

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390320** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.05.15

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

(22) Дата подачи заявки
2021.07.15

(54) **АНТИТЕЛА ПРОТИВ IL-36R ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ДЕРМАТОЗОВ**

(31) **63/053,129**

(32) **2020.07.17**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/041734**

(87) **WO 2022/015920 2022.01.20**

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

(72) Изобретатель:

**Файн Джей (US), Ламар Джанин,
Пэдьюла Стивен Джон (DE),
Рамануджам Мира, Висванатхан
Судха (US)**

(74) Представитель:

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

(57) В настоящем изобретении предложены способы лечения, профилактики или облегчения нейтрофильного дерматоза. Способы по настоящему изобретению включают введение пациенту, страдающему от нейтрофильного дерматоза, фармацевтической композиции, включающей антитело против рецептора интерлейкина-36 (против IL-36R).

A1

202390320

202390320

A1

АНТИТЕЛА ПРОТИВ IL-36R ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ДЕРМАТОЗОВ

5

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[0001] Настоящая заявка содержит Перечень Последовательностей, который был представлен в формате ASCII через EFS-Web и настоящим включен посредством ссылки во всей своей полноте. Упомянутая копия ASCII, созданная 12 июля 2021 года, называется 09-0705-WO-1-2021-07-15-SL.txt и имеет размер 146374 байта.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Настоящее изобретение относится к введению антитела к рецептору интерлейкина-36 (анти-IL-36R) субъекту с нейтрофильным дерматозом (НД), таким как гнойный гидраденит (ГГ) или субкорнеальный пустулез (Снеддона - Уилкинсона) и к лечению и/или профилактике нейтрофильного дерматоза у субъекта. Более конкретно, изобретение относится к введению спесолимаба субъекту, страдающему нейтрофильным дерматозом.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Нейтрофильные дерматозы представляют собой гетерогенную группу воспалительных заболеваний кожи, которые проявляются уникальными клиническими особенностями, но объединены наличием стерильного, преимущественно нейтрофильного инфильтрата при гистопатологии. Морфология кожных поражений, связанных с этими расстройствами, гетерогенна, что затрудняет диагностику. Кроме того, необходима тщательная оценка для исключения заболеваний, имитирующих эти расстройства, и для диагностики потенциально сопутствующих инфекционных, воспалительных и неопластических процессов. Хотя некоторые нейтрофильные дерматозы могут разрешаться спонтанно, большинство из них требует лечения для достижения ремиссии. Задержки в диагностике и лечении могут привести к значительной заболеваемости и даже смертности пациентов.

[0004] Нейтрофильный дерматоз может наблюдаться изолированно или у одного и того же человека может встречаться более одного типа. Нейтрофильные дерматозы включают гнойный гидраденит (ГГ); острый

генерализованный экзантематозный пустулез; острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита); амикробный пустулез складок (АПС); болезнь Бехчета; Синдром шунтирования кишечника (синдром кишечного-ассоциированного дерматита-артрита); кишечно-ассоциированный дерматозно-артритный синдром (BADAS).

[0005] Типичные методы лечения включают кортикостероиды, лосьоны и увлажняющие средства для местного применения, антибиотики, противовирусные и противогрибковые средства. Однако большинство вариантов лечения предлагают лишь временное, неполное облегчение симптомов. Таким образом, в данной области существует потребность в новых целевых терапевтических средствах для лечения и/или профилактики нейтрофильных дерматозов.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] Настоящее изобретение направлено на указанную выше потребность путем обеспечения биотерапевтических средств, в частности антител, которые связываются с IL-36R, в качестве терапии первой, второй, третьей или последующей линии для лечения нейтрофильных дерматозов.

[0007] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения, профилактики или облегчения нейтрофильного дерматоза (НД) у субъекта, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела против IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента (как раскрыто в настоящем документе). В варианте осуществления, относящемся к этому аспекту, антитело против IL-36R представляет собой спесолимаб.

[0008] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения кожного заболевания, связанного с нейтрофильными дерматозами, у пациента, причем указанный(е) способ(ы) включает введение или применение к пациенту терапевтически эффективного количества антитела против IL-36R настоящего изобретения или его антигенсвязывающего фрагмента (как раскрыто в настоящем документе). В варианте осуществления, относящемся к этому аспекту, антитело против IL-36R представляет собой спесолимаб.

[0009] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения воспаления кожи, связанного с нейтрофильными дерматозами, у субъекта, причем указанный способ включает введение или применение к субъекту терапевтически эффективного количества антитела против IL-36R

настоящего изобретения или его антигенсвязывающего фрагмента (как раскрыто в настоящем документе). В варианте осуществления, относящемся к этому аспекту, антитело против IL-36R представляет собой спесолимаб.

5 [00010] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу профилактики или уменьшения нейтрофильных инфильтратов в пораженных тканях кожи у субъекта, страдающего нейтрофильным дерматозом, причем
указанный способ включает введение или применение к субъекту
терапевтически эффективного количества антитела против IL-36R настоящего
изобретения или его антигенсвязывающего фрагмента. В варианте
10 осуществления, относящемся к этому аспекту, антитело против IL-36R
представляет собой спесолимаб.

[00011] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу
снижения микробной колонизации кожи у субъекта с нейтрофильным
дерматозом, включающему введение субъекту терапевтически эффективного
15 количества антитела против IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента,
как раскрыто в настоящем документе. В варианте осуществления, относящемся к
этому аспекту, колонизация представляет собой микроб, выбранный из группы,
которая включает *Staphylococcus aureus* (золотистый стафилококк),
Streptococcus spp. (виды стрептококка), *Pseudomonas aeruginosa* (синегнойную
20 палочку), *Bacteroides spp.* (виды бактероидов), вирус *molluscum contagiosum*
(контагиозного моллюска), вирус *Herpes simplex* (простого герпеса),
coxsackievirus (коксакивирус), вирус *vaccinia* (коровьей оспы), *Candida albicans*
(кандида альбиканс), *Microsporium spp.* (виды микроспорум), *Trichophyton spp.*
(виды трихофитон), *Penicillium spp.* (виды пенициллы), *Cladosporium spp.* (виды
25 кладоспориум), *Alternaria spp.* (виды альтернариоз), и *Aspergillus spp.* (виды
аспергиллы). В другом варианте осуществления, относящемся к этому аспекту,
микроб представляет собой *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). В другом варианте
осуществления, относящемся к этому аспекту, колонизация *S. aureus* снижается
по меньшей мере на 10% или по меньшей мере на 20% по сравнению с исходным
30 уровнем после введения антитела против IL-36R или его антигенсвязывающего
фрагмента, как описано в настоящем документе. В варианте осуществления,
относящемся к этому аспекту, антитело против IL-36R представляет собой
спесолимаб.

[00012] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу снижения восприимчивости к кожной инфекции у субъекта с нейтрофильным дерматозом, включающему введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества антитела против IL-36-R или его антигенсвязывающего фрагмента (как раскрыто в настоящем документе). В варианте осуществления, относящемся к этому аспекту, кожная инфекция вызывается микробом, выбранным из группы, которая включает *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides spp.*, вирус *Herpes simplex*, вирус *molluscum contagiosum*, *coxsackievirus*, вирус *vaccinia*, *Candida albicans*, *Microsporium spp.*, *Trichophyton spp.*, *Penicillium spp.*, *Cladosporium spp.*, *Alternaria spp.*, и *Aspergillus spp.* В другом варианте осуществления, относящемся к этому аспекту, микроб представляет собой *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). В варианте осуществления, относящемся к этому аспекту, антитело против IL-36R представляет собой спесолимаб.

[00013] В варианте осуществления, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов, второе терапевтическое средство вводят субъекту до, после или одновременно с введением антитела против IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента. В связанном варианте осуществления, второе терапевтическое средство выбирают из группы, которая включает антибактериальное средство, противовирусное средство, противогрибковое средство, другой антагонист IL-36R, ингибитор IgE, кортикостероид, НПВП (нестероидный противовоспалительный препарат), антагонист IL-4R, и ИФН γ .

[00014] В варианте осуществления, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов, антитело против IL-36R включает: а) вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35, 102, 103, 104, 105 106 или 140 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и б) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53 или 141 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110, 111 или 142 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-CDR3).

[00015] В варианте осуществления, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов, антитело против IL-36R включает: а) вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID

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

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

[00016] В варианте осуществления, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов, антитело против IL-36R включает:

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

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

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

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

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

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

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

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

[00017] В варианте осуществления, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов, антитело против IL-36R включает:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

30 **[00018]** В варианте осуществления, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов, антитело против IL-36R включает:

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

[00019] В варианте осуществления, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов и вариантов воплощения, нейтрофильный дерматоз
 30 выбирают из группы, включающей гнойный гидраденит (ГГ); острый генерализованный экзантематозный пустулез; острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита); амикробный пустулез складок (АПС); болезнь Бехчета; синдром шунтирования кишечника (синдром кишечного-ассоциированного дерматита-артрита); кишечного-ассоциированный дерматозно-

артритный синдром (BADAS); CARD14-опосредованный пустулезный псориаз (CAMPS); криопирин-ассоциированные периодические синдромы (КАПС); дефицит антагониста рецептора интерлейкина-36 (DIRTA); дефицит антагониста рецептора интерлейкина 1 (DIRA); эритему возвышающуюся стойкую (Elevatum Diutinum); гистиоцитоидный нейтрофильный дерматит; детский акропустулез; нейтрофильный дерматоз тыльной поверхности кистей рук; нейтрофильный эккринный гидраденит; нейтрофильный уртикарный дерматоз; палисадный нейтрофильный гранулематозный дерматит; бляшечный псориаз; PASH-синдром гангренозной пиодермии, акне и гнойного гидраденита (PASH); гангренозную пиодермию (ГП); гангренозную пиодермию и акне (РАРА); гнойный (пиогенный) артрит; поражения кожи при болезни Бехчета; болезнь Стилла; субкорнеальный пустулез (Снеддона - Уилкинсона); синдром синовита, акне, пустулеза-гиперостоза и остита (SAPHO); ревматоидный нейтрофильный дерматит (РНД) и ихтиоз (и его подтипы, включая синдром Нетертона или НС).

15 **[00020]** В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой гнойный гидраденит (ГГ). В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой острый генерализованный экзантематозный пустулез. В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой острый

20 фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита). В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой амикробный пустулез складок (АПС). В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой болезнь Бехчета. В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой синдром

25 шунтирования кишечника (синдром кишечно-ассоциированного дерматита-артрита). В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой кишечно-ассоциированный дерматозно-артритный синдром (BADAS). В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой CARD14-опосредованный пустулезный псориаз (CAMPS). В

30 связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой криопирин-ассоциированные периодические синдромы (КАПС). В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой дефицит антагониста рецептора интерлейкина-36 (DIRTA). В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой дефицит

антагониста рецептора интерлейкина 1 (DIRA). В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой эритему возвышающуюся стойкую. В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой гистиоцитоидный нейтрофильный дерматит. В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой детский акропустулез. В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой нейтрофильный дерматоз тыльной поверхности кистей рук. В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой нейтрофильный эккринный гидраденит. В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой нейтрофильный уртикарный дерматоз. В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой палисадный нейтрофильный гранулематозный дерматит. В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой бляшечный псориаз. В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой PASH-синдром гангренозной пиодермии, акне и гнойного гидраденита (PASH). В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой гангренозную пиодермию (ГП). В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой гангренозную пиодермию и акне (РАРА). В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой гнойный (пиогенный) артрит. В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой поражения кожи при болезни Бехчета. В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой болезнь Стилла. В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой субкорнеальный пустулез (Снеддона - Уилкинсона). В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой синдром синовита, акне, пустулеза-гиперостоза и остита (SAPHO). В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой ревматоидный нейтрофильный дерматит (РНД). В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой ихтиоз (и его подтипы, включая синдром Нетертона или НС).

[00021] В другом варианте осуществления, относящемся к любому из вышеупомянутых аспектов и вариантов осуществления, описанных в настоящем

документе, антитело против IL-36R вводят в количестве от примерно 0,001 до примерно 1000 мг субъекту, страдающему нейтрофильным дерматозом.

[00022] Следует понимать, что любые из раскрытых здесь способов, схем введения и/или режимов дозирования также в равной степени применимы к применению любого из раскрытых антител против IL-36R в таких способах, 5 схемах введения и/или режимах дозирования: т.е. антитела против IL-36R, как раскрыто в настоящем документе, для применения при лечении, профилактике, уменьшении и/или облегчении любого из раскрытых заболеваний и/или состояний. Другими словами, изобретение также относится к применению 10 антитела против IL-36R, как раскрыто в настоящем документе, для производства лекарственного средства для лечения, профилактики, уменьшения и/или облегчения любого из раскрытых заболеваний и/или состояний.

[00023] Дополнительные признаки и преимущества настоящего изобретения станут очевидными из обзора последующего подробного описания, 15 изложенного ниже, и частично станут очевидными из описания или могут быть изучены на практике с рассматриваемой технологией. Следует понимать, что как вышеприведенное общее описание, так и последующее подробное описание являются иллюстративными и пояснительными и предназначены для 20 дополнительного пояснения заявленного изобретения.

20 **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ РИСУНКОВ**

[00024] Прилагаемые чертежи, которые включены для обеспечения дальнейшего понимания настоящего изобретения и включены в настоящее описание и составляют его часть, иллюстрируют аспекты рассматриваемой 25 технологии и вместе с описанием служат для объяснения принципов настоящего изобретения.

[00025] На **Фигуре 1** показаны лиганды-антагонисты IL-36 (IL-36RA/IL1F5, IL-38/ILF10), ингибирующие сигнальный каскад.

[00026] На **Фигуре 2** показана экспрессия лиганда IL-36 методами гибридизации *in situ* (ISH) в биоптатах кожи человека. На ней показаны 30 фиксированные формалином залитые в парафин (FFPE) биоптаты кожи из образцов с поражениями ГГ и образцов без поражений ГГ, которые были приобретены у поставщика и с использованием зондов ISH окрашены на IL-36 α , β , γ . В образцах кожи ГГ наблюдается повышенная экспрессия всех трех лигандов IL36, α , β , γ .

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[00027] Перед описанием настоящего изобретения следует отметить, что это изобретение не ограничивается описанными конкретными способами и экспериментальными условиями, поскольку такие способы и условия могут варьироваться. Также следует понимать, что используемая в настоящем документе терминология предназначена только для целей описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения, поскольку объем настоящего изобретения будет ограничен только прилагаемой формулой изобретения.

[00028] В нижеследующем подробном описании изложены многочисленные конкретные подробности для обеспечения полного понимания настоящего изобретения. Однако специалисту в данной области будет очевидно, что заявленная технология может применяться на практике без некоторых из этих конкретных деталей. В других случаях хорошо известные конструкции и технологии не показаны подробно, чтобы не затенять настоящее изобретение.

[00029] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области, к которой относится данное изобретение.

[00030] Не желая быть связанными этой теорией, авторы изобретения полагают, что, хотя нейтрофильные дерматозы (НД) представляют собой гетерогенную группу состояний, они имеют общие черты и перекрывающуюся патофизиологию, включающую путь IL-36. В то время как нейтрофильный дерматоз связан в первую очередь с кожными проявлениями из-за накопления нейтрофилов, IL-36 играет важную роль в развитии проявлений заболевания, особенно при пустулезных НД, таких как субкорнеальный пустулез (Снеддона - Уилкинсона), пустулезный псориаз, острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП), детский акропустулез (IA), болезнь Бехчета, синдром пустулеза, гиперостоза и остита (SAPHO), кишечно-ассоциированный дерматозно-артритный синдром (BADAS), нейтрофильный дерматоз тыльной поверхности кистей рук (NDDH), амикробный пустулез кожных складок (АПС). Кроме того, блокирование пути IL-36 может быть полезным при воспалении кожи с папулами, узелками и бляшками например, при острых фебрильных нейтрофильных дерматозах (синдром Свита), ревматоидных нейтрофильных дерматитах (РНД), нейтрофильном эккринном гидрадените (НЕН), эритеме

возвышающейся стойкой (EED) и или с язвами кожи, например, при гангренозной пиодермии (ГП). Блокада IL-36 также эффективна у пациентов с ихтиозом (и его подтипами, включая синдром Нетертона или НС).

5 [00031] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения, профилактики или облегчения нейтрофильного дерматоза (НД) у субъекта, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела против IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента (как раскрыто в настоящем документе). В варианте осуществления, относящемся к этому аспекту, антитело против IL-36R представляет собой спесолимаб.

10 [00032] Не желая быть связанными этой теорией, полагают, что антитела против IL-36R или их антигенсвязывающие фрагменты связываются с IL-36R человека и, таким образом, препятствуют связыванию агонистов IL-36 и тем самым блокируют, по крайней мере, частично сигнальный каскад от IL-36R к медиаторам воспаления, участвующим в нейтрофильных дерматозах. Это
15 показано на Фигуре 1. IL-36R также известен как IL-1RL2 и IL-1Rrp2. Сообщалось, что агонистические лиганды IL-36 (α , β или γ) инициируют сигнальный каскад, взаимодействуя с рецептором IL-36, который затем образует гетеродимер со вспомогательным белком рецептора IL-1 (IL-1RAcP).

20 [00033] Антитела против IL36R данного изобретения раскрыты в настоящем документе и, например, в патенте США № 9,023,995, полное содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки.

Определения

25 [00034] Такая фраза, как «аспект», не подразумевает, что такой аспект является существенным для настоящего изобретения или что такой аспект применим ко всем конфигурациям рассматриваемой технологии. Раскрытие, относящееся к аспекту, может применяться ко всем конфигурациям или к одной или нескольким конфигурациям. Аспект может предоставлять один или несколько примеров раскрытия. Такая фраза, как «аспект», может относиться к одному или нескольким аспектам и наоборот. Такая фраза, как «вариант
30 осуществления», не подразумевает, что такой вариант осуществления является существенным для рассматриваемой технологии или что такой вариант осуществления применим ко всем конфигурациям рассматриваемой технологии. Раскрытие, относящееся к варианту осуществления, может применяться ко всем вариантам осуществления или к одному или нескольким вариантам

осуществления. Вариант осуществления может предоставлять один или несколько примеров раскрытия.

[00035] Термин «примерно» (или «приблизительно» или «около») обычно означает приемлемую степень погрешности или вариации измеренной величины с учетом характера или точности измерений. Типичные примерные степени погрешности или вариации находятся в пределах 5%, или в пределах 3%, или в пределах 1% от заданного значения или диапазона значений. Например, выражение «примерно 100» 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). Численные количества, приведенные в настоящем документе, являются приблизительными, если не указано иное, что означает, что термин «примерно» может подразумеваться, если это не указано явно.

[00036] «Фармацевтическая композиция» в контексте настоящего документа относится к жидкому или порошкообразному препарату, находящемуся в такой форме, которая позволяет биологической активности активного ингредиента (ингредиентов) быть однозначно эффективной, и которая не содержит дополнительных компонентов, являющихся значительно токсичными для субъектов, которым будет вводиться композиция. Такие композиции являются стерильными.

[00037] Термин «субъект» для целей лечения относится к любому животному, классифицируемому как млекопитающее, включая людей, домашних и сельскохозяйственных животных, а также животных из зоопарка, спортивных или домашних животных, таких как собаки, лошади, кошки, коровы и т.п. Предпочтительно млекопитающим является человек.

[00038] Используемые в настоящем документе термины «лечить», «лечение» и т. п. означают облегчение симптомов, устранение причины симптомов либо на временной, либо на постоянной основе, или предотвращение (профилактика) или замедление появления симптомов названного расстройства или состояния. Эти термины включают терапевтические, а также профилактические или подавляющие меры для заболевания или расстройства, приводящие к любому клинически желательному или благоприятному эффекту, включая, помимо прочего, облегчение или ослабление одного или нескольких симптомов, регрессию, замедление или прекращение прогрессирования болезни

или расстройства. Таким образом, например, термин «лечение» включает введение агента до или после появления симптома заболевания или расстройства, тем самым предотвращая или устраняя один или несколько признаков заболевания или расстройства. В качестве другого примера термин

5 включает введение агента после клинического проявления заболевания для борьбы с симптомами заболевания. Кроме того, введение агента после начала и после развития клинических симптомов, когда введение влияет на клинические параметры заболевания или расстройства, такие как степень повреждения ткани, независимо от того, приводит ли лечение к облегчению заболевания, включает

10 «лечение» или «терапию», как используется в настоящем документе. Более того, при условии, что композиции по изобретению либо сами по себе, либо в сочетании с другим терапевтическим средством облегчают или улучшают по меньшей мере один симптом заболевания, подлежащего лечению, по сравнению с этим симптомом в отсутствие применения композиции гуманизированного

15 антитела против IL-36R, результат следует рассматривать как эффективное лечение основного заболевания независимо от того, облегчаются ли все симптомы заболевания или нет.

[00039] Термин «терапевтически эффективное количество» используется для обозначения количества активного агента, которое облегчает или ослабляет

20 один или несколько симптомов заболевания, подвергаемого лечению. В другом аспекте терапевтически эффективное количество относится к целевой концентрации в сыворотке, которая, как было показано, эффективна, например, для замедления прогрессирования заболевания.

[00040] Хотя любые способы и материалы, подобные или эквивалентные тем, что описаны в настоящем документе, могут быть использованы при осуществлении настоящего изобретения, теперь описаны предпочтительные

25 способы и материалы. Все публикации, упомянутые в данном документе, включены в настоящий документ посредством ссылки для их полного описания.

[00041] Как упоминалось ранее, нейтрофильные дерматозы (НД)

30 представляют собой гетерогенную группу состояний, которые имеют общие черты и перекрывающуюся патофизиологию. К нейтрофильным дерматозам относятся гнойный гидраденит (ГГ); острый генерализованный экзантематозный пустулез; острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита); амикробный пустулез складок (АПС); болезнь Бехчета; синдром шунтирования

кишечника (синдром кишечечно-ассоциированного дерматита-артрита); кишечечно-ассоциированный дерматозно-артритный синдром (BADAS); CARD14-опосредованный пустулезный псориаз (CAMPS); криопирин-ассоциированные периодические синдромы (КАПС); дефицит антагониста рецептора интерлейкина-36 (DIRTA); дефицит антагониста рецептора интерлейкина 1 (DIRA); эритема возвышающаяся стойкая; гистиоцитоидный нейтрофильный дерматит; детский акропустулез; нейтрофильный дерматоз тыльной поверхности кистей рук; нейтрофильный эккринный гидраденит; нейтрофильный уртикарный дерматоз; палисадный нейтрофильный гранулематозный дерматит; бляшечный псориаз; PASH-синдром гангренозной пиодермии, акне и гнойного гидраденита (PASH); гангренозная пиодермия (ГП); гангренозная пиодермия и акне (РАРА); гнойный (пиогенный) артрит; поражения кожи при болезни Бехчета; болезнь Стилла; субкорнеальный пустулез (Снеддона - Уилкинсона); синдром синовита, акне, пустулеза-гиперостоза и остита (SAPHO); ревматоидный нейтрофильный дерматит (РНД) и ихтиоз (и его подтипы, включая синдром Нетертона или НС).

[00042] Например, гнойный гидраденит (ГГ) представляет собой воспалительное заболевание, характеризующееся рецидивирующими болезненными абсцессами и свищевыми ходами. Пациенты с ГГ объективно имеют один из самых низких показателей качества жизни среди всех дерматологических заболеваний. Поражения обычно возникают в подмышечной, паховой, подгрудной и/или аногенитальной областях тела. Поражения ГГ могут прогрессировать с образованием свищевых ходов и обширных абсцессов. Последствия включают сильную боль, рубцевание и психологический стресс. Вклад различных воспалительных путей в патогенез заболевания становится все более очевидным. Было показано, что лиганды IL36 активируются в поврежденной коже пациентов с ГГ и в кровотоке (Di Caprio et al., 2017; Hessam et al., 2018 (Thomi et al., 2017)).

[00043] IL36R является новым членом семейства IL1R, который образует гетеродимерный комплекс со вспомогательным белком IL1R (IL1RAcр) и IL1Rgp2, ассоциированным с эпителиально-опосредованным воспалением и барьерной дисфункцией. Гетеродимерная система IL36R со стимулирующими (IL36 α , IL36 β , IL36 γ) и ингибирующими лигандами (IL36Ra и IL38) разделяет ряд структурных и функциональных сходств с другими членами семейства IL1/ILR, такими как IL1, IL18 и IL33. Все члены семейства IL1 (IL1 α , IL1 β , IL18,

IL36 α , IL36 β , IL36 γ и IL38) передают сигналы через уникальный родственный рецепторный белок, который при связывании с лигандом рекрутирует общую субъединицу IL1RAC β и активирует пути киназы NF κ B и MAP в рецептор-позитивных типах клеток (Dinarello, 2011; Towne et al., 2004; Towne et al., 2011).

5 Генетические исследования на людях установили прочную связь между передачей сигналов IL36R и воспалением кожи, о чем свидетельствует возникновение генерализованного пустулезного псориаза у пациентов с мутацией потери функции в IL36Ra, что приводит к неконтролируемой передаче сигналов IL36R (Marrakchi et al., 2011).

10 **[00044]** Хотя данные о моделировании ГГ на животных отсутствуют, экспрессия и функция этого пути в различных типах клеток, связанных с заболеванием, связывают его с воспалением кожи. IL36R экспрессируется в эпителиальных клетках (например, кератиноцитах, эпителиальных клетках кишечника), фибробластах кожи и иммунных клетках (миелоидных клетках, В-клетках и Т-клетках). У мышей с дефицитом рецептора IL36R было значительно снижено воспаление кожи и пролиферация кератиноцитов по сравнению с контрольными животными дикого типа.

15 **[00045]** Учитывая сильную связь между путем IL36 и нейтрофильными дерматозами, не желая быть связанными этой теорией, считается, что биология IL36R вносит вклад в патофизиологию этих состояний, и, следовательно, блокирование активации IL36R будет полезным для пациентов, страдающих нейтрофильным дерматозом.

20 **[00046]** Таким образом, настоящее изобретение включает способы лечения субъекта, нуждающегося в этом, причем указанный способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела против IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента. Используемое в настоящем документе выражение «субъект, нуждающийся в этом» означает человека или животное, отличное от человека, у которого проявляются один или несколько симптомов нейтрофильного дерматоза, например, нейтрофильная инфильтрация в пораженных тканях кожи, пустулы и т. д., и/или у кого диагностирован
30 нейтрофильный дерматоз.

[00047] В одном варианте осуществления субъект, страдающий нейтрофильным дерматозом, также может иметь кожную инфекцию, выбранную из группы, состоящей из импетиго, целлюлита, инфицированного дерматита,

герпетической экземы, фолликулита, инфицированного волдыря, микоза, отрубевидного лишая, инфекции *Staphylococcus aureus* и инфекции *Streptococcus*. Микроб, вызывающий инфекцию, включает, но не ограничивается указанными, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*,
 5 *Bacteroides spp.*, вирус *Herpes simplex*, *coxsackievirus*, вирус *molluscum contagiosum*, вирус *vaccinia*, *Candida albicans*, *Microsporium spp.*, *Trichophyton spp.*, *Penicillium spp.*, *Cladosporium spp.*, *Alternaria spp.*, и *Aspergillus spp.*

[00048] Настоящее изобретение обеспечивает способы уменьшения микробной колонизации кожи у субъекта с нейтрофильным дерматозом,
 10 включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела против IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает способы уменьшения колонизации *S. aureus* на коже пациентов с нейтрофильным дерматозом. В некоторых вариантах осуществления при введении антитела против IL-36R
 15 микробная колонизация уменьшается по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 35%, по меньшей мере на 40%, 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%, или по меньшей мере
 20 на 75% по сравнению с исходным уровнем.

[00049] Микробная колонизация может быть измерена с помощью тестов и процедур, известных в данной области, например, с помощью ПЦР, микробного культивирования, микроскопии и окрашивания или иммунофлуоресценции. В некоторых вариантах осуществления микробная
 25 колонизация может быть измерена по наличию биомаркеров микробных белков, известных в данной области техники, например, микробного токсина, такого как стафилококковый токсин синдрома токсического шока-1. Способы обнаружения и/или количественного определения таких биомаркеров известны в данной области техники.

30 **Антитела согласно настоящему изобретению**

[00050] Антитела против IL36R по настоящему изобретению раскрыты в патенте США № 9,023,995 или WO2013/074569, полное содержание каждого документа включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00051] Термин «антитело», используемый в настоящем документе, включает молекулы иммуноглобулина, содержащие четыре полипептидные цепи, две тяжелые (H) цепи и две легкие (L) цепи, соединенные между собой дисульфидными связями, а также их мультимеры (например, IgM). В типичном антителе каждая тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи (сокращенно обозначаемую здесь как HCVR или V_H) и константную область тяжелой цепи. Константная область тяжелой цепи содержит три домена: C_{H1} , C_{H2} и C_{H3} . Каждая легкая цепь содержит переменную область легкой цепи (обозначаемую здесь LCVR или V_L) и константную область легкой цепи. Константная область легкой цепи содержит один домен (C_{L1}). Области V_H и V_L могут быть дополнительно подразделены на области гипервариабельности, называемые областями, определяющими комплементарность (CDR), перемежающиеся с более консервативными областями, называемыми каркасными областями (FR). Каждая V_H и V_L состоит из трех CDR и четырех FR, расположенных от amino-конца к карбокси-концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. В различных вариантах осуществления изобретения области FR антитела против IL-36R (или его антигенсвязывающей части) могут быть идентичны последовательностям зародышевой линии человека или могут быть естественными или искусственными модификациями. Консенсусная последовательность аминокислот может быть определена на основе параллельного анализа двух или более CDR.

[00052] Термин «антитело», используемый в данном документе, также включает антигенсвязывающие фрагменты молекул полных антител. Термины «антигенсвязывающая часть» антитела, «антигенсвязывающий фрагмент» антитела и т.п., используемые в данном документе, включают любой встречающийся в природе, получаемый ферментативным путем, синтетический или генно-инженерный полипептид или гликопротеин, который специфически связывает антиген с образованием комплекса. Антигенсвязывающие фрагменты антитела могут быть получены, например, из полных молекул антител с использованием любых подходящих стандартных методов, таких как протеолитическое расщепление или методы рекомбинантной генной инженерии, включающие манипуляции и экспрессию ДНК, кодирующей переменные и необязательно константные домены антитела. Такая ДНК известна и/или легкодоступна, например, из коммерческих источников, библиотек ДНК

(включая, например, библиотеки фагов-антител) или может быть синтезирована. ДНК можно секвенировать и манипулировать химическим путем или с использованием методов молекулярной биологии, например, для размещения одного или нескольких переменных и/или константных доменов в подходящей конфигурации или для введения кодонов, создания остатков цистеина, модификации, добавления или удаления аминокислот и т. д.

[00053] Неограничивающие примеры антигенсвязывающих фрагментов включают: (i) Fab-фрагменты; (ii) фрагменты F(ab')₂; (iii) фрагменты Fd; (iv) фрагменты Fv; (v) молекулы одноцепочечного Fv (scFv); (vi) фрагменты dAb; и (vii) минимальные единицы распознавания, состоящие из аминокислотных остатков, которые имитируют гиперпеременную область антитела (например, выделенную область, определяющую комплементарность (CDR), такую как пептид CDR3), или ограниченный пептид FR3-CDR3-FR4. Другие сконструированные молекулы, такие как домен-специфические антитела, однодоменные антитела, антитела с удаленным доменом, химерные антитела, антитела с привитыми CDR, диатела, триатела, тетратела, минитела, нанотела (например, моновалентные нанотела, двухвалентные нанотела и т. д.), небольшие модульные иммунофармацевтические препараты (SMIP) и переменные домены IgNAR акулы, также охватываются выражением «антигенсвязывающий фрагмент», используемым в настоящем документе.

[00054] Антигенсвязывающий фрагмент антитела обычно содержит по меньшей мере один переменный домен. Переменный домен может иметь любой размер или любой аминокислотный состав и, как правило, будет содержать по меньшей мере одну CDR, которая примыкает или находится в рамке с одной или несколькими последовательностями каркаса. В антигенсвязывающих фрагментах, имеющих домен V_H, связанный с доменом V_L, домены V_H и V_L могут быть расположены относительно друг друга в любом подходящем расположении. Например, переменная область может быть димерной и содержать димеры V_H-V_H, V_H-V_L или V_L-V_L. Альтернативно, антигенсвязывающий фрагмент антитела может содержать мономерный домен V_H или V_L.

[00055] Антитела, применяемые в способах по настоящему изобретению, могут быть человеческими антителами. Термин «человеческое антитело», используемый в данном документе, включает антитела, имеющие переменные

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

[00056] Антитела, применяемые в способах по настоящему изобретению, могут быть рекомбинантными человеческими антителами. Термин «рекомбинантное человеческое антитело», используемый в данном документе, включает все человеческие антитела, которые получены, экспрессированы, созданы или выделены рекомбинантными способами, такие как антитела, экспрессированные с использованием рекомбинантного вектора экспрессии, трансфицированного в клетку-хозяин (описано далее ниже), антитела, выделенные из библиотеки рекомбинантных комбинаторных антител человека (описано далее ниже), антитела, выделенные из животного (например, мыши), которое является трансгеном для генов иммуноглобулинов человека (см., например, Taylor et al. (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295) или антитела, полученные, экспрессированные, созданные или выделенные любым другим способом, который включает сплайсинг последовательностей гена иммуноглобулина человека с другими последовательностями ДНК. Такие рекомбинантные антитела человека имеют переменные и константные области, полученные из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека. Однако, в некоторых вариантах осуществления такие рекомбинантные антитела человека подвергают мутагенезу *in vitro* (или, когда используется животное, трансгенное по последовательностям Ig человека, соматический мутагенез *in vivo*) и, таким образом, аминокислотные последовательности областей V_H и V_L рекомбинантных антител представляют собой последовательности, которые, несмотря на то, что они получены из последовательностей V_H и V_L зародышевой линии человека и связаны с ними,

могут не существовать в природе в репертуаре зародышевой линии антител человека *in vivo*.

[00057] Согласно некоторым вариантам осуществления, антитела, применяемые в способах по настоящему изобретению, специфически связываются с IL-36R. Термин «специфически связывается» или тому подобное означает, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент образуют комплекс с антигеном, который является относительно стабильным в физиологических условиях. Способы определения того, связывается ли антитело специфически с антигеном, хорошо известны в данной области техники и включают, например, равновесный диализ, поверхностный плазмонный резонанс и т.п. Например, антитело, которое «специфически связывает» IL-36R, как используется в контексте настоящего изобретения, включает антитела, которые связывают IL-36R или его часть, с K_D менее чем примерно 1000 нМ, менее чем примерно 500 нМ, менее чем примерно 300 нМ, менее чем примерно 200 нМ, менее чем примерно 100 нМ, менее чем примерно 90 нМ, менее чем примерно 80 нМ, менее чем примерно 70 нМ, менее чем примерно 60 нМ, менее чем примерно 50 нМ, менее чем примерно 40 нМ, менее чем примерно 30 нМ, менее чем примерно 20 нМ, менее чем примерно 10 нМ, менее чем примерно 5 нМ, менее чем примерно 4 нМ, менее чем примерно 3 нМ, менее чем примерно 2 нМ, менее чем примерно 1 нМ или менее чем примерно 0,5 нМ, по результатам анализа поверхностного плазмонного резонанса. Выделенное антитело, которое специфически связывает человеческий IL-36R, может, однако, иметь перекрестную реактивность с другими антигенами, такими как молекулы IL-36R других (отличных от человека) видов.

[00058] В некоторых примерах осуществления, относящихся к любым аспектам настоящего изобретения, антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, которые можно применять в контексте способов по настоящему изобретению, включают: а) вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35, 102, 103, 104, 105 106 или 140 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и б) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53 или 141 (H-CDR1); аминокислотную

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

[00059] Согласно некоторым вариантам осуществления, антитело против
IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

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

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

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

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

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

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

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

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

[00060] Согласно некоторым вариантам осуществления, антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

25 **[00061]** Согласно некоторым вариантам осуществления, антитело против IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[00062] В одном аспекте в настоящем документе описаны и раскрыты антитела против IL-36R, в частности гуманизированные антитела против IL-36R, а также композиции и изделия, содержащие одно или несколько антител против IL-36R, в частности одно или несколько гуманизированных антител против IL-36R по настоящему изобретению. Также описаны связывающие агенты, которые включают антигенсвязывающий фрагмент антитела против IL-36, в частности гуманизированного антитела против IL-36R.

Терапевтическое применение антител

30 **[00063]** Роль нейтрофилов в воспалении кожи становится все более понятной. В то время как роль пути IL-36 в генерализованном пустулезном псориазе, основанная на генетике и доказанном ингибировании спесолимабом, ясна, оценивается участие того же пути в других подобных нейтрофильных дерматозах (НД), которые представляют собой гетерогенный набор состояний с

общими чертами и перекрывающейся патофизиологией. В то время как заболевание связано, прежде всего, с кожными проявлениями из-за накопления нейтрофилов, также наблюдается вовлечение дополнительных тканей. Наши исследования показывают, что путь IL-36 играет важную роль в развитии проявлений заболевания при пустулезных НД, таких как субкорнеальный пустулез (Снеддона - Уилкинсона), пустулезный псориаз, ладонно-подошвенный пустулез, острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП), детский акропустулез (IA), болезнь Бехчета, синдром пустулеза, гиперостоза и остита (SAPHO), кишечно-ассоциированный дерматозно-артритный синдром (BADAS), нейтрофильный дерматоз тыльной поверхности кистей рук (NDDH), амикробный пустулез кожных складок (АПС). Соответственно, блокирование пути IL-36 должно быть полезным при воспалении кожи с папулами, узелками и бляшками, например, при острых фебрильных нейтрофильных дерматозах (синдром Свита), ревматоидном нейтрофильном дерматите (РНД), нейтрофильном эккринном гидрадените (НЕН), эритеме возвышающейся стойкой (EED) и или с язвами кожи, например, при гангренозной пиодермии (ГП). Блокада IL-36 также должна быть полезна у пациентов с ихтиозом (и его подтипами, включая синдром Нетертона или НС).

[00064] Настоящее изобретение обеспечивает антитела против IL-36R и фармацевтическую композицию, содержащую антитело против IL-36R, для применения для уменьшения, ослабления или блокирования пути IL-36, которое полезно для лечения или профилактики нейтрофильных дерматозов у субъектов, предпочтительно у людей.

[00065] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения, профилактики или облегчения нейтрофильного дерматоза (НД) у субъекта, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела против IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента (как раскрыто в настоящем документе). В варианте осуществления, относящемся к этому аспекту, антитело против IL-36R представляет собой спесолимаб.

[00066] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения кожного заболевания, связанного с нейтрофильными дерматозами, у пациента, причем указанный(е) способ(ы) включает введение или применение к пациенту терапевтически эффективного количества антитела против IL-36R настоящего изобретения или его антигенсвязывающего фрагмента (как раскрыто

в настоящем документе). В варианте осуществления, относящемся к этому аспекту, антитело против IL-36R представляет собой спесолимаб.

5 [00067] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения воспаления кожи, связанного с нейтрофильными дерматозами, у субъекта, указанный способ включает введение или применение к субъекту терапевтически эффективного количества антитела против IL-36R настоящего изобретения или его антигенсвязывающего фрагмента (как раскрыто в настоящем документе). В варианте осуществления, относящемся к этому аспекту, антитело против IL-36R представляет собой спесолимаб.

10 [00068] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу профилактики или уменьшения нейтрофильных инфильтратов в пораженных тканях кожи у субъекта, страдающего нейтрофильным дерматозом, причем указанный способ включает введение или применение к субъекту терапевтически эффективного количества антитела против IL-36R настоящего изобретения или его антигенсвязывающего фрагмента. В варианте осуществления, относящемся к этому аспекту, антитело против IL-36R представляет собой спесолимаб.

15 [00069] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу снижения микробной колонизации кожи у субъекта с нейтрофильным дерматозом, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела против IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента, как раскрыто в настоящем документе. В варианте осуществления, относящемся к этому аспекту, колонизация представляет собой микроб, выбранный из группы, которая включает *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides spp.*, *вирус molluscum contagiosum*, *вирус Herpes simplex*, *coxsackievirus*, *вирус vaccinia*, *Candida albicans*, *Microsporium spp.*, *Trichophyton spp.*, *Penicillium spp.*, *Cladosporium spp.*, *Alternaria spp.*, и *Aspergillus spp.* В другом варианте осуществления, относящемся к этому аспекту, микроб представляет собой *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). В другом варианте осуществления, относящемся к этому аспекту, *S. aureus* колонизация снижается по меньшей мере на 10% или по меньшей мере на 20% по сравнению с исходным уровнем после введения антитела против IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента, как описано в настоящем документе. В варианте осуществления,

20

25

30

относящемся к этому аспекту, антитело против IL-36R представляет собой спесолимаб.

[00070] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу снижения восприимчивости к кожной инфекции у субъекта с нейтрофильным дерматозом, включающему введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества антитела против IL-36-R или его антигенсвязывающего фрагмента (как раскрыто в настоящем документе). В варианте осуществления, относящемся к этому аспекту, кожная инфекция вызывается микробом, выбранным из группы, которая включает *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides spp.*, вирус *Herpes simplex*, вирус *molluscum contagiosum*, *coxsackievirus*, вирус *vaccinia*, *Candida albicans*, *Microsporium spp.*, *Trichophyton spp.*, *Penicillium spp.*, *Cladosporium spp.*, *Alternaria spp.*, и *Aspergillus spp.* В другом варианте осуществления, относящемся к этому аспекту, микроб представляет собой *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). В варианте осуществления, относящемся к этому аспекту, антитело против IL-36R представляет собой спесолимаб.

[00071] В варианте осуществления, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов, второе терапевтическое средство вводят субъекту до, после или одновременно с введением антитела против IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента. В связанном варианте осуществления, второе терапевтическое средство выбирают из группы, которая включает антибактериальное средство, противовирусное средство, противогрибковое средство, другой антагонист IL-36R, ингибитор IgE, кортикостероид, НПВП, антагонист IL-4R и ИФН γ .

[00072] В варианте осуществления, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов, антитело против IL-36R включает: а) вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35, 102, 103, 104, 105 106 или 140 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и б) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53 или 141 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110, 111 или 142 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-CDR3).

[00073] В варианте осуществления, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов, антитело против IL-36R включает: а) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35, 102, 103, 104, 105 106 или 140 (L-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); и б) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 141 (H-CDR1); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110, 111 или 142 (H-CDR2); аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 (H-CDR3).

10 **[00074]** В варианте осуществления, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов, антитело против IL-36R включает:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 5 (i) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или
- (ii) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или
- 10 (iii) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; или
- (iv) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; или
- 15 (v) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; или
- (vi) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; или
- 20 (vii) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85; и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100; или
- (viii) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85; и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101; или
- 25 (ix) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86; и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100; или
- 30 (x) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86; и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101.

[00076] В варианте осуществления, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов, антитело против IL-36R включает:

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

[00077] В варианте осуществления, относящемся к любому из вышеуказанных аспектов и вариантов воплощения, нейтрофильный дерматоз
 30 выбирают из группы, включающей гнойный гидраденит (ГГ); острый генерализованный экзантематозный пустулез; острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита); амикробный пустулез складок (АПС); болезнь Бехчета; синдром шунтирования кишечника (синдром кишечного-ассоциированного дерматита-артрита); кишечного-ассоциированный дерматозно-

артритный синдром (BADAS); CARD14-опосредованный пустулезный псориаз (CAMPS); криопирин-ассоциированные периодические синдромы (КАПС); дефицит антагониста рецептора интерлейкина-36 (DIRTA); дефицит антагониста рецептора интерлейкина 1 (DIRA); эритему возвышающуюся стойкую;

5 гистиоцитозидный нейтрофильный дерматит; детский акропустулез; нейтрофильный дерматоз тыльной поверхности кистей рук; нейтрофильный эккринный гидраденит; нейтрофильный уртикарный дерматоз; палисадный нейтрофильный гранулематозный дерматит; бляшечный псориаз; PASH-синдром гангренозной пиодермии, акне и гнойного гидраденита (PASH); гангренозную

10 пиодермию (ГП); гангренозную пиодермию и акне (РАРА); гнойный (пиогенный) артрит; поражения кожи при болезни Бехчета; болезнь Стилла; субкорнеальный пустулез (Снеддона - Уилкинсона); синдром синовита, акне, пустулеза-гиперостоза и остита (SAPHO); ревматоидный нейтрофильный дерматит (РНД) и ихтиоз (и его подтипы, включая синдром Нетертона или НС).

15 **[00078]** В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой гнойный гидраденит (ГГ). В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой острый генерализованный экзантематозный пустулез. В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой острый

20 фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита). В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой амикробный пустулез складок (АПС). В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой болезнь Бехчета. В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой Синдром

25 шунтирования кишечника (синдром кишечно-ассоциированного дерматита-артрита). В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой кишечно-ассоциированный дерматозно-артритный синдром (BADAS). В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой CARD14-опосредованный пустулезный псориаз (CAMPS). В

30 связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой криопирин-ассоциированные периодические синдромы (КАПС). В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой дефицит антагониста рецептора интерлейкина-36 (DIRTA). В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой дефицит

антагониста рецептора интерлейкина 1 (DIRA). В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой эритему возвышающуюся стойкую. В связанном варианте осуществления, нейтрофильный дерматоз представляет собой гистиоцитоидный нейтрофильный дерматит. В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой детский акропустулез. В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой нейтрофильный дерматоз тыльной поверхности кистей рук. В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой нейтрофильный эккринный гидраденит. В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой нейтрофильный уртикарный дерматоз. В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой палисадный нейтрофильный гранулематозный дерматит. В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой бляшечный псориаз. В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой PASH-синдром гангренозной пиодермии, акне и гнойного гидраденита (PASH). В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой гангренозную пиодермию (ГП). В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой гангренозную пиодермию и акне (PAPA). В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой гнойный (пиогенный) артрит. В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой поражения кожи при болезни Бехчета. В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой болезнь Стилла. В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой субкорнеальный пустулез (Снеддона - Уилкинсона). В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой синдром синовита, акне, пустулеза-гиперостоза и остита (SAPHO). В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой ревматоидный нейтрофильный дерматит (РНД). В связанном варианте осуществления нейтрофильный дерматоз представляет собой ихтиоз (и его подтипы, включая синдром Нетертона или НС).

[00079] В другом варианте осуществления, относящемся к любому из вышеупомянутых аспектов или вариантов осуществления, описанных в

настоящем документе, антитело против IL-36R вводят в диапазоне от 0,001 до 1000 мг субъекту, страдающему нейтрофильным дерматозом.

5 [00080] В другом варианте осуществления, относящемся к любому из вышеупомянутых аспектов или вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, антитело против IL-36R представляет собой спесолимаб.

10 [00081] В другом варианте осуществления, относящемся к любому из вышеупомянутых аспектов или вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, терапевтически эффективное количество антитела против рецептора интерлейкина-36 (против IL-36R) находится в диапазоне от примерно 0,001 до примерно 1000 мг.

[00082] В другом варианте осуществления, относящемся к любому из вышеупомянутых аспектов или вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, второе терапевтическое средство вводят субъекту до, после или одновременно с введением антитела против IL-36R.

15 [00083] В другом варианте осуществления, относящемся к любому из вышеупомянутых аспектов или вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, второе терапевтическое средство выбирают из группы, которая включает антибактериальное средство, противовирусное средство, противогрибковое средство, антитело против IL-36R, ингибитор IgE,
20 кортикостероид, нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП), антагонист IL-4R и ИФН- γ .

Фармацевтическая композиция

[00084] Антитело по изобретению может быть включено в фармацевтические композиции, подходящие для введения субъекту. Соединения
25 по изобретению можно вводить отдельно или в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем и/или эксципиентами в одной или нескольких дозах. Фармацевтические композиции для введения разработаны так, чтобы они подходили для выбранного способа введения, и фармацевтически приемлемые разбавители, носитель и/или эксципиенты, такие как
30 диспергирующие агенты, буферы, поверхностно-активные вещества, консерванты, солюбилизирующие агенты, изотонические агенты, стабилизирующие агенты и т.п. используются соответствующим образом. Указанные композиции разработаны в соответствии с обычными методами, как, например, в Remington, The Science and Practice of Phannacy, 19th Edition,

Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA 1995, в котором представлен сборник методов составления рецептур, широко известных практикующим врачам.

5 **[00085]** Фармацевтическая композиция, содержащая моноклональное антитело против IL-36R по настоящему изобретению, может быть введена субъекту, страдающему нейтрофильным дерматозом, как описано в настоящем документе, с использованием стандартных способов введения, включая пероральное, внутривенное, внутривенное, внутрибрюшинное, подкожное, легочное, чрескожное, внутримышечное, интраназальное, трансбуккальное, 10 сублингвальное введение или введение в виде суппозиториев.

[00086] Способ введения антитела по настоящему изобретению может быть пероральным, парентеральным, ингаляционным или местным. Предпочтительно антитела по изобретению можно включать в фармацевтическую композицию, подходящую для парентерального введения. 15 Термин «парентеральный», используемый в настоящем документе, включает внутривенное, внутримышечное, подкожное, ректальное, вагинальное или внутрибрюшинное введение. Предпочтение отдается периферической системной доставке путем внутривенной, внутрибрюшинной или подкожной инъекции. Подходящие носители для таких инъекций известны в данной области техники. 20

[00087] Фармацевтическая композиция, как правило, должна быть стерильной и стабильной в условиях производства и хранения в предоставленном контейнере, включая, например, запечатанный флакон или шприц. Следовательно, фармацевтические композиции могут подвергаться стерильной фильтрации после приготовления состава или иным образом 25 становиться приемлемыми с микробиологической точки зрения. Типичная композиция для внутривенной инфузии может иметь объем до 250-1000 мл жидкости, такой как стерильный раствор Рингера, физиологический раствор, раствор декстрозы и раствор Хенкса, и терапевтически эффективную дозу (например, от 1 до 100 мг/мл или более) концентрации антитела. Доза может 30 варьироваться в зависимости от типа и тяжести заболевания. Как хорошо известно в области медицины, дозы для любого субъекта зависят от многих факторов, включая размер пациента, площадь поверхности тела, возраст, конкретное вводимое соединение, пол, время и способ введения, общее состояние здоровья и другие лекарственные средства, вводимые одновременно.

Типичная доза может находиться, например, в диапазоне от 0,001 до 1000 мг; однако предусмотрены дозы ниже или выше этого примерного диапазона, особенно с учетом вышеупомянутых факторов.

Изделия производства

5 **[00088]** В другом аспекте изобретения предусмотрено изделие, содержащее материалы, полезные для лечения описанных выше нарушений. Изделие включает контейнер и этикетку. Подходящие контейнеры включают, например, бутылки, флаконы, шприцы и пробирки. Контейнеры могут быть изготовлены из различных материалов, таких как стекло или пластик. Контейнер
10 содержит композицию, которая эффективна для лечения состояния, и может иметь стерильный порт доступа. Например, контейнер может представлять собой пакет для внутривенного раствора или флакон с пробкой, прокалываемой иглой для подкожных инъекций. Активным агентом в композиции является гуманизированное антитело против IL-36R. Этикетка на контейнере или
15 относящаяся к контейнеру указывает, что композиция применяется для лечения выбранного состояния. Изделие может дополнительно содержать второй контейнер, содержащий фармацевтически приемлемый буфер, такой как фосфатно-солевой буфер, раствор Рингера и раствор декстрозы. Кроме того, оно может включать другие материалы, желательные с коммерческой точки зрения и
20 с точки зрения пользователя, в том числе другие буферы, разбавители, фильтры, иглы, шприцы и листы-вкладыши с инструкциями по применению.

[00089] Изобретение дополнительно описывается в следующих примерах, которые не предназначены для ограничения объема изобретения.

Примеры

25 **[00090]** Следующие примеры предназначены для дополнительной иллюстрации некоторых предпочтительных вариантов осуществления изобретения и не носят ограничительного характера. Специалисты в данной области распознают или смогут определить многочисленные эквиваленты конкретных веществ и процедур, описанных в настоящем документе.

30 **Пример 1: Лечение пациентов с нейтрофильными дерматозами**

[00091] В этом примере антитело против IL36R по настоящему изобретению применяют для лечения пациентов с нейтрофильными дерматозами.

[00092] После введения антитела против IL-36R оценки безопасности и эффективности показывают следующее: по меньшей мере у 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 наблюдается улучшение по сравнению с исходным уровнем или по сравнению с плацебо.

10 **Пример 2: Лечение больных с гнойным гидраденитом (ГГ)**

[00093] В этом примере антитело против IL36R по настоящему изобретению применяют для лечения пациентов с ГГ.

[00094] После введения антитела против IL-36R оценки безопасности и эффективности показывают следующее: по меньшей мере у 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 наблюдается улучшение по сравнению с исходным уровнем или по сравнению с плацебо.

20 **[00095]** Хотя были описаны некоторые аспекты и варианты осуществления изобретения, они представлены только в качестве примера и не предназначены для ограничения объема изобретения. Действительно, новые способы и системы, описанные в настоящем документе, могут быть воплощены во множестве других форм, не отступая от их сущности. Прилагаемые пункты формулы изобретения и их эквиваленты предназначены для охвата таких форм или модификаций, которые входят в объем и сущность изобретения.

25 **[00096]** Все патенты и/или публикации, включая журнальные статьи, цитируемые в данном описании, прямо включены в настоящий документ посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения нейтрофильного дерматоза у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела против рецептора интерлейкина-36 (против IL-36R).

2. Способ по п. 1, в котором нейтрофильный дерматоз выбирают из группы, включающей гнойный гидраденит (ГГ); острый генерализованный экзантематозный пустулез; острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита); амикробный пустулез складок (АПС); болезнь Бехчета; синдром шунтирования кишечника (синдром кишечного-ассоциированного дерматита-артрита); кишечного-ассоциированный дерматозно-артритный синдром (BADAS); CARD14-опосредованный пустулезный псориаз (CAMP5); криопирин-ассоциированные периодические синдромы (КАПС); дефицит антагониста рецептора интерлейкина-36 (DIRTA); дефицит антагониста рецептора интерлейкина 1 (DIRA); эритему возвышающуюся стойкую; гистиоцитозный нейтрофильный дерматит; детский акропустулез; нейтрофильный дерматоз тыльной поверхности кистей рук; нейтрофильный эккринный гидраденит; нейтрофильный уртикарный дерматоз; палисадный нейтрофильный гранулематозный дерматит; бляшечный псориаз; PASH-синдром гангренозной пиодермии, акне и гнойного гидраденита (PASH); гангренозную пиодермию (ГП); гангренозную пиодермию и акне (PAPA); гнойный артрит; поражения кожи при болезни Бехчета; болезнь Стилла; субкорнеальный пустулез (Снеддона - Уилкинсона); синдром синовита, акне, пустулеза-гиперостоза и остита (SAPHO); ревматоидный нейтрофильный дерматит (РНД) и ихтиоз (и его подтипы, включая синдром Нетертона или НС).

3. Способ по п. 1, в котором антитело против IL-36R содержит:

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

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

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

4. Способ по п. 1, в котором антитело против IL-36R содержит:

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

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

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

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

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

- (vi) вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; или
- (vii) вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85; и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100; или
- (viii) вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85; и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101; или
- (ix) вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86; и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100; или
- (x) вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86; и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101.

5. Способ по п. 1, в котором антитело против IL-36R содержит:

- i. легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125; или
- ii. легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126; или
- iii. легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127; или
- iv. легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125; или
- v. легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126; или

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

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

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

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

15 6. Способ по п. 1, в котором антитело против IL-36R представляет собой спесолимаб.

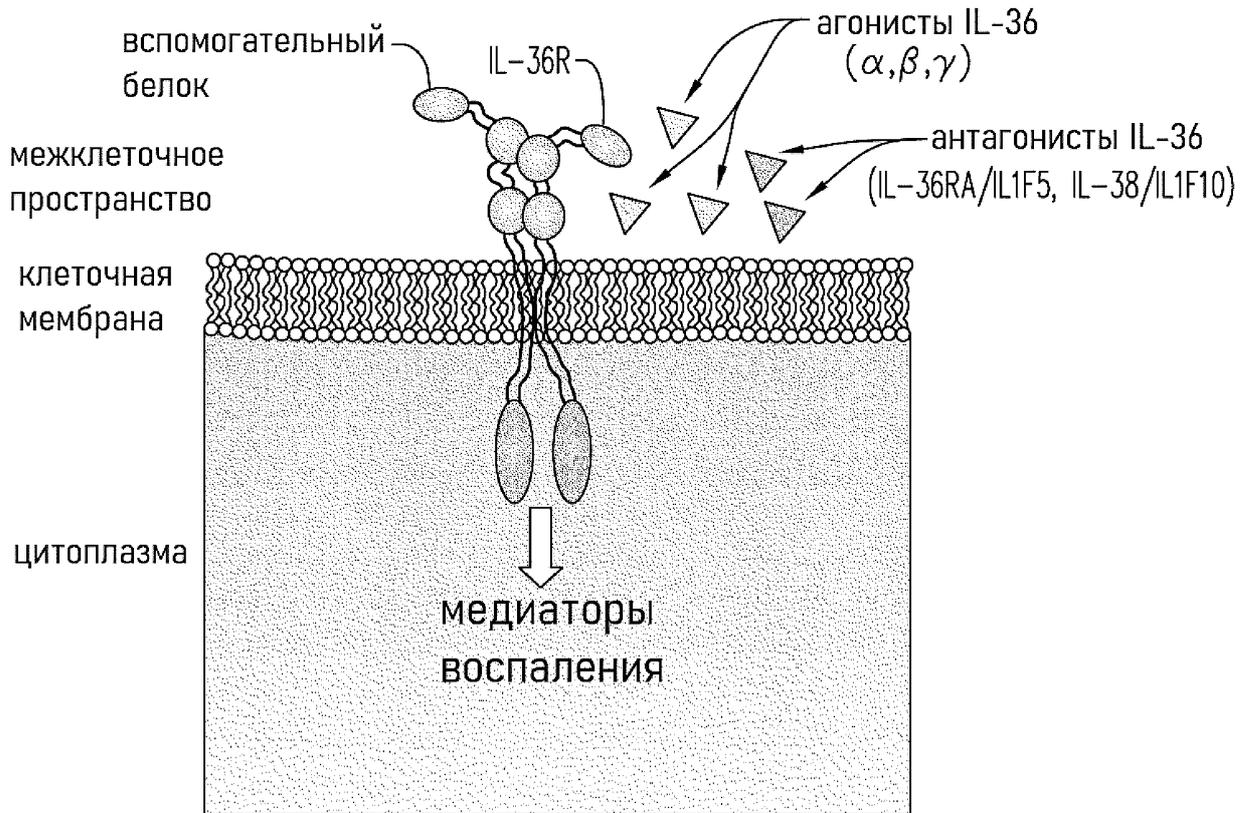
20 7. Способ по п. 1, в котором терапевтически эффективное количество антитела против рецептора интерлейкина-36 (против IL-36R) находится в диапазоне от примерно 0,001 до примерно 1000 мг.

8. Способ по п. 1, в котором второе терапевтическое средство вводят субъекту до, после или одновременно с введением антитела против IL-36R.

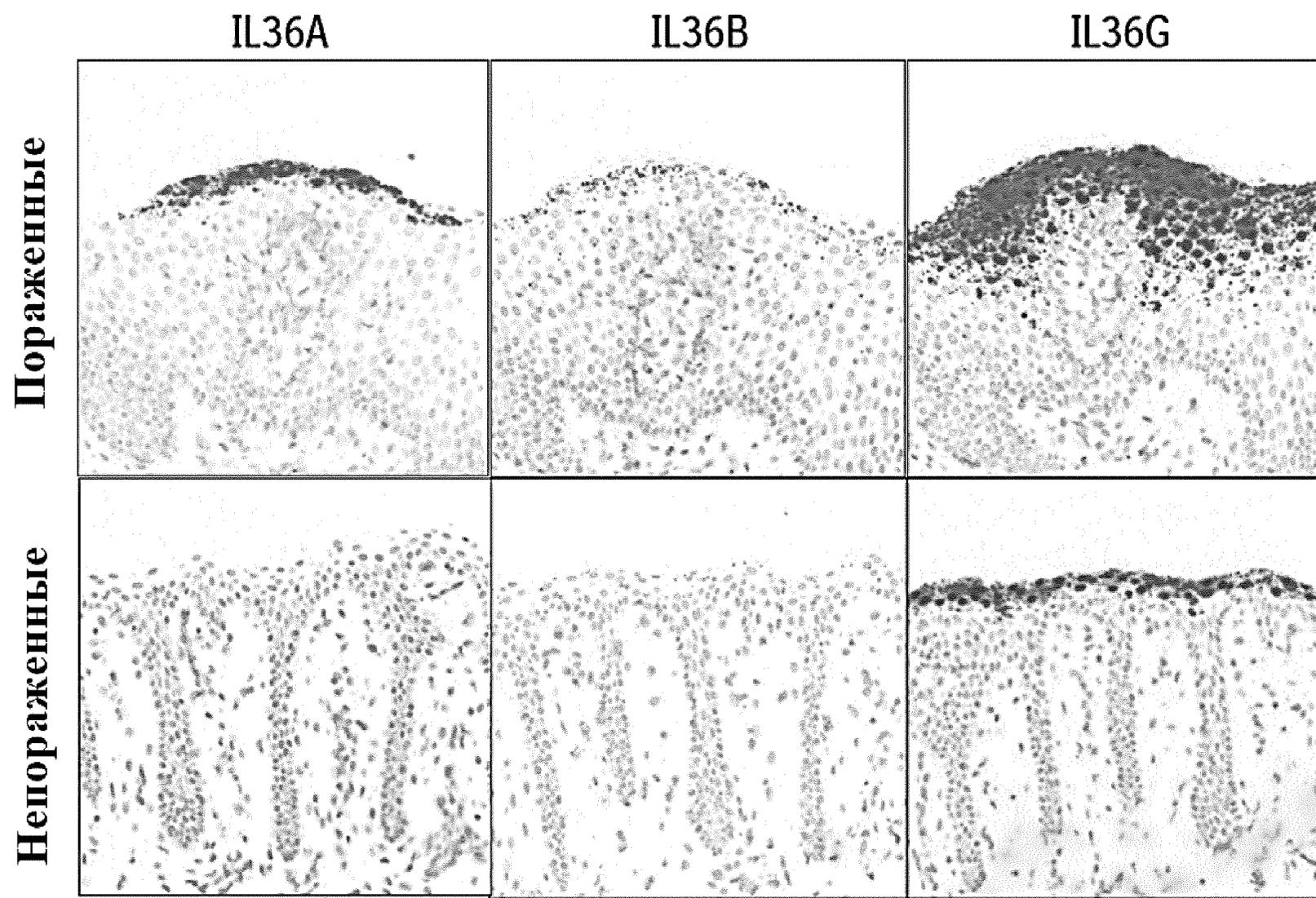
25 9. Способ по п. 8, в котором второе терапевтическое средство выбирают из группы, включающей антибактериальное средство, противовирусное средство, противогрибковое средство, антитело против IL-36R, ингибитор IgE, кортикостероид, нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП), антагонист IL-4R и ИФН- γ .

30 10. Способ по п. 2, в котором нейтрофильный дерматоз представляет собой гнойный гидраденит (ГГ).

11. Способ по п. 2, в котором нейтрофильный дерматоз представляет собой ихтиоз (и его подтипы, включая синдром Нетертона или НС).



ФИГ. 1



Образцы (n=3 соответствующие пораженным, непораженным)

ФИГ. 2