматривается как вторичная конечная точка); в соответствующем случае такое решение должно быть задокументировано в Плане статистического анализа исследования (TSAP).

[000226] Первичный анализ не скорректированной разницы абсолютного риска по сравнению с плацебо рассчитывают просто как разницу в наблюдаемой пропорции пациентов с ASI50 ЛПП на 16-й неделе для каждого сценария лечения для ПВА. Также предусмотрен 95 % доверительный интервал Уилсона для этой разницы. Кроме того, создают параметрический 95 % доверительный бутстреп-интервал путем выборки из биноминального распределения для каждого режима лечения с количеством пациентов и наблюдаемой пропорцией отвечающих для каждого режима лечения, представляющего параметры выборки. Однако для первичного анализа должен применяться иерархический подход к исследованию обоих сценариев для антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению по сравнению с плацебо с целью учета множественности, возникающей в результате множественности сравнений режимов лечения.

[000227] Поисковые анализы первичной конечной точки включают, при отсутствии проблем конвергенции моделей из-за возникновения низкой групповой частоты, разницу в анализируемой пропорции пациентов с ASI50 ЛПП между антителом против IL-36R согласно настоящему изобретению и плацебо для ПВА с применением подхода логистической регрессии с логит-связью через PROC LOGISTIC в SAS®. Фиксированные эффекты классификации включают лечение и наличие или отсутствие бляшковидного псориаза (да/нет). Испытание на различие между режимами лечения выполняют с применением теста отношения правдоподобия. Подогнанную модель логистической регрессии применяют для прогнозирования частоты ответа, при применении антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению и плацебо, для каждого пациента в исследовании [R16-5360], и получаемая в результате разница средней вероятности ответа между режимами лечения дает разницу риска для антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению по сравнению с плацебо. Затем применяют дельта-метод для расчета стандартной погрешности и ассоциированных 95 % доверительных интервалов для скорректированных оценочных различий рисков. Если же возникают проблемы конвергенции моделей из-за низкой групповой частоты, может быть применен точный подход.

[000228] Другие анализы первичной конечной точки включают:

- Анализы чувствительности с использованием разных групп пациентов (например, PPS), а также альтернативные способы обработки недостающих данных, как описывается в Разделе 7.5;
- Поиск связи между различными демографическими данными или данными исходного уровня и первичной конечной точкой выполняют графическими способами, а также с применением логит-связи с PROC LOGISTIC в SAS®

[000229] Дополнительные детали представлены в TSAP.

7.3.2 Анализы вторичных конечных точек

[000230] Для вторичных двоичных конечных точек для ПВА рассчитывают нескорректированную разницу абсолютного риска по сравнению с плацебо, а также предусмотрен 95 % доверительный интервал Уилсона для этой разницы. Кроме того, также создают параметрический 95 % доверительный бутстреп-интервал.

[000231] Для вторичных непрерывных конечных точек средние изменения относительно исходного уровня анализируют с применением подхода повторных измерений на основе приведенного максимального правдоподобия (REML) (см. Раздел 7.3).

7.3.3 Анализы других конечных точек

[000232] Другие конечные точки анализируют с применением способов, описанных выше для анализов первичных и вторичных конечных точек. Для конечных точек времени до события, например, времени до достижения ASI50 ЛПП, предусмотрены KM-оценки вероятности выживания / неуспеха с интервалами раз в месяц, а также медиана времени до события. Доверительные интервалы основываются на двустороннем критерии $\alpha = 0{,}05$.

[000233] Опросники, такие как ДИКЖ описательно заполняются по визитам.

7.3.4 Анализы безопасности

[000234] Выборку для оценки безопасности, описанную в Разделе 7.3, используют для выполнения всех анализов безопасности. В целом анализы безопасности носят описательный характер и основываются на стандартах BI. Проверок гипотез не планируется.

[000235] Статистический анализ и сообщения о нежелательных явлениях концентрируются на возникающих в ходе лечения нежелательных

явлениях. Для этого все нежелательные явления, возникающие между началом и концом периода остаточного воздействия считаются возникающими в ходе лечения. ПОВ определяют как 20 недель после последней дозы исследуемого препарата. Нежелательные явления, возникающие до первого приема препарата и ухудшающиеся при лечении, также считаются возникающими в ходе лечения. Связанные с лекарственной терапией НЯ включают в таблицу по классам системы органов и предпочтительному термину после кодификации в соответствии с текущей версией Медицинского словаря регулирующей деятельности в фармакологии (MedDRA).

[000236] Кроме того, частоту, тяжесть и причинно-следственная связь нежелательных явлений заносят в таблицу по классам системы органов и предпочтительному термину после кодификации в соответствии с текущей версией MedDRA.

[000237] Лабораторные данные анализируют количественно, а также качественно. Последнее осуществляют через сравнение лабораторных данных с диапазоном их нормальных значений. Значения за пределами диапазона нормальных значений, а также значения, определенные как клинически релевантные, в списках выделяют. Лечебные группы сравнивают описательно с учетом параметров распределения, а также с учетом частоты и процента пациентов с аномальными значениями или клинически релевантными аномальными значениями.

[000238] Основные физиологические показатели, данные медицинского осмотра или другие касающиеся безопасности данные, наблюдаемые при отборе, на исходном уровне, в процессе исследования и при оценке по окончании исследования оценивают на возможные изменения по сравнению с показателями до начала лечения.

[000239] После введения антитела против IL-36R (например, антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению) оценка безопасности и эффективности обнаружила следующие результаты: по меньшей мере 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, 45 %, 46 %, 47 %, 48 %, 49 %, 50 %, 51 %, 52 %, 53 %, 54 %, 55 %, 56 %, 57 %, 58 %, 59 %, 60 %, 61 %, 62 %, 63 %, 64 %, 65 %, 66 %, 67 %,68 %, 69 %, 70 %, 71 %, 72 %, 73 %, 74 %, 75 %, 76 %,

77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 % или 90 % пациентов достигают клинической ремиссии, определяемой по (а) индексу площади поражения и тяжести псориаза для ЛПП (ASI ЛПП) 75 на 16-й неделе; (б) пропорции пациентов с нежелательными явлениями (НЯ) в ответ на введение, которая статистически является такой же или меньшей по сравнению с пациентами, получающими плацебо, для одной или нескольких конечных точек; (в) показателю общей оценки врача для ЛПП (ООВ ЛПП) 0 или 1 (устранен / почти устранен) на 16-й неделе; (г) индексу площади поражения и тяжести псориаза для ЛПП (ASI ЛПП) 75 на 16-й неделе; (д) изменению относительно исходного уровня в ASI ЛПП на 16-й неделе; (е) изменению относительно исходного уровня показателя по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ) на 16-й неделе; (ж) клиническому улучшению по оценке через дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) на 16-й неделе; (з) ASI50 ЛПП при всех остальных визитах в целом; (и) скорректированным (уточненным) показателям ASI ЛПП на 16-й неделе и при всех остальных визитах в целом; (к) показателю общей оценки врача для ЛПП (ООВ ЛПП) 0 или 1 (устранен / почти устранен) при всех остальных визитах в целом; (л) ASI75 ЛПП при всех остальных визитах в целом; (м) процентному изменению ASI ЛПП относительно исходного уровня при всех остальных визитах в целом; (н) времени (в днях) до достижения ASI50 ЛПП; (о) времени (в днях) до потери ASI50 ЛПП; (п) изменению охвата ППТ бляшковидным псориазом на 16-й неделе у пациентов с сопутствующим бляшковидным псориазом на исходном уровне. Пропорция пациентов, отвечающих на введение, статистически более высока по сравнению с пациентами, получающими плацебо, для одной или нескольких конечных точек (а)-(п).

Пример 2: Лечение пациентов с острыми обострениями ЛПП (включая возникновение новых пустул или ухудшение существующих)

[000240] В этом примере антитело против IL36R (например, антитело против IL-36R согласно настоящему изобретению) применяют для лечения пациентов с ЛПП. Измеренные показатели исхода, способ введения и критерии включения/исключения в этом примере следующие:

Измеренные показатели первичного исхода (конечной точки):

- ASI50 ЛПП на 16-й неделе;

- Процентное уменьшение тяжести пустул по сравнению с исходным уровнем;
- количество пациентов со связанными с лекарственными средствами НЯ;
- Повышенная эффективность по сравнению с гуселкумабом; и/или первичные конечные точки, перечисленные в Примере 1.

Измеренные показатели вторичного исхода (конечной точки):

- Успешность лечения, определяемая как достижение клинического ответа 0 или 1 = устранен / почти устранен через общую оценку врача для ЛПП (ООВ ЛПП) на 16-й неделе;
- ASI75 ЛПП на 16-й неделе;
- Процентное изменение ASI ЛПП относительно исходного уровня на 16-й неделе;
- По меньшей мере на 40 % превосходит плацебо в достижении ASI50 ЛПП на 16-й неделе; и/или вторичных конечных точек, перечисленных в Примере 1.

Способ введения: подкожный, см. также Таблицы 1 - 4; см. также план исследования на ФИГ. 2.

Критерии включения:

Подобные критериям включения, указанным в Примере 1, но со следующими модификациями / уточнениями:

- Диагноз ладонно-подошвенного пустулеза = первичные, стойкие (длительность >3 месяцев), стерильные, макроскопически видимые пустулы на ладонях и/или подошвах стопы, с бляшковидным псориазом или без него
- Показатель пустулеза $\geq$ 2 при отборе и на исходном уровне
- Показатель ASI ЛПП $\geq$ 12 при отборе и на исходном уровне
- ООВ ЛПП по меньшей мере $\geq$ 3 при отборе и на исходном уровне
- Наличие активной пустулизации (белые или желтые пустулы) на ладонях и/или подошвах стопы

Критерии исключения:

Подобны критериям исключения, указанным в Примере 1, но со следующими модификациями / уточнениями:

- Пациенты с наличием в анамнезе вызванного антителом против ингибитора ФНО ЛПП-подобного заболевания
- Улучшение во время отбора (улучшение общего показателя ≥5 ASI ЛПП в течение периода отбора)

[000241] После введения антитела против IL-36R (например, антитело против IL-36R согласно настоящему изобретению), оценка данных обнаруживает следующие результаты: по меньшей мере 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, 45 %, 46 %, 47 %, 48 %, 49 %, 50 %, 51 %, 52 %, 53 %, 54 %, 55 %, 56 %, 57 %, 58 %, 59 %, 60 %, 61 %, 62 %, 63 %, 64 %, 65 %, 66 %, 67 %,68 %, 69 %, 70 %, 71 %, 72 %, 73 %, 74 %, 75 %, 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 % или 90 % пациентов достигают клинической ремиссии, определяемой по (а) индексу площади поражения и тяжести псориаза для ЛПП (ASI ЛПП) 50 на 16-й неделе; (б) тяжести пустул по сравнению с исходным уровнем; например, в среднем у пациентов отмечается улучшение по меньшей мере на 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, 45 %, 46 %, 47 %, 48 %, 49 %, 50 % или более в тяжести пустул по сравнению с исходным уровнем; (в) повышенной эффективности по сравнению с гуселкумабом; например, ретроспективные данные, указывающие, что соединение или продукт согласно настоящему изобретению обладает повышенной эффективностью по сравнению с гуселкумабом по меньшей мере на 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, 45 %, 46 %, 47 %, 48 %, 49 %, 50 % или более; (г) показателю общей оценки врача для ЛПП (ООВ ЛПП) 0 или 1 (устранен / почти устранен) на 16-й неделе; (г) индексу площади поражения и тяжести псориаза для ЛПП (ASI ЛПП) 75 на 16-й неделе; (д) изменению относительно исходного уровня в ASI ЛПП на 16-й неделе; (е) изменению относительно исходного уровня показателя по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ) на 16-й неделе; (ж) клиническому улучшению по оценке через дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ)

на 16-й неделе; (з) ASI50 ЛПП при всех остальных визитах в целом; (и) скорректированным (уточненным) показателям ASI ЛПП на 16-й неделе и при всех остальных визитах в целом; (к) показателю общей оценки врача для ЛПП (ООВ ЛПП) 0 или 1 (устранен / почти устранен) при всех остальных визитах в целом; (л) ASI75 ЛПП при всех остальных визитах в целом; (м) процентному изменению ASI ЛПП относительно исходного уровня при всех остальных визитах в целом; (н) времени (в днях) до достижения ASI50 ЛПП; (о) времени (в днях) до потери ASI50 ЛПП; (п) изменению охвата ППТ бляшковидным псориазом на 16-й неделе у пациентов с сопутствующим бляшковидным псориазом на исходном уровне; (п) превосходству по меньшей мере приблизительно на 40 % перед плацебо в достижении ASI50 ЛПП на 16-й неделе. Пропорция пациентов, отвечающих на введение статистически более высока по сравнению с пациентами, получающими плацебо, для одной или нескольких конечных точек (а)-(р). Кроме того, пропорция пациентов с нежелательными явлениями (НЯ) в ответ на введение (соединения или продукта в соответствии с настоящим изобретением) статистически является такой же или более низкой по сравнению с пациентами, получающими плацебо, для одной или нескольких конечных точек (а)-(р).

Пример 3: Лечение пациентов с острыми обострениями ЛПП (включая возникновение новых пустул или ухудшение существующих)

[000242] В этом примере антитело против IL36R (например, антитело против IL-36R согласно настоящему изобретению) применяют для лечения пациентов с острыми обострениями ЛПП (включая возникновение новых пустул или ухудшение существующих).

[000243] Первоначально каждый пациент имеет один или несколько критериев включения, перечисленных в Примере 1. К каждому пациенту применяют режим дозирования в соответствии с перечисленными в Таблицах 1 - 4.

[000244] После введения антитела против IL-36R (например, антитело против IL-36R согласно настоящему изобретению), оценка безопасности и эффективности обнаружила следующие результаты: По меньшей мере 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, 45 %, 46 %, 47 %, 48 %, 49

%, 50 %, 51 %, 52 %, 53 %, 54 %, 55 %, 56 %, 57 %, 58 %, 59 %, 60 %, 61 %, 62 %, 63 %, 64 %, 65 %, 66 %, 67 %,68 %, 69 %, 70 %, 71 %, 72 %, 73 %, 74 %, 75 %, 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 % или 90 % пациентов достигают клинической ремиссии, определяемой по (а) индексу площади поражения и тяжести псориаза для ЛПП (ASI ЛПП) 75 на 16-й неделе; (б) пропорции пациентов с нежелательными явлениями (НЯ) в ответ на введение, которая статистически является такой же или меньшей по сравнению с пациентами, получающими плацебо, для одной или нескольких конечных точек; (в) показателю общей оценки врача для ЛПП (ООВ ЛПП) 0 или 1 (устранен / почти устранен) на 16-й неделе; (г) индексу площади поражения и тяжести псориаза для ЛПП (ASI ЛПП) 75 на 16-й неделе; (д) изменению относительно исходного уровня в ASI ЛПП на 16-й неделе; (е) изменению относительно исходного уровня показателя по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ) на 16-й неделе; (ж) клиническому улучшению по оценке через дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) на 16-й неделе; (з) ASI50 ЛПП при всех остальных визитах в целом; (и) скорректированным (уточненным) показателям ASI ЛПП на 16-й неделе и при всех остальных визитах в целом; (к) показателю общей оценки врача для ЛПП (ООВ ЛПП) 0 или 1 (устранен / почти устранен) при всех остальных визитах в целом; (л) ASI75 ЛПП при всех остальных визитах в целом; (м) процентному изменению ASI ЛПП относительно исходного уровня при всех остальных визитах в целом; (н) времени (в днях) до достижения ASI50 ЛПП; (о) времени (в днях) до потери ASI50 ЛПП; (п) изменению охвата ППТ бляшковидным псориазом на 16-й неделе у пациентов с сопутствующим бляшковидным псориазом на исходном уровне. Пропорция пациентов, отвечающих на введение, статистически более высока по сравнению с пациентами, получающими плацебо, для одной или нескольких конечных точек (а) - (п).

[000245] В варианте осуществления, касающемся этого примера, введение включает введение или обеспечение ведения пациенту терапевтически эффективного количества антитела против IL-36R подкожно. В сходном варианте осуществления подкожное введение включает введение дозы 300 мг или 600 мг антитела против IL-36R. В сходном варианте осуществления подкожное введение осуществляют с интервалом qw (раз в неделю), q2w (раз в 2

недели), q4w (раз в 4 недели), q6w (раз в 6 недель) или q8w (раз в 8 недель), или с комбинацией таких интервалов.

[000246] В варианте осуществления, касающемся этого примера, введение включает введение или обеспечение ведения пациенту терапевтически эффективного количества антитела против IL-36R подкожно или внутривенно. В сходном варианте осуществления первоначальное внутривенное введение включает введение дозы 600 мг, 750 мг или 900 мг антитела против IL-36R. В сходном варианте осуществления первоначальное внутривенное введение осуществляют один раз на неделе 0 или дважды на неделях 0 и 2. В сходном варианте осуществления первоначальное подкожное введение включает введение дозы 750 мг или 900 мг антитела против IL-36R. В сходном варианте осуществления первоначальное подкожное введение осуществляют один раз на неделе 0 или дважды на неделях 0 и 2. В сходном варианте осуществления после первоначального внутривенного или подкожного введения осуществляют последующее подкожное введение. В сходном варианте осуществления последующее подкожное введение включает введение дозы 300 мг или 600 мг антитела против IL-36R. В сходном варианте осуществления последующее подкожное введение осуществляют с интервалом q4w или q8w или в их комбинации. В сходном варианте осуществления первую дозу последующего подкожное введение вводят на 2 - 4 неделях после последней дозы первоначального внутривенного или подкожного введения.

Пример 4: Профилактика рецидивов обострений у пациентов с ЛПП

[000247] В этом примере режим дозирования (согласно Таблицам 1 - 4) антитела против IL36R согласно настоящему изобретению применяют для профилактики рецидивов обострений ЛПП. После введения, как показано в Таблицах 1 - 4, одну или несколько доз антитела против IL36R вводят для профилактики рецидивов обострений ЛПП.

[000248] После введения антитела против IL-36R (например, антитело против IL-36R согласно настоящему изобретению), по меньшей мере 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 % или 80 % пациентов сохраняют клиническую ремиссию, измеряемую по изменению ASI ЛПП относительно исходного уровня на 12, 16, 24, 36, 48, 60 или 72-й неделе. Сохраняется больший процент улучшения эффекта при применении антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению по сравнению с плацебо. По меньшей мере 10 %, 11 %,

12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, 45 %, 46 %, 47 %, 48 %, 49 %, 50 %, 51 %, 52 %, 53 %, 54 %, 55 %, 56 %, 57 %, 58 %, 59 %, 60 %, 61 %, 62 %, 63 %, 64 %, 65 %, 66 %, 67 %,68 %, 69 %, 70 %, 71 %, 72 %, 73 %, 74 %, 75 %, 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 % или 90 % млекопитающих или пациентов сохраняют улучшенный эффект на 12, 16, 24, 36, 48, 60 или 72-й неделе после введения последней дозы антитела против IL-36R по сравнению с плацебо.

[000249] После введения антитела против IL-36R (например, антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению) по меньшей мере 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 % или 80 % пациентов сохраняют клиническую ремиссию, измеряемую по показателю ООВ ЛПП 0 или 1 на 12, 16, 24, 36, 48, 60 или 72-й неделе. Сохраняется больший процент улучшения эффекта при применении антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению по сравнению с плацебо. По меньшей мере 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, 45 %, 46 %, 47 %, 48 %, 49 %, 50 %, 51 %, 52 %, 53 %, 54 %, 55 %, 56 %, 57 %, 58 %, 59 %, 60 %, 61 %, 62 %, 63 %, 64 %, 65 %, 66 %, 67 %,68 %, 69 %, 70 %, 71 %, 72 %, 73 %, 74 %, 75 %, 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 % или 90 % млекопитающих или пациентов сохраняют улучшенный эффект на 12, 16, 24, 36, 48, 60 или 72-й неделе после введения последней дозы антитела против IL-36R по сравнению с плацебо.

[000250] После введения антитела против IL-36R (например, антитело против IL-36R согласно настоящему изобретению), по меньшей мере 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 % или 80 % пациентов сохраняют клиническую ремиссию, измеряемую по изменению элемента показателя тяжести пустул, эритем или шелушения ASI ЛПП относительно исходного уровня на 12, 16, 24, 36, 48, 60 или 72-й неделе. Сохраняется больший процент улучшения эффекта при применении антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению по сравнению с плацебо. По меньшей мере 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43

%, 44 %, 45 %, 46 %, 47 %, 48 %, 49 %, 50 %, 51 %, 52 %, 53 %, 54 %, 55 %, 56 %, 57 %, 58 %, 59 %, 60 %, 61 %, 62 %, 63 %, 64 %, 65 %, 66 %, 67 %,68 %, 69 %, 70 %, 71 %, 72 %, 73 %, 74 %, 75 %, 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 % или 90 % млекопитающих или пациентов сохраняют улучшенный эффект на 12, 16, 24, 36, 48, 60 или 72-й неделе после введения последней дозы антитела против IL-36R по сравнению с плацебо.

[000251] В варианте осуществления, касающемся этого примера, введение включает введение или обеспечение ведения пациенту терапевтически эффективного количества антитела против IL-36R подкожно. В сходном варианте осуществления подкожное введение включает введение дозы 300 мг или 600 мг антитела против IL-36R. В сходном варианте осуществления дозу 300 мг или 600 мг вводят qw (раз в неделю), q2w (раз в 2 недели), q4w (раз в 4 недели), q6w (раз в 6 недель) или q8w (раз в 8 недель), или с комбинацией таких интервалов. В сходном варианте осуществления подкожное введение включает начальную дозу. В сходном варианте осуществления подкожное введение также включает последующую дозу. В сходном варианте осуществления начальная доза составляет 150 мг, 300 мг или 600 мг. В сходном варианте осуществления начальную дозу 150 мг или 300 мг вводят раз в день (без перерывов) в течение двух недель. В сходном варианте осуществления начальную дозу 600 мг вводят раз в неделю в течение двух недель включая недели 0 и 1; недели 0 и 2; недели 0 и 3; или недели 0 и 4. В сходном варианте осуществления начальную дозу 600 мг вводят раз в неделю в течение трех недель, включая недели 0, 1 и 2; недели 0, 1 и 3; недели 0, 1 и 4; недели 0, 2 и 3; недели 0, 2 и 4; или недели 0, 3 и 4. В сходном варианте осуществления начальную дозу 600 мг вводят раз в неделю в течение четырех недель, включая недели 0, 1, 2 и 3; недели 0, 1, 2 и 4; недели 0, 1, 3 и 4; или недели 0, 2, 3 и 4. В сходном варианте осуществления начальную дозу 600 мг вводят два раза в неделю в течение 2-х недель. В сходном варианте осуществления начальную дозу 600 мг вводят два раза в неделю в течение 3-х недель. В сходном варианте осуществления начальную дозу 600 мг вводят два раза в неделю в течение 4-х недель. В сходном варианте осуществления последующая доза составляет 300 мг или 600 мг. В сходном варианте осуществления введение последующей дозы начинают через две-четыре недели после окончания введения начальной дозы. В сходном варианте осуществления

последующую дозу 300 мг или 600 мг вводят q2w (раз в 2 недели), q4w (раз в 4 недели), q6w (раз в 6 недель) или q8w (раз в 8 недель).

Пример 5. Подавление рецептора IL-36 для лечения ладонно-подошвенного пустулеза (результаты исследования, описанного в Примере 1)

[000252] Антитело согласно настоящему изобретению, т. е., антитело против рецептора IL-36 (IL-36R) (спесолимаб [BI 655130]), представляет собой гуманизированное антагонистическое моноклональное антитело IgG1, блокирующее сигнал IL-36R человека. Ожидается, что связывание антитела согласно настоящему изобретению с IL-36R должно предотвращать последующую активацию IL-36R когнатными лигандами (IL36 α, β и γ) и дальнейшую активацию провоспалительных путей с целью уменьшения опосредованного эпителиальными клетками / фибробластами / иммунными клетками воспаления и прерывания воспалительной реакции, приводящей в действие продуцирование патогенного цитокина при ладонно-подошвенном пустулезе (ЛПП).

[000253] Доклинические профили антитела согласно настоящему изобретению и клинические данные исследований на здоровых добровольцах и пациентах с генерализованным пустулезным псориазом (ГПП) показывают, что антитело согласно настоящему изобретению является безопасным, переносимым и может быть использовано для решения проблемы неудовлетворенной медицинской потребности у пациентов с ЛПП.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[000254] ЛПП является хроническим воспалительным рецидивирующим заболеванием, характеризующимся наполненными нейтрофилами стерильными пустулами, поражающими ладони и подошвы стоп. ЛПП является изнуряющим заболеванием, существенно влияющим на качество жизни пациентов и способным привести к функциональной недееспособности; тяжесть пустулизации является главным фактором, который этому способствует. Дерегулированные провоспалительные пути, включающие IL-36, считаются задействованными в патогенезе ЛПП. В этом многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании фазы IIa (NCT03135548) изучали эффективность и безопасность антитела согласно настоящему изобретению у пациентов с ЛПП.

СПОСОБЫ

[000255] Взрослые субъекты с ЛПП с минимальным показателем индекса площади поражения и тяжести ЛПП (ASI ЛПП) 12, общей оценкой врача ЛПП (ООВ ЛПП) ≥3 и видимыми пустулами на ладонях или подошвах стопы на исходном уровне (N=59) были рандомизированно определены в одну из двух групп лечения с применением антитела согласно настоящему изобретению (900 или 300 мг внутривенно Q4W, до 12-й недели) или плацебо. Первичными конечными точками были 50 % улучшение ASI ЛПП (ASI50 ЛПП) на 16-й неделе и возникновение связанных с лекарственными средствами нежелательных явлений (НЯ). Все пациенты проходили наблюдение до 32-й недели.

РЕЗУЛЬТАТЫ

[000256] На исходном уровне (перед началом лечения), характеристики болезни ЛПП в целом были сравнимыми по группам лечения. В целом среднее (стандартное отклонение [SD]) время от первого диагноза составляло 9,1 (11,3) года; в плацебо-группе оно было несколько короче (6,7 года), чем в группах лечения с применением антитела согласно настоящему изобретению (10,4 года). Средний (SD) исходный уровень ASI ЛПП составлял 18,6 (6,3) в целом и 16,9 (4,3), 20,3 (6,4) и 18,5 (7,6) в группах, получавших дозы 900 мг, 300 мг антитела согласно настоящему изобретению и плацебо-группах, соответственно. В общей популяции пропорция пациентов, достигших ASI50 ЛПП на 16-й неделе, не имела статистических различий среди групп лечения с применением антитела согласно настоящему изобретению (900 мг или 300 мг) и плацебо-групп (31,6 %, 31,6 % против 23,8 %). Апостериорный анализ подгрупп со сравнением пациентов с исходным уровнем ASI ЛПП выше и ниже медианы (16,7) обнаружил быстрое улучшение при применении антитела согласно настоящему изобретению по сравнению с плацебо для ASI ЛПП в целом и конкретно тяжести пустулеза (часть показателя ASI ЛПП) у пациентов с болезнью от умеренной до тяжелой, имеющих уровень выше медианы. У этих пациентов среднее (90 % доверительный интервал [ДИ]) процентное изменение относительно исходного уровня на 16-й неделе в показателе ASI ЛПП составляло –39,7 % (–58,2 %, –21,2 %) и –23,7 % (–42,1 %, –5,2 %) в группах 900 мг (n=8) и 300 мг (n=10) для антитела согласно настоящему изобретению, соответственно, по сравнению с –8,0 % (–35,0 %, 19,0 %) в группе плацебо (n=10); среднее (90 % ДИ) процентное изменение показателя пустулизации относительно исходного уровня на 16-й

неделе составляло –56,9 % (–81,6 %, –32,1 %) и –29,9 % (–42,4 %, –17,5 %) в группах, получавших 900 мг и 300 мг антитела согласно настоящему изобретению, соответственно, против –5,4 % (–35,6 %, 24,9 %) в плацебо-группе, с улучшением, наблюдаемым в пределах двух недель с начала применения антитела согласно настоящему изобретению. В целом антитело согласно настоящему изобретению хорошо переносилось при профиле нежелательных явлений (НЯ), сравнимом с плацебо. Через 32 недели 16 пациентов (42,1 %), получавших антитело согласно настоящему изобретению, имели связанные с лекарственными средствами НЯ; большинство классифицировались как имеющие степень от легкой до умеренной. Новых дозозависимых НЯ не наблюдалось. Кроме того, уровень экспрессии генов в образцах биопсии кожи с наиболее пораженных участков (по ASI ЛПП участка, с которого была взята биопсия; n=23) обнаружил отличительный молекулярный профиль, характеризуемый более сильной экспрессией маркеров пути IL-36 (IL36A/B/G), пути Th17 (IL17A/F, DEFB4), миграции нейтрофилов (CXCL1, CXCL2, CXCL6) и воспаления (ФНО, S100A8/9/12) у пациентов с более тяжелыми поражениями.

ВЫВОДЫ

[000257] Хотя это исследование не позволило дойти до его первичной конечной точки, лечение антителом согласно настоящему изобретению было связано со снижением ASI ЛПП и тяжести пустулеза у пациентов с более тяжелой степенью болезни. Эти интервенционные данные, вместе с дифференциальной повышающей регуляцией генов пути IL-36 в более тяжелых поражениях ЛПП, указывают на то, что IL-36 играет функциональную роль в ЛПП. Требуются дополнительные исследования для подтверждения эффективности ингибирования IL-36R у пациентов с ЛПП.

ВСТУПЛЕНИЕ

[000258] Пустулезный псориаз состоит из спектра редких воспалительных состояний кожи, характеризующихся нейтрофильной инфильтрацией эпидермиса, в результате чего образуются клинически видимые стерильные пустулы. Генерализованный пустулезный псориаз (ГПП) и ладонно-подошвенный пустулез (ЛПП) представляют собой наиболее выраженные подфенотипы, причем ГПП является наиболее тяжелой формой пустулезного псориаза, а ЛПП является наиболее распространенным. ГПП является мультисистемным и угрожающим жизни и состоит из периодических обострений

рассеянной эритематозной и пустулезной кожной сыпи на неакральной коже, связанных с общими симптомами, такими как лихорадка, дискомфорт с астенией, миалгией и артралгией. Тяжесть общих симптомов колеблется в зависимости от конкретного случая и часто бывает разной от случая к случаю при обострениях у одного и того же субъекта. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о распространенности на уровне всего 1,76/миллион, что говорит о редкости заболевания. В отличие от ГПП, ЛПП не считается угрожающим жизни и ограничивается ладонями и/или подошвами стоп. Болезнь обычно преобладает в области тенара, гипотенара и центральных участков ладоней, а также соответствующих участков подошв стопы, и может распространяться до запястий или пят пациента. По общим оценкам распространенности ЛПП среди населения на Западе, она составляет от 0,01 % до 0,05 %; в Японии наблюдается большая распространенность, составляющая 0,12 %.

[000259] Терапевтическое вмешательство представляет главную проблему как для ГПП, так и для ЛПП, поскольку в настоящее время в США или Европе нет утвержденных видов биологического лечения. Обычно применяемое лечение связано с нежелательными побочными эффектами, ограничивающими его долговременное применение. Был предложен широкий ряд противопсориазных стратегий в лечении ГПП и ЛПП на основе модели бляшковидного псориаза, из которых эффективными оказались аферез и ингибиторы фактора некроза опухолей, интерлейкин-17 и интерлейкин-23, согласно сообщениям об открытых клинических испытаниях и описаниям клинических случаев, что дало основания для утверждения их для лечения ГПП в Японии; недавно ингибитор интерлейкина-23 ингибитор был утвержден для лечения ЛПП в Японии. ЛПП может осложняться острым тонзилитом, и, согласно сообщениям, применение тонзилэктомии демонстрирует высокую эффективность у некоторых японских пациентов; однако исследование в малой когорте пациентов с ГПП выявило, что тонзилэктомия часто бывает неэффективной.

[000260] Иммунопатогенез каждого заболевания до сих пор полностью не объяснен, хотя было достигнут значительный прогресс в результате генетических исследований, позволивших распознать гомозиготные мутации с потерей функции или сложные гетерозиготные мутации гена *IL36RN* в качестве

главного патогенного фактора в ГПП. Эти мутации сильно изменяют функцию продукта *IL36RN*, антагониста рецептора интерлейкина-36 (интерлейкин-36Ra), что в результате ведет к дерегуляции пути провоспалительного интерлейкина-36 (IL-36α, IL-36β и IL-36γ) и приводит к ГПП в соответствии с моногенной моделью. Хотя эти мутации были обнаружены в других подтипах пустулезного псориаза, они не были обнаружены у пациентов только с бляшковидным псориазом, что демонстрирует аутовоспалительный характер пустулезного псориаза и устанавливает различие между ГПП и бляшковидным псориазом. Мутации в других генах, таких как *CARD14* и *AP1S3,* также были обнаружены в подтипах пустулезного псориаза, и почти 50 % пациентов с ГПП являются носителями варианта одного или нескольких генов, связанных с болезнью ГПП (например, *IL36RN, CARD14* или *AP1S3*). Кроме того, цитокины IL-36 сильно экспрессируются в местах поражения ГПП и участвуют в рекрутинге и активации воспалительных клеток. И наоборот, при ЛПП генетическая связь с путем IL-36 менее очевидна, поскольку лишь у ~10 % пациентов с ЛПП наблюдается мутация с потерей функции в генах *IL36RN* или *AP1S3*. Однако известно, что цитокины IL-36 сильно экспрессируются в местах поражения ЛПП, и считается, что путь IL-36 является составной частью патогенеза ЛПП.

[000261] Антитело согласно настоящему изобретению, т. е., антитело против рецептора IL-36 (IL-36R) (спесолимаб [BI 655130]), является гуманизированным антагонистическим моноклональным антителом IgG1, блокирующим сигнал IL-36R человека. Настоящее изобретение исследовали в 20-недельном многоцентровом несравнительном, открытом исследовании фазы I для подтверждения концепции, проводимом на семи пациентах с обострением ГПП (ClinicalTrials.gov номер NCT02978690). Отвечающие требованиям пациенты получали одну внутривенную (IV) дозу 10 мг/кг антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению и проходили наблюдение в течение 20 недель. Общая оценка врача генерализованного пустулезного псориаза (ООВ ГПП) с показателем 0 или 1 (чистая или почти чистая кожа) была достигнута у пяти пациентов к 1-й неделе и у всех пациентов (с мутацией *IL36RN* или без нее) к 4-й неделе. Пациентов также оценивали с применением индекса площади поражения и тяжести ГПП (ASI ГПП), адаптации шкалы PASI, в которой компонент уплотнения заменен на компонент пустулеза, с общим баллом от 0 (наименее тяжелый) до 72 (наиболее тяжелый). Среди исследуемых пациентов

средний процент улучшения показателя ASI ГПП относительно исходного уровня составлял 59,0 % на 1-й неделе, 73,2 % на 2-й неделе и 79,8 % на 4-й неделе. Пустулы были полностью устранены у трех пациентов в пределах 48 часов после лечения, у пяти пациентов к 1-й неделе и у шести пациентов ко 2-й неделе. ООВ ГПП, ASI ГПП и элементы показателя пустулеза сохранялись до 20-й недели. Снижение среднего (±SD) уровня С-реактивного белка, который достиг нормализации, наблюдали по отношению к исходному уровню на 2-й неделе (с 69,4 ± 57,0 мг на децилитр до 4,5 ± 7,5 мг на децилитр), и оно сохранялось до последнего измерения, полученного на 4-й неделе. Лечение антителом согласно настоящему изобретению вело к сильной и быстрой понижающей регуляции биомаркеров повреждения по сравнению с биомаркерами отсутствия повреждения и сывороточных биомаркеров, связанных с воспалительными, нейтрофильными, врожденными и Th1/Th17 путями; эти снижения коррелировали с уменьшением тяжести клинического заболевания, что подчеркивало важность ингибирования пути IL-36 в коже и крови пациентов с ГПП (Baum P, et al., в SID 2019: Реферат LB1140). После вливание исследуемого препарата у всех пациентов наблюдали нежелательные явления, классифицируемые как легкие или умеренные, без серьезных нежелательных явлений.

[000262] Доклинические профили антитела согласно настоящему изобретению и клинические данные испытаний на здоровых добровольцах и пациентах с ГПП показывают, что антитело согласно настоящему изобретению является безопасным, переносимым и может быть использовано для решения проблемы неудовлетворенной медицинской потребности у пациентов с ЛПП, поскольку путь IL-36 считается составной частью патогенеза этого заболевания. Сообщаются результаты этого первого исследования с оценкой безопасности и эффективности антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению у пациентов с ЛПП. Насколько известно авторам изобретения, это первое исследование с оценкой лечения у пациентов с ЛПП.

СПОСОБЫ

ПЛАН ИССЛЕДОВАНИЯ

[000263] Это 32-недельное международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с параллельными группами для изучения безопасности и эффективности антитела согласно

настоящему изобретению у пациентов с ЛПП проводили в 18 центрах Канады, Дании, Германии, Италии, Испании и Швеции. Исследование состояло из трех последовательных периодов: отбора (7 – 28 дней), лечения (16 недель) и последующего наблюдения (16 недель). Соответствующие требованиям пациенты, определенные во время отбора, были рандомизированно определены для лечения в одну из двух групп, получавших дозу антитела согласно настоящему изобретению (900 или 300 мг внутривенно Q4W) или плацебо. Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1:1 слепым методом с применением технологии интерактивного ответа. Лечебные дозы вводили во время визитов 2, 6, 8 и 10, соответствовавшим 1-му дню и 4, 8 и 12-й неделям.

ПАЦИЕНТЫ

[000264] Пациенты в возрасте 18 - 65 лет соответствовали требованиям, если они имели ЛПП, определяемый как наличие первичных стойких (длительность >3 месяцев) стерильных, макроскопически видимых пустул на ладонях и/или подошвах стопы, с бляшковидным псориазом или без него, на менее чем 10 % площади поверхности тела. Пустулизация должна была быть активной (желтые пустулы) на ладонях и/или подошвах стоп, и пациенты должны были иметь минимальный показатель индекса площади поражения и степени тяжести ладонно-подошвенного пустулезного псориаза (ASI ЛПП) 12 и общую оценку врача ладонно-подошвенного пустулеза (ООВ ЛПП) по меньшей мере умеренной тяжести на исходном уровне.

[000265] Пациентов исключали при наличии следующих критериев: тяжелое, прогрессирующее или неконтролируемое почечное, печеночное, гематологическое, эндокринное, легочное, сердечное, неврологическое, церебральное или психиатрическое заболевание или его признаки и симптомы; наличие в анамнезе вызванного антителом против ФНО ЛПП-подобного заболевания или SAPHO (синовит–акне–пустулез–гиперостоз–остит); пациенты с трансплантированными органами (за исключением трансплантата роговицы >12 недель перед отбором) или когда-либо проходившие лечение стволовыми клетками; наличие в анамнезе лимфопролиферативного заболевания или любого задокументированного активного или подозреваемого злокачественного новообразования или анамнез злокачественного новообразования в пределах 5 лет до отбора (полный список критериев включения / исключения см. в Таблице

6). Для пациентов, отвечающих критериям включения / исключения, рандомизацию и лечение начинали при визите 2.

Таблица 6. Критерии включения / исключения

Критерии включения **Пациенты включаются в исследование только при соответствии следующим критериям:**
1. Подписанное и датированное письменное информированное согласие в соответствии с надлежащей клинической практикой (GCP) и местным законодательством перед началом любых процедур отбора.
2. Пациенты мужского или женского пола в возрасте от 18 до 65 лет при отборе.
3. ЛПП, определяемый как наличие первичных стойких (длительностью > 3 месяцев) стерильных макроскопически видимых пустул на ладонях и/или подошвах стопы, с бляшковидным псориазом или без него на менее чем 10 % площади поверхности тела.
4. Наличие активной пустулизации (желтых пустул) на ладонях и/или подошвах стопы.
5. Минимальный показатель ASI ЛПП 12 и по меньшей мере умеренная тяжесть согласно ООВ ЛПП на исходном уровне.
6. Женщины с детородным потенциалом (WOCBP) и мужчины, способные к зачатию ребенка, должны пользоваться эффективными способами контрацепции согласно ICH M3 (R2), которые обеспечивают низкий процент неэффективности менее 1 % в год при регулярном и надлежащем использовании. Список способов контрацепции, соответствующих этим критериям, представлен в информации для пациентов.
Критерии исключения Пациенты исключаются из исследования при соответствии следующим критериям:
1. Пациенты с сопутствующим бляшковидным псориазом, охватывающим ≥ 10 % площади поверхности тела.
2. Беременные и кормящие женщины, или планирующие беременность во время исследования.
3. Тяжелое, прогрессирующее или неконтролируемое почечное, печеночное, гематологическое, эндокринное, легочное, сердечное, неврологическое, церебральное или психиатрическое заболевание или его признаки и симптомы.
4. Наличие в анамнезе вызванного антителом против ФНО ЛПП-подобного заболевания.
5. Пациенты с синдромом SAPHO (синовит–акне–пустулез–гиперостоз–остит).
6. Пациент с трансплантированным органом (за исключением трансплантата роговицы > 12 недель перед отбором) или когда-либо проходившие лечение стволовыми клетками (например, с применением Prochymal).
7. Наличие в анамнезе лимфопролиферативного заболевания, включая лимфому, или признаков и симптомов, указывающих на возможное лимфопролиферативное заболевание, такое как лимфаденопатия и/или спленомегалия.

8. Любое задокументированное активное или подозреваемое злокачественное новообразование или анамнез злокачественного новообразования в пределах 5 лет перед отборочным визитом, за исключением подвергнутой надлежащему лечению базальноклеточной или плоскоклеточной карциномы кожи или in situ карциномы шейки матки.
9. Пациенты, которые ранее подвергались иммунотерапии при аллергии для профилактики анафилактических реакций.
10. Применение любых ограниченных медикаментов (см. Таблицу 7) или любого лекарственного средства, считающегося способным нарушить безопасное проведение исследования, согласно оценке исследователя.
11. Планируемое введение живых вакцин в течение периода исследования или в пределах 6 недель до рандомизации.
12. Анамнез аллергии / гиперчувствительности к системно вводимому биологическому агенту или его формообразующим.
13. Активные системные инфекции в течение последних 2 недель (исключение: вирусная инфекция верхних дыхательных путей) перед рандомизацией, согласно оценке исследователя.
14. Хронические или соответствующие острые инфекции, включая вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусный гепатит и (или) активный или латентный туберкулез (пациенты с положительным квартифероновым тестом исключаются. Пациенты с ложноположительным или неопределяемым квартифероновым тестом могут быть подвергнуты повторному тестированию).
15. Радикальная хирургическая операция, проведенная в пределах 12 недель до рандомизации или планируемая в пределах 32 недель после рандомизации (например, эндопротезирование тазобедренного сустава, удаление аневризмы, лигирование желудка), согласно оценке исследователя.
16. Общее количество лейкоцитов (БКК) < 3000/мкл или тромбоцитов < 100000/мкл или нейтрофилов < 1500/мкл или гемоглобина <8,5 г/дл при отборе.
17. Аспартат-аминотрансфераза (АСТ) или аланин-аминотрансфераза (АЛТ) > 2х верхнего предела нормы, или общий билирубин > 1,5х верхнего предела нормы (пациенты с синдромом Жильбера не исключаются) при отборе.
18. Текущее участие в исследовании другого устройства или лекарственного средства, или прошло менее 30 дней после окончания исследования другого устройства или лекарственного средства, или получение другого исследуемого лечения.
19. Хроническое злоупотребление алкоголем или наркотиками или любое состояние, которое, по мнению исследователя, делает субъекта ненадежным с точки зрения исследования, или существует низкая вероятность завершения исследования.
20. Предыдущая рандомизация в данном исследовании.

Таблица 7. Ограниченные лекарственные вещества

Лекарственное вещество или класс лекарственных веществ	Ограничение от (до визита на 16-й неделе)[1]
Ингибиторы IL36R помимо исследуемого препарата	не допускаются ни до, ни во время участия в исследовании

Секукинумаб (Косентикс®), устекинумаб (Стелара®), гуселкумаб, иксекизумаб, тилдракизумаб, бродалумаб Адалимумаб, инфликсимаб Натализумаб или агенты, истощающие B или T клетки (например, ритуксимаб, алемтузумаб или визилизумаб) Исследуемые продукты против псориаза	За 12 недель или 5 периодов полувыведения, в зависимости от большего срока, до рандомизации
Этанерцепт Вакцинация живыми вирусами[4]	За 6 недель до рандомизации
Другие системные иммуномодулирующие виды лечения (например, кортикостероиды[2], метотрексат, сложные эфиры фумаровой кислоты, ацитретин, циклоспорин, апремиласт Любое исследуемое устройство или продукт (за исключением продуктов против псориаза)	За 4 недели до рандомизации
Светотерапия (например, УФА, УФВ), местное лечение псориаза или любого другого кожного состояния (например, кортикостероиды[3], аналоги витамина D, салициловая кислота, деготь, антралин)	За 14 дней до рандомизации
Анакинра	За 7 дней до рандомизации
[1] В случае ухудшения ЛПП и/или псориаза применение средств резервной терапии оставляется на усмотрение исследователя (см. Раздел 4.2.1.1)); В случае любого другого острого показания после визита для оценки первичной конечной точки на 16-й неделе применение ограниченного лекарственного вещества допускается. [2] Не предусмотрено ограничений для кортикостероидов только с местным эффектом (например, ингаляционных кортикостероидов для лечения астмы или капельных кортикостероидов, вводимых в глаза или уши). [3] Исключение: местные стероиды класса 6 (США) (легкие, такие как дезонид) или класса 7 (наименее активные, такие как гидрокортизон) для применения на лице, под мышками и/или на гениталиях с ограничением применения в пределах 24 часов до визита в рамках исследования, во время которого оценивают ppPASI. [4] Вакцинация живым вирусом должна быть ограничена до окончания исследования.	

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

[000266] Первичными конечными точками были безопасность (количество пациентов со связанными с лекарственными средствами нежелательными явлениями [НЯ] за 32 недели) и пропорция пациентов, достигающих ASI50 ЛПП на 16-й неделе после лечения антителом против IL-36R согласно настоящему изобретению. Оценка безопасности включала НЯ (кодифицируемые с применением Медицинского словаря регулирующей деятельности в фармакологии [MedDRA], версия 21.1; интенсивность НЯ, оцениваемую по Общим критериям токсичности в ревматологии [RCTC], версия 2.0), серьезные нежелательные явления, лабораторные анализы, врачебный

осмотр, основные физиологические показатели и 12-канальные электрокардиограммы на протяжении исследования (32-недель).

[000267] Вторичные конечные точки включали: пропорцию пациентов, достигающих ASI75 ЛПП, процентное изменение относительно исходного уровня в ASI ЛПП, м пропорцию пациентов, достигающих ООВ ЛПП 0 или 1 на 16-й неделе. Другие поисковые конечные точки включали: пропорцию пациентов, достигающих ASI50 ЛПП 75, процентное изменение относительно исходного уровня в ASI ЛПП и пропорцию пациентов, достигающих ООВ ЛПП 0 или 1 при всех других визитах; время (дни) до достижения и потери ответа ASI50 ЛПП; биомаркер для оценки ответа на лечение при ЛПП (например, гранулоциты, SAA, IL8, CRP, IL1β).

[000268] Поскольку первичный анализ не показал значительного различия между антителом против IL-36R согласно настоящему изобретению и плацебо лечение в плане эффективности, поисковые анализы проводили на основе снимка базы данных, сделанного для первичного анализа с целью разбора результатов. Апостериорные анализы включали: процентное изменение относительно исходного уровня в ASI ЛПП на 16-й неделе по сравнению с процентным изменением относительно исходного уровня в ASI ЛПП при отборе; процентное изменение в ASI ЛПП относительно исходного уровня, тяжесть пустул и изменение относительно исходного уровня в ВАШ боли у пациентов с улучшением и без улучшения в ASI ЛПП от отбора до исходного уровня; и процентное изменение в ASI ЛПП относительно исходного уровня, тяжесть пустул и изменение относительно исходного уровня в ВАШ боли у пациентов с исходным уровнем ASI ЛПП выше или ниже медианного показателя исходного уровня ASI ЛПП.

ASI ЛПП и связанные с ним оценки

[000269] ASI ЛПП является исследовательской оценкой степени и тяжести пустулезных и бляшковидных повреждений на ладонях и подошвах стоп, присутствующих у пациентов с ЛПП. В этом исследовании использовали адаптацию PASI, установленную меру тяжести и площади псориатических повреждений у пациентов с псориазом. Этот инструмент обеспечивает а числовую оценку общего болезненного состояния пациентов с ЛПП, от 0 до 72. Она представляет линейную комбинацию процента площади поверхности кожи, пораженной на ладонях и подошвах стоп, и тяжести покраснения, пустул и

шелушения (слущивания). ASI ЛПП рассчитывают указанным ниже способом как взвешенную сумма баллов, полученных для эритемы, пустул, слущивания и процента пораженной площади (Таблица 8.):

ASI ЛПП = [(E+P+D) x A x 0,2 (правая ладонь)] + [(E+P+D) x A x 0,2 (левая ладонь)]

+ [(E+P+D) x A x 0,3 (правая подошва)] + [(E+P+D) x A x 0,3 (левая подошва)]

Таблица 8. ASI ЛПП

Симптом	**Балл**						
	0	1	2	3	4	5	6
Покраснение (E)	Нет	Легк.	Умеренн.	Тяж.	Оч. тяж.		
Пустулы (P)	Нет	Легк.	Умеренн.	Тяж.	Оч. тяж.		
Слущивание (D)	Нет	Легк.	Умеренн.	Тяж.	Оч. тяж.		
Пораженная площадь (%) (a)	0	<10	10 <30	30 <50	50 <70	70 <90	90–100

[000270] Оценивали достижение ответа в ASI ЛПП относительно исходного уровня, которое обычно указывают как XX % изменение в ASI ЛПП и обозначают как ASI ЛППXX, причем XX чаще всего указывают как 50, 75 или 90 % улучшение в ASI ЛПП. Указывается пропорция пациентов, достигающих ответа ASI ЛППXX.

[000271] Тяжесть ASI ЛПП оценивали по каждому компоненту и по ладоням или подошвам стопы. Для оценки по компонентам рассчитывали среднюю тяжесть в пределах каждого компонента (E, P или D) на всех участках тела (ладонях и подошвах стоп) и представляли для каждого компонента в отдельности. В пределах компонента недостающее значение на одном участке тела приводило к недостающему значению для этого компонента. Для оценки по ладоням или подошвам стоп показатель ASI ЛПП рассчитывали для ладоней или подошв стоп через компоненты E, P и D, а также площади (a), но с заменой фактора участка на фактор 0,5 для получения общего диапазона баллов от 0 до 72. Если недоставало значения для какой-то из двух ладоней или подошв стоп, показатель ASI ЛПП был недостающим.

ООВ ЛПП

[000272] ООВ ЛПП основывается на клинической оценке состояния кожи пациента на ладонях и подошвах стоп. Исследователь (или квалифицированный персонал центра) оценивает повреждения на наиболее

пораженной ладонно-подошвенной поверхности от 0 до 4 как устраненные, почти устраненные, легкие, умеренные или тяжелые (Таблица 9).

Таблица 9. ООВ ЛПП

Балл	Описание	Подробное описание
0	Устранено	Отсутствие признаков ЛПП; шелушения, корки или пустул не осталось
1	Почти устранено	Легкое шелушение и/или покраснение и/или легкая корка; очень мало новых (желтых) и/или старых (коричневых) пустул
2	Легкое	Шелушение и/или покраснение и/или корка; видимые новые (желтые) и/или старые (коричневые) пустулы ограниченного количества и степени
3	Умеренное	Выраженное шелушение и/или покраснение и образование корки; выраженные новые (желтые) и/или старые (коричневые) пустулы, покрывающие большинство пораженной пощади
4	Тяжелое	Сильное шелушение и/или покраснение и/или образование корки; многочисленные новые (желтые) или старые (коричневые) пустулы со значительным слиянием или без него, покрывающие всю площадь как минимум 2-х ладонно-подошвенных поверхностей

[000273] Фотографическое документирование повреждений кожи выполняли на исходном уровне и после лечения.

[000274] Биохимические, клеточные и фармакогеномные биомаркеры оценивали для кожи и цельной крови (см. ниже методологии биомаркеров и фармакогеномики). Биопсию кожи выполняли на исходном уровне (1-й день) и 6-я неделя (дни 29 ± 3).

ОЦЕНКА БИОМАРКЕРОВ

[000275] Оценку уровней CRP (невысокочувствительную) и абсолютного числа нейтрофилов проводили с применением стандартных методологий в центральной лаборатории. Образцы для оценки собирали на исходном уровне перед началом лечения (1-й день) и на 8-й (1-я неделя), 29-й (2-я неделя), 43-й (6-я неделя), 57-й (8-я неделя), 85-й (12-я неделя), 113-й (16-я неделя) и 225-й дни (32-я неделя).

ОЦЕНКА ФАРМАКОГЕНОМНЫХ БИОМАРКЕРОВ

[000276] Общего транскриптомного секвенирования РНК из пораженных участков и образцов биопсии непораженной кожи и цельной крови всех пациентов достигали с применением Illumina Hi-Seq 3000 (Illumina Inc., Сан-Диего, Калифорния, США). Данные нормализовали по усеченному среднему M значений (TMM) с применением пакета edgeR; кратные изменения log 2 и

соответствующие FDR-скорректированные p-значения рассчитывали с применением пакета limma-voom (Bioconductor, US). В общих чертах, данные voom-трансформировали и корреляции между парными измерениями на пациента оценивали при помощи функции двойной корреляции. Линейную модель подбирали с применением функции lmFit и модерированную t-статистику вычисляли для пораженных участков в сравнении с непораженными и показателей до лечения в сравнении с показателями после лечения антителом против IL36R согласно настоящему изобретению. Скорректированные P-значения <0,05 считали значимыми.

[000277] С целью подтверждения результатов, полученных путем секвенирования РНК экспрессию выбранных генов подтверждали при помощи количественной ПЦР в реальном времени (TaqMan). Генами, анализируемыми путем ПЦР, были ATP12A, C15orf48, CCL20, CCL4, CHI3L2, CXCL1, CXCL2, CXCL5, CXCL6, CXCL8, CXCR2, CXCR4, DEFB4B; DEFB4A, IGH, IGHA1, IL17A, IL17F, IL19, IL1A, IL1B, IL1F10, IL23A, IL36A, IL36B, IL36G, IL36RN, KLK6, LCN2, MIR155HG, MMP12, PI3, RHCG, S100A12, S100A7, S100A8, S100A9, SERPINB4, SPRR2D, TCN1, TMPRSS11D, TNF, VNN1, VNN3, WNT5A.

[000278] Анализ экспрессии генов выполняли на полной РНК, извлеченной из образцов биопсии кожи всех пациентов на исходном уровне (Визит 2) и через 6 недель после введения лекарственного средства (V6). Экспрессию генов анализировали при помощи количественной ПЦР в реальном времени TaqMan для всех имеющихся образцов в соответствии с протоколом производителя.

[000279] Перед анализом экспрессии генов из образцов биопсия кожи извлекали тотальную РНК. Последовательность операций анализа экспрессии генов на основе TaqMan состоял из синтеза кДНК из извлеченной тотальной РНК и количественной ПЦР в реальном времени (TaqMan) для амплификации специфических генетических сайтов-мишеней и записи и анализа полученных данных.

ОЦЕНКИ ИММУНОГЕННОСТИ

[000280] Образцы плазмы всех пациентов для оценки антитела к лекарству брали перед введением дозы (1-й день) и в дни 15 ± 3, 29 ± 3, 57 ± 3, 85 ± 3, 113 ± 3, 169 ± 7 и 225 ± 7. Образцы анализировали на наличие антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению антитела с применением

утвержденного сравнительного электрохемилюминесцентного (ECL) способа Meso Scale Discovery® (MSD) с кислотной диссоциацией в QPS, LLC, Ньюарк, Делавэр, США. Образцы плазмы с антителом к лекарству и контрольные образцы сначала разводили в 0,3М уксусной кислоты перед нейтрализацией 1,5М трис-основания и мастер-миксом, включающим меченное биотином лекарственное средство и меченное сульфометкой лекарственное средство, перед переносом и инкубацией на блокированном планшете MSD со стрептавидином. В присутствии содержащего трипропиламин буфера считывания сульфометка создает сигнал ECL, который запускается при приложении напряжения при помощи MSD Sector Imager 600s. Полученную в результате хемилюминесценцию измеряют в относительных световых единицах, и она пропорциональна количеству антитела к лекарству, присутствующего в образцах плазмы. Иммуногенность антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению оценивали с применением трехуровневого подхода. Все образцы антитела к лекарству сначала анализировали путем скринингового анализа антитела к лекарству. Образец считали положительным на антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению, если его реакция в скрининговом анализе была большей или равной специфической для скринингового планшета пороговой точке, и если положительность была подтверждена в подтверждающем анализе (реакция ECL подавлялась путем добавления избыточного количества антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению, превышающего подтверждающую пороговую точку). Образцы, подтвержденные как положительные на антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению, антитела далее характеризовали в анализе с титрованием. Титры определяли путем анализа 2-кратных последовательных разведений образца. Указанный титр был наивысшим разведением, дающим среднее значение ECL, которое превышает или равняется специфической для планшета пороговой точке титрования. Проверка анализа антитела к лекарству продемонстрировала, что чувствительность скринингового анализа в плазме при ЛПП составляла 2,5 нг/мл с применением поликлонального антитела кролика против антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению в качестве положительного контроля. Кроме того, уровень положительного контроля 100 и 250 нг/мл обнаруживали в присутствии по меньшей мере 2000 мкг/мл антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению. Ни один из образцов АКЛ не

имел уровня антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению, превышающего 2000 мкг/мл. Данные выполнения анализа указывали на то, что способ был надежным для скрининга, подтверждения и определения титров антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению в образцах плазмы пациентов в этом исследовании.

СТАТИСТИЧЕСКИЕ АНАЛИЗЫ

[000281] Это исследование было поисковым клиническим исследованием, и формальное подтверждающее статистическое испытание не выполнялось. Анализы эффективности выполняют для полной выборки для анализа (ПВА), которая основывается на принципе соответствия назначенному лечению и включает всех участников, которые были рандомизированы, получали по меньшей мере одну дозу во время исследования и имели измеренные показатели исходного уровня для первичной конечной точки. Анализы безопасности для пациентов, которые были рандомизированы и получали по меньшей мере одну дозу во время исследования, основываются на фактически полученном лечении при визите рандомизации (популяция для анализа безопасности [ПАБ]).

[000282] Достижение ASI50 ЛПП на 16-й неделе является первичной конечной точкой в этом исследовании и представляет двоичную переменную со значениями 0 (= отсутствие ответа) или 1 (= ответ). Первичный анализ нескорректированной разницы абсолютного риска по сравнению с плацебо рассчитывали просто как разницу в наблюдаемой пропорции пациентов с ASI50 ЛПП на 16-й неделе для каждого сценария лечения, для ПВА. Был предусмотрен 95 % доверительный интервал Уилсона для этой разницы. Кроме того, параметрический 95 % доверительный бутстреп-интервал был создан путем выборки из биноминального распределения по каждому режиму лечения с количеством пациентов и наблюдаемой пропорцией отвечающих для каждого режима лечения, представляющего параметры выборки. Проводили анализы чувствительности с использованием разных групп пациентов (таких как выборка пациентов без нарушений протокола [PPS]), а также альтернативные способы обработки недостающих данных, в дополнение к поиску связи между различными демографическими данными или данными исходного уровня и первичной конечной точкой с применением графических способов, а также с применением логит-связи с PROC LOGISTIC в SAS®. Вторичные и поисковые

конечные точки анализировали с применением методологии, описанной для первичной конечной точки. Для непрерывных конечных точек средние изменения относительно исходного уровня анализировали с применением измерений на основе приведенного максимального правдоподобия (REML). Анализ безопасности проводили описательно, и он был ориентирован на возникающие в ходе лечения явления.

РЕЗУЛЬТАТЫ

ПАЦИЕНТЫ

[000283] Из 79 отобранных пациентов всего 59 пациенты в 18 исследовательских центрах были рандомизированно распределены по группам, получавшим 900 мг (19 пациентов) или 300 мг (19 пациентов) антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению или плацебо (40 пациентов; Фигура 3). Демографические данные и характеристики заболевания на исходном уровне в целом были надлежащим образом сбалансированы между группами лечения; среднее (стандартное отклонение [SD]) время от первого диагноза в общей исследуемой популяции составляло 9,1 года (11,3 года) (Таблица 10). Оно было несколько короче в группе, получавшей плацебо (в среднем 6,7 года), чем в исследуемых лечебных группах (в среднем 10,4 года), возможно, из-за более молодого возраста пациентов в этой группе лечения. У подавляющего большинства пациентов (91,5 %) наблюдались хронические или стойкие признаки активно болезни в пределах последнего года. Средний (SD) общий показатель ASI ЛПП на исходном уровне составлял 18,56 (6,34), а медианный общий показатель ASI ЛПП составлял 16,7 (в диапазоне от 12 до 37) (Таблица 10). Всего 43 пациента (72,9 %) завершили курс с введением исследуемого препарата; все пациенты, независимо от того, завершили ли они курс с введением исследуемого препарата согласно плану, или прекратили лечение досрочно, подлежали дальнейшему наблюдению до завершающего визита исследования на 32-й неделе. Пятьдесят три пациента (89,8 %) завершили визит первично конечной точки на 16-й неделе, и 47 пациентов (79,7 %) завершили период наблюдения в исследовании. Частота случаев пациентов, прекративших лечение досрочно, была подобной во всех лечебных группах. Наиболее частыми причинами прекращения были НЯ или исключение пациента. У трех пациентов, прекративших участие из-за НЯ, НЯ заключалось в ухудшении ЛПП; три пациента также прекратили участие из-за отсутствия эффективности, и, таким

образом, всего 6 пациентов прекратили лечение из-за ухудшения болезни или отсутствия улучшений (двое из этих пациентов были в группе, получавшей дозу 900 мг антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению, и четверо были в группе, получавшей плацебо).

Таблица 10. Демографические данные и характеристики заболевания на исходном уровне

	Плацебо (N=21)	**Антитело против IL-36R согласно настоящему изобретению**			**Всего в целом (N=59)**
		300 мг (N=19)	**900 мг (N=19)**	**Всего (N=38)**	
Пол, кол-во (%) Женский Мужской	 17 (81,0) 4 (19,0)	 16 (84,2) 3 (15,8)	 16 (84,2) 3 (15,8)	 32 (84,2) 6 (15,8)	 49 (83,1) 10 (16,9)
Средний возраст ± SD, г.	46,3 ± 11,7	54,6 ± 7,7	49,4 ± 11,3	52,0 ± 9,9	50,0 ± 10,9
Раса, кол-во (%) Европейская Азиатская Экваториальная Разные	 19 (90,5) 1 (4,8) 1 (4,8) 0	 18 (94,5) 0 0 1 (5,3)	 19 (100) 0 0 0	 37 (97,4) 0 0 1 (2,6)	 56 (94,9) 1 (1,7) 1 (1,7) 1 (1,7)
Масса, средн. ± SD, кг	79,0 ± 15,8	81,3 ± 12,7	76,8 ± 19,2	79,1 ± 16,3	79,0 ± 15,9
ИМТ, средн. ± SD, кг/м^2	29,0 ± 5,5	29,5 ± 5,2	27,2 ± 5,9	28,4 ± 5,6	28,3 ± 5,5
Статус курения, кол-во (%) Текущий Бывший Некурящий	 1 (4,8) 4 (19,0) 16 (76,2)	 0 6 (31,6) 13 (68,4)	 0 8 (42,1) 11 (57,9)	 0 14 (36,8) 24 (63,2)	 1 (1,7) 18 (30,5) 40 (67,8)
Алкогольный статус, кол-во (%) Текущий Бывший Непьющий	 4 (19,0) 1 (4,8) 16 (76,2)	 6 (31,6) 2 (10,5) 11 (57,9)	 5 (26,3) 1 (5,3) 13 (68,4)	 11 (28,9) 3 (7,9) 24 (63,2)	 15 (25,4) 4 (6,8) 40 (67,8)
Средн. ASI ЛПП ± SD на исходном уровне	18,5 ± 7,6	20,3 ± 6,4	16,9 ± 4,3	18,6 ± 5,7	18,6 ± 6,3
Средн. ASI ЛПП ± SD при отборе	18,5 ± 7,4	16,5 ± 5,3	16,2 ± 3,9	16,4 ± 4,6	17,1 ± 5,8
Время после первого диагноза ЛПП, средн. ± SD, г.	6,7 ± 7,0	9,5 ± 12,1	11,2 ± 14,0	10,4 ± 13,0	9,1 ± 11,3
Балл ООВ ЛПП, кол-во (%) 4 3	 6 (28,6) 15 (71,4)	 7 (36,8) 12 (63,2)	 4 (21,1) 15 (78,9)	 11 (28,9) 27 (71,1)	 17 (28,8) 42 (71,2)

Средн. ВАШ боли ± SD	58,8 ± 28,2	58,4 ± 25,4	67,9 ± 23,6	63,2 ± 24,7	61,6 ± 25,8
С-реактивный белок, средн. ± SD, мг/л	4,8 ± 5,5	4,4 ± 2,7	4,3 ± 3,9	4,4 ± 3,3	4,5 ± 4,2

БЕЗОПАСНОСТЬ

[000284] В целом антитело против IL-36R согласно настоящему изобретению хорошо переносилось, с профилем НЯ, сравнимым с плацебо (Таблица 11). За 32 недели 16 пациенты, получавшие антитело против IL-36R согласно настоящему изобретению (42,1 %), имели связанные с лекарственными средствами НЯ; большинство из них классифицировались как легкие или умеренные. Наиболее часто отмечаемыми НЯ были назофарингит, головная боль, ЛПП, артралгия и кашель. Новые или дозозависимые НЯ не наблюдались.

Таблица 11. Сводная таблица нежелательных явлений

Пациенты, кол-во (%)	**Плацебо (N=21)**	**Антитело против IL-36R согласно настоящему изобретению**		
		300 мг (N=19)	**900 мг (N=19)**	**Всего (N=38)**
Любые НЯ	18 (85,7)	17 (89,5)	17 (89,5)	34 (89,5)
Тяжелые НЯ (3 или 4 по шкале RCTC)	2 (9,5)	2 (10,5)	2 (10,5)	4 (10,5)
Определенные исследователем связанные с лекарственными средствами НЯ	9 (42,9)	8 (42,1)	8 (42,1)	16 (42,1)
НЯ, ведущие к прекращению приема препарата	3 (14,3)	1 (5,3)	3 (15,8)	4 (10,5)
Особенно значимые НЯ	0	0	0	0
Серьезные НЯ	1 (4,8)	1 (5,3)	0	1 (2,6)
Обычные НЯ*				
Назофарингит	8 (38,1)	5 (26,3)	8 (42,1)	13 (34,2)
Головная боль	7 (33,1)	4 (21,1)	6 (31,6)	10 (26,3)
ЛПП	4 (19,0)	2 (10,5)	3 (15,8)	5 (13,2)
Акне	0	1 (5,3)	2 (10,5)	3 (7,9)
Артралгия	1 (4,8)	3 (15,8)	2 (10,5)	5 (13,2)
Кашель	1 (4,8)	3 (15,8)	2(10,5)	5 (13,2)
Алопеция	0	0	2 (10,5)	2 (5,3)
Боль в спине	1 (4,8)	1 (5,3)	2 (10,5)	3 (7,9)
Повышение липазы	1 (4,8)	0	2 (10,5)	2 (5,3)
Миалгия	0	2 (10,5)	0	2 (5,3)
Зуд	0	0	2 (10,5)	2 (5,3)
Псориаз	1 (4,8)	0	2 (10,5)	2 (5,3)

*Обычные НЯ отмечались у ≥10 % пациентов в любой группе лечения.

Нежелательные явления были кодифицированы с применением MedDRA v21.1. Тяжесть НЯ классифицировалась в соответствии с RCTC v2.0.

[000285] Выработанные в ходе лечения антитела к препарату были обнаружены у 44,7 % пациентов, получавших антитело против IL-36R согласно настоящему изобретению (17 из 38 пациентов). У большинства пациентов они были преходящими и/или с низким титром. Уровень антитела к препарату у одного пациента в группе, получавшей дозу 300 мг антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению, мог способствовать неэффективности лечения, наблюдаемой у этого пациента во время исследования.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Клинические конечные точки

[000286] На 16-й неделе 6 из 19 пациентов (31,6 %), каждый из дозовых групп, получавших 900 мг и 300 мг антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению, достигли ASI50 ЛПП (т. е., достигли ≥50 % снижения относительно исходного уровня показателя ASI ЛПП). В группе, получавшей плацебо, 5 из 21 пациента (23,8 %) достигли ASI50 ЛПП. Различие рисков по сравнению с плацебо составляло 0,078 (95 % ДИ –0,190, 0,338) для обеих исследуемых лечебных групп (Таблица 7.). Таким образом, отсутствовала достоверная разница между исследуемыми режимами лечения и плацебо в пропорции пациентов, достигших ASI50 ЛПП на 16-й неделе.

[000287] На 16-й неделе 4 из 19 пациентов (21,1 %) в группе, получавшей дозу 900 мг и 0 из 19 пациентов в группе, получавшей дозу 300 мг антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению, достигли ASI75 ЛПП (т. е., достигли ≥75 % снижения относительно исходного уровня в их показателе ASI ЛПП). В группе, получавшей плацебо, 2 из 21 пациентов (9,5 %) достигли ASI75 ЛПП. Различие рисков по сравнению с плацебо составляло 0,115 (95 % ДИ –0,116, 0,348) для дозовой группы 900 мг и –0,095 (95 % ДИ –0,289, 0,086) для дозовой группы 300 мг антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению (Таблица 12).

[000288] Среднее процентное изменение в ASI ЛПП на 16-й неделе было наивысшим в дозовой группе, получавшей 900 мг антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению (–45,80 % [95 % ДИ –60,75 %, –30,85 %]), затем в плацебо-группе (–39,97 % [95 % ДИ –58,22 %, –21,73 %]); самым низким оно было в дозовой группе, получавшей 300 мг антитела против IL-36R согласно

настоящему изобретению (–32,74 % [95 % ДИ –54,98 %, –10,50 %]) (Таблица 12.).

[000289] Пропорция пациентов, достигших ООВ ЛПП "устранен / почти устранен" (т. е., ООВ ЛПП ≤1) на 16-й неделе, была сравнимой в дозовой группе, получавшей 900 мг антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению (3 из 19 пациентов, 15,8 %) и плацебо-группе (3 из 21 пациента, 14,3 %). В дозовой группе, получавшей 300 мг антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению, ни один пациент не имел ООВ ЛПП ≤1 на 16-й неделе (Таблица 12).

[000290] Среднее (SD) абсолютное изменение в ВАШ боли на 16-й неделе было наивысшим в дозовой группе, получавшей 900 мг антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению (–25,5 [28,4]), затем в плацебо-группе (–16,3 [30,2]); самым низким оно было в дозовой группе, получавшей 300 мг антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению 2,3 [26,9]) (Таблица 12).

Таблица 12. Конечные точки эффективности на 16-й неделе

Конечная точка	**Плацебо (N=21)**	**Антитело против IL-36R согласно настоящему изобретению**	
		300 мг (N=19)	**900 мг (N=19)**
Первичная			
Отвечающие с ASI50 ЛПП, % (95 % ДИ)	23,8 (10,6, 45,1)	31,6 (15,4, 54,0)	31,6 (15,4, 54,0)
различие рисков против плацебо (95 % ДИ)		0,078 (–0,190, 0,338)	0,078 (–0,190, 0,338)
Вторичная			
Отвечающие с ASI75 ЛПП, % (95 % ДИ)	9,5 (2,7, 28,9)	0	21,1 (8,5, 43,3)
ASI ЛПП, ср. % изменений относительно исходного уровня (SD)	–40,0 (33,0)	–32,7 (38,5)	–45,8 (27,0)
ООВ ЛПП 0 или 1, % (95 % ДИ)	14,3 (5,0, 34,6)	0	15,8 (5,5, 37,6)
Другие конечные точки			
ВАШ боли, среднее изменение относительно исходного уровня(SD)	–16,3 (30,2)	2,3 (26,9)	–25,5 (28,4)

95 % доверительные интервалы (ДИ) рассчитывают, применяя способ Уилсона/Ньюкомба.

Полная выборка для анализа, использование последнего документированного значения.

Анализы биомаркеров

[000291] Дополнительное исследование со сравнением уровня экспрессии генов для пациентов (n=23) с ASI ЛПП выше/ниже медианы на исходном уровне обнаружил отличительный молекулярный профиль у пациентов с более тяжелыми поражениями, включая более сильную экспрессию маркеров пути IL-36 (*IL36A/B/G*), пути Th17 (*IL17A/F, DEFB4*), миграции нейтрофилов (*CXCL1, CXCL2, CXCL6[IL8]*) и воспаления (*ФНО, S100A8/9/12*) (Фигура 4).

[000292] Согласно этому анализу экспрессии генов на основе TaqMan, следующие гены также демонстрируют статистически значимое (p-значение < 0,05) повышение экспрессии у пациентов на исходном уровне выше медианы (наихудший участок): C15orf48, CCL20, CXCR2, IGHA1, IL17A, IL17F, IL36A, IL36B, IL36RN, LCN2, MIR155HG, S100A12, S100A7, S100A8 и VNN1 (См. Фигуры 9). Кроме того, авторами также было подтверждено, что следующие гены в статистически значимой степени (p-значение < 0,05) больше экспрессировались у пациентов с общим ASI ЛПП выше медианы: CXCR2, IL36G, IL36RN, PI3, S100A12, VNN3.

Апостериорные анализы

[000293] Поскольку первичный анализ не продемонстрировал значительной разницы между антителом против IL-36R согласно настоящему изобретению и плацебо в плане эффективности, для разбора результатов были проведены поисковые анализы.

[000294] Процентное изменение в ASI ЛПП считалось наиболее чувствительной конечной точкой для оценки изменений в показателе ASI ЛПП; поэтому его исследовали более внимательно. Кроме того, у нескольких пациентов показатель ASI ЛПП значительно изменился от отбора до исходного уровня. Таким образом, процентное изменение в ASI ЛПП на 16-й неделе зависело от процентного изменения показателя ASI ЛПП от отбора до исходного уровня для каждого пациента (Фигура 5). Эта зависимость указывала на положительную корреляцию между изменением показателя ASI ЛПП от отбора до исходного уровня и изменением показателя ASI ЛПП от исходного уровня до 16-й недели: чем более благоприятное изменение от отбора до исходного уровня, тем больше снижение (т. е., улучшение) относительно исходного уровня до 16-й

недели. Кроме того, было продемонстрировано, что изменение показателя ASI ЛПП от отбора до исходного уровня сравнительно точно распределялось относительно 0 в группе, получавшей плацебо, и в дозовой группе, получавшей 900 мг антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению, и при этом наблюдался перекос в сторону ухудшения в дозовой группе, получавшей 300 мг антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению (Фигура 5). Таким образом, течение болезни было менее благоприятным в дозовой группе, получавшей 300 мг антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению, по сравнению с другими двумя группами на исходном уровне.

[000295] Таким образом, были основания предполагать, что пациенты со значительным снижением показателя ASI ЛПП от отбора до исходного уровня в их индивидуальной динамике болезни имели тенденцию к устранению кожных симптомов. Для дифференциации между пациентами с естественным улучшением (спонтанной ремиссией) на исходном уровне и теми, у кого оно отсутствовало, проводили апостериорные анализы, разделяющие популяцию (т. е., всех пациентов, отвечающих критериям включения, с ЛПП с минимальным показателем ASI ЛПП 12, ООВ ЛПП $\geq$3 и видимыми пустулами на ладонях и/или подошвах стопы) на исходном уровне на тех, у кого наблюдалось улучшение показателя ASI ЛПП от отбора до исходного уровня (отбор $\geq$1,2 X исходный уровень), и тех, у кого улучшение не наблюдалось (отбор <1,2 X исходный уровень). В группе пациентов с улучшением показателя ASI ЛПП от отбора до исходного уровня средний показатель ASI ЛПП снижался во всех лечебных группах к 6-й неделе и снижался далее на сравнимом уровне в дозовой группе, получавшей 900 мг антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению и плацебо-группе. В дозовой группе, получавшей 300 мг антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению наблюдалось повышение после 6-й недели; однако эта группа состояла лишь из одного пациента (Фигура 6A).

[000296] В группе пациентов без улучшения показателя ASI ЛПП от отбора до исходного уровня снижение среднего общего показателя ASI ЛПП было больше в лечебных группах для антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению, чем в группе, получавшей плацебо, в каждый момент времени до 16-й недели (Фигура 6B). Степень снижения была подобной в двух дозовых группах, получавших антитело против IL-36R согласно настоящему изобретению.

[000297] Поскольку тяжесть заболевания в общей исследуемой популяции была относительно низкой, исследуемую популяцию делили на подгруппу с меньшей тяжестью болезни и подгруппу с более тяжелой степенью болезни, используя значение медианного исходного уровня ASI ЛПП (т. е., 16,7) в качестве отсечки. У пациентов с исходным уровнем ASI ЛПП выше медианного среднее (90 % доверительный интервал [ДИ]) процентное изменение в ASI ЛПП относительно исходного уровня на 16-й неделе составляло –39,7 % (–58,2 %, –21,2 %) и –23,7 % (–42,1 %, –5,2 %) в группах 900 мг (n=8) и 300 мг (n=10) для антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению, соответственно, в сравнении с –8,0 % (–35,0 %, 19,0 %) в группе плацебо (n=10) (Фигуры 7 и 8A); среднее процентное изменение (90 % ДИ) показателя пустулизации относительно исходного уровня на 16-й неделе составляло –56,9 % (–81,6 %, –32,1 %) и –29,9 % (–42,4 %, –17,5 %) в группах, получавших 900 мг и 300 мг для антитела согласно настоящему изобретению, соответственно, в сравнении с –5,4 % (–35,6 %, 24,9 %) в плацебо-группе, с улучшением, наблюдаемым в пределах двух недель с начала применения антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению (Фигура 8B). Результаты свидетельствуют об эффективности лечения антителом против IL-36R согласно настоящему изобретению в обоих конечных точках у пациентов с показателем ASI ЛПП >медианы на исходном уровне, что было особенно выраженным в отношении тяжести пустул.

ОБСУЖДЕНИЕ

[000298] Это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с параллельными группами является первым исследованием для изучения безопасности и эффективности антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению у пациентов с ЛПП. Исследование состояло из отборочного периода (7 - 28 дней), 16-недельного периода лечения (включая 12 недель лечения и оценку первичной конечной точки на 16-й неделе), и 16-недельного периода последующего наблюдения. Для анализов безопасности, пациенты считались находящимися "на лечении" до окончания периода последующего наблюдения.

[000299] Поскольку в настоящее время не существует установленных или утвержденных конечных точек для конкретной оценки сообщаемых врачами или пациентами исходов ЛПП, в этом исследовании для подтверждения

концепции осуществляли поиск нескольких конечных точек. Конечные точки включали ЛПП-специфичный PASI (ASI ЛПП), где уплотнение было заменено на пустулизацию, поскольку стерильная пустула является первичным компонентом ЛПП, тогда как компоненты шелушения и покраснения оставались неизменными. Первичной конечной точкой эффективности был показатель ASI50 ЛПП на 16-й неделе.

[000300] В этом исследовании у пациентов с ЛПП не было распознано четкого возникающего в ходе лечения сигнала по безопасности в связи с антителом против IL-36R согласно настоящему изобретению, что дополнительно подтверждает предыдущие данные безопасности, полученные для 124 здоровых добровольцев (неопубликованные данные), 7 пациентов с ГПП, и согласуется с недавней характеризацией субъектов с нокаут-мутациями *IL36R*, результатом которых является полное отсутствие интерлейкина-36R, но без свидетельств повышенного риска суперинфекции, а также значительного влияния на врожденные и адаптивные иммунные реакции.

[000301] Оценка эффективности не продемонстрировала значительного различия между дозами антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению и плацебо в пропорции пациентов, достигших ASI50 ЛПП на 16-й неделе. Подобным образом не наблюдалось значительного различия между антителом против IL-36R согласно настоящему изобретению и плацебо в отношении любой из вторичных конечных точек (ASI75 ЛПП на 16-й неделе, процентное изменение показателя ASI ЛПП относительно исходного уровня на 16-й неделе, клинический ответ 0 или 1 = "устранен / почти устранен" через ООВ ЛПП на 16-й неделе). Если посмотреть на изменения показателя ASI ЛПП со временем, этот показатель снижался во всех лечебных группах после начала лечения, с более быстрым снижением в лечебных группах, получавших антитело против IL-36R согласно настоящему изобретению, чем в группе, получавшей плацебо. Это указывало на эффект лечения антителом против IL-36R согласно настоящему изобретению, который дополнительно исследовали в апостериорных анализах.

[000302] Может существовать множество факторов, способствующих отсутствию статистически значимого эффекта лечения антителом против IL-36R согласно настоящему изобретению в этом исследовании. Несомненно, относительно небольшой масштаб исследования может означать, что эффекты

для малого количества пациентов (например, пациентов со спонтанным улучшением между отбором и исходным уровнем) могут иметь значительное воздействие на общие пропорциональные результаты. Кроме того, оценку первичной конечной точки могли выполнять в момент времени, когда эффект лечения антителом против IL-36R согласно настоящему изобретению совпадал с естественным улучшением при хроническом ЛПП, течение которого характеризуется обострениями и частичными ремиссиями. Кроме того, проведение различия между колебаниями интенсивности болезни и эффектом лечения может быт затруднено из-за относительно малой тяжести ЛПП в исследуемой популяции.

[000303] Апостериорные анализы показали положительную корреляцию между изменением показателя ASI ЛПП от отбора до исходного уровня и изменением показателя ASI ЛПП от исходного уровня до 16-й недели: чем благоприятнее изменение от отбора до исходного уровня, тем больше снижение (т. е., улучшение) от исходного уровня до 16-й недели. Таким образом, пациенты со значительным снижением показателя ASI ЛПП от отбора до исходного уровня демонстрировали больший ответ на 16-й неделе, независимо от группы лечения, включая плацебо. Возможно, эти пациенты уже находились на пути к ремиссии в ходе болезни, когда были включены в исследование, и этот период длился по меньшей мере до 16-й недели. Для лучшей оценки возможного эффекта лечения антителом против IL-36R согласно настоящему изобретению проводили дальнейшие апостериорные анализы с исключением таких пациентов с возможным саморазрешающимся состоянием болезни. Анализы были сосредоточены на среднем изменении показателя ASI ЛПП, которое считалось наиболее чувствительной конечной точкой для оценки изменений в показателе ASI ЛПП, а также тяжести пустул, которая является важным симптомом ЛПП. У пациентов без улучшения показателя ASI ЛПП от отбора до исходного уровня (т. е., пациентов, отвечающим критериям включения для пациентов с ЛПП с минимальным показателем ASI ЛПП 12, ООВ ЛПП $\geq$3 и видимыми пустулами на ладонях и/или подошвах стопы), снижение среднего показателя ASI ЛПП было больше в исследуемых лечебных группах, чем в группе, получавшей плацебо, в любой момент времени до 16-й недели. Степень снижения была подобной в двух дозовых группах, получавших антитело против IL-36R согласно настоящему изобретению. Кроме того, наблюдался выраженный эффект в отношении

тяжести пустул в обеих дозовых группах, принимавших антитело против IL-36R согласно настоящему изобретению. Подобные результаты наблюдались у пациентов с показателем ASI ЛПП >медианы на исходном уровне.

[000304] Следует заметить, что хотя изменение ASI ЛПП от отбора до исходного уровня сравнительно точно распределялось относительно 0 в группе, получавшей плацебо и в группе, получавшей 900 мг антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению, при этом наблюдался перекос в сторону ухудшения в группе, получавшей 300 мг антитела против IL-36R согласно настоящему изобретению. Таким образом, эффект лечения был заметен, несмотря на неблагоприятный статус болезни на исходном уровне в этой группе лечения.

[000305] Кроме того, уровень экспрессии генов в образцах биопсии кожи с наиболее пораженных участков (по ASI ЛПП участка, с которого была взята биопсия; n=23) обнаружил отличительный молекулярный профиль, характеризуемый более сильной экспрессией маркеров пути IL-36 (*IL36A/B/G*), пути Th17 *(IL17A/F, DEFB4*), миграции нейтрофилов (*CXCL1, CXCL2, CXCL6*) и воспаления (*ФНО, S100A8/9/12*) у пациентов с более тяжелыми поражениями.

[000306] Положительный эффект в отношении ASI ЛПП и тяжести пустул в апостериорных анализах подтверждает правильность концепции о том, что повышающая регуляция IL-36 является одной из причин ЛПП, и ингибирование антителом против IL-36R согласно настоящему изобретению может быть новым безопасным и эффективным способом лечения. Однако следует отметить, что эти анализы в подгруппе охватывают лишь малое количество пациентов, и формальные статистические анализы не были выполнены, и, таким образом, планируются дальнейшие исследования с большей популяцией пациентов для подтверждения эффективности ингибирования IL-36R у пациентов с ЛПП.

ПРИМЕР 6: Многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование фазы IIb с подбором дозы для оценки эффективности и безопасности разных подкожных доз BI 655130 у пациентов с ладонно-подошвенным пустулезом (ЛПП) от умеренного до тяжелого

[000307] Цель этого исследования состоит в изучении эффективности и безопасности разных доз BI 655130 для пациентов с кожным заболеванием ладонно-подошвенным пустулезом в форме от умеренной до тяжелой.

[000308] Обоснование исследования: обоснование исследования состоит в демонстрации подтверждения концепции по отношению к кривой ответа на нефиксированную дозу ив определении подходящего диапазона доз для BI 655130 с учетом эффективности и безопасность для дальнейшего базового испытания в фазе III для пациентов с ЛПП.

[000309] Цель(и) исследования: первичная цель состоит в обеспечении данных подбора дозы для 4-х режимов дозирования BI 655130 (каждый режим состоит из ударной и отдельной поддерживающей подкожной дозы) по сравнению с плацебо. Целевую(ые) дозу(ы) оценивают по модели путем включения информации о минимальном клинически значимом эффекте и с учетом безопасности. Дополнительные цели состоит в изучении долгосрочной эффективности, безопасности и переносимости режима многократного введения доз BI 655130 у пациентов с ЛПП.

[000310] Конечные точки исследования: первичной конечной точкой в оценке эффективности BI 655130 является процентное изменение ASI ЛПП (индекса площади поражения и тяжести при ладонно-подошвенном пустулезе) относительно исходного уровня на 16-й неделе.

[000311] Вторичные конечные точки:

а. Изменение относительно исходного уровня в показателе по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) боли на 4-й и 16-й неделе.

б. Изменение ЛПП SI относительно исходного уровня на 16-й неделе.

в. ASI50 ЛПП на 16-й неделе.

г. ASI75 ЛПП на 16-й неделе.

д. ООВ ЛПП устранен / почти устранен на 16-й неделе.

е. пустулы ООВ ЛПП устранен / почти устранен на 16-й неделе.

ж. Процентное изменение в ASI ЛПП относительно исходного уровня на 52-й неделе.

з. Формат исследования: плацебо-контролируемое двойное слепое рандомизированное сравнение с параллельными группами для 5 групп в течение 52 недель.

Критерии включения

и. возраст юридической дееспособности от 18 до 75 лет (в соответствии с местным законодательством) при отборе.

к. Диагностированный ладонно-подошвенный пустулез, определяемый по наличию первичных стойких (длительность >3 месяцев) стерильных макроскопически видимых пустул на ладонях и/или подошвах стопы, с бляшковидным псориазом или без него на любой другой части тела.

л. Наличие белых или желтых пустул на ладонях и/или подошвах стоп при отборе и на исходном уровне.

м. Показатель тяжести пустулеза ≥2 по меньшей мере на одном участке и ≥10 пустул с четкими границами (белых или желтых пустул) по всем участкам при отборе и на исходном уровне.

н. ООВ ЛПП по меньшей мере умеренной тяжести (≥3) при отборе и на исходном уровне.

о. Минимальный показатель ASI ЛПП 12 при отборе и на исходном уровне.

п. Пациенты мужского и женского пола. Женщины с детородным потенциалом (WOCBP) должны быть готовы и способны к применению высокоэффективных способов контрацепции согласно ICH M3 (R2), которые обеспечивают низкий процент неэффективности менее 1 % в год при регулярном и надлежащем использовании. Список способов контрацепции, соответствующих этим критериям, представлен в информации для пациентов и в Разделе 4.2.2.3.

р. Подписанное и датированное письменное информированное согласие в соответствии с ICH-GCP и местным законодательством перед допуском к исследованию.

Критерии исключения

а. Снижение общего показателя ASI ЛПП ≥ 5 от отборочного визита (Визит 1) до исходного уровня (визит рандомизации, Визит 2).

б. Пациенты с бляшковидным псориазом с ухудшением бляшковидного псориаза в пределах последних 3 месяцев перед отбором.

в. Состояние кожи, влияющее на возможность оценки площади и тяжести компонентов ЛПП (например, дисгидротическая экзема, затвердения, лишай, ксерозное шелушение на пятах, или мацерация участков между пальцами).

г. Беременные и кормящие женщины, или планирующие беременность во время исследования.

д. Тяжелое, прогрессирующее или неконтролируемое состояние, такое как почечное, печеночное, гематологическое, эндокринное, легочное, сердечное, неврологическое, церебральное или психиатрическое заболевание или его признаки и симптомы.

е. Наличие в анамнезе вызванного антителом против ФНО ЛПП-подобного заболевания.

ж. Пациент с трансплантированным органом (за исключением трансплантата роговицы >12 недель перед отбором) или когда-либо проходившие лечение стволовыми клетками (например, с применением Prochymal).

з. Наличие в анамнезе лимфопролиферативного заболевания, включая лимфому, или признаков и симптомов, указывающих на возможное лимфопролиферативное заболевание, такое как лимфаденопатия и/или спленомегалия.

и. Любое задокументированное активное или подозреваемое злокачественное новообразование или анамнез злокачественного новообразования в пределах 5 лет до отбора, за исключением подвергнутой надлежащему лечению базальноклеточной или плоскоклеточной карциномы кожи или *in situ* карциномы шейки матки.

к. Применение любых ограниченных медикаментов, указанных в Таблице 4.2.2.1: 1, или любого лекарственного средства, считающегося способным нарушить безопасное проведение исследования, согласно оценке исследователя.

л. Планируемое введение живых вакцин в течение периода исследования или в пределах 6 недель до рандомизации.

м. Анамнез аллергии / гиперчувствительности к системно вводимому биологическому агенту или его формообразующим.

н. Активные системные инфекции в течение последних 2 недель (исключение: вирусная инфекция верхних дыхательных путей) перед рандомизацией, согласно оценке исследователя.

о. Хронические или соответствующие острые инфекции, включая вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусный гепатит и (или) активный или латентный туберкулез (ТВ):

п. При отборе выполняют туберкулиновый тест QuantiFERON®. В случае положительного результата пациент может участвовать в исследовании, если дальнейшее обследование (в соответствии с местной практикой / директивами) позволяет прийти к заключению об отсутствии у пациента активного туберкулеза. Пациенты с активным туберкулезом должны быть исключены. В случае обнаружения латентного туберкулеза лечение может быть начато и может поддерживаться в соответствии с действующими в стране директивами.

р. Радикальная хирургическая операция (согласно оценке исследователя) проведенная в пределах 12 недель до рандомизации или планируемая в пределах 52 недель после рандомизации (например, эндопротезирование тазобедренного сустава, удаление аневризмы, лигирование желудка), согласно оценке исследователя.

с. Пациент получал хирургическое лечение от очаговой инфекции (например, подвергался тонзилэктомии или терапевтической стоматологии) в пределах 6 месяцев до рандомизации.

т. Общее количество лейкоцитов (БКК) <3000/мкл или тромбоцитов <100000/мкл или нейтрофилов < 1500/мкл или гемоглобина <8,5 г/дл при отборе.

у. Аспартат-аминотрансфераза (АСТ) или аланин-аминотрансфераза (АЛТ) >2х верхнего предела нормы, или общий билирубин >1,5х верхнего предела нормы (пациенты с синдромом Жильбера не исключаются) при отборе.

ф. Текущее участие в исследовании другого устройства или лекарственного средства, или прошло менее 30 дней после окончания исследования другого устройства или лекарственного средства, или получение другого исследуемого лечения.

х. Хроническое злоупотребление алкоголем или наркотиками или любое состояние, которое, по мнению исследователя, делает субъекта ненадежным участником исследования, или существует низкая вероятность завершения исследования согласно Разделу 4.2.2.1.

ц. Вероятность несоблюдения пациентами требований протокола или незавершения запланированного исследования.

ч. Предыдущая рандомизация в данном исследовании.

Доза:

с. Группа 1: общая ударная доза 3000 мг (600 мг раз в неделю в 1-й день, на 1-й неделе, 2-й неделе, 3-й неделе и 4-й неделе) с последующим поддерживающим лечением 600 мг раз в 4 недели (q4w) с 8-й недели

т. Группа 2: общая ударная доза 3000 мг (600 мг раз в неделю в 1-й день, на 1-й неделе, 2-й неделе, 3-й неделе и 4-й неделе) с последующим поддерживающим лечением 300 мг раз в 4 недели (q4w) с 8-й недели

у. Группа 3: общая ударная доза 1500 мг (300 мг раз в неделю в 1-й день, на 1-й неделе, 2-й неделе, 3-й неделе и 4-й неделе) с последующим поддерживающим лечением 600 мг раз в 4 недели (q4w) с 8-й недели

ф. Группа 4: общая ударная доза 1500 мг (300 мг раз в неделю в 1-й день, на 1-й неделе, 2-й неделе, 3-й неделе и 4-й неделе), с последующим поддерживающим лечением 300 мг раз в 4 недели (q4w) до 16-й недели (8-я неделя, 12-я неделя и 16-я неделя) и 300 мг каждые 8 недель (q8w) с 16-й недели.

[000312] Способ введения испытуемого продукта BI 655130: подкожно (SC)

[000313] Продукт для сравнения: плацебо

[000314] Доза: Группа 5: ударная доза плацебо; поддерживающее лечение с применением плацебо до 16-й недели с последующим поддерживающим лечением 600 мг q4w, начиная с 16-й недели

[000315] Способ введения плацебо: подкожный (SC)

[000316] Статистические способы: первичный анализ состоит из комбинации испытания на основе MCPMod (по отношению к кривой ответа на нефиксированную дозу) и оценки связанного с дозой преимущества на 16-й неделе. В качестве основы для анализа MCPMod применяют модель со смешанными эффектами для повторных изменений (СМПИ). Процедура MCPMod позволяет одновременно оценивать разные возможные типы ответа на дозу, при этом защищая от общей вероятности ошибки I рода.

ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ И КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ

ГЛАВНЫЕ ЦЕЛИ, ПЕРВИЧНЫЕ И ВТОРИЧНЫЕ КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ

Главные цели

[000317] Представленное исследование проводят для демонстрации подтверждения правильности концепции в отношении кривой ответа на нефиксированную дозу и для определения подходящего диапазона доз для BI 655130 в отношении эффективности и безопасности для дальнейшего базового испытания фазы III для пациентов с ЛПП. С этой целью рассматривается метод множественных сравнений с технологиями моделирования (MCPMod).

[000318] Первичная цель состоит в обеспечении данных подбора дозы для 4-х режимов дозирования BI 655130 (каждый режим состоит из ударной и отдельной поддерживающей подкожной дозы) по сравнению с плацебо в первичной конечной точке процентного изменения относительно исходного уровня в ASI ЛПП на 16-й неделе. Целевую(ые) дозу(ы) оценивают по модели путем включения информации о минимальном клинически значимом эффекте и с учетом безопасности. Также проводят вспомогательные оценки с подбором доз по заданным вторичным конечным точкам.

[000319] Сравнение первичной конечной точки выполняют для всех рандомизированных и подвергнутых лечению пациентов, которые имеют значение исходного уровня для первичной конечной точки. Сравнение первичного лечения выполняют, исходя из предположения, что все пациенты получили рандомизированное лечение в течение исследования, то есть, с исключением эффекта прекращения лечения или применения резервной терапии.

[000320] Дополнительные цели состоят в исследовании долгосрочной эффективности, безопасности и переносимости режимов многократного дозирования BI 655130 для пациентов с ЛПП.

Первичная(ые) конечная(ые) точка(и)

[000321] Первичной конечной точкой для оценки эффективности BI 655130 является процентное изменение ASI ЛПП относительно исходного уровня на 16-й неделе. Любые данные, собранные после применения любой резервной терапии или через 6 недель после прекращения лечения (с учетом возможности включения продолжающегося периода максимального эффекта лечения) цензурируются с точки зрения первичного оцениваемого показателя.

Вторичная(ые) конечная(ые) точка(и)

[000322] Вторичные конечные точки определяют, как описывается ниже. Следует заметить, что вторичные конечные точки, любые данные, собранные после применения любой резервной терапии или через 6 недель после

прекращения лечения (с учетом возможности включения продолжающегося периода максимального эффекта лечения) цензурируются с точки зрения первичного оцениваемого показателя.

а. Изменение относительно исходного уровня показателя ЛПП по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ) на 4-й и 16-й неделях

б. Изменение ЛПП SI относительно исходного уровня на 16-й неделе

в. ASI50 ЛПП на 16-й неделе

г. ASI75 ЛПП на 16-й неделе

д. ООВ ЛПП устранен / почти устранен на 16-й неделе

е. ООВ пустул ЛПП "устранены / почти устранены" на 16-й неделе

ж. Процентное изменение в ASI ЛПП относительно исходного уровня на 52-й неделе

з. ДРУГИЕ ЦЕЛИ И ДРУГИЕ КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ

и. Другие цели

к. Другие цели состоят в оценке долгосрочной эффективности, безопасности и переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики различных режимов дозирования BI 655130 по сравнению с плацебо у пациентов с ЛПП.

л. Другие конечные точки

м. Нежелательное явление, возникшее в ходе лечения (НЯВЛ)

н. Процентное изменение в количестве пустул относительно исходного уровня со временем

о. Процентное изменение в тяжести пустул (как компонента ASI ЛПП) относительно исходного уровня со временем

п. ООВ ЛПП устранен / почти устранен со временем

р. ООВ ЛПП пустула устранен / почти устранен со временем

с. изменение относительно исходного уровня в общем показателе PPQLI, ДИКЖ, PSS и BASDAI со временем

т. ASI50 ЛПП со временем

у. ASI75 ЛПП со временем

ф. Процентное изменение ASI ЛПП относительно исходного уровня со временем

х. Изменение PPSI относительно исходного уровня со временем (производное от показателей тяжести ASI ЛПП)

ц. Изменение относительно исходного уровня в обоих показателях по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ) со временем

ч. Время (в неделях) до достижения ASI75 ЛПП

ш. Время (в неделях) до достижения ASI50 ЛПП

щ. Время (в неделях) до потери ASI75 ЛПП

э. Время (в неделях) до потери ASI50 ЛПП

ю. Процентное изменение PASI (для пациентов с параллельным псориазом) со временем

я. cOOB (для пациентов с сопутствующим псориазом) со временем

аа. Процентное изменение TPSS (для пациентов с сопутствующим псориазом) относительно исходного уровня со временем

бб. ФК концентрация

вв. Биомаркеры для оценки ответа на лечение при ЛПП

ОПИСАНИЕ СХЕМЫ И ПОПУЛЯЦИИ ИСПЫТАНИЯ

ОБЩИЙ ПРОЕКТ И ПЛАН ИССЛЕДОВАНИЯ

[000323] Это исследование представляет собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах с подбором дозы, состоящее из 4 активных доз в сравнении с плацебо. Группы активного лечения состоят из активной ударной дозы и активного поддерживающего лечения. Две разных ударных дозы и две разных поддерживающих лечебных дозы подлежат испытанию до 16-й недели (с четырьмя разными режимами дозирования BI 655130). Начиная с 15-й недели, испытанию подлежат три разных поддерживающих лечебных дозы. Формат исследования поясняется на Фигуре 11.

Пример 7: Лечение пациентов, страдающих от ЛПП (ладонно-подошвенного пустулеза) антителом против IL-36R

[000324] В этом примере антитело против IL36R (например, антитело против IL-36R согласно настоящему изобретению) применяют для лечения пациента с ЛПП или для лечения пациента с ЛПП от умеренного до тяжелого, или для лечения пациента с хроническими состояниями, связанными с ЛПП (включая периодическое возникновение новых пустул или ухудшение существующих), или для смягчения или ослабления признаков или симптомов острого (включая возникновение новых пустул или ухудшение существующих) или хронического ЛПП у пациента, или для уменьшения тяжести и/или

длительности обострений ЛПП (включая возникновение новых пустул или ухудшение существующих) у пациентов, или для лечения нарушения кожи, связанного с острым ЛПП (включая возникновение новых пустул или ухудшение существующих) у пациента, или для предотвращения рецидива обострений ЛПП (включая возникновение новых пустул или ухудшение существующих) у пациента.

[000325] Сначала у пациента диагностируют ЛПП или ЛПП от умеренного до тяжелого, или хроническое состояние, связанное с ЛПП (включая периодическое возникновение новых пустул или ухудшение существующих), или признак или симптом острого (включая возникновение новых пустул или ухудшение существующих) или хронического ЛПП, или обострения ЛПП (включая возникновение новых пустул или ухудшение существующих), или нарушение кожи, связанное с острым ЛПП (включая возникновение новых пустул или ухудшение существующих), или рецидив обострений ЛПП (включая возникновение новых пустул или ухудшение существующих). К пациенту применяют режим дозирования антитела против IL-36R согласно перечисленным в Таблицах 1 - 4.

[000326] После введения антитела против IL-36R оценка данных обнаруживает одно или несколько из следующих обстоятельств:

(а) пациент достигает 50 % снижения ASI ЛПП (ASI50 ЛПП) приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или после; или

(б) у пациента наблюдается снижение приблизительно на 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, 45 %, 46 %, 47 %, 48 %, 49 % или 50 % количества связанных с лекарственными средствами нежелательных явлений (НЯ) по сравнению с другими режимами лечения (например, с применением гуселкумаба);

(в) у пациента наблюдается улучшение по меньшей мере на 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, 45 %, 46 %, 47 %, 48 %, 49 %, 50 % или более в тяжести пустул (по сравнению с исходным уровнем)

приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или после; или

(г) лечение с применением антитела против IL-36R демонстрирует повышенную эффективность по сравнению с гуселкумабом по меньшей мере на 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, 45 %, 46 %, 47 %, 48 %, 49 %, 50 %, приблизительно 60 %, приблизительно 70 %, приблизительно 80 %, приблизительно 90 %, приблизительно 100 %, приблизительно 150 %, приблизительно 200 % или более приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или после или со временем; или

(д) пациент достигает показателя общей оценки врача для ЛПП (ООВ ЛПП) 0 или 1 (устранен / почти устранен) приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или после; или

(е) пациент достигает индекса площади поражения и тяжести псориаза для ЛПП (ASI ЛПП) 75 приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или после; или

(ж) у пациента наблюдается улучшение на 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, 45 %, 46 %, 47 %, 48 %, 49 %, 50 %, приблизительно 60 %, приблизительно 70 %, приблизительно 80 %, приблизительно 90 %, приблизительно 100 %, приблизительно 150 %, приблизительно 200 % или более относительно исходного уровня в ASI ЛПП приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или после; или

(з) пациент достигает улучшенного изменения на 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, 45 %, 46 %, 47 %, 48 %, 49 %, 50 %, приблизительно 60 %, приблизительно 70 %, приблизительно 80 %, приблизительно 90 %, приблизительно 100 %, приблизительно 150 %, приблизительно 200 % или более относительно исходного уровня в показателе

по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ) приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или после; или

(и) пациент достигает клинического улучшения на 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, 45 %, 46 %, 47 %, 48 %, 49 %, 50 %, приблизительно 60 %, приблизительно 70 %, приблизительно 80 %, приблизительно 90 %, приблизительно 100 %, приблизительно 150 %, приблизительно 200 % или более относительно исходного уровня согласно оценке через дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или после; или

(к) пациент достигает ASI50 ЛПП при визите 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или всех остальных визитах; или

(л) пациент достигает снижения на 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, 45 %, 46 %, 47 %, 48 %, 49 %, 50 %, приблизительно 60 %, приблизительно 70 %, приблизительно 80 %, приблизительно 90 %, или приблизительно 100 % показателей ASI ЛПП на 16-й неделе и при всех остальных визитах; или

(м) пациент достигает показателя общей оценки врача для ЛПП (ООВ ЛПП) 0 или 1 (устранен / почти устранен) при визите 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или всех остальных визитах;

(н) пациент достигает ASI75 ЛПП при визите 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или всех остальных визитах;

(о) у пациента наблюдается процентное изменение на 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, 45 %, 46 %, 47 %, 48 %, 49 %, 50 %, приблизительно 60 %, приблизительно 70 %, приблизительно 80 %, приблизительно 90 %, или приблизительно 100 % в ASI ЛПП относительно исходного уровня при визите 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или всех остальных визитах; или

(п) у пациента наблюдается сокращение времени (в днях, например, приблизительно 5, приблизительно 10, приблизительно 15, приблизительно 20, приблизительно 25, приблизительно 30, приблизительно 40, приблизительно 50, приблизительно 60, приблизительно 70, приблизительно 80, приблизительно 90, приблизительно 100, приблизительно 120, приблизительно 140, приблизительно 160, приблизительно 180, приблизительно 200, приблизительно 250, приблизительно 300 или более дней) до достижения ASI50 ЛПП по сравнению с другими режимами лечения (например, с применением гуселкумаба); или

(р) у пациента наблюдается продление времени (в днях, например, приблизительно 5, приблизительно 10, приблизительно 15, приблизительно 20, приблизительно 25, приблизительно 30, приблизительно 40, приблизительно 50, приблизительно 60, приблизительно 70, приблизительно 80, приблизительно 90, приблизительно 100, приблизительно 120, приблизительно 140, приблизительно 160, приблизительно 180, приблизительно 200, приблизительно 250, приблизительно 300 или более дней) до потери ASI50 ЛПП по сравнению с другими режимами лечения (например, с применением гуселкумаба);

(с) у пациента наблюдается улучшенное изменение на 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, 45 %, 46 %, 47 %, 48 %, 49 %, 50 %, приблизительно 60 %, приблизительно 70 %, приблизительно 80 %, приблизительно 90 %, или приблизительно 100 % охвата ППТ бляшковидным псориазом приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или после у пациентов с сопутствующим бляшковидным псориазом на исходном уровне; или

(т) у пациента наблюдается превосходство по меньшей мере на приблизительно 10 %, приблизительно 20 %, приблизительно 30 %, приблизительно 40 %, приблизительно 50 %, приблизительно 60 %, приблизительно 70 %, приблизительно 80 %, приблизительно 90 %, приблизительно 100 %, приблизительно 150 %, приблизительно 200 %, или приблизительно 300 % по сравнению с плацебо в достижении ASI50 ЛПП приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или после; или

(у) пациент достигает изменения приблизительно на 5 %, приблизительно 10 %, приблизительно 15 %, приблизительно 20 %, приблизительно 30 %, приблизительно 40 %, приблизительно 50 %, приблизительно 60 %, приблизительно 70 %, приблизительно 80 %, приблизительно 90 %, приблизительно 100 % или более в ASI ЛПП относительно исходного уровня приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или после; или

(ф) пациент достигает положительного или улучшенного изменения приблизительно 5 %, приблизительно 10 %, приблизительно 15 %, приблизительно 20 %, приблизительно 30 %, приблизительно 40 %, приблизительно 50 %, приблизительно 60 %, приблизительно 70 %, приблизительно 80 %, приблизительно 90 %, приблизительно 100 % или более в показателе ВАШ боли относительно исходного уровня приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или после; или

(х) пациент достигает положительного или улучшенного изменения приблизительно 5 %, приблизительно 10 %, приблизительно 15 %, приблизительно 20 %, приблизительно 30 %, приблизительно 40 %, приблизительно 50 %, приблизительно 60 %, приблизительно 70 %, приблизительно 80 %, приблизительно 90 %, приблизительно 100 % или более в ЛПП SI относительно исходного уровня приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или после; или

(ц) пациент достигает положительного или улучшенного изменения приблизительно 5 %, приблизительно 10 %, приблизительно 15 %, приблизительно 20 %, приблизительно 30 %, приблизительно 40 %, приблизительно 50 %, приблизительно 60 %, приблизительно 70 %, приблизительно 80 %, приблизительно 90 %, приблизительно 100 % или более в ASI ЛПП относительно исходного уровня на 52-й неделе; или

(ч) пациент достигает снижения приблизительно 5 %, приблизительно 10 %, приблизительно 15 %, приблизительно 20 %, приблизительно 30 %, приблизительно 40 %, приблизительно 50 %, приблизительно 60 %, приблизительно 70 %, приблизительно 80 %, приблизительно 90 %, приблизительно 100 % или более частоты нежелательных явлений, возникших в ходе лечения (НЯВЛ) относительно исходного уровня со временем или

приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или после; или

(ш) пациент достигает положительного или улучшенного изменения приблизительно 5 %, приблизительно 10 %, приблизительно 15 %, приблизительно 20 %, приблизительно 30 %, приблизительно 40 %, приблизительно 50 %, приблизительно 60 %, приблизительно 70 %, приблизительно 80 %, приблизительно 90 %, приблизительно 100 % или более в количестве пустул относительно исходного уровня со временем или приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или после; или

(щ) пациент достигает положительного или улучшенного изменения приблизительно 5 %, приблизительно 10 %, приблизительно 15 %, приблизительно 20 %, приблизительно 30 %, приблизительно 40 %, приблизительно 50 %, приблизительно 60 %, приблизительно 70 %, приблизительно 80 %, приблизительно 90 %, приблизительно 100 % или более в тяжести пустул относительно исходного уровня со временем или приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или после; или

(э) пациент достигает ООВ ЛПП "устранен / почти устранен" по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем или приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или после; или

(ю) пациент достигает ООВ ЛПП для пустул "устранены / почти устранены" по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем или приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или после; или

(я) пациент достигает положительного изменения приблизительно 5 %, приблизительно 10 %, приблизительно 15 %, приблизительно 20 %, приблизительно 30 %, приблизительно 40 %, приблизительно 50 %, приблизительно 60 %, приблизительно 70 %, приблизительно 80 %, приблизительно 90 %, приблизительно 100 % или более относительно исходного уровня в общем показателе PPQLI (ладонно-подошвенный показатель качества жизни), ДИКЖ (дерматологический индекс качества жизни), PSS (шкала симптомов псориаза) и BASDAI (батский индекс активности заболевания при

анкилозирующем спондилите) со временем или приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или после; или

(аа) пациент достигает ASI50 ЛПП со временем или приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или 52-й неделе или после; или

(бб) пациент достигает ASI75 ЛПП со временем или приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или 52-й неделе или после; или

(вв) пациент достигает положительного или улучшенного процентного изменения приблизительно 5 %, приблизительно 10 %, приблизительно 15 %, приблизительно 20 %, приблизительно 30 %, приблизительно 40 %, приблизительно 50 %, приблизительно 60 %, приблизительно 70 %, приблизительно 80 %, приблизительно 90 %, приблизительно 100 % или более в ASI ЛПП относительно исходного уровня со временем или приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или 52-й неделе или после; или

(гг) пациент достигает положительного или улучшенного изменения приблизительно 5 %, приблизительно 10 %, приблизительно 15 %, приблизительно 20 %, приблизительно 30 %, приблизительно 40 %, приблизительно 50 %, приблизительно 60 %, приблизительно 70 %, приблизительно 80 %, приблизительно 90 %, приблизительно 100 % или более в PPSI по сравнению с исходным уровнем со временем или приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или 52-й неделе или после; или

(дд) пациент достигает положительного или улучшенного изменения приблизительно 5 %, приблизительно 10 %, приблизительно 15 %, приблизительно 20 %, приблизительно 30 %, приблизительно 40 %, приблизительно 50 %, приблизительно 60 %, приблизительно 70 %, приблизительно 80 %, приблизительно 90 %, приблизительно 100 % или более в показателе ВАШ боли для боли на ладони и/или подошве стопы (ВАШ боли при ЛПП) и/или для боли в мышцах и суставах по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем или приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или 52-й неделе или после; или

(ее) пациент достигает сокращения времени до ASI75 ЛПП (в днях, например, приблизительно 5, приблизительно 10, приблизительно 15, приблизительно 20, приблизительно 25, приблизительно 30, приблизительно 40, приблизительно 50, приблизительно 60, приблизительно 70, приблизительно 80, приблизительно 90, приблизительно 100, приблизительно 120, приблизительно 140, приблизительно 160, приблизительно 180, приблизительно 200, приблизительно 250, приблизительно 300 или более дней; или в неделях, например, 4 недели, 8 недель, 12 недель, 16 недель, 20 недель, 24 недели или более) по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем или приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или 52-й неделе или после; или

(жж) пациент достигает сокращения времени до ASI50 ЛПП (в днях, например, приблизительно 5, приблизительно 10, приблизительно 15, приблизительно 20, приблизительно 25, приблизительно 30, приблизительно 40, приблизительно 50, приблизительно 60, приблизительно 70, приблизительно 80, приблизительно 90, приблизительно 100, приблизительно 120, приблизительно 140, приблизительно 160, приблизительно 180, приблизительно 200, приблизительно 250, приблизительно 300 или более дней; или в неделях, например, 4 недели, 8 недель, 12 недель, 16 недель, 20 недель, 24 недели или более) по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем или приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или 52-й неделе или после; или

(зз) пациент достигает продления времени до потери ASI75 ЛПП (в днях, например, приблизительно 5, приблизительно 10, приблизительно 15, приблизительно 20, приблизительно 25, приблизительно 30, приблизительно 40, приблизительно 50, приблизительно 60, приблизительно 70, приблизительно 80, приблизительно 90, приблизительно 100, приблизительно 120, приблизительно 140, приблизительно 160, приблизительно 180, приблизительно 200, приблизительно 250, приблизительно 300 или более дней; или в неделях, например, 4 недели, 8 недель, 12 недель, 16 недель, 20 недель, 24 недели или более) по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем или приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или 52-й неделе или после; или

(ии) пациент достигает продления времени до потери ASI50 ЛПП (в днях, например, приблизительно 5, приблизительно 10, приблизительно 15, приблизительно 20, приблизительно 25, приблизительно 30, приблизительно 40, приблизительно 50, приблизительно 60, приблизительно 70, приблизительно 80, приблизительно 90, приблизительно 100, приблизительно 120, приблизительно 140, приблизительно 160, приблизительно 180, приблизительно 200, приблизительно 250, приблизительно 300 или более дней) по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем или приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или 52-й неделе или после; или

(кк) пациент достигает положительного или улучшенного изменения приблизительно 5 %, приблизительно 10 %, приблизительно 15 %, приблизительно 20 %, приблизительно 30 %, приблизительно 40 %, приблизительно 50 %, приблизительно 60 %, приблизительно 70 %, приблизительно 80 %, приблизительно 90 %, приблизительно 100 % или более в PASI по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем или приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или 52-й неделе или после; или

(лл) пациент достигает положительного или улучшенного изменения приблизительно 5 %, приблизительно 10 %, приблизительно 15 %, приблизительно 20 %, приблизительно 30 %, приблизительно 40 %, приблизительно 50 %, приблизительно 60 %, приблизительно 70 %, приблизительно 80 %, приблизительно 90 %, приблизительно 100 % или более в cOOB по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем или приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или 52-й неделе или после; или

(мм) пациент достигает положительного или улучшенного процентного изменения приблизительно 5 %, приблизительно 10 %, приблизительно 15 %, приблизительно 20 %, приблизительно 30 %, приблизительно 40 %, приблизительно 50 %, приблизительно 60 %, приблизительно 70 %, приблизительно 80 %, приблизительно 90 %, приблизительно 100 % или более в TPSS по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем или приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или 52-й неделе или после; или

(нн) пациент достигает положительной или улучшенной на приблизительно 5 %, приблизительно 10 %, приблизительно 15 %, приблизительно 20 %, приблизительно 30 %, приблизительно 40 %, приблизительно 50 %, приблизительно 60 %, приблизительно 70 %, приблизительно 80 %, приблизительно 90 %, приблизительно 100 % или более фармакокинетики по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем или приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или 52-й неделе или после; или

(оо) пациент достигает приблизительно 1,2-кратного, приблизительно 1,5-кратного, приблизительно 2-кратного, приблизительно 2.5-кратного, приблизительно 3-кратного, приблизительно 3,5-кратного, приблизительно 4-кратного или более улучшения изменения экспрессии гена для раскрываемых авторами генов как указателя эффективности лечения по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или 52-й неделе или после; или

(пп) пациент достигает ООВ ЛПП 0 или 1 за сокращенное время по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем или приблизительно на 4-й неделе, 6-й неделе, 8-й неделе, 12-й неделе, 16-й неделе или 24-й неделе или 52-й неделе или после.

[000327] Хотя были описаны некоторые аспекты и варианты осуществления изобретения, они были представлены лишь для примера и не предполагают ограничение объема изобретения. Действительно, описанные авторами новые способы и системы могут быть осуществлены в разных формах без отклонения от их сущности. Прилагаемая формула изобретения и ее эквиваленты охватывают все такие формы или модификации в пределах объема и сущности изобретения.

[000328] Все патенты и/или публикации, включая журнальные статьи, приводимые в описании, прямо включаются в данное описание путем ссылки.

ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения ладонно-подошвенного пустулеза (ЛПП) у пациента, причем вышеупомянутый способ включает введение или обеспечение ведения пациенту терапевтически эффективного количества антитела против IL-36R.

2. Способ лечения ЛПП от умеренного до тяжелого у пациента, включающий введение или обеспечение ведения пациенту терапевтически эффективного количества антитела против IL-36R.

3. Способ смягчения или ослабления признаков или симптомов обострения острой фазы ЛПП у пациента, причем вышеупомянутый способ включает введение или обеспечение ведения пациенту терапевтически эффективного количества антитела против IL-36R.

4. Способ уменьшения тяжести и длительности обострений ЛПП, причем вышеупомянутый способ включает введение или обеспечение ведения пациенту терапевтически эффективного количества антитела против IL-36R.

5. Способ лечения кожного нарушения, связанного с острым ЛПП, причем вышеупомянутый способ включает введение или обеспечение ведения пациенту терапевтически эффективного количества антитела против IL-36R.

6. Способ по любому из предыдущих пунктов, **отличающийся тем, что** антитело против IL-36R включает: а) вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35, 102, 103, 104, 105 106 или 140 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и б) вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110 или 111 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-CDR3).

7. Способ по любому из предыдущих пунктов, **отличающийся тем, что** антитело против IL-36R включает:

I. а) вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и б) вариабельную область

тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110 или 111 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-CDR3).

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

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

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

V. а) вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 106 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и б) вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110

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

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

8. Способ по любому из предыдущих пунктов, **отличающийся тем, что** антитело против IL-36R включает:

(I) вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или

(II) вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или

(III) вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; или

(IV) вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или

(V) вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или

(VI) вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; или

(VII) вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100; или

(VIII) вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:101; или

(IX) вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100; или

(X) вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86; и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:101.

9. Способ по любому из предыдущих пунктов, **отличающийся тем, что** антитело против IL-36R включает:

(I) легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125; или

(II) легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126; или

(III) легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127; или

(IV) легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125; или

(V) легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126; или

(VI) легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127; или

(VII) легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 138; или

(VIII) легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123; и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 139; или

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

10. Способ по любому из предыдущих пунктов, **отличающийся тем, что** антитело против IL-36R вводят или было введено подкожно.

11. Способ по п. 10, **отличающийся тем, что** подкожное введение включает введение дозы 300 мг или 600 мг антитела против IL-36R.

12. Способ по п. 11, **отличающийся тем, что** подкожное введение осуществляют qw (раз в неделю), q2w (раз в 2 недели), q4w (раз в 4 недели), q6w (раз в 6 недель) или q8w (раз в 8 недель), или с комбинацией таких интервалов.

13. Способ по п. 10, **отличающийся тем, что** подкожное введение включает начальную дозу.

14. Способ по п. 13, **отличающийся тем, что** подкожное введение также включает последующую дозу.

15. Способ по п. 13, **отличающийся тем, что** начальная доза составляет 150 мг, 300 мг или 600 мг.

16. Способ по п. 15, **отличающийся тем, что** начальную дозу 150 мг или 300 мг вводят раз в день (без перерывов) в течение двух недель.

17. Способ по п. 15, **отличающийся тем, что** начальную дозу 600 мг вводят раз в неделю в течение двух недель, включая недели 0 и 1; недели 0 и 2; недели 0 и 3; или недели 0 и 4.

18. Способ по п. 15, **отличающийся тем, что** начальную дозу 600 мг вводят раз в неделю в течение трех недель, включая недели 0, 1 и 2; недели 0, 1 и 3; недели 0, 1 и 4; недели 0, 2 и 3; недели 0, 2 и 4; или недели 0, 3 и 4.

19. Способ по п. 15, **отличающийся тем, что** начальную дозу 600 мг вводят раз в неделю в течение четырех недель, включая недели 0, 1, 2 и 3; недели 0, 1, 2 и 4; недели 0, 1, 3 и 4; или недели 0, 2, 3 и 4.

20. Способ по п. 15, **отличающийся тем, что** начальную дозу 600 мг вводят два раза в неделю в течение 2-х недель, два раза в неделю в течение 3-х недель или два раза в неделю в течение 4-х недель.

21. Способ по п. 14, **отличающийся тем, что** последующая доза составляет 300 мг или 600 мг.

22. Способ по п. 21, **отличающийся тем, что** введение последующей дозы начинают через две-четыре недели после окончания введения начальной дозы.

23. Способ по п. 21, **отличающийся тем, что** последующую дозу 300 мг или 600 мг вводят q2w (раз в 2 недели), q4w (раз в 4 недели), q6w (раз в 6 недель) или q8w (раз в 8 недель).

24. Способ по любому из предыдущих пунктов, **отличающийся тем, что** введение ведет к одному или нескольким из следующих исходов у пациента:

(а) индекс площади и тяжести ладонно-подошвенного псориаза 50 (ASI50 ЛПП) на 16-й неделе;

(б) уменьшение количества пациентов со связанными с лекарственными средствами нежелательными явлениями (НЯ);

(в) показатель общей оценки врача для ЛПП (ООВ ЛПП) 0 или 1 = устранен / почти устранен на 16-й неделе;

(г) ASI75 ЛПП на 16-й неделе;

(д) процентное изменение ASI ЛПП относительно исходного уровня на 16-й неделе;

(е) изменение относительно исходного уровня показателя по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ) на 16-й неделе и при всех остальных визитах в целом;

(ж) клиническое улучшение по оценке через дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) на 16-й неделе и при всех остальных визитах в целом по сравнению с исходным уровнем;

(з) ASI50 ЛПП при всех остальных визитах в целом;

(и) скорректированные (уточненные) показатели ASI ЛПП на 16-й неделе и при всех остальных визитах в целом;

(к) успешность лечения, определяемая как достижение клинического ответа 0 или 1 = устранен / почти устранен через общую оценку врача для ЛПП (ООВ ЛПП) при всех остальных визитах в целом;

(л) ASI75 ЛПП при всех остальных визитах в целом;

(м) процентное изменение ASI ЛПП относительно исходного уровня при всех остальных визитах в целом;

(н) время (дни) до достижения ASI50 ЛПП;

(о) время (дни) до потери ASI50 ЛПП;

(п) изменение охвата ППТ бляшковидным псориазом на 16-й неделе у пациентов с сопутствующим бляшковидным псориазом на исходном уровне;

(р) повышенная эффективность по сравнению с гуселкумабом; и/или

(с) по меньшей мере приблизительно на 40 % повышенная эффективность по сравнению с плацебо в достижении ASI50 ЛПП на 16-й неделе.

25. Способ профилактики рецидивов обострений ЛПП у пациента, причем вышеупомянутый способ включает введение или обеспечение ведения пациенту профилактически эффективного количества антитела против IL-36R по любому из предыдущих пунктов.

26. Способ достижения индекса площади и тяжести ладонно-подошвенного псориаза 50 (ASI50 ЛПП) на 16-й неделе у пациента, причем вышеупомянутый способ включает введение или обеспечение ведения пациенту эффективного количества антитела против IL-36R по любому из предыдущих пунктов.

27. Способ достижения полного устранения симптомов ЛПП у пациента, причем вышеупомянутый способ включает введение или обеспечение ведения пациенту эффективного количества антитела против IL-36R по любому из предыдущих пунктов; причем симптомы ЛПП включают возникновение пустулы, эритемы шелушение, а полное устранение включает показатель ООВ ЛПП 0 или 1.

28. Способ по любому из п.п. 25 - 27, **отличающийся тем, что** антитело против IL-36R вводят подкожно.

29. Способ по п. 28, **отличающийся тем, что** подкожное введение включает введение дозы 300 мг или 600 мг антитела против IL-36R.

30. Способ по п. 29, **отличающийся тем, что** подкожное введение осуществляют qw (раз в неделю), q2w (раз в 2 недели), q4w (раз в 4 недели), q6w (раз в 6 недель) или q8w (раз в 8 недель), или с комбинацией таких интервалов.

31. Способ по п. 28, **отличающийся тем, что** подкожное введение включает начальную дозу.

32. Способ по п. 31, **отличающийся тем, что** подкожное введение также включает последующую дозу.

33. Способ по п. 31, **отличающийся тем, что** начальная доза составляет 150 мг, 300 мг или 600 мг.

34. Способ по п. 33, **отличающийся тем, что** начальную дозу 150 мг или 300 мг вводят раз в день (без перерывов) в течение двух недель.

35. Способ по п. 33, **отличающийся тем, что** начальную дозу 600 мг вводят раз в неделю в течение двух недель, включая недели 0 и 1; недели 0 и 2; недели 0 и 3; или недели 0 и 4.

36. Способ по п. 33, **отличающийся тем, что** начальную дозу 600 мг вводят раз в неделю в течение трех недель, включая недели 0, 1 и 2; недели 0, 1 и 3; недели 0, 1 и 4; недели 0, 2 и 3; недели 0, 2 и 4; или недели 0, 3 и 4.

37. Способ по п. 33, **отличающийся тем, что** начальную дозу 600 мг вводят раз в неделю в течение четырех недель, включая недели 0, 1, 2 и 3; недели 0, 1, 2 и 4; недели 0, 1, 3 и 4; или недели 0, 2, 3 и 4.

38. Способ по п. 33, **отличающийся тем, что** начальную дозу 600 мг вводят два раза в неделю в течение 2-х недель, два раза в неделю в течение 3-х недель или два раза в неделю в течение 4-х недель.

39. Способ по п. 32, **отличающийся тем, что** последующая доза составляет 300 мг или 600 мг.

40. Способ по п. 39, **отличающийся тем, что** введение последующей дозы начинают через две-четыре недели после окончания введения начальной дозы.

41. Способ по п. 39, **отличающийся тем, что** последующую дозу 300 мг или 600 мг вводят q2w (раз в 2 недели), q4w (раз в 4 недели), q6w (раз в 6 недель) или q8w (раз в 8 недель).

42. Способ по любому из п.п. 25 - 41, **отличающийся тем, что** по меньшей мере 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 % или 80 % пациентов сохраняют клиническую ремиссию, измеряемую по показателю ООВ ЛПП 0 или 1 на 16, 24, 36, 48, 60 или 72-й неделе лечения.

43. Способ по одному из п.п. 25 - 41, **отличающийся тем, что** по меньшей мере 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 % или 80 % пациентов сохраняют клиническую ремиссию, измеряемую по изменению ASI50 ЛПП относительно исходного уровня на 16, 24, 36, 48, 60 или 72-й неделе лечения.

44. Способ по одному из п.п. 25 - 41, **отличающийся тем, что** по меньшей мере 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 % или 80 % пациентов

сохраняют клиническую ремиссию, измеряемую по изменению элемента показателя тяжести пустул, эритем или шелушения ASI ЛПП относительно исходного уровня на 16, 24, 36, 48, 60 или 72-й неделе лечения.

45. Способ лечения ЛПП у пациента, включающий: (а) получение биологического образца от вышеупомянутого пациента, причем биологический образец получают из источника, которым может быть поврежденная кожа или цельная кровь; (б) выполнение или обеспечение выполнения анализа секвенирования одного или нескольких генов; (с) введение или обеспечение ведения пациенту эффективного количества антитела против IL-36R по любому из предыдущих пунктов на основе результатов анализа секвенирования.

46. Способ по п. 45, **отличающийся тем, что** один или несколько генов представляют собой IL36RN, CARD14, AP1S3 и HLA-C в поврежденной коже или цельной крови.

47. Способ по любому из п.п. 45 - 46, **отличающийся тем, что** введение ведет к одному или нескольким из следующих исходов у пациента:

(а) индекс площади и тяжести ладонно-подошвенного псориаза 50 (ASI50 ЛПП) на 16-й неделе;

(б) уменьшение количества пациентов со связанными с лекарственными средствами нежелательными явлениями (НЯ);

(в) показатель общей оценки врача для ЛПП (ООВ ЛПП) 0 или 1 = устранен / почти устранен на 16-й неделе;

(г) ASI75 ЛПП на 16-й неделе;

(д) процентное изменение ASI ЛПП относительно исходного уровня на 16-й неделе;

(е) изменению относительно исходного уровня показателя по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ) на 16-й неделе и при всех остальных визитах в целом;

(ж) клиническое улучшение по оценке через дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) на 16-й неделе и при всех остальных визитах в целом по сравнению с исходным уровнем;

(з) ASI50 ЛПП при всех остальных визитах в целом;

(и) скорректированные (уточненные) показатели ASI ЛПП на 16-й неделе и при всех остальных визитах в целом;

(к) успешность лечения, определяемая как достижение клинического ответа 0 или 1 = устранен / почти устранен через общую оценку врача для ЛПП (ООВ ЛПП) при всех остальных визитах в целом;

(л) ASI75 ЛПП при всех остальных визитах в целом;

(м) процентное изменение ASI ЛПП относительно исходного уровня при всех остальных визитах в целом;

(н) время (дни) до достижения ASI50 ЛПП;

(о) время (дни) до потери ASI50 ЛПП;

(п) изменение охвата ППТ бляшковидным псориазом на 16-й неделе у пациентов с сопутствующим бляшковидным псориазом на исходном уровне;

(р) повышенная эффективность по сравнению с гуселкумабом; и/или

(с) по меньшей мере приблизительно на 40 % повышенная эффективность по сравнению с плацебо в достижении ASI50 ЛПП на 16-й неделе.

48. Способ по любому из п.п. 1 - 9, **отличающийся тем, что** антитело против IL-36R вводят подкожно или внутривенно или обоими путями одновременно или последовательно и в любом порядке.

49. Способ по п. 48, **отличающийся тем, что** подкожное введение включает введение дозы 300 мг, 600 мг или 900 мг антитела против IL-36R.

50. Способ по п. 48, **отличающийся тем, что** внутривенное введение включает введение дозы 300 мг, 600 мг, 900 мг или 1200 мг антитела против IL-36R.

51. Способ по п. 49, **отличающийся тем, что** подкожное введение включает введение с интервалом qw (раз в неделю), q2w (раз в 2 недели), q4w (раз в 4 недели), q6w (раз в 6 недель), q8w (раз в 8 недель), или с комбинацией таких интервалов.

52. Способ по п. 50, **отличающийся тем, что** внутривенное введение включает введение с интервалом q4w (раз в 4 недели), q8w (раз в 8 недель) или q12w (раз в 12 недель), или с комбинацией таких интервалов.

53. Способ по п. 48, **отличающийся тем, что** антитело против IL-36R вводят начальной дозой, причем начальная доза включает введение внутривенно или подкожно.

54. Способ по п. 53, **отличающийся тем, что** введение антитела против IL-36R также включает последующую дозу, вводимую внутривенно или подкожно.

55. Способ по п. 53, **отличающийся тем, что** начальная доза составляет 150 мг, 300 мг, 600 мг или 900 мг.

56. Способ по п. 55, **отличающийся тем, что** начальную дозу 150 мг или 300 мг вводят раз в день (без перерывов) в течение двух недель.

57. Способ по п. 55, **отличающийся тем, что** начальную дозу 600 мг или 900 мг вводят раз в неделю в течение двух недель до 4-й недели, включающий введение в недели 0 и 1; недели 0 и 2; недели 0 и 3; или недели 0 и 4.

58. Способ по п. 55, **отличающийся тем, что** начальную дозу 600 мг или 900 мг вводят раз в неделю в течение трех недель до 4-й недели, включающий введение в недели 0, 1 и 2; недели 0, 1 и 3; недели 0, 1 и 4; недели 0, 2 и 3; недели 0, 2 и 4; или недели 0, 3 и 4.

59. Способ по п. 55, **отличающийся тем, что** начальную дозу 600 мг или 900 мг вводят раз в неделю в течение четырех недель до 4-й недели, включающий введение в недели 0, 1, 2 и 3; недели 0, 1, 2 и 4; недели 0, 1, 3 и 4; или недели 0, 2, 3 и 4.

60. Способ по п. 55, **отличающийся тем, что** начальную дозу 600 мг или 900 мг вводят два раза в неделю в течение 2-х недель, два раза в неделю в течение 3-х недель, или два раза в неделю в течение 4-х недель.

61. Способ по п. 55, **отличающийся тем, что** начальную дозу 900 мг, 600 мг или 300 мг вводят пять раз в 1-й день, неделю 1, неделю 2, неделю 3 и неделю 4.

62. Способ по п. 55, **отличающийся тем, что** начальную дозу 900 мг, 600 мг или 300 мг вводят от двух до трех раз с дня 1 до недели 4.

63. Способ по п. 54, **отличающийся тем, что** последующая доза составляет 300 мг или 600 мг.

64. Способ по п. 63, **отличающийся тем, что** введение последующей дозы начинают через две-четыре недели после окончания введения начальной дозы.

65. Способ по п. 63, **отличающийся тем, что** последующую дозу 300 мг или 600 мг вводят раз в 2 недели, раз в 4 недели, раз в 6 недель, или раз в 8 недель.

66. Способ по п. 63, **отличающийся тем, что** последующую дозу вводят q4w (раз в 4 недели) или q6-8w (один раз в 6-8 недель) с недели 8 и далее.

67. Способ по п. 63, **отличающийся тем, что** последующую дозу 300 мг вводят q4w с недель 8-16 и q8w с недели 20 и далее.

68. Способ по п. 63, **отличающийся тем, что** последующую дозу 300 мг вводят q6-8w с 8-16 недель и q10-12w с недели 20 и далее.

69. Способ по любому из п.п. 48 - 68, **отличающийся тем, что** субъект имеет общую оценку врача при ладонно-подошвенном пустулезе (ООВ ЛПП) с показателем 0 или 1 после введения гуманизированного антитела против IL-36R.

70. Способ по любому из п.п. 48 - 68, **отличающийся тем, что** субъект имеет показатель ООВ ЛПП 0 или 1 на 16, 24, 36, 48, 60 или 72-й неделе после введения гуманизированного антитела против IL-36R.

71. Способ по любому из п.п. 48 - 68, **отличающийся тем, что** субъект имеет изменение показателя ASI50 ЛПП относительно исходного уровня на 16, 24, 36, 48, 60 или 72-й неделе после введения гуманизированного антитела против IL-36R.

72. Способ по любому из п.п. 48 - 68, **отличающийся тем, что** субъект имеет ppPAS150 приблизительно на 16-й неделе после введения гуманизированного антитела против IL-36R.

73. Способ по любому из п.п. 48 - 68, **отличающийся тем, что** после введения гуманизированного антитела против IL-36R достигается по меньшей мере один из следующих исходов:

(а) субъект достигает 50 % снижения ASI ЛПП (ASI50 ЛПП) на 16-й неделе; или

(б) у субъекта отмечается снижение количества связанных с лекарственными средствами нежелательных явлений (НЯ) по сравнению с другими режимами лечения (например, с применением гуселкумаба);

(в) у субъекта отмечается улучшение в тяжести пустул (по сравнению с исходным уровнем) на 16-й неделе; или

(г) лечение с применением антитела против IL-36R демонстрирует повышенную эффективность по сравнению с гуселкумабом на 16-й неделе; или

(д) субъект достигает показателя общей оценки врача для ЛПП (ООВ ЛПП) 0 или 1 (устранен / почти устранен) на 16-й неделе; или

(е) субъект достигает индекса площади и тяжести псориаза для ЛПП (ASI ЛПП) 75 на 16-й неделе; или

(ж) у субъекта отмечается улучшение относительно исходного уровня в показателе ASI ЛПП на 16-й неделе; или

(з) субъект достигает улучшенного изменения относительно исходного уровня показателя по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ) на 16-й неделе; или

(и) субъект достигает клинического улучшения относительно исходного уровня согласно оценке через дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) на 16-й неделе; или

(к) субъект достигает ASI50 ЛПП при визите 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или всех остальных визитах; или

(л) субъект достигает снижения показателей ASI ЛПП на 16-й неделе и при всех остальных визитах; или

(м) субъект достигает показателя общей оценки врача для ЛПП (ООВ ЛПП) 0 или 1 (устранен / почти устранен) при визите 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или всех остальных визитах;

(н) субъект достигает ASI75 ЛПП при визите 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или всех остальных визитах после лечения антителом против IL-36R;

(о) у субъекта наблюдается процентное изменение ASI ЛПП относительно исходного уровня при визите 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или всех остальных визитах; или

(п) у субъекта отмечается сокращение времени до достижения ASI50 ЛПП по сравнению с другими режимами лечения (например, с применением гуселкумаба); или

(р) у субъекта отмечается продление времени до потери ASI50 ЛПП по сравнению с другими режимами лечения (например, с применением гуселкумаба);

(с) у субъекта отмечается улучшенное изменение охвата ППТ бляшковидным псориазом на 16-й неделе у субъектов с сопутствующим бляшковидным псориазом на исходном уровне; или

(т) у субъекта отмечается повышение эффективности по сравнению с плацебо в достижении ASI50 ЛПП на 12-й неделе; или

(у) субъект достигает изменения в ASI ЛПП относительно исходного уровня на 16-й неделе; или

(ф) субъект достигает положительного или улучшенного изменения в показателе ВАШ боли относительно исходного уровня на 12-й неделе; или

(х) субъект достигает положительного или улучшенного изменения SI ЛПП относительно исходного уровня на 12-й неделе; или

(ц) субъект достигает положительного или улучшенного изменения ASI ЛПП относительно исходного уровня на 52-й неделе; или

(ч) субъект достигает снижения частоты нежелательных явлений, возникших в ходе лечения (НЯВЛ), относительно исходного уровня со временем или на 16-й неделе; или

(ш) субъект достигает положительного или улучшенного изменения количества пустул относительно исходного уровня со временем; или

(щ) субъект достигает положительного или улучшенного изменения в тяжести пустулеза относительно исходного уровня со временем; или

(э) субъект достигает ООВ ЛПП «устранен / почти устранен» по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем; или

(ю) субъект достигает ООВ ЛПП для пустул "устранены / почти устранены" по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем; или

(я) субъект достигает положительного изменения относительно исходного уровня в общем показателе PPQLI (ладонно-подошвенный показатель качества жизни), ДИКЖ (дерматологический индекс качества жизни), PSS (шкала симптомов псориаза) и BASDAI (батский индекс активности заболевания при анкилозирующем спондилите) со временем; или

(аа) субъект достигает ASI50 ЛПП со временем; или

(бб) субъект достигает ASI75 ЛПП со временем; или

(вв) субъект достигает положительного или улучшенного процентного изменения ASI ЛПП относительно исходного уровня со временем; или

(гг) субъект достигает положительного или улучшенного изменения PPSI по сравнению с исходным уровнем со временем; или

(дд) субъект достигает положительного или улучшенного изменения в показателе ВАШ боли для боли на ладони и/или подошве стопы (ВАШ боли при ЛПП) и/или для боли в мышцах и суставах по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем; или

(ее) субъект достигает сокращения времени до ASI75 ЛПП по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем; или

(жж) субъект достигает сокращения времени до ASI50 ЛПП по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем; или

(зз) субъект достигает продления времени до потери ASI75 ЛПП по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем; или

(ии) субъект достигает продления времени до потери ASI50 ЛПП по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем; или

(кк) субъект достигает положительного или улучшенного изменения в PASI по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем; или

(лл) субъект достигает положительного или улучшенного изменения в cOOB по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем; или

(мм) субъект достигает положительного или улучшенного процентного изменения в TPSS по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем; или

(нн) субъект достигает положительной или улучшенной фармакокинетики по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем; или

(оо) субъект достигает улучшения изменения экспрессии гена для раскрываемых авторами генов как указателя эффективности лечения по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем; или

(пп) субъект достигает OOB ЛПП 0 или 1 за сокращенное время по сравнению с исходным уровнем или плацебо со временем.

74. Способ по любому из п.п. 48-68, **отличающийся тем, что** этап введения гуманизированного антитела против IL-36R субъекту включает введение субъекту рецептуры, которая включает гуманизированное антитело против IL-36R в концентрации в пределах от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл, буфер, присутствующий в концентрации в пределах от приблизительно 20 мМ до приблизительно 80 мМ, и регулятор тоничности, присутствующий в концентрации в пределах от приблизительно 100 мМ до приблизительно 250 мМ, причем рецептура характеризуется уровнем pH в пределах от приблизительно 5 до приблизительно 8.

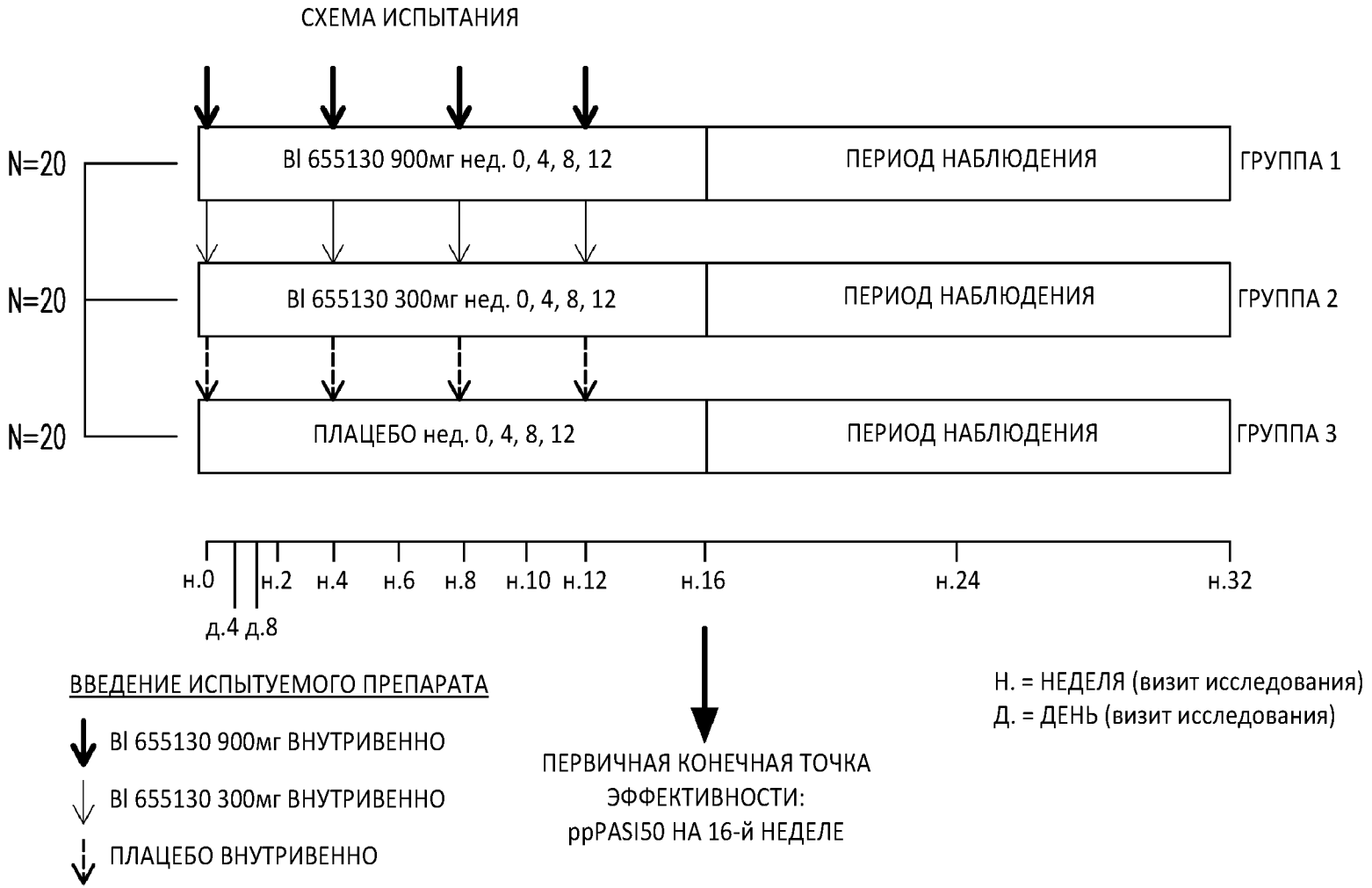
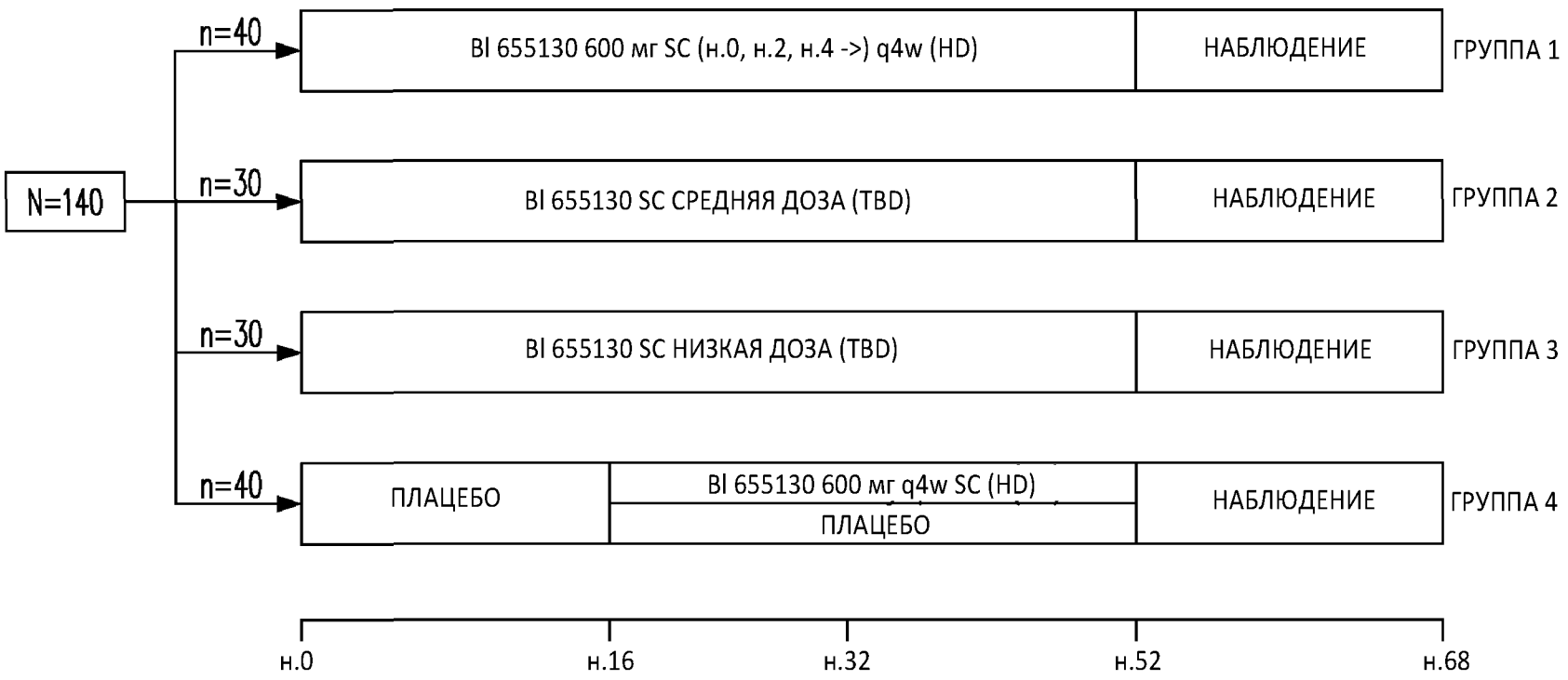
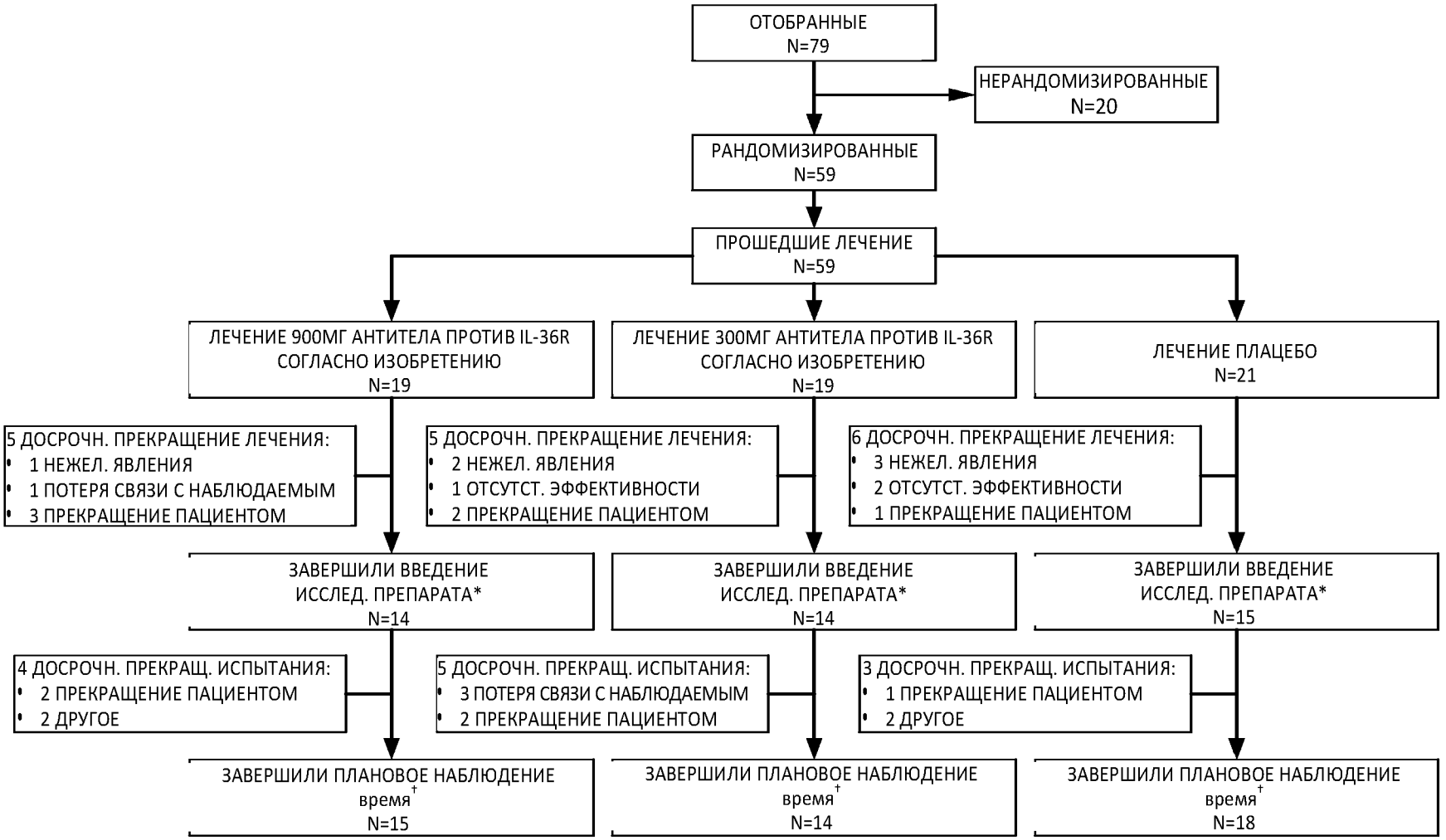


СХЕМА ИСПЫТАНИЯ
N=20
BI 655130 900мг нед. 0, 4, 8, 12
ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ
ГРУППА 1
N=20
BI 655130 300мг нед. 0, 4, 8, 12
ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ
ГРУППА 2
N=20
ПЛАЦЕБО нед. 0, 4, 8, 12
ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ
ГРУППА 3
н.0
д.4 д.8
н.2
н.4
н.6
н.8
н.10
н.12
н.16
н.24
н.32
ВВЕДЕНИЕ ИСПЫТУЕМОГО ПРЕПАРАТА
BI 655130 900мг ВНУТРИВЕННО
BI 655130 300мг ВНУТРИВЕННО
ПЛАЦЕБО ВНУТРИВЕННО
ПЕРВИЧНАЯ КОНЕЧНАЯ ТОЧКА ЭФФЕКТИВНОСТИ:
ppPASI50 НА 16-й НЕДЕЛЕ
Н. = НЕДЕЛЯ (визит исследования)
Д. = ДЕНЬ (визит исследования)

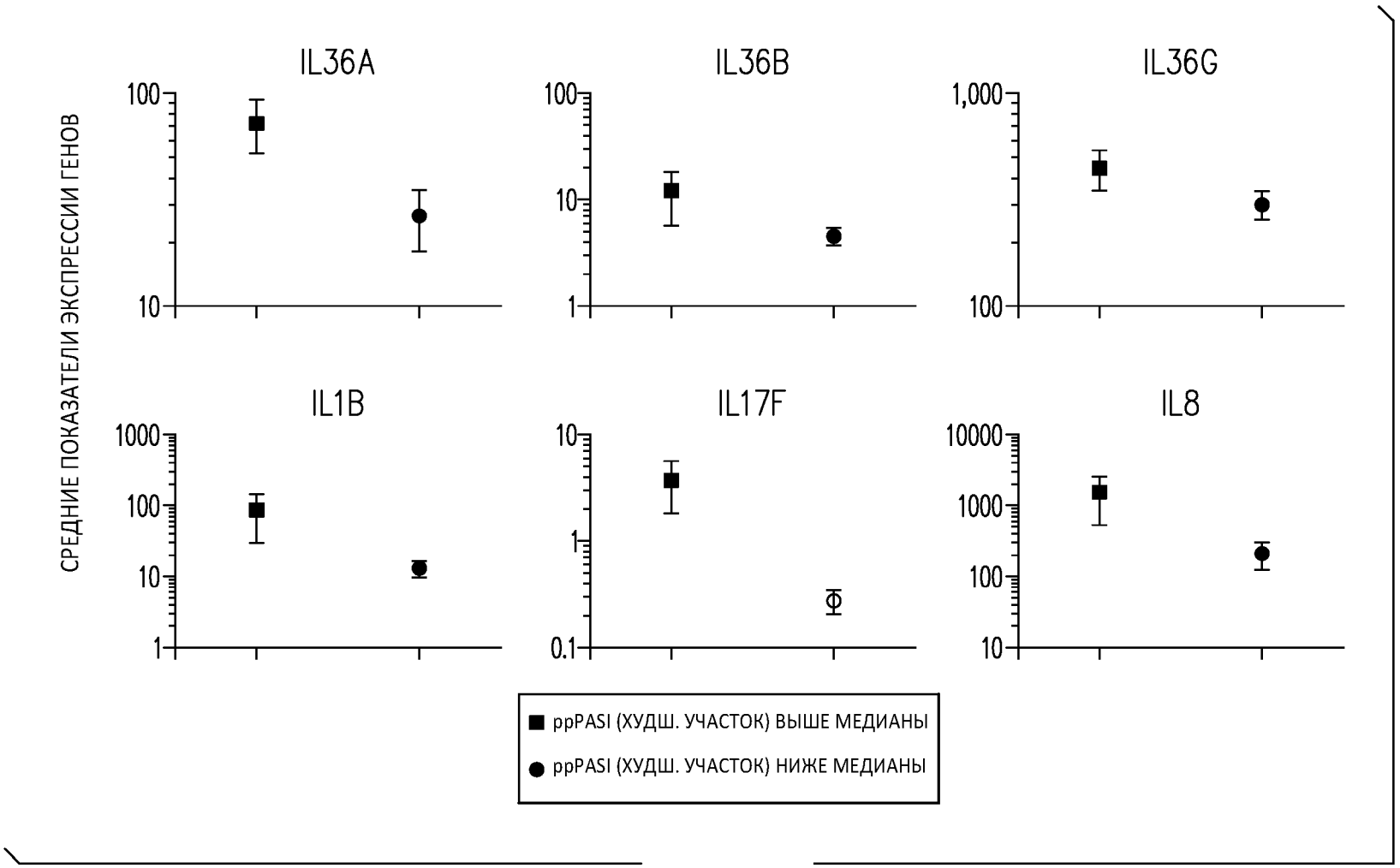
ФИГ. 1


N=140
n=40
BI 655130 600 мг SC (н.0, н.2, н.4 ->) q4w (HD)
НАБЛЮДЕНИЕ
ГРУППА 1
n=30
BI 655130 SC СРЕДНЯЯ ДОЗА (TBD)
НАБЛЮДЕНИЕ
ГРУППА 2
n=30
BI 655130 SC НИЗКАЯ ДОЗА (TBD)
НАБЛЮДЕНИЕ
ГРУППА 3
n=40
ПЛАЦЕБО
BI 655130 600 мг q4w SC (HD)
ПЛАЦЕБО
НАБЛЮДЕНИЕ
ГРУППА 4
н.0
н.16
н.32
н.52
н.68

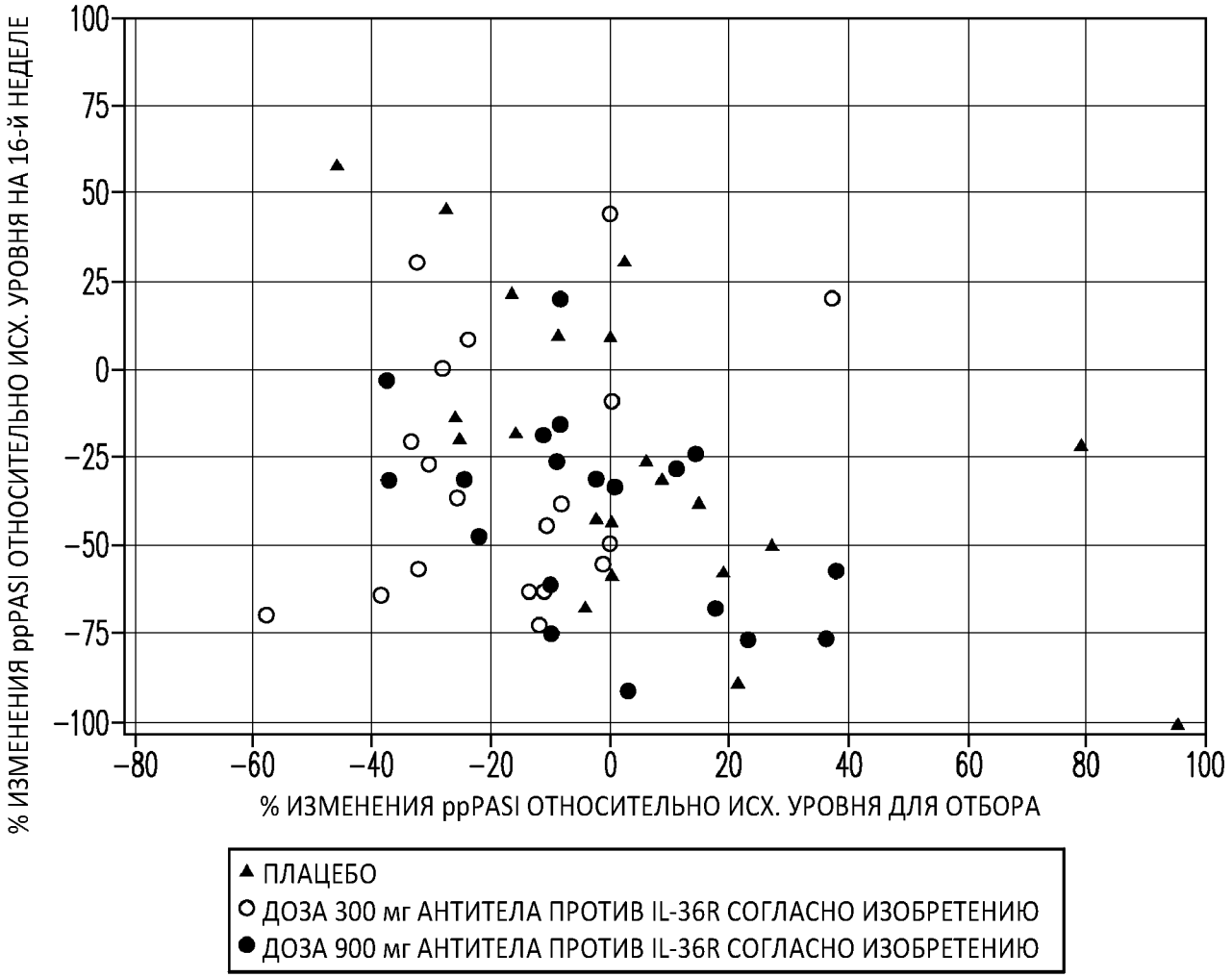
ФИГ. 2


ОТОБРАННЫЕ
N=79
НЕРАНДОМИЗИРОВАННЫЕ
N=20
РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ
N=59
ПРОШЕДШИЕ ЛЕЧЕНИЕ
N=59
ЛЕЧЕНИЕ 900МГ АНТИТЕЛА ПРОТИВ IL-36R СОГЛАСНО ИЗОБРЕТЕНИЮ
N=19
ЛЕЧЕНИЕ 300МГ АНТИТЕЛА ПРОТИВ IL-36R СОГЛАСНО ИЗОБРЕТЕНИЮ
N=19
ЛЕЧЕНИЕ ПЛАЦЕБО
N=21
5 ДОСРОЧН. ПРЕКРАЩЕНИЕ ЛЕЧЕНИЯ:
1 НЕЖЕЛ. ЯВЛЕНИЯ
1 ПОТЕРЯ СВЯЗИ С НАБЛЮДАЕМЫМ
3 ПРЕКРАЩЕНИЕ ПАЦИЕНТОМ
5 ДОСРОЧН. ПРЕКРАЩЕНИЕ ЛЕЧЕНИЯ:
2 НЕЖЕЛ. ЯВЛЕНИЯ
1 ОТСУТСТ. ЭФФЕКТИВНОСТИ
2 ПРЕКРАЩЕНИЕ ПАЦИЕНТОМ
6 ДОСРОЧН. ПРЕКРАЩЕНИЕ ЛЕЧЕНИЯ:
3 НЕЖЕЛ. ЯВЛЕНИЯ
2 ОТСУТСТ. ЭФФЕКТИВНОСТИ
1 ПРЕКРАЩЕНИЕ ПАЦИЕНТОМ
ЗАВЕРШИЛИ ВВЕДЕНИЕ ИССЛЕД. ПРЕПАРАТА*
N=14
ЗАВЕРШИЛИ ВВЕДЕНИЕ ИССЛЕД. ПРЕПАРАТА*
N=14
ЗАВЕРШИЛИ ВВЕДЕНИЕ ИССЛЕД. ПРЕПАРАТА*
N=15
4 ДОСРОЧН. ПРЕКРАЩ. ИСПЫТАНИЯ:
2 ПРЕКРАЩЕНИЕ ПАЦИЕНТОМ
2 ДРУГОЕ
5 ДОСРОЧН. ПРЕКРАЩ. ИСПЫТАНИЯ:
3 ПОТЕРЯ СВЯЗИ С НАБЛЮДАЕМЫМ
2 ПРЕКРАЩЕНИЕ ПАЦИЕНТОМ
3 ДОСРОЧН. ПРЕКРАЩ. ИСПЫТАНИЯ:
1 ПРЕКРАЩЕНИЕ ПАЦИЕНТОМ
2 ДРУГОЕ
ЗАВЕРШИЛИ ПЛАНОВОЕ НАБЛЮДЕНИЕ
время†
N=15
ЗАВЕРШИЛИ ПЛАНОВОЕ НАБЛЮДЕНИЕ
время†
N=14
ЗАВЕРШИЛИ ПЛАНОВОЕ НАБЛЮДЕНИЕ
время†
N=18

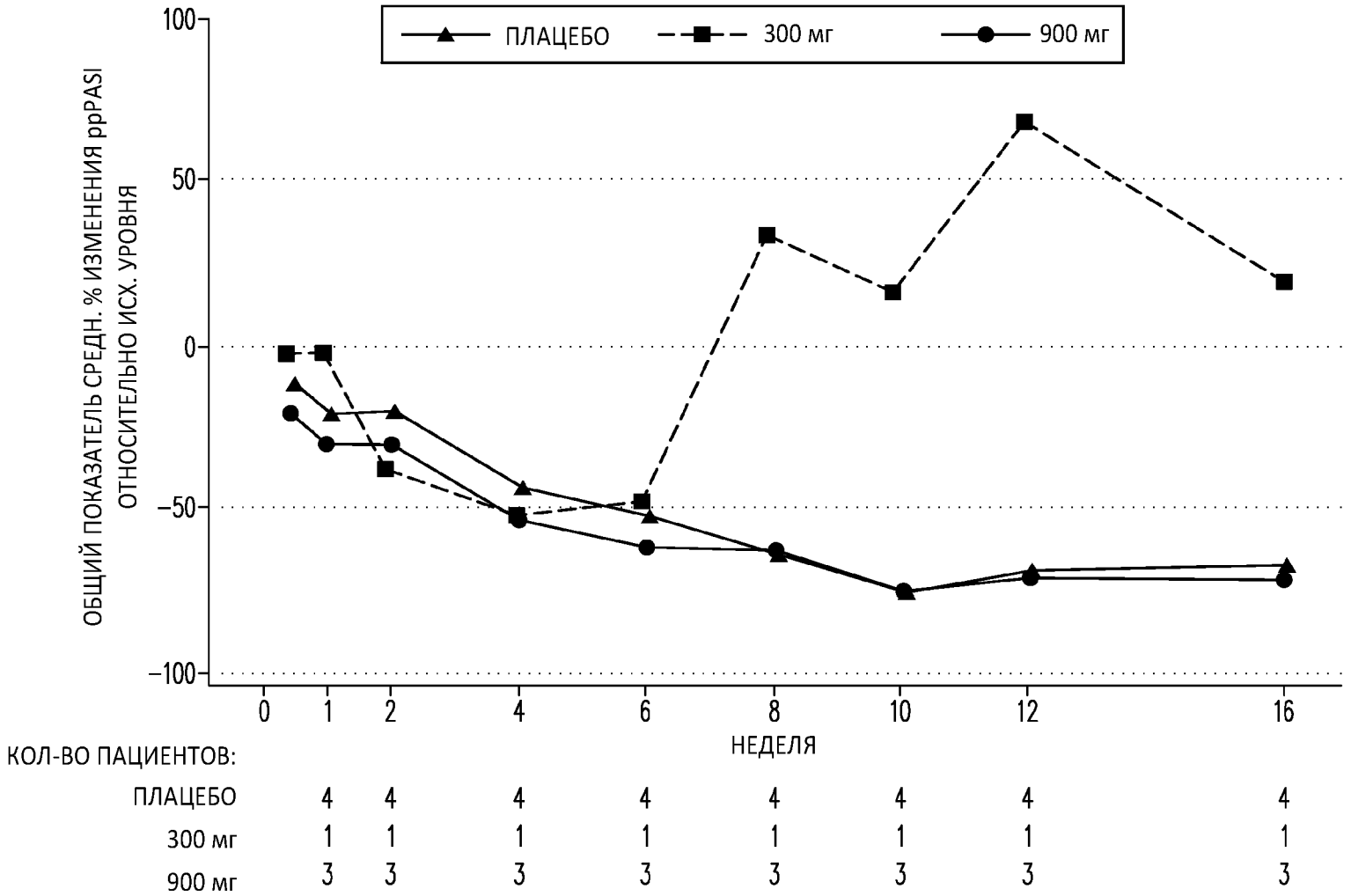
ФИГ. 3


IL36A
IL36B
IL36G
IL1B
IL17F
IL8
СРЕДНИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ
100
10
1
1,000
1000
0.1
10000
ppPASI (ХУДШ. УЧАСТОК) ВЫШЕ МЕДИАНЫ
ppPASI (ХУДШ. УЧАСТОК) НИЖЕ МЕДИАНЫ

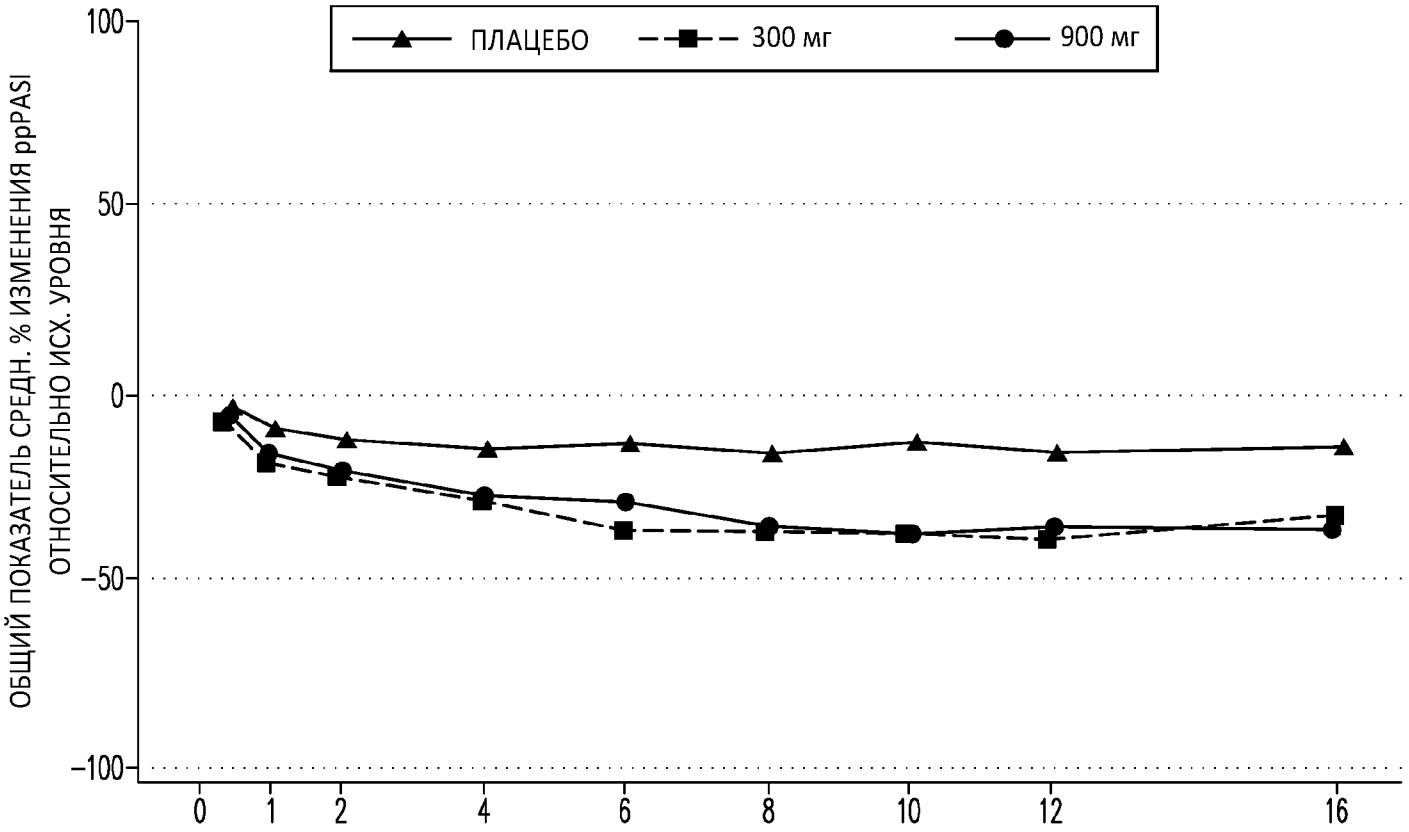
ФИГ. 4


% ИЗМЕНЕНИЯ ppPASI ОТНОСИТЕЛЬНО ИСХ. УРОВНЯ НА 16-Й НЕДЕЛЕ
100
75
50
25
0
−25
−50
−75
−100
−80
−60
−40
−20
0
20
40
60
80
100
% ИЗМЕНЕНИЯ ppPASI ОТНОСИТЕЛЬНО ИСХ. УРОВНЯ ДЛЯ ОТБОРА
ПЛАЦЕБО
ДОЗА 300 мг АНТИТЕЛА ПРОТИВ IL-36R СОГЛАСНО ИЗОБРЕТЕНИЮ
ДОЗА 900 мг АНТИТЕЛА ПРОТИВ IL-36R СОГЛАСНО ИЗОБРЕТЕНИЮ

ФИГ. 5

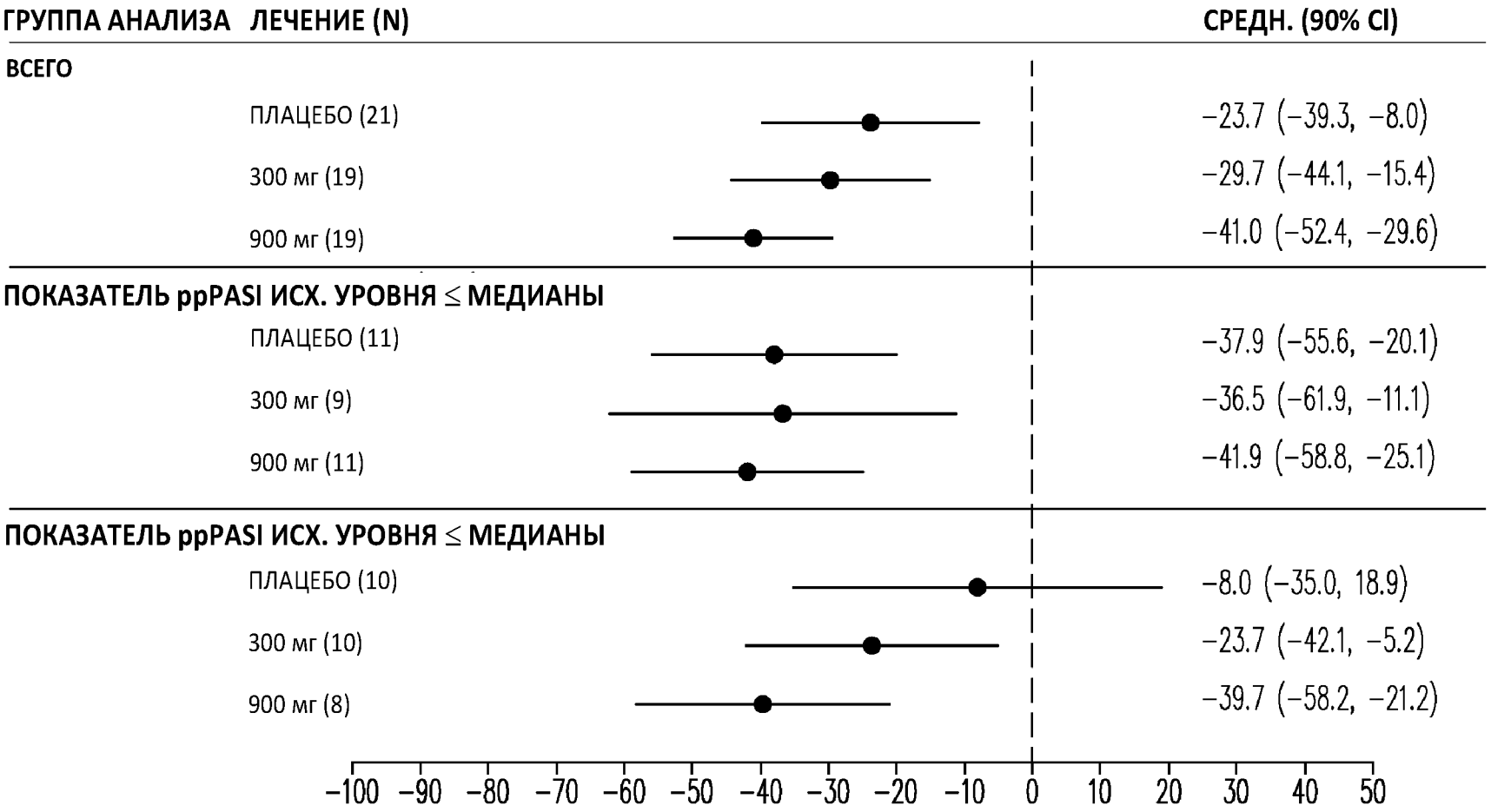

ПЛАЦЕБО
300 мг
900 мг
ОБЩИЙ ПОКАЗАТЕЛЬ СРЕДН. % ИЗМЕНЕНИЯ ppPASI ОТНОСИТЕЛЬНО ИСХ. УРОВНЯ
100
50
0
−50
−100
0
1
2
4
6
8
10
12
16
НЕДЕЛЯ
КОЛ-ВО ПАЦИЕНТОВ:
ПЛАЦЕБО 4 4 4 4 4 4 4 4
300 мг 1 1 1 1 1 1 1 1
900 мг 3 3 3 3 3 3 3 3

ФИГ. 6А

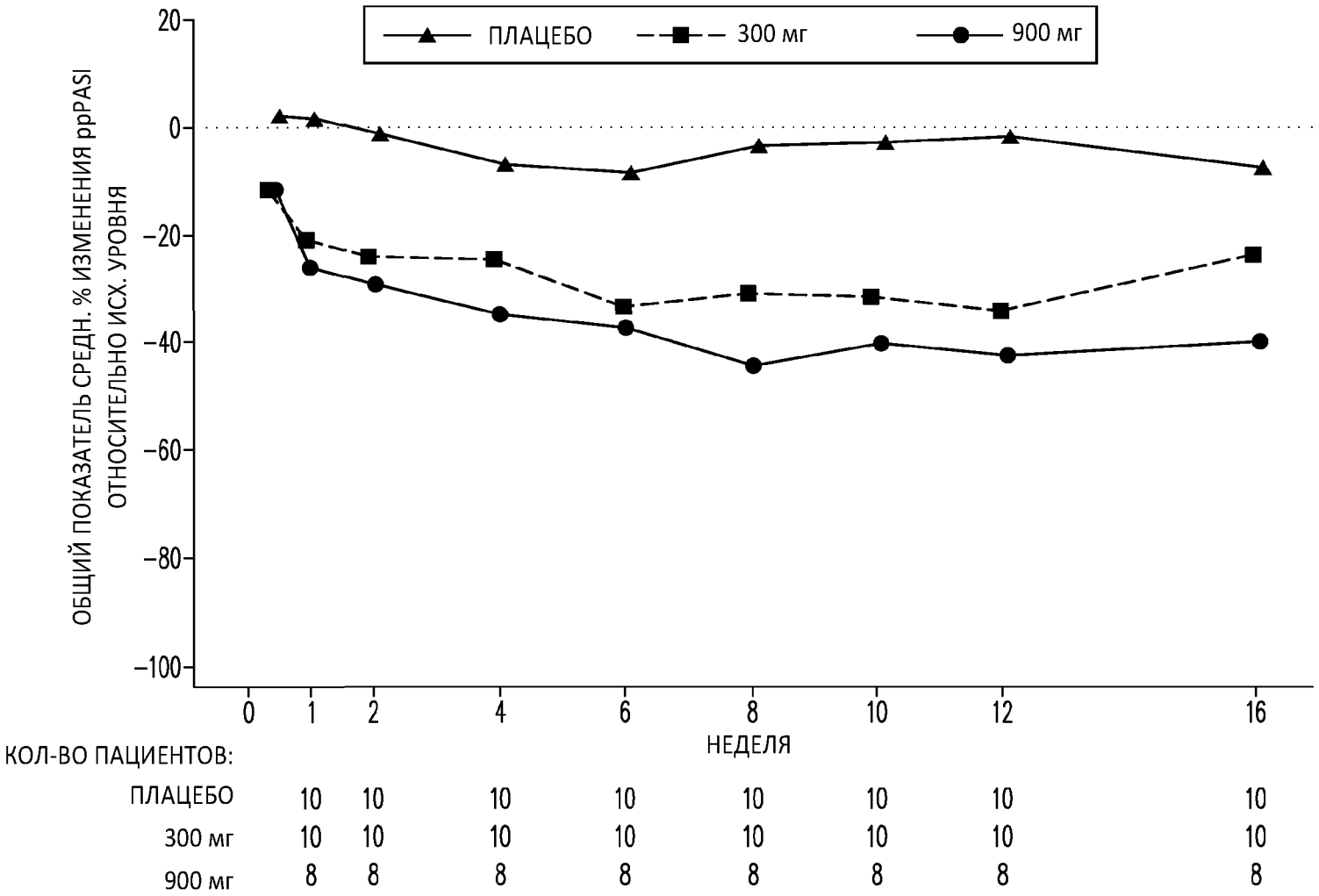


КОЛ-ВО ПАЦИЕНТОВ:								
ПЛАЦЕБО	17	17	17	17	17	17	17	17
300 мг	18	18	18	18	18	18	18	18
900 мг	16	16	16	16	16	16	16	16

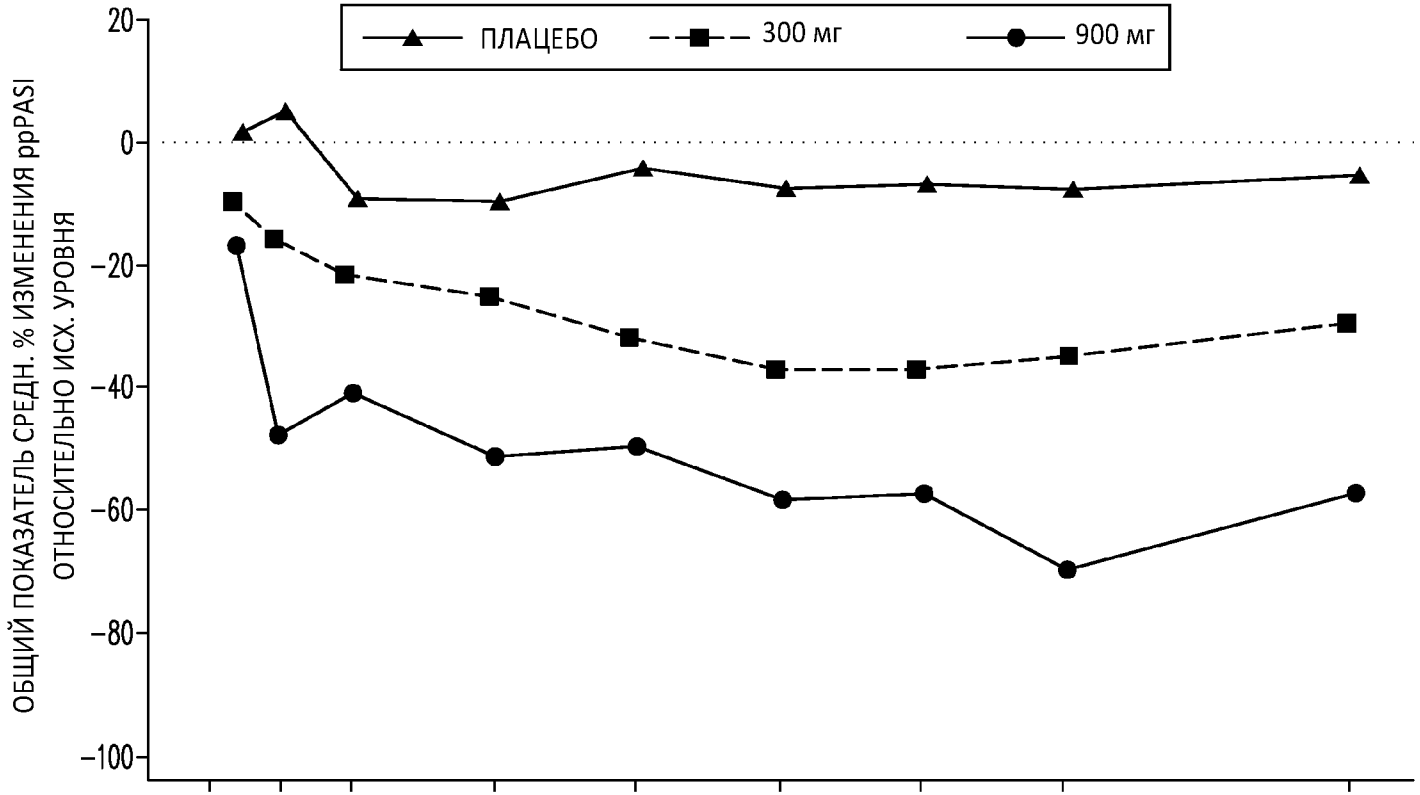
ФИГ. 6В


ГРУППА АНАЛИЗА ЛЕЧЕНИЕ (N)
СРЕДН. (90% CI)
ВСЕГО
ПЛАЦЕБО (21)
−23.7 (−39.3, −8.0)
300 мг (19)
−29.7 (−44.1, −15.4)
900 мг (19)
−41.0 (−52.4, −29.6)
ПОКАЗАТЕЛЬ ppPASI ИСХ. УРОВНЯ ≤ МЕДИАНЫ
ПЛАЦЕБО (11)
−37.9 (−55.6, −20.1)
300 мг (9)
−36.5 (−61.9, −11.1)
900 мг (11)
−41.9 (−58.8, −25.1)
ПОКАЗАТЕЛЬ ppPASI ИСХ. УРОВНЯ ≤ МЕДИАНЫ
ПЛАЦЕБО (10)
−8.0 (−35.0, 18.9)
300 мг (10)
−23.7 (−42.1, −5.2)
900 мг (8)
−39.7 (−58.2, −21.2)
−100 −90 −80 −70 −60 −50 −40 −30 −20 −10 0 10 20 30 40 50
СРЕДН. (90% CI) % ИЗМЕНЕНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО ИСХ. УРОВНЯ НА 16-Й НЕДЕЛЕ

ФИГ. 7

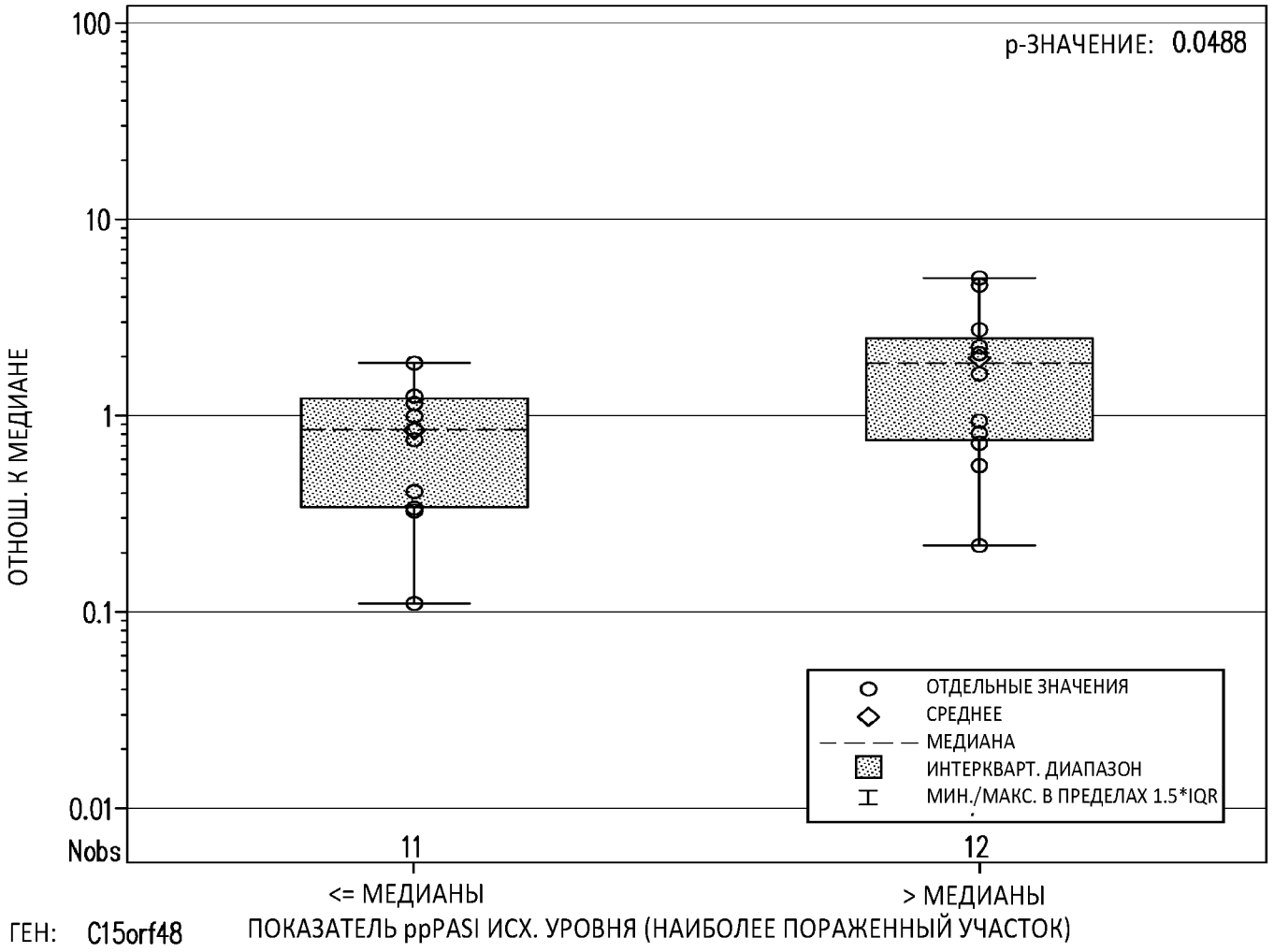

ПЛАЦЕБО
300 мг
900 мг
ОБЩИЙ ПОКАЗАТЕЛЬ СРЕДН. % ИЗМЕНЕНИЯ ppPASI ОТНОСИТЕЛЬНО ИСХ. УРОВНЯ
20
0
−20
−40
−60
−80
−100
0
1
2
4
6
8
10
12
16
НЕДЕЛЯ
КОЛ-ВО ПАЦИЕНТОВ:
ПЛАЦЕБО 10 10 10 10 10 10 10 10
300 мг 10 10 10 10 10 10 10 10
900 мг 8 8 8 8 8 8 8 8

ФИГ. 8А

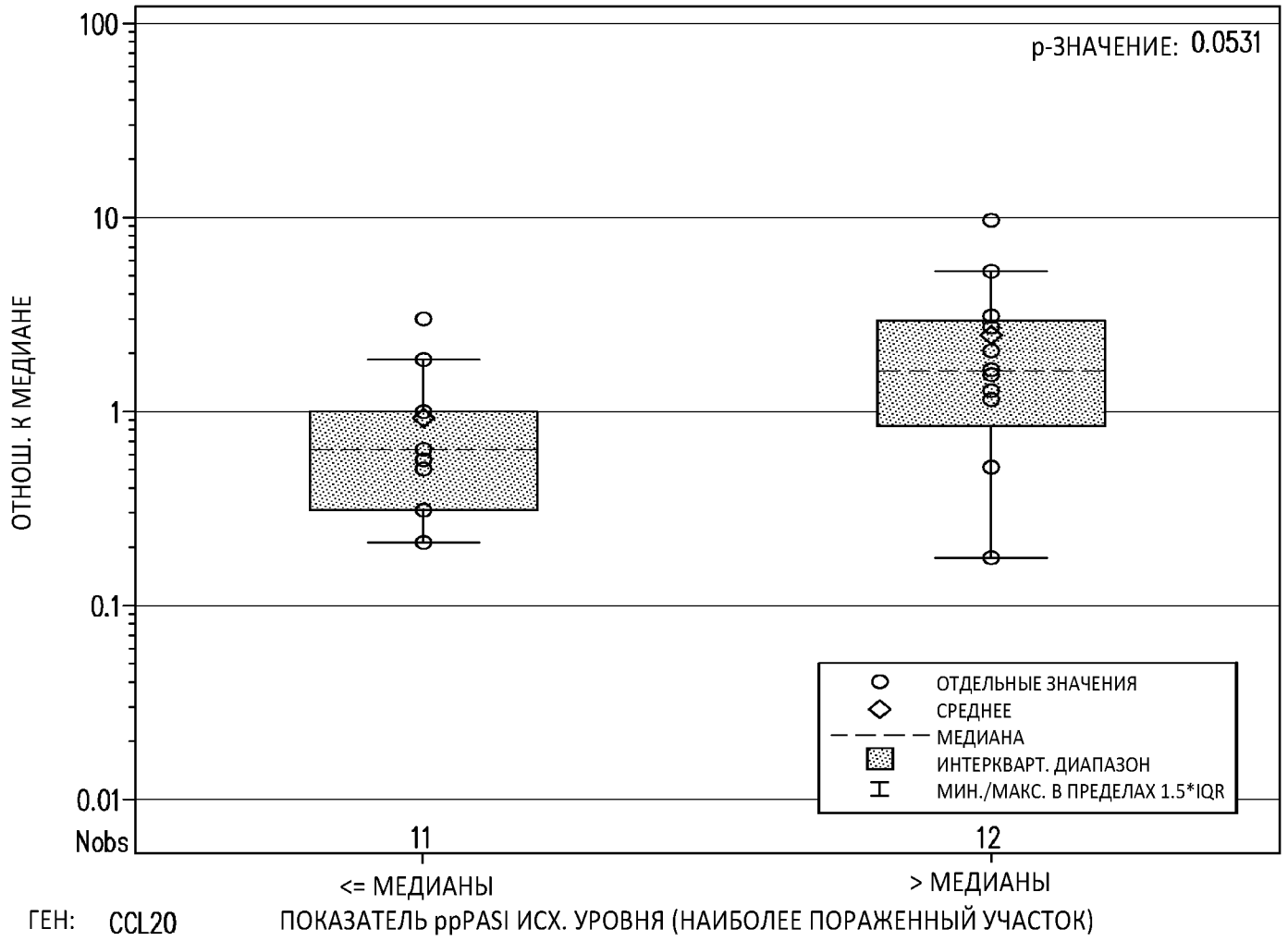


КОЛ-ВО ПАЦИЕНТОВ:								
ПЛАЦЕБО	10	10	10	10	10	10	10	10
300 мг	10	10	10	10	10	10	10	10
900 мг	8	8	8	8	8	8	8	8

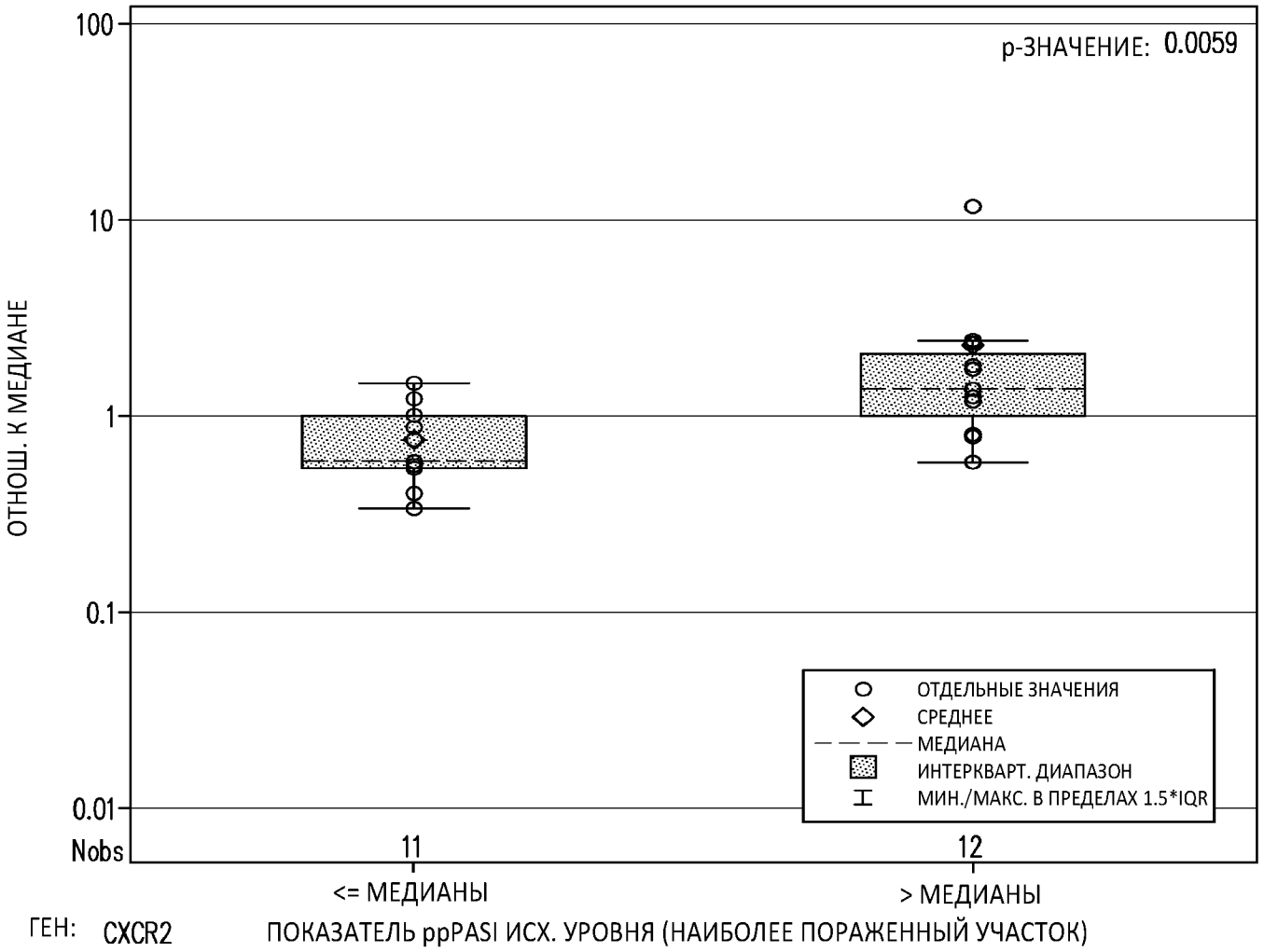
ФИГ. 8В


p-ЗНАЧЕНИЕ: 0.0488
100
10
1
0.1
0.01
ОТНОШ. К МЕДИАНЕ
Nobs
11
12
<= МЕДИАНЫ
> МЕДИАНЫ
ОТДЕЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ
СРЕДНЕЕ
МЕДИАНА
ИНТЕРКВАРТ. ДИАПАЗОН
МИН./МАКС. В ПРЕДЕЛАХ 1.5*IQR
ГЕН: C15orf48
ПОКАЗАТЕЛЬ ppPASI ИСХ. УРОВНЯ (НАИБОЛЕЕ ПОРАЖЕННЫЙ УЧАСТОК)

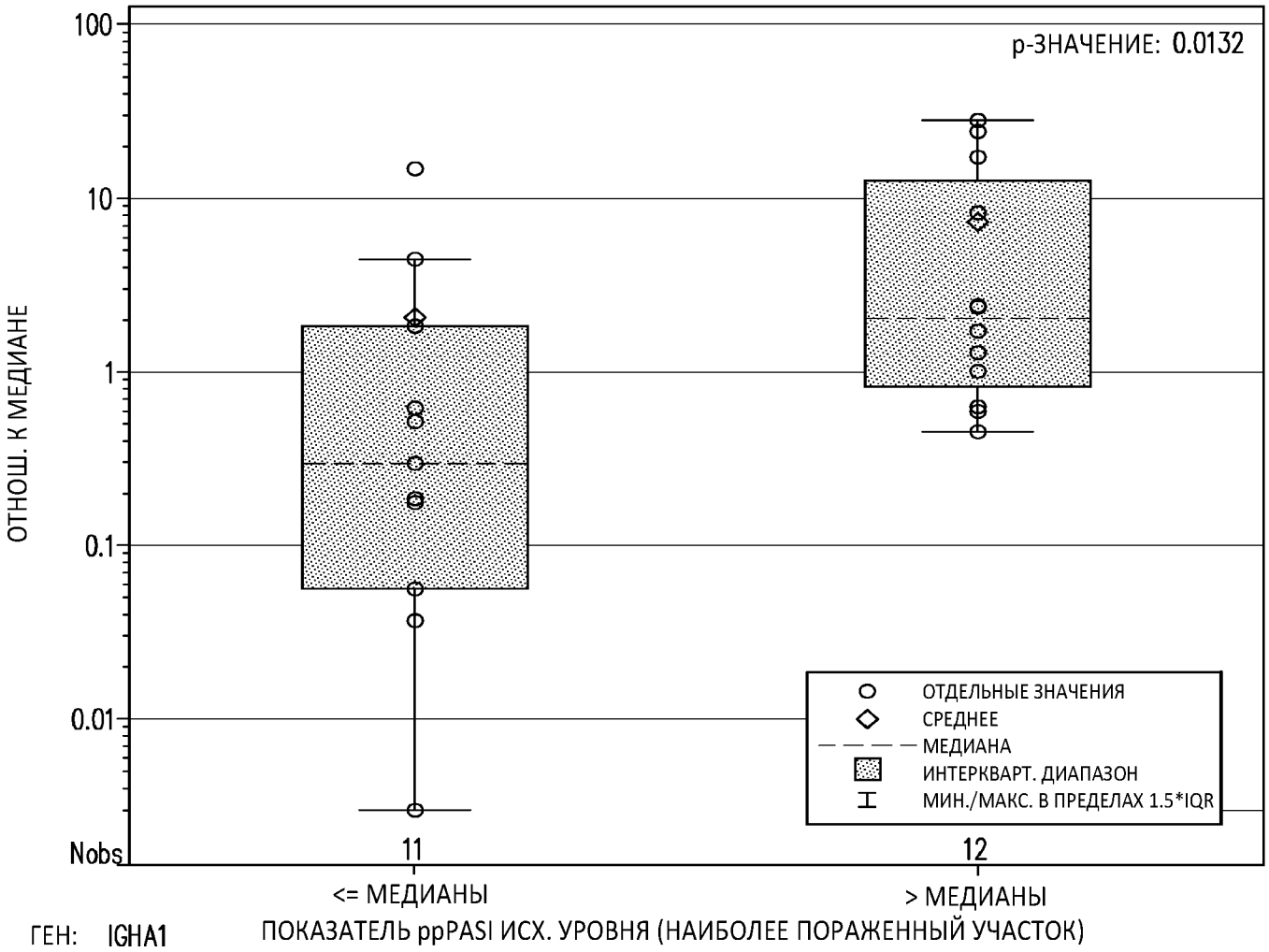
ФИГ. 9A


p-ЗНАЧЕНИЕ: 0.0531
100
10
1
0.1
0.01
ОТНОШ. К МЕДИАНЕ
Nobs
11
12
<= МЕДИАНЫ
> МЕДИАНЫ
ОТДЕЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ
СРЕДНЕЕ
МЕДИАНА
ИНТЕРКВАРТ. ДИАПАЗОН
МИН./МАКС. В ПРЕДЕЛАХ 1.5*IQR
ГЕН: CCL20
ПОКАЗАТЕЛЬ ppPASI ИСХ. УРОВНЯ (НАИБОЛЕЕ ПОРАЖЕННЫЙ УЧАСТОК)

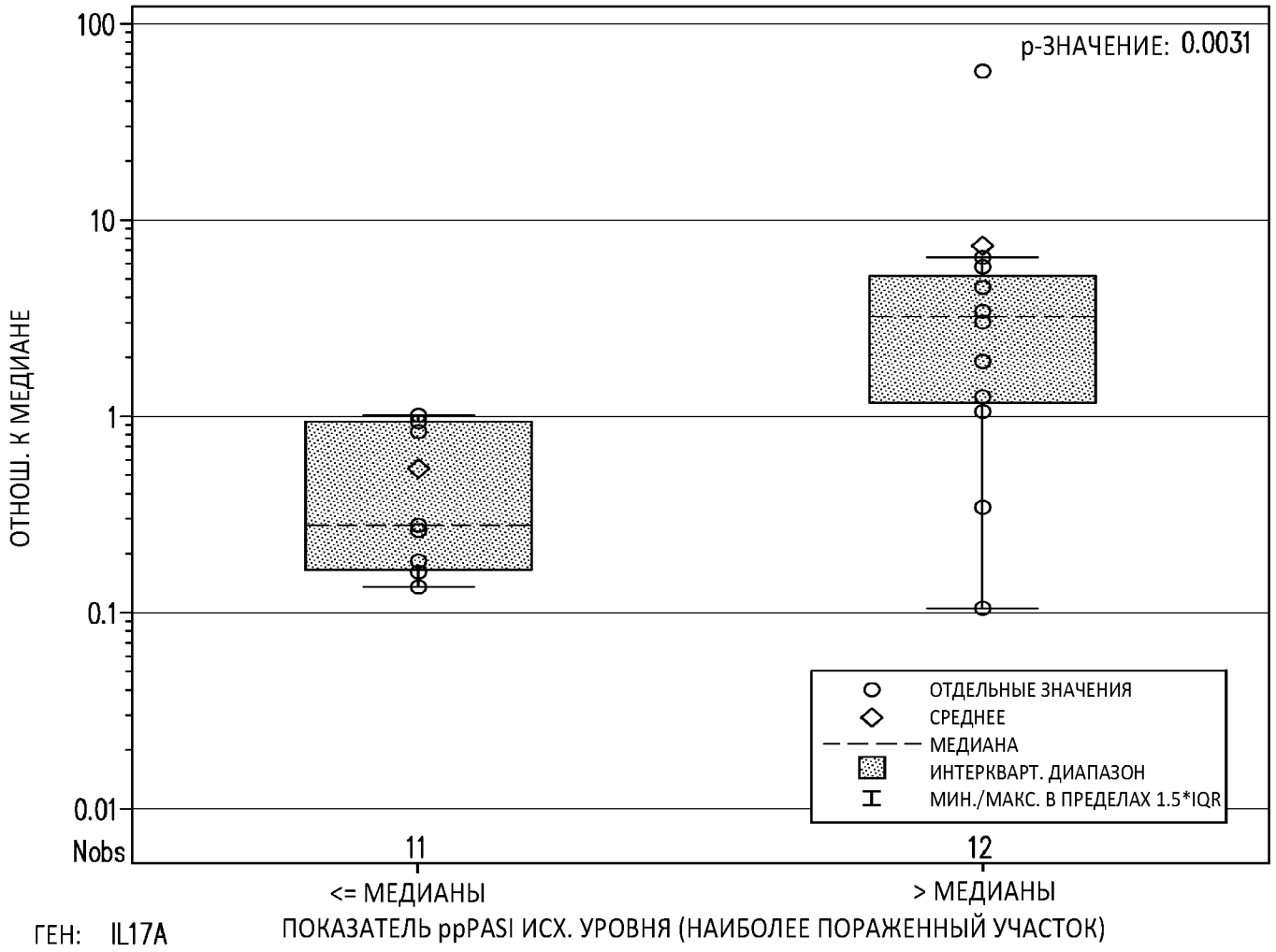
ФИГ. 9В


100
10
1
0.1
0.01
ОТНОШ. К МЕДИАНЕ
p-ЗНАЧЕНИЕ: 0.0059
ОТДЕЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ
СРЕДНЕЕ
МЕДИАНА
ИНТЕРКВАРТ. ДИАПАЗОН
МИН./МАКС. В ПРЕДЕЛАХ 1.5*IQR
Nobs
11
12
<= МЕДИАНЫ
> МЕДИАНЫ
ГЕН: CXCR2
ПОКАЗАТЕЛЬ ppPASI ИСХ. УРОВНЯ (НАИБОЛЕЕ ПОРАЖЕННЫЙ УЧАСТОК)

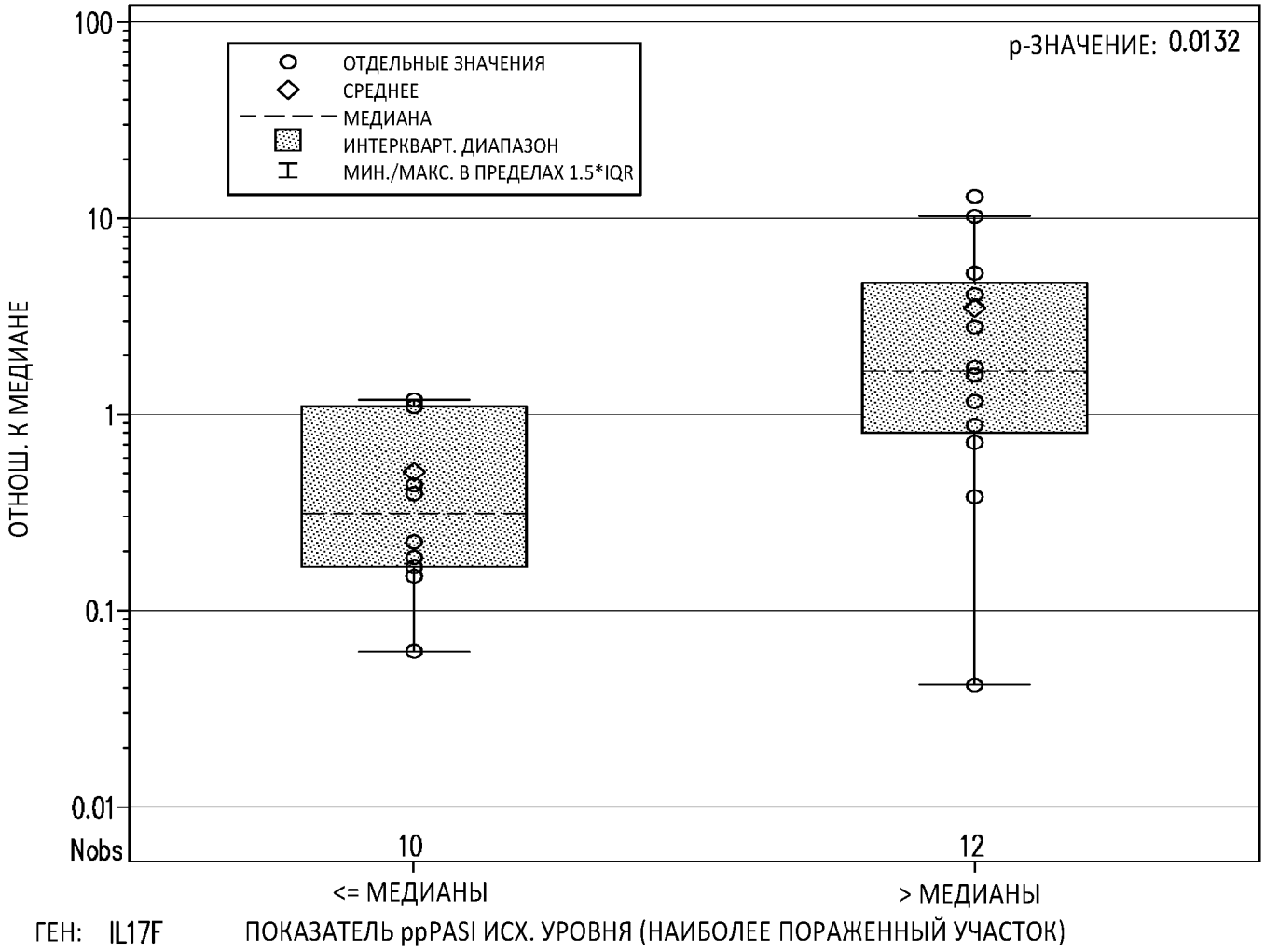
ФИГ. 9C


p-ЗНАЧЕНИЕ: 0.0132
100
10
1
0.1
0.01
ОТНОШ. К МЕДИАНЕ
Nobs
11
12
<= МЕДИАНЫ
> МЕДИАНЫ
ОТДЕЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ
СРЕДНЕЕ
МЕДИАНА
ИНТЕРКВАРТ. ДИАПАЗОН
МИН./МАКС. В ПРЕДЕЛАХ 1.5*IQR
ГЕН: IGHA1
ПОКАЗАТЕЛЬ ppPASI ИСХ. УРОВНЯ (НАИБОЛЕЕ ПОРАЖЕННЫЙ УЧАСТОК)

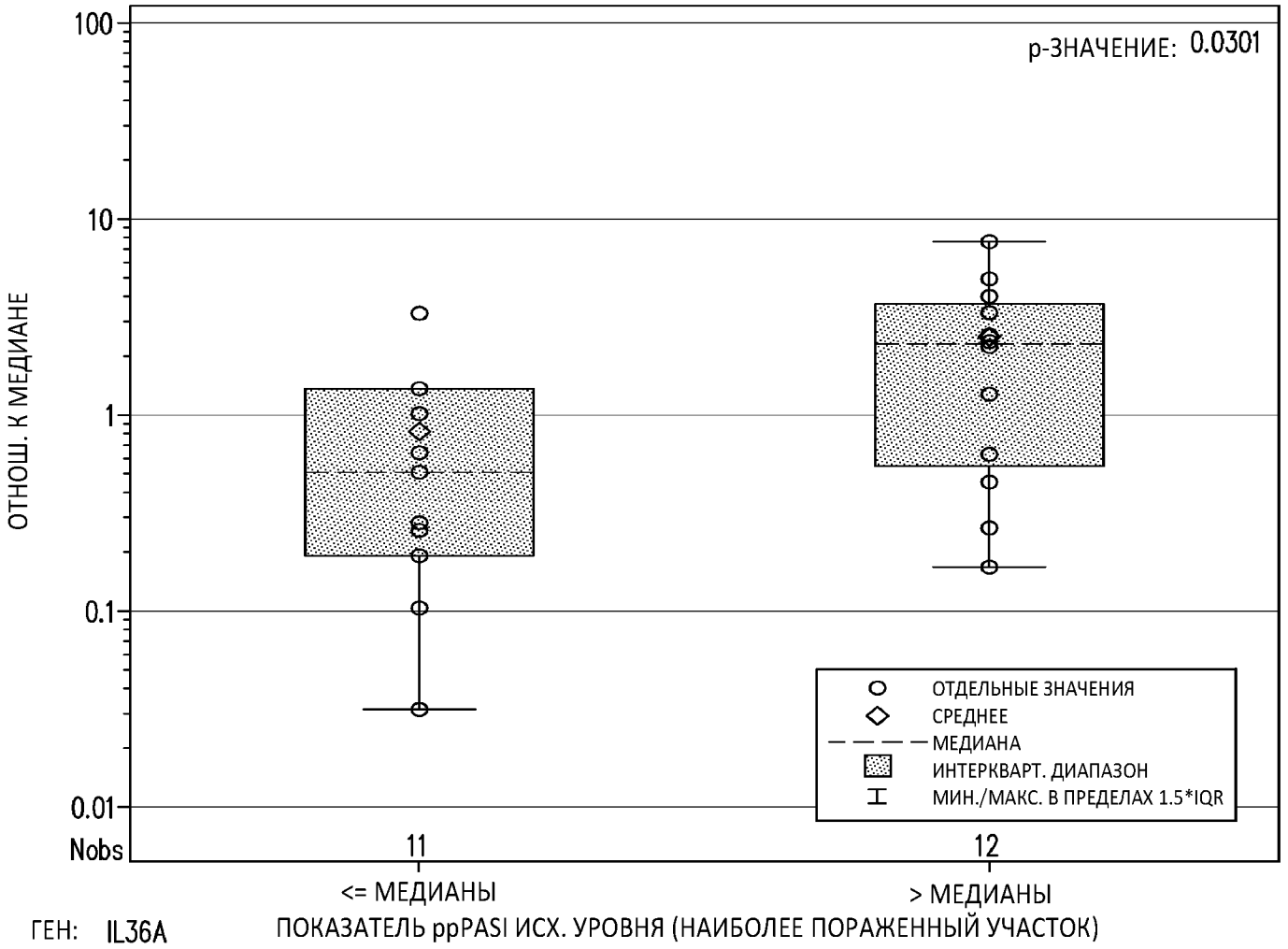
ФИГ. 9D


p-ЗНАЧЕНИЕ: 0.0031
100
10
1
0.1
0.01
ОТНОШ. К МЕДИАНЕ
Nobs
11
12
<= МЕДИАНЫ
> МЕДИАНЫ
ОТДЕЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ
СРЕДНЕЕ
МЕДИАНА
ИНТЕРКВАРТ. ДИАПАЗОН
МИН./МАКС. В ПРЕДЕЛАХ 1.5*IQR
ГЕН: IL17A
ПОКАЗАТЕЛЬ ppPASI ИСХ. УРОВНЯ (НАИБОЛЕЕ ПОРАЖЕННЫЙ УЧАСТОК)

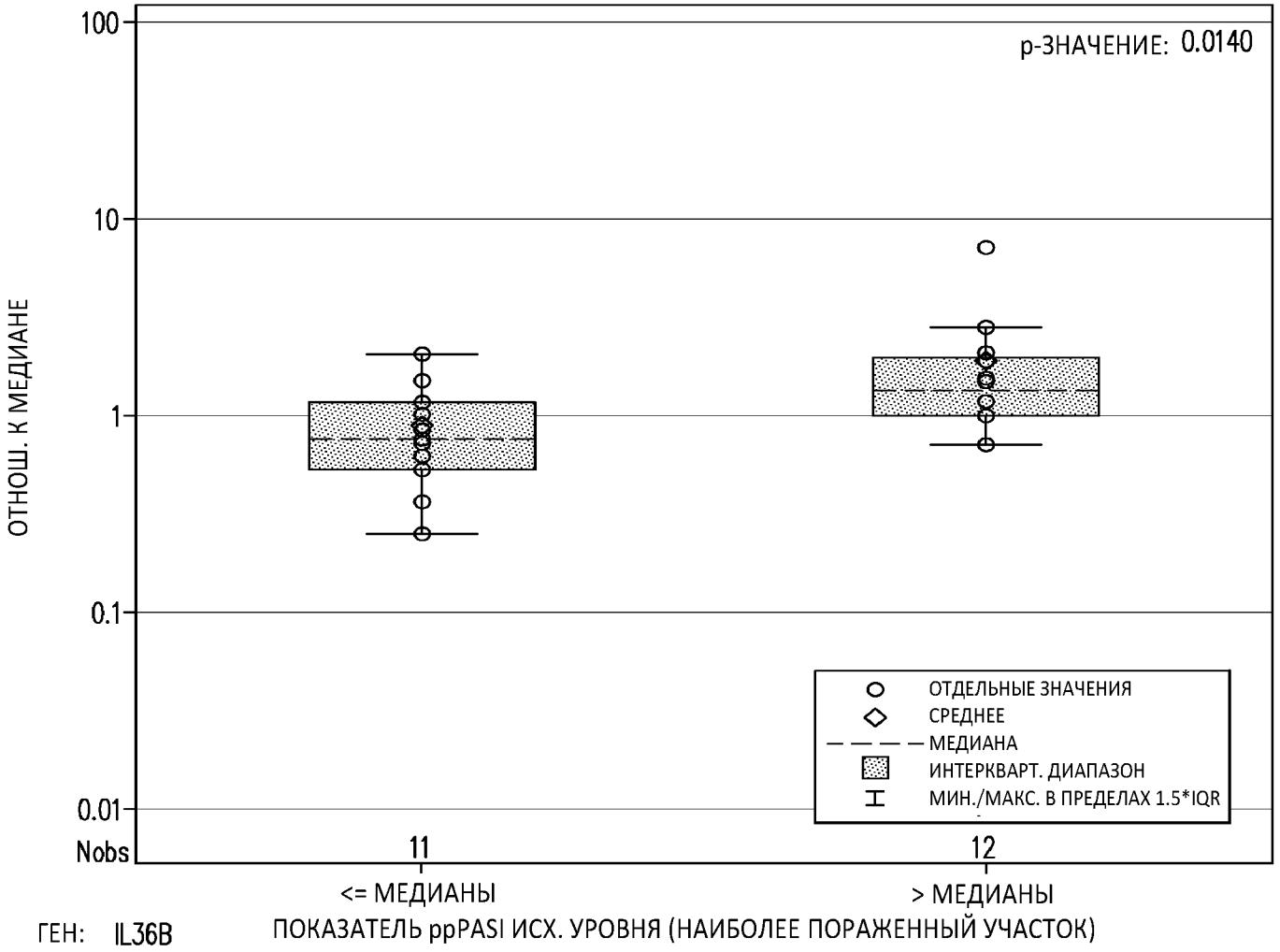
ФИГ. 9E


100
10
1
0.1
0.01
ОТНОШ. К МЕДИАНЕ
ОТДЕЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ
СРЕДНЕЕ
МЕДИАНА
ИНТЕРКВАРТ. ДИАПАЗОН
МИН./МАКС. В ПРЕДЕЛАХ 1.5*IQR
p-ЗНАЧЕНИЕ: 0.0132
Nobs
10
12
<= МЕДИАНЫ
> МЕДИАНЫ
ГЕН: IL17F
ПОКАЗАТЕЛЬ ppPASI ИСХ. УРОВНЯ (НАИБОЛЕЕ ПОРАЖЕННЫЙ УЧАСТОК)

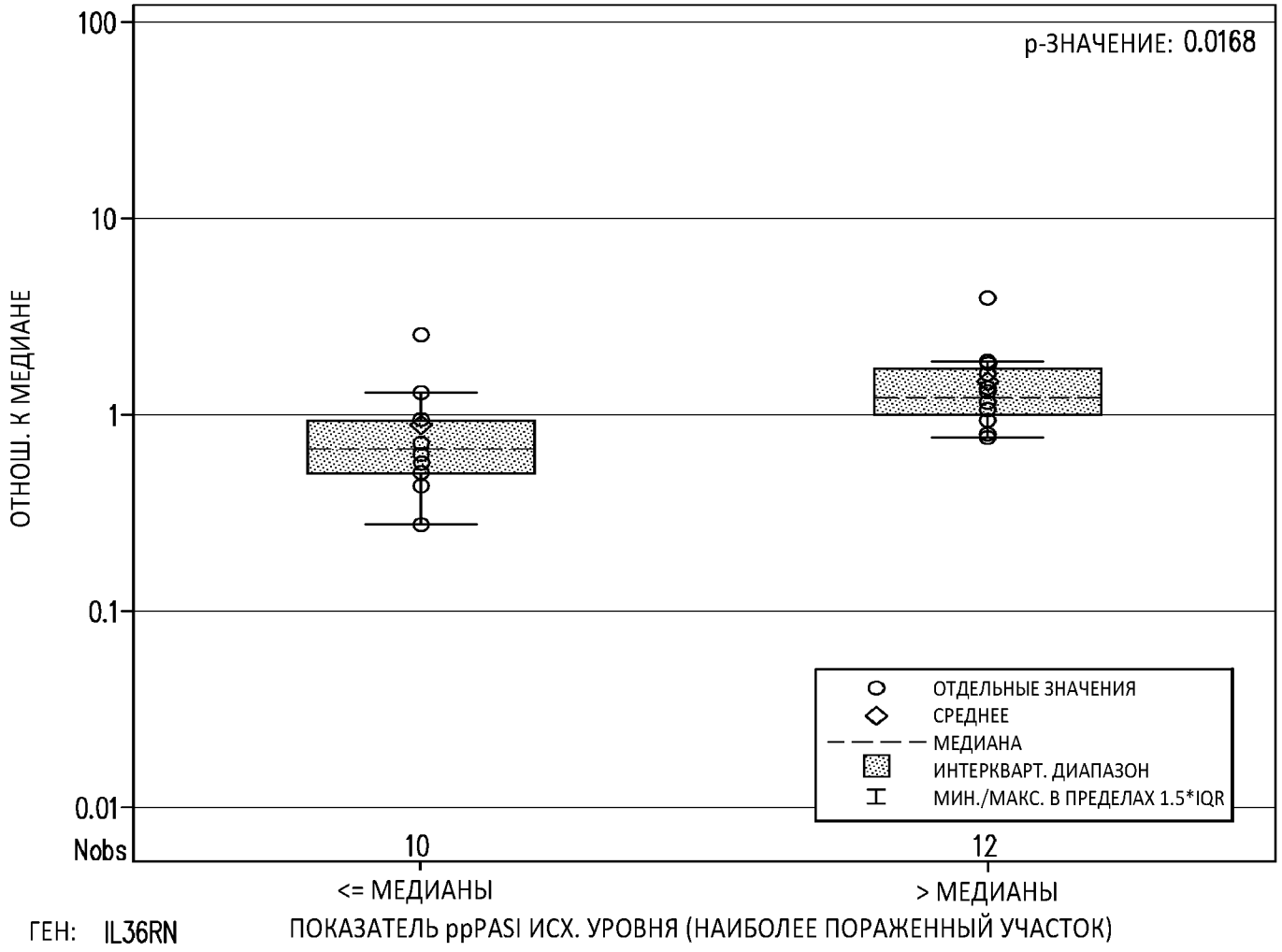
ФИГ. 9F


100
10
1
0.1
0.01
ОТНОШ. К МЕДИАНЕ
p-ЗНАЧЕНИЕ: 0.0301
ОТДЕЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ
СРЕДНЕЕ
МЕДИАНА
ИНТЕРКВАРТ. ДИАПАЗОН
МИН./МАКС. В ПРЕДЕЛАХ 1.5*IQR
Nobs
11
12
<= МЕДИАНЫ
> МЕДИАНЫ
ГЕН: IL36A
ПОКАЗАТЕЛЬ ppPASI ИСХ. УРОВНЯ (НАИБОЛЕЕ ПОРАЖЕННЫЙ УЧАСТОК)

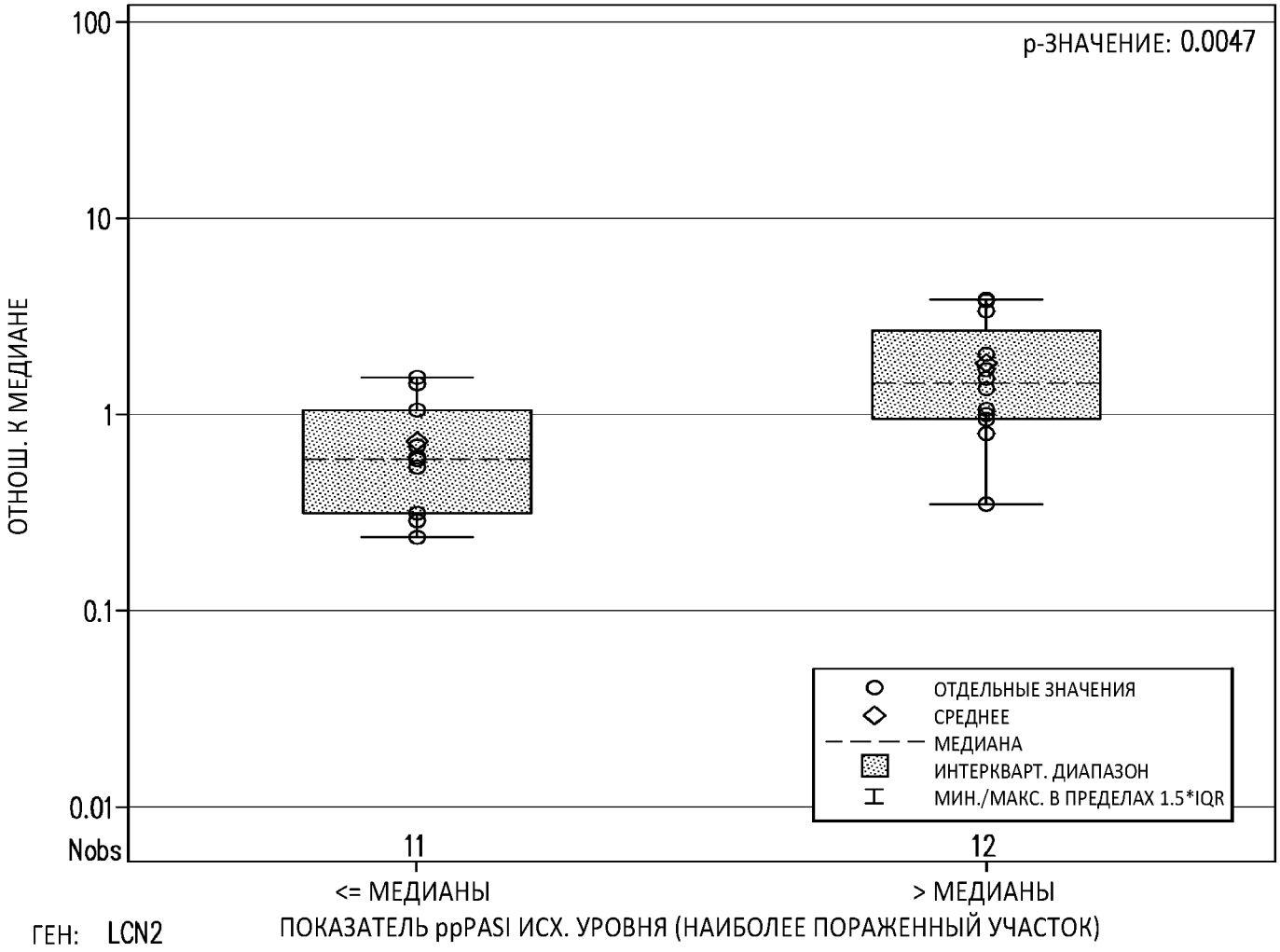
ФИГ. 9G


100
10
1
0.1
0.01
ОТНОШ. К МЕДИАНЕ
p-ЗНАЧЕНИЕ: 0.0140
ОТДЕЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ
СРЕДНЕЕ
МЕДИАНА
ИНТЕРКВАРТ. ДИАПАЗОН
МИН./МАКС. В ПРЕДЕЛАХ 1.5*IQR
Nobs
11
12
<= МЕДИАНЫ
> МЕДИАНЫ
ГЕН: IL36B
ПОКАЗАТЕЛЬ ppPASI ИСХ. УРОВНЯ (НАИБОЛЕЕ ПОРАЖЕННЫЙ УЧАСТОК)

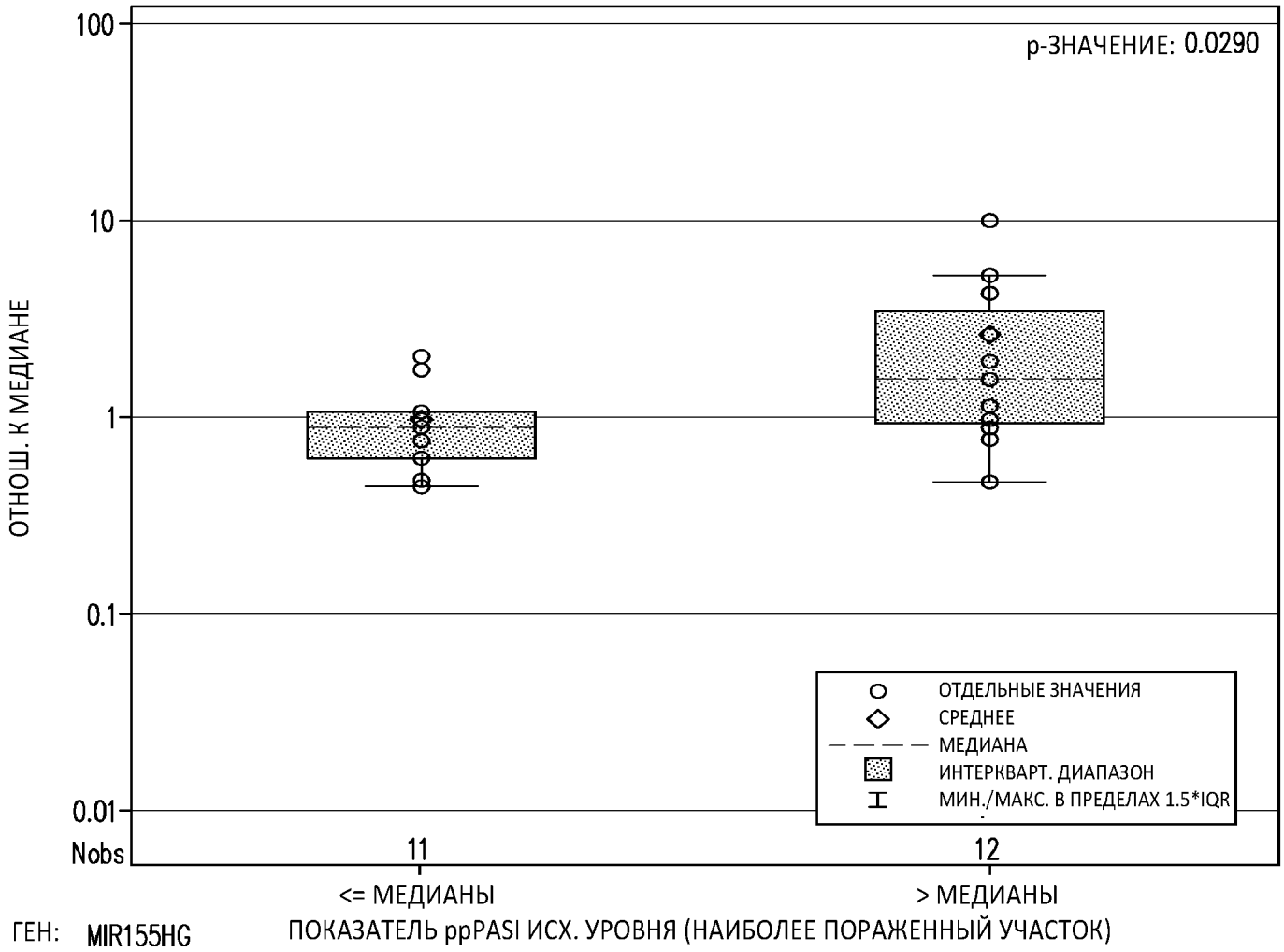
ФИГ. 9H


p-ЗНАЧЕНИЕ: 0.0168
100
10
1
0.1
0.01
ОТНОШ. К МЕДИАНЕ
ОТДЕЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ
СРЕДНЕЕ
МЕДИАНА
ИНТЕРКВАРТ. ДИАПАЗОН
МИН./МАКС. В ПРЕДЕЛАХ 1.5*IQR
Nobs
10
12
<= МЕДИАНЫ
> МЕДИАНЫ
ГЕН: IL36RN
ПОКАЗАТЕЛЬ ppPASI ИСХ. УРОВНЯ (НАИБОЛЕЕ ПОРАЖЕННЫЙ УЧАСТОК)

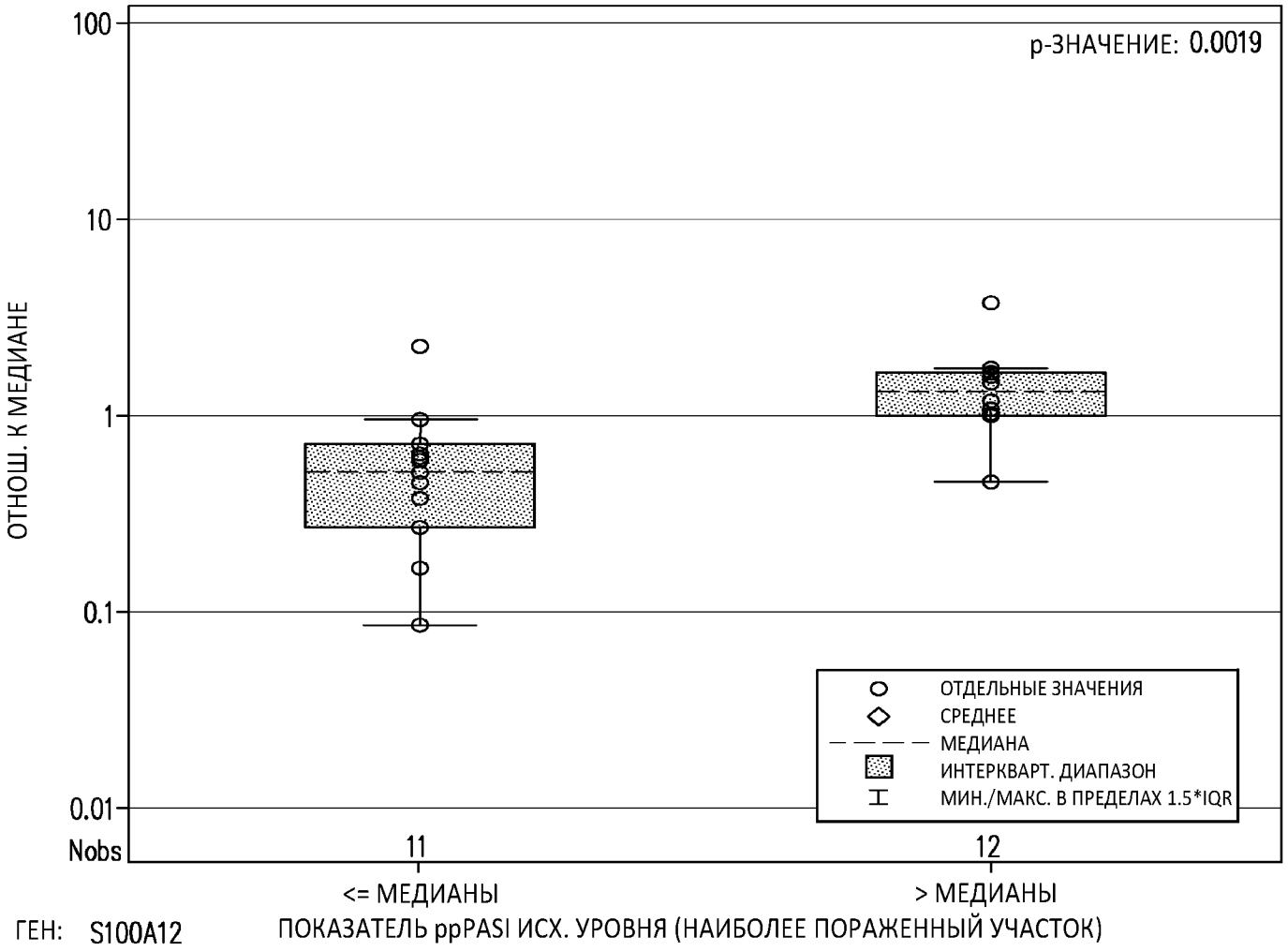
ФИГ. 9I


100
10
1
0.1
0.01
ОТНОШ. К МЕДИАНЕ
p-ЗНАЧЕНИЕ: 0.0047
ОТДЕЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ
СРЕДНЕЕ
МЕДИАНА
ИНТЕРКВАРТ. ДИАПАЗОН
МИН./МАКС. В ПРЕДЕЛАХ 1.5*IQR
Nobs
11
12
<= МЕДИАНЫ
> МЕДИАНЫ
ГЕН: LCN2
ПОКАЗАТЕЛЬ ppPASI ИСХ. УРОВНЯ (НАИБОЛЕЕ ПОРАЖЕННЫЙ УЧАСТОК)

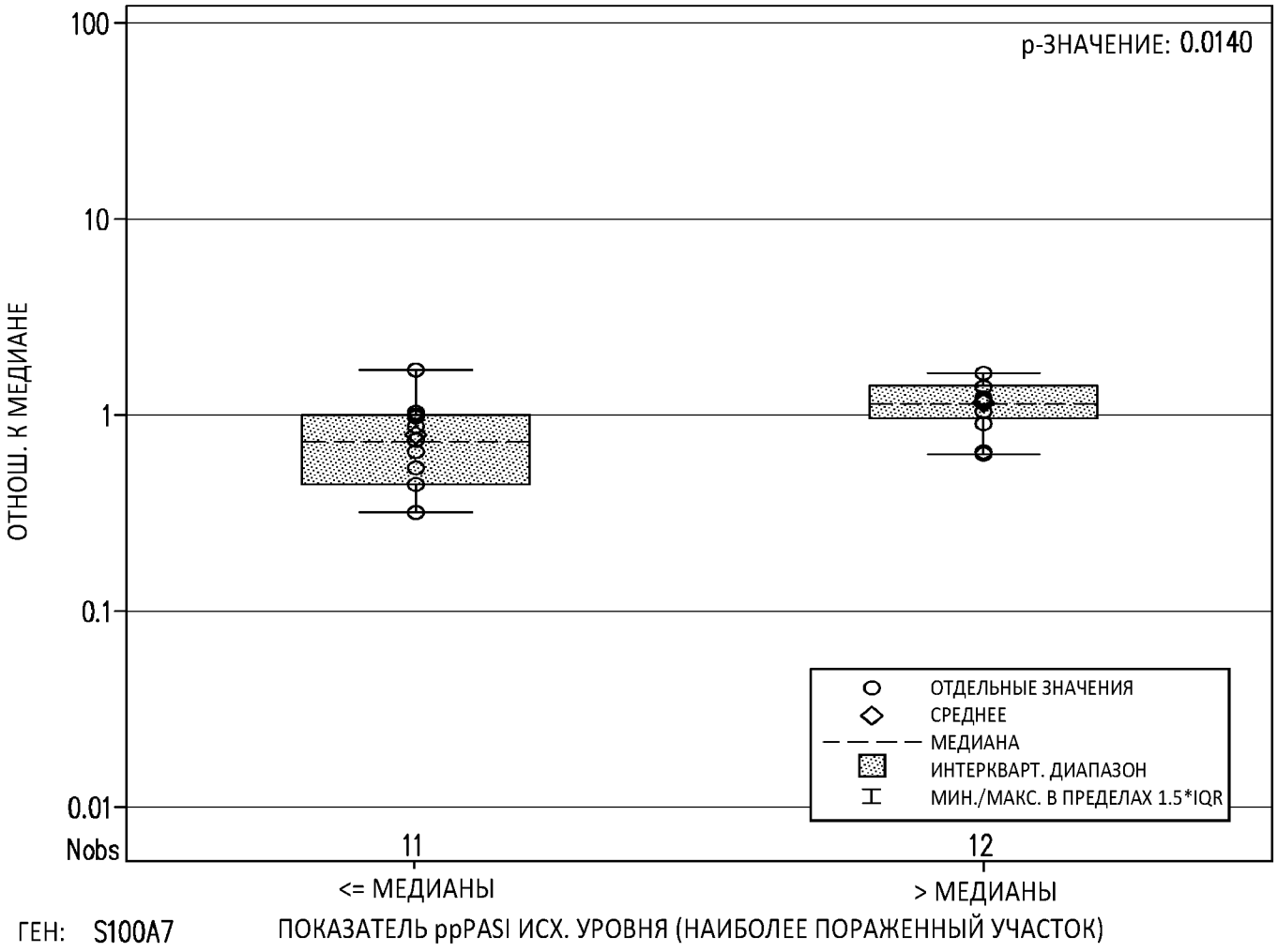
ФИГ. 9J


100
10
1
0.1
0.01
ОТНОШ. К МЕДИАНЕ
p-ЗНАЧЕНИЕ: 0.0290
ОТДЕЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ
СРЕДНЕЕ
МЕДИАНА
ИНТЕРКВАРТ. ДИАПАЗОН
МИН./МАКС. В ПРЕДЕЛАХ 1.5*IQR
Nobs
11
12
<= МЕДИАНЫ
> МЕДИАНЫ
ГЕН: MIR155HG
ПОКАЗАТЕЛЬ ppPASI ИСХ. УРОВНЯ (НАИБОЛЕЕ ПОРАЖЕННЫЙ УЧАСТОК)

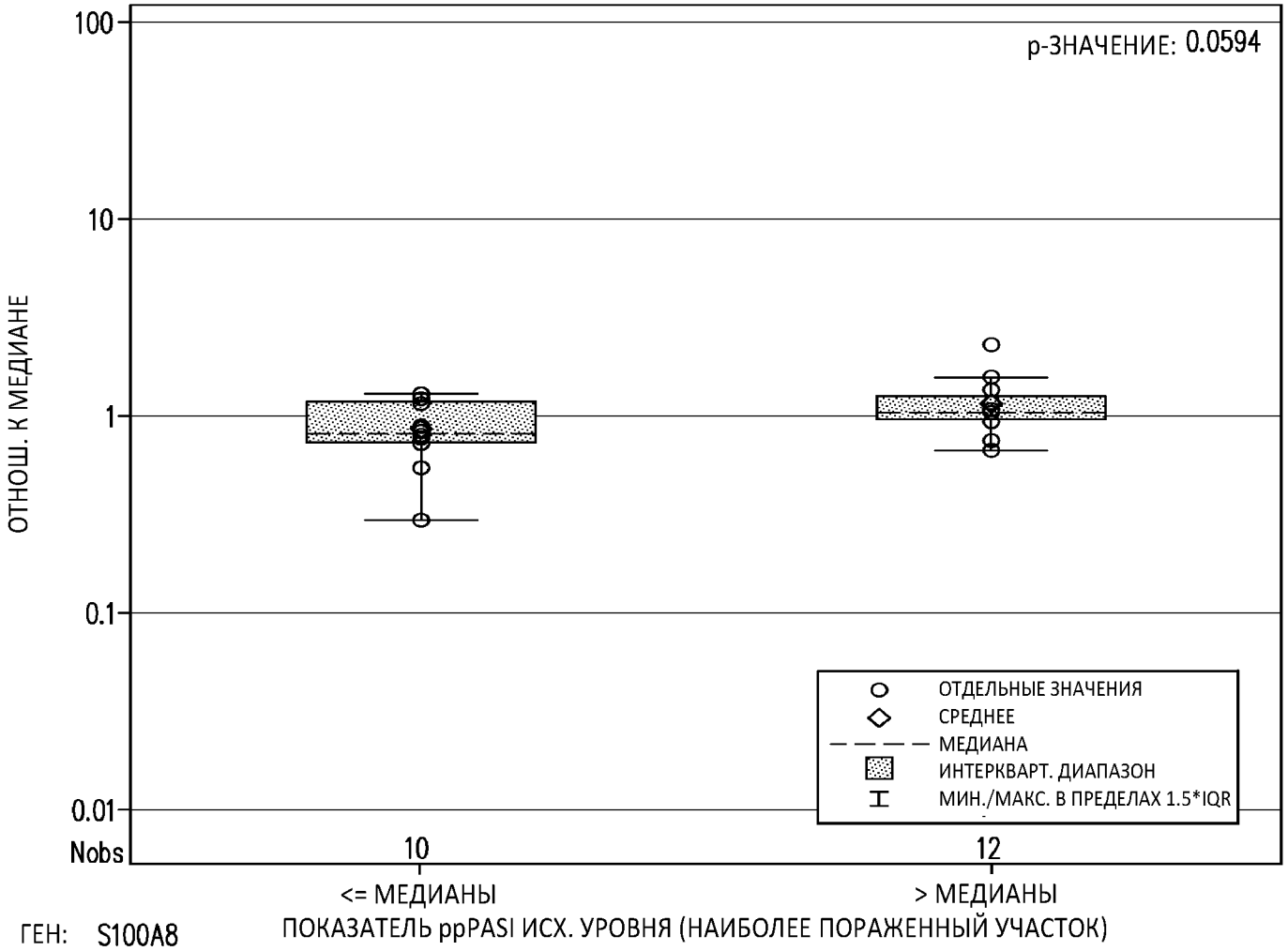
ФИГ. 9K


p-ЗНАЧЕНИЕ: 0.0019
100
10
1
0.1
0.01
ОТНОШ. К МЕДИАНЕ
Nobs
11
12
<= МЕДИАНЫ
> МЕДИАНЫ
ОТДЕЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ
СРЕДНЕЕ
МЕДИАНА
ИНТЕРКВАРТ. ДИАПАЗОН
МИН./МАКС. В ПРЕДЕЛАХ 1.5*IQR
ГЕН: S100A12
ПОКАЗАТЕЛЬ ppPASI ИСХ. УРОВНЯ (НАИБОЛЕЕ ПОРАЖЕННЫЙ УЧАСТОК)

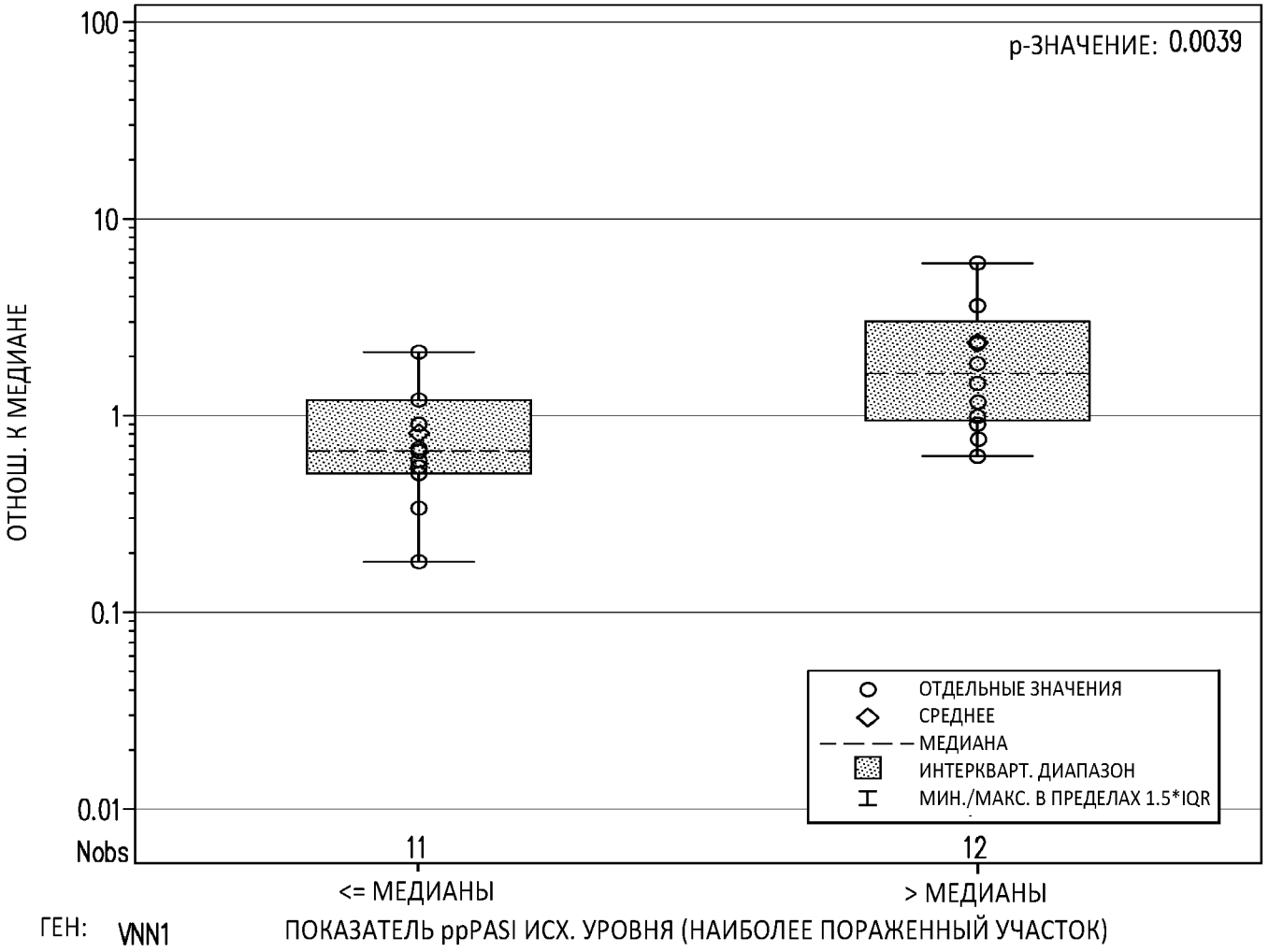
ФИГ. 9L


p-ЗНАЧЕНИЕ: 0.0140
100
10
1
0.1
0.01
ОТНОШ. К МЕДИАНЕ
Nobs
11
12
<= МЕДИАНЫ
> МЕДИАНЫ
ОТДЕЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ
СРЕДНЕЕ
МЕДИАНА
ИНТЕРКВАРТ. ДИАПАЗОН
МИН./МАКС. В ПРЕДЕЛАХ 1.5*IQR
ГЕН: S100A7
ПОКАЗАТЕЛЬ ppPASI ИСХ. УРОВНЯ (НАИБОЛЕЕ ПОРАЖЕННЫЙ УЧАСТОК)

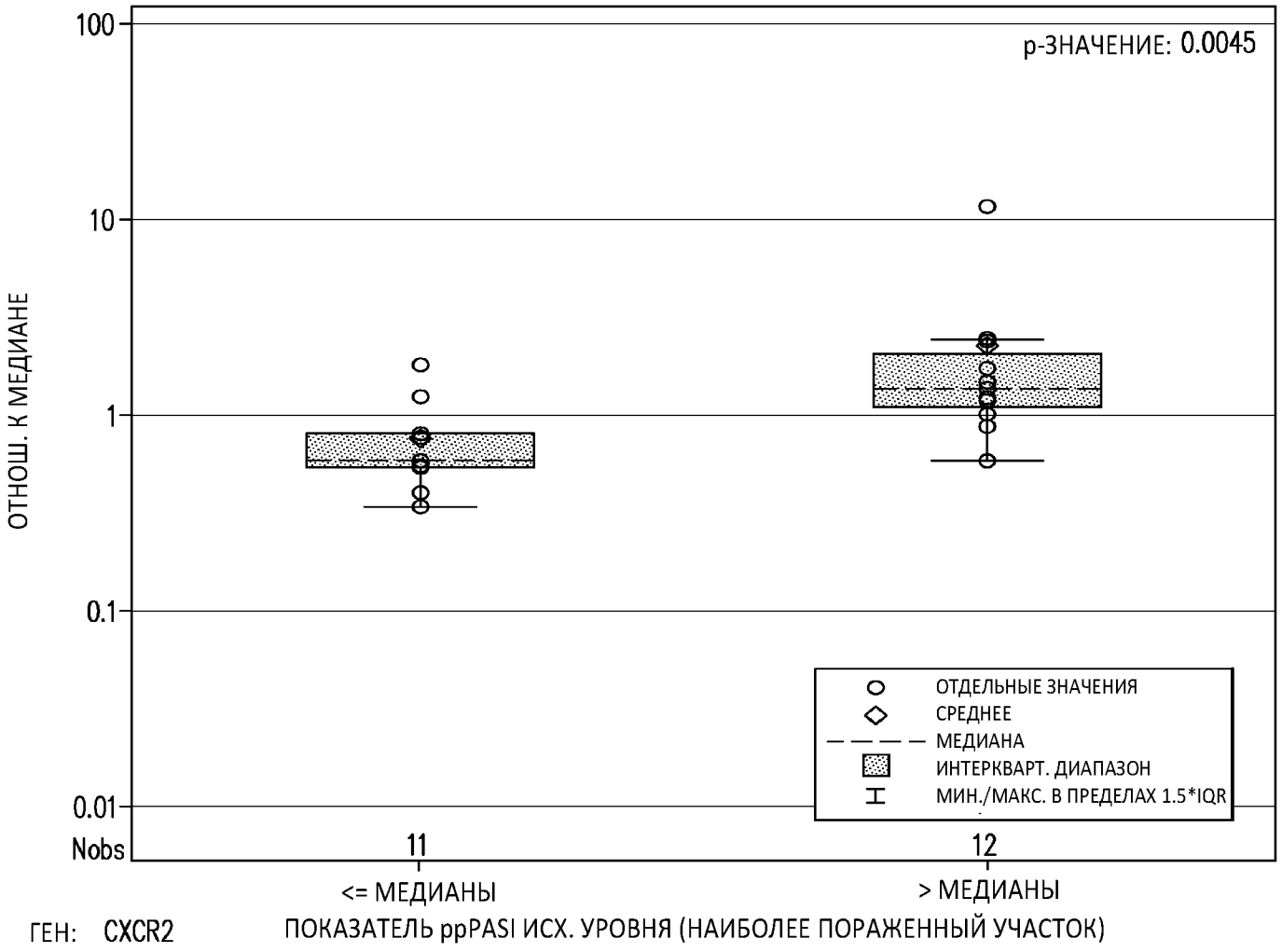
ФИГ. 9М


100
10
1
0.1
0.01
Nobs
ОТНОШ. К МЕДИАНЕ
p-ЗНАЧЕНИЕ: 0.0594
ОТДЕЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ
СРЕДНЕЕ
МЕДИАНА
ИНТЕРКВАРТ. ДИАПАЗОН
МИН./МАКС. В ПРЕДЕЛАХ 1.5*IQR
10
12
<= МЕДИАНЫ
> МЕДИАНЫ
ГЕН: S100A8
ПОКАЗАТЕЛЬ ppPASI ИСХ. УРОВНЯ (НАИБОЛЕЕ ПОРАЖЕННЫЙ УЧАСТОК)

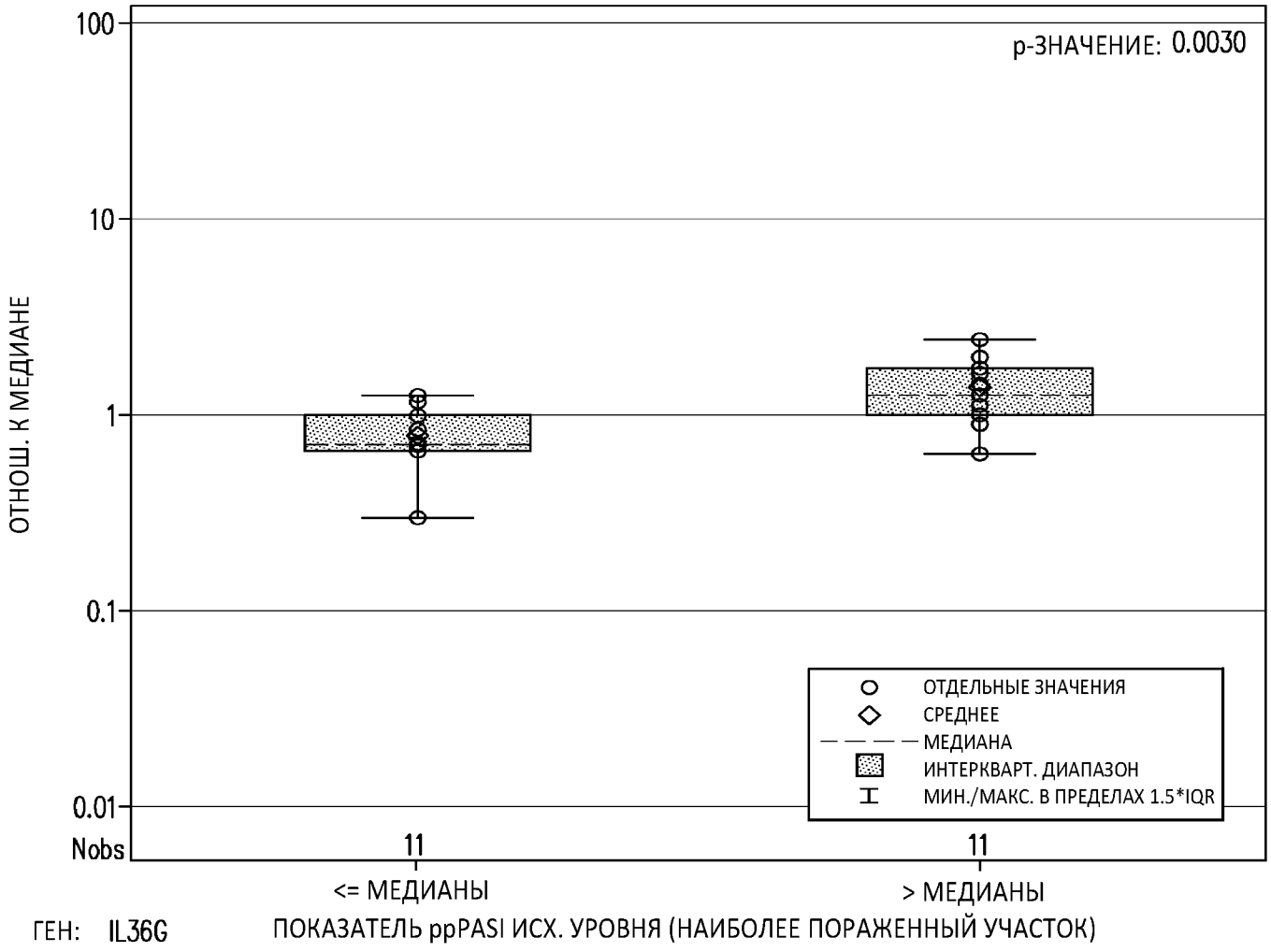
ФИГ. 9N


100
10
1
0.1
0.01
ОТНОШ. К МЕДИАНЕ
p-ЗНАЧЕНИЕ: 0.0039
ОТДЕЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ
СРЕДНЕЕ
МЕДИАНА
ИНТЕРКВАРТ. ДИАПАЗОН
МИН./МАКС. В ПРЕДЕЛАХ 1.5*IQR
Nobs
11
12
<= МЕДИАНЫ
> МЕДИАНЫ
ГЕН: VNN1
ПОКАЗАТЕЛЬ ppPASI ИСХ. УРОВНЯ (НАИБОЛЕЕ ПОРАЖЕННЫЙ УЧАСТОК)

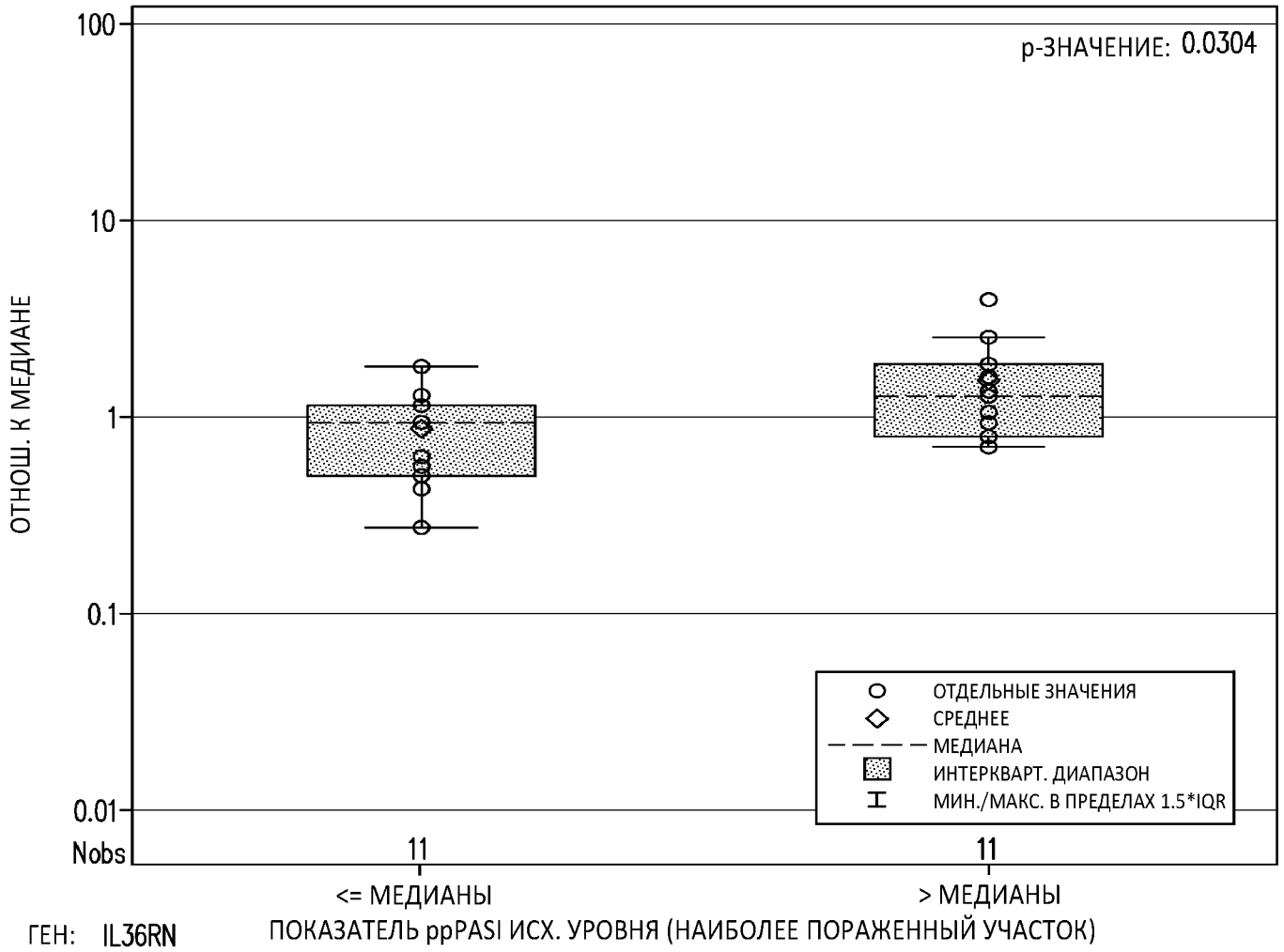
ФИГ. 9О


100
10
1
0.1
0.01
ОТНОШ. К МЕДИАНЕ
p-ЗНАЧЕНИЕ: 0.0045
ОТДЕЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ
СРЕДНЕЕ
МЕДИАНА
ИНТЕРКВАРТ. ДИАПАЗОН
МИН./МАКС. В ПРЕДЕЛАХ 1.5*IQR
Nobs
11
12
<= МЕДИАНЫ
> МЕДИАНЫ
ГЕН: CXCR2
ПОКАЗАТЕЛЬ ppPASI ИСХ. УРОВНЯ (НАИБОЛЕЕ ПОРАЖЕННЫЙ УЧАСТОК)

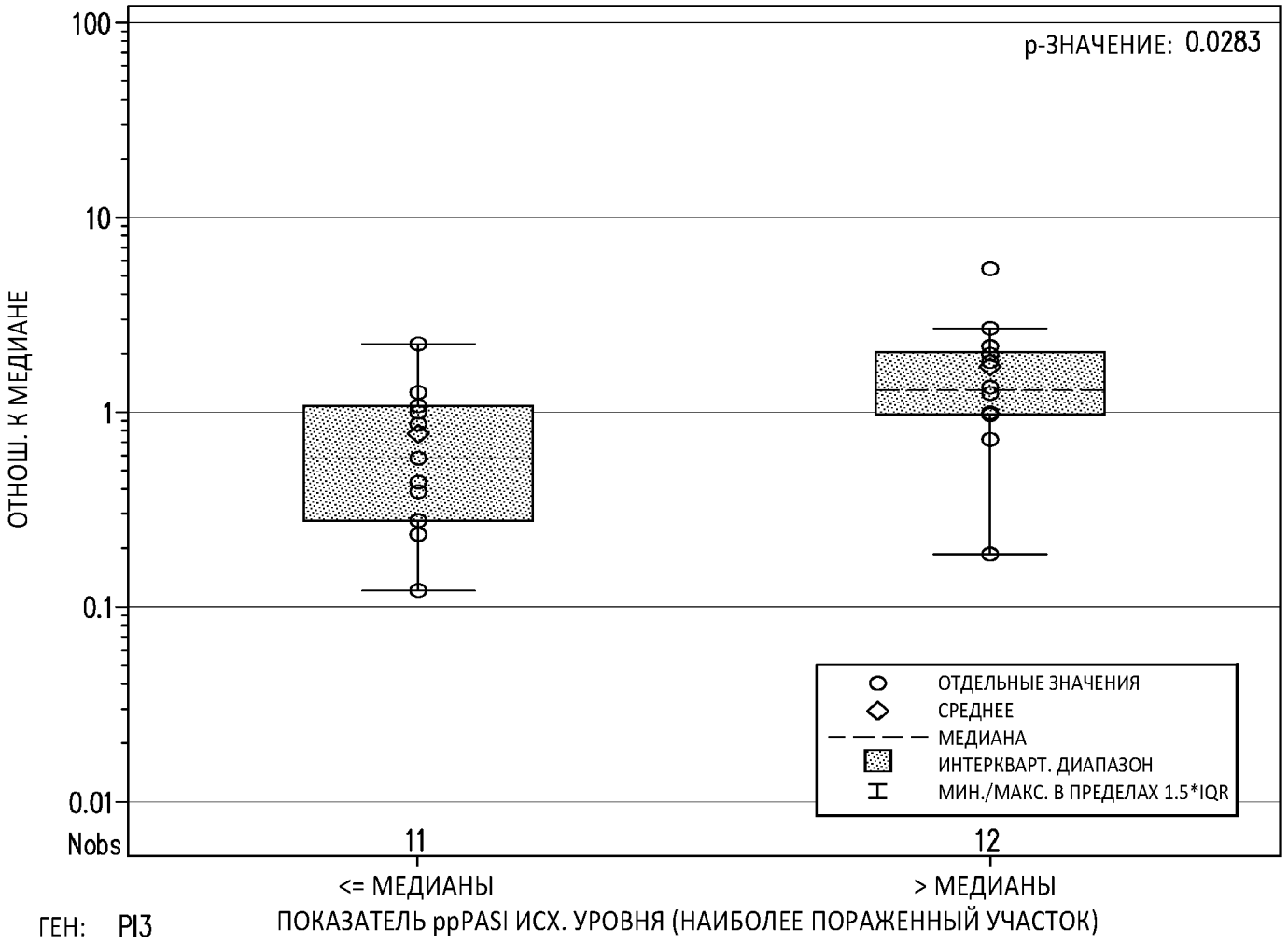
ФИГ. 10A


100
10
1
0.1
0.01
ОТНОШ. К МЕДИАНЕ
p-ЗНАЧЕНИЕ: 0.0030
ОТДЕЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ
СРЕДНЕЕ
МЕДИАНА
ИНТЕРКВАРТ. ДИАПАЗОН
МИН./МАКС. В ПРЕДЕЛАХ 1.5*IQR
Nobs
11
11
<= МЕДИАНЫ
> МЕДИАНЫ
ГЕН: IL36G
ПОКАЗАТЕЛЬ ppPASI ИСХ. УРОВНЯ (НАИБОЛЕЕ ПОРАЖЕННЫЙ УЧАСТОК)

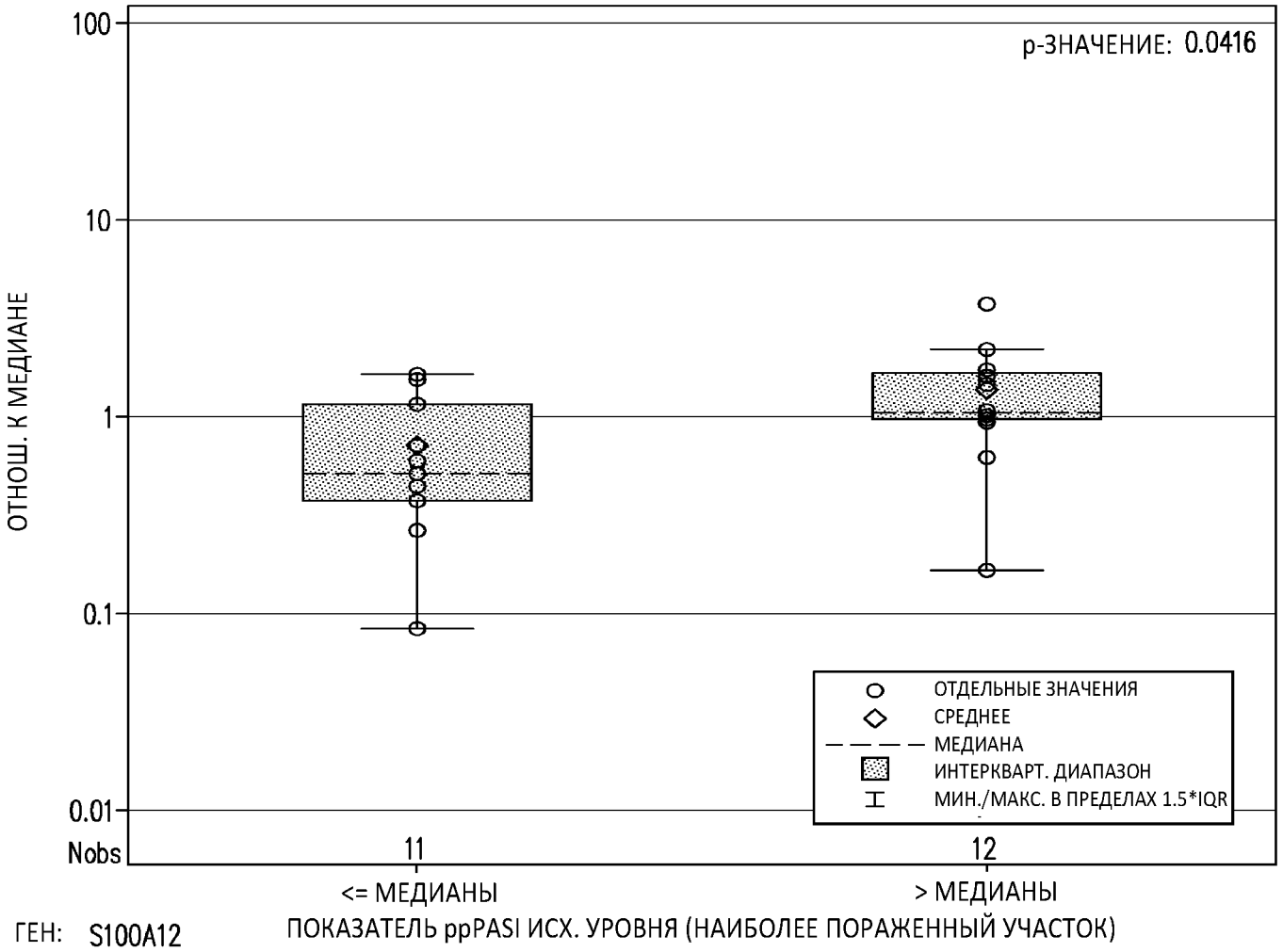
ФИГ. 10B


100
10
1
0.1
0.01
Nobs
ОТНОШ. К МЕДИАНЕ
p-ЗНАЧЕНИЕ: 0.0304
ОТДЕЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ
СРЕДНЕЕ
МЕДИАНА
ИНТЕРКВАРТ. ДИАПАЗОН
МИН./МАКС. В ПРЕДЕЛАХ 1.5*IQR
11
11
<= МЕДИАНЫ
> МЕДИАНЫ
ГЕН: IL36RN
ПОКАЗАТЕЛЬ ppPASI ИСХ. УРОВНЯ (НАИБОЛЕЕ ПОРАЖЕННЫЙ УЧАСТОК)

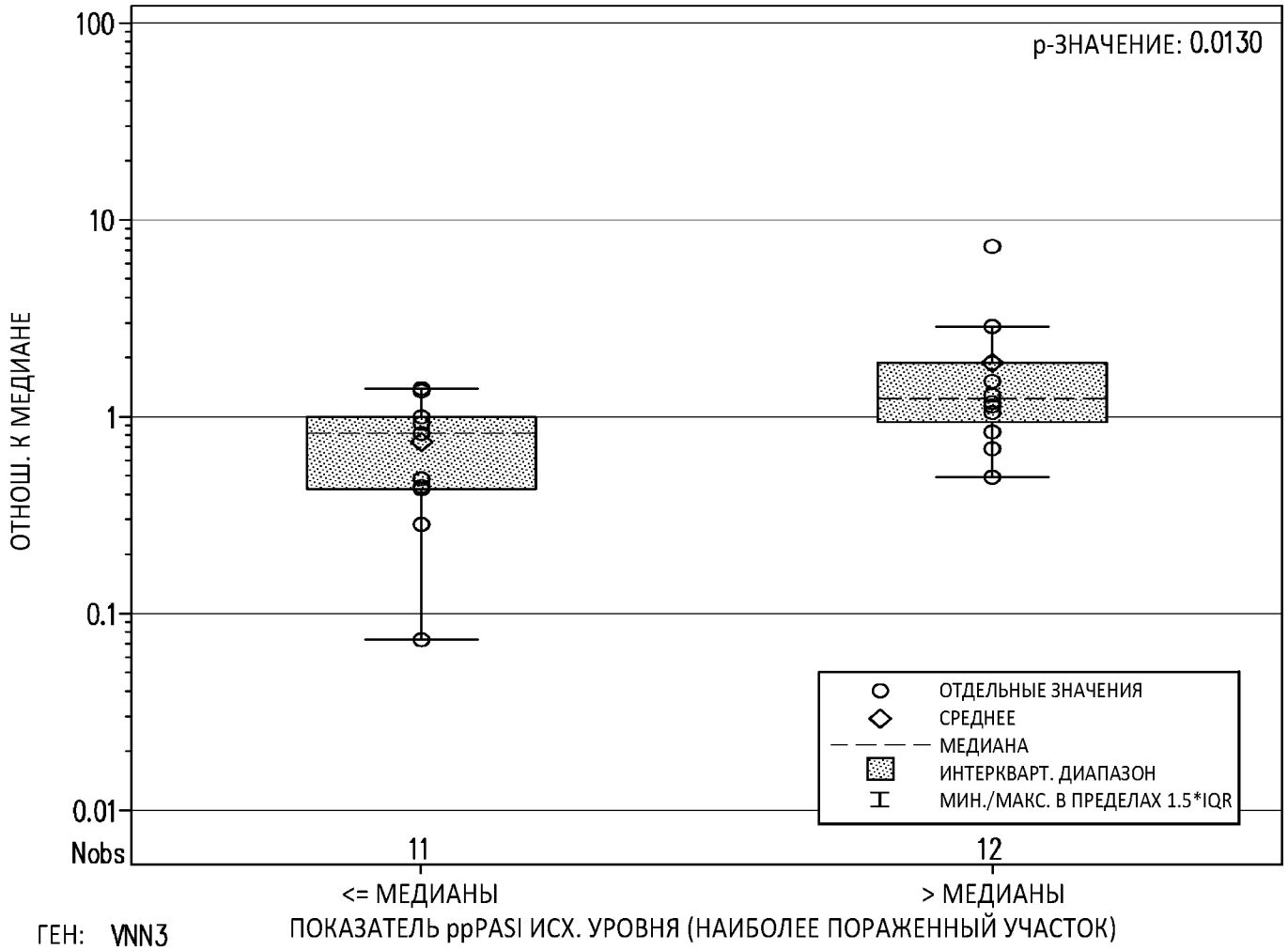
ФИГ. 10C


p-ЗНАЧЕНИЕ: 0.0283
ОТНОШ. К МЕДИАНЕ
100
10
1
0.1
0.01
Nobs
11
12
<= МЕДИАНЫ
> МЕДИАНЫ
ОТДЕЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ
СРЕДНЕЕ
МЕДИАНА
ИНТЕРКВАРТ. ДИАПАЗОН
МИН./МАКС. В ПРЕДЕЛАХ 1.5*IQR
ГЕН: PI3
ПОКАЗАТЕЛЬ ppPASI ИСХ. УРОВНЯ (НАИБОЛЕЕ ПОРАЖЕННЫЙ УЧАСТОК)

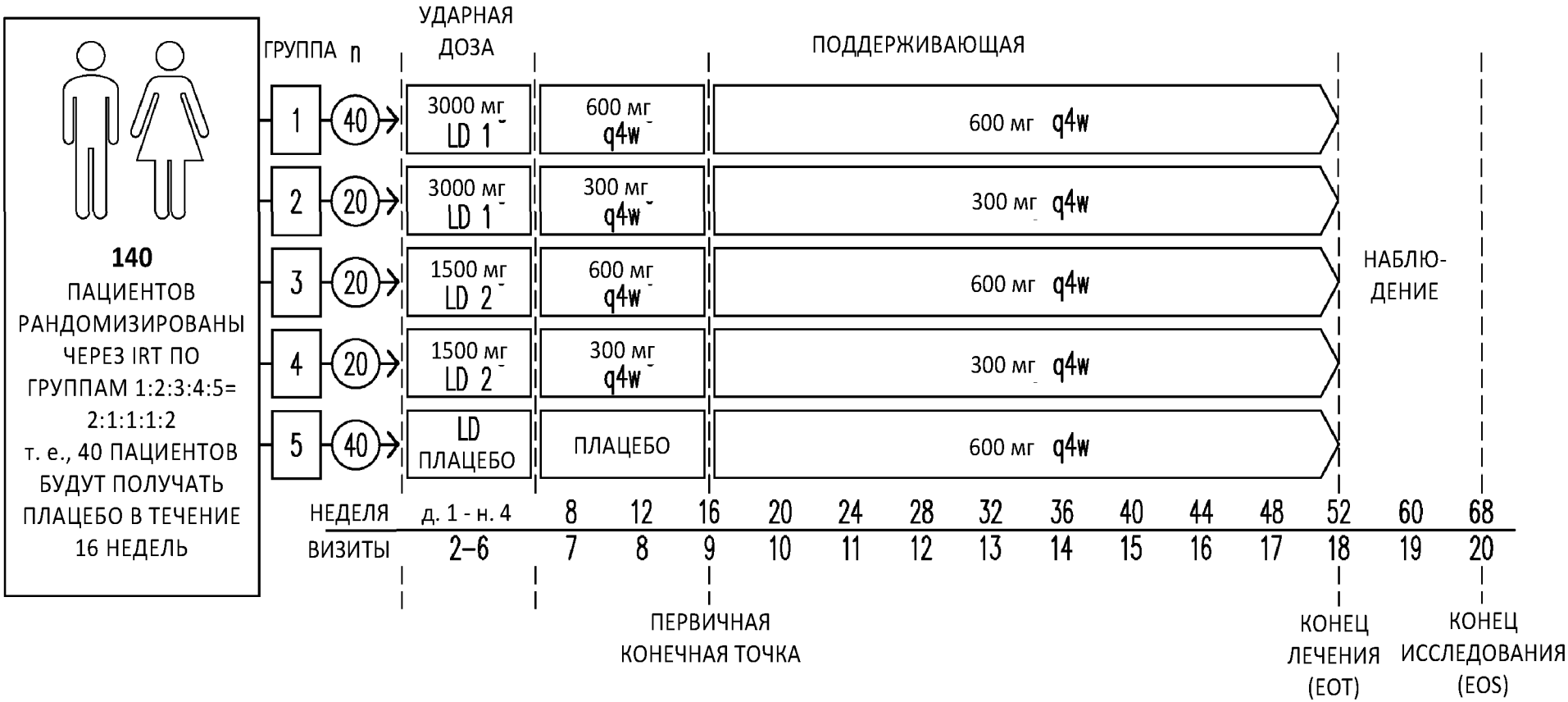
ФИГ. 10D


p-ЗНАЧЕНИЕ: 0.0416
100
10
1
0.1
0.01
ОТНОШ. К МЕДИАНЕ
Nobs
11
12
<= МЕДИАНЫ
> МЕДИАНЫ
ОТДЕЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ
СРЕДНЕЕ
МЕДИАНА
ИНТЕРКВАРТ. ДИАПАЗОН
МИН./МАКС. В ПРЕДЕЛАХ 1.5*IQR
ГЕН: S100A12
ПОКАЗАТЕЛЬ ppPASI ИСХ. УРОВНЯ (НАИБОЛЕЕ ПОРАЖЕННЫЙ УЧАСТОК)

ФИГ. 10E


p-ЗНАЧЕНИЕ: 0.0130
100
10
1
0.1
0.01
ОТНОШ. К МЕДИАНЕ
Nobs
11
12
<= МЕДИАНЫ
> МЕДИАНЫ
ОТДЕЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ
СРЕДНЕЕ
МЕДИАНА
ИНТЕРКВАРТ. ДИАПАЗОН
МИН./МАКС. В ПРЕДЕЛАХ 1.5*IQR
ГЕН: VNN3
ПОКАЗАТЕЛЬ ppPASI ИСХ. УРОВНЯ (НАИБОЛЕЕ ПОРАЖЕННЫЙ УЧАСТОК)

ФИГ. 10F


140
ПАЦИЕНТОВ РАНДОМИЗИРОВАНЫ ЧЕРЕЗ IRT ПО ГРУППАМ 1:2:3:4:5= 2:1:1:1:2
т. е., 40 ПАЦИЕНТОВ БУДУТ ПОЛУЧАТЬ ПЛАЦЕБО В ТЕЧЕНИЕ 16 НЕДЕЛЬ
ГРУППА n
УДАРНАЯ ДОЗА
ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ
1
40
3000 мг LD 1
600 мг q4w
600 мг q4w
2
20
3000 мг LD 1
300 мг q4w
300 мг q4w
3
20
1500 мг LD 2
600 мг q4w
600 мг q4w
4
20
1500 мг LD 2
300 мг q4w
300 мг q4w
5
40
LD ПЛАЦЕБО
ПЛАЦЕБО
600 мг q4w
НАБЛЮ-ДЕНИЕ
НЕДЕЛЯ
д. 1 - н. 4
8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52 60 68
ВИЗИТЫ
2–6
7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20
ПЕРВИЧНАЯ КОНЕЧНАЯ ТОЧКА
КОНЕЦ ЛЕЧЕНИЯ (EOT)
КОНЕЦ ИССЛЕДОВАНИЯ (EOS)

ФИГ. 11