

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2011137856/15, 09.03.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
09.03.2009 US 61/158,526

(43) Дата публикации заявки: 20.04.2013 Бюл. № 11

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 10.10.2011(86) Заявка РСТ:
US 2010/026665 (09.03.2010)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2010/104854 (16.09.2010)Адрес для переписки:
191186, Санкт-Петербург, а/я 230, "АРС-
ПАТЕНТ", И.И. Липатовой

(71) Заявитель(и):

**МЕЛЛИНГ Митчел Дж. (US),
МЕЛЛИНГ Вейд М. (US)**

(72) Автор(ы):

**МЕЛЛИНГ Митчел Дж. (US),
МЕЛЛИНГ Вейд М. (US)**(54) **ИММУНОМОДУЛЯТОРНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ**

(57) Формула изобретения

1. Агент, включающий полипептид, содержащий последовательность, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO.1-5, 7-9, 11-13, 15, 16 и 20-22, последовательности фибринопептида А, последовательности участка фибринопептида А, по существу гомологичного у видов млекопитающих, продуцирующих фибринопептид А, последовательности комплемента С3 и указанных выше последовательностей, содержащих одну или более консервативных замен аминокислот, где указанный агент по существу не содержит детектируемого фибринопептида В.

2. Агент по п.1, дополнительно включающий терапевтически приемлемый носитель.

3. Агент по п.2, отличающийся тем, что фармацевтически приемлемый носитель выбран из группы, состоящей из воды, масла, пищевого масла, жирных кислот, липидов, полисахаридов, целлюлозы, глицерина, гликоля и их комбинаций.

4. Агент по п.3, отличающийся тем, что пищевое масло представляет собой масло лимона, масло перечной мяты или масло виноградных косточек.

5. Агент по п.1, изготовленный в форме для перорального, трансмукозального, парентерального введения, введения в лимфатическую систему или внутривенного введения.

6. Агент по п.1, отличающийся тем, что биологически активная форма агента высвобождается в систему пациента в физиологически эффективной концентрации.

7. Агент по п.1, представляющий собой добавку к пище.

8. Агент по п.1, очищенный от биологического окружения или полученный синтетическим путем.

9. Фармацевтическая композиция, включающая фибринопептид А или его фрагмент и фармацевтически приемлемый носитель, причем фибринопептид А или его фрагмент присутствует в терапевтически эффективном количестве, где терапевтически эффективное количество составляет от 0,1 мг до 500 мг.

10. Композиция по п.9, где терапевтически эффективная концентрация предотвращает отложение и стимулирует резорбцию фибрина в экстраваскулярном и субинтимальном пространствах у пациента.

11. Композиция по п.9, где терапевтически эффективная концентрация предотвращает отложение и стимулирует резорбцию отложений фибрина, ассоциированных с ишемической болезнью сердца.

12. Композиция по п.9, которая является нетоксичной в терапевтически эффективной концентрации и по существу не содержит детектируемого фибринопептида В.

13. Композиция по п.9, отличающаяся тем, что фибринопептид А или его фрагмент является производным последовательности фибринопептида А человека.

14. Композиция по п.9, отличающаяся тем, что фибринопептид А или его фрагмент является производным последовательности фибринопептида А, не являющейся человеческой последовательностью.

15. Композиция по п.14, отличающаяся тем, что указанная последовательность, не являющаяся человеческой, получена из млекопитающего.

16. Композиция по п.15, отличающаяся тем, что млекопитающее выбрано из группы, состоящей из лошадей, кошачьих, собачьих, жвачных, коз, овец и грызунов.

17. Способ лечения или предотвращения заболевания у пациента, включающий: обеспечение фармацевтической композиции, включающей фибринопептид А или его фрагмент, и не содержащей фибринопептида В, и фармацевтически приемлемый носитель, где фибринопептид А или его фрагмент получен из млекопитающего, не являющегося человеком; и

введение дозы указанной композиции пациенту, причем введение осуществляют трансмукозально таким образом, что терапевтически эффективный уровень фибринопептида А или его фрагмента в лимфатической системе пациента достигается в пределах 5 минут после введения.

18. Способ по п.17, отличающийся тем, что пациент является человеком.

19. Способ по п.17, отличающийся тем, что заболевание представляет собой воспаление сосудов.

20. Способ по п.17, отличающийся тем, что заболевание представляет собой ишемическую болезнь сердца.

21. Способ по п.17, отличающийся тем, что одна доза содержит от 0,1 мг до 10 мг активного ингредиента.

22. Способ по п.17, отличающийся тем, что введение дозы композиции пациенту включает первоначальное введение и затем продолженное введение, причем продолженное введение не повторяют в течение по меньшей мере 7 дней.

23. Способ по п.17, где трансмукозальное введение представляют собой пероральное введение.

24. Способ по п.17, где фибринопептид А или его фрагмент стимулирует высвобождение цитокинов IL1 β , IL-10, но не IL-1, IL-4 или ФНО α .

25. Способ по п.17, где обеспечивают подавление активности фибринопептида В у пациента.

26. Способ по п.25, где активность фибринопептида В подавляют путем введения агента, связывающего фибринопептид В.

27. Способ предотвращения отложения фибрина и А и резорбции фибрина, отложившегося в кровеносных сосудах пациента, включающий:
обеспечение фармацевтической композиции, включающей фибринопептид А или его фрагмент и фармацевтически приемлемый носитель; и
введение указанной композиции пациенту таким образом, что в лимфатической системе пациента достигается терапевтически эффективный уровень фибринопептида А или его фрагмента.
28. Способ по п.27, где пациент является человеком.
29. Способ по п.27, где фибринопептид А или его фрагмент получен из последовательности фибринопептида А млекопитающего, которое не является человеком.
30. Способ по п.27, отличающийся тем, что композицию вводят непосредственно в лимфатическую систему путем трансмукозального введения.
31. Способ по п.27, отличающийся тем, что введение пациенту включает первоначальное введение и затем продолженное введение, причем продолженное введение осуществляют не чаще, чем один раз в неделю.
32. Фракция сыворотки млекопитающего, где указанная фракция содержит несколько компонентов, осветлена с удалением твердых частиц, и по существу все компоненты находятся в диапазоне молекулярной массы от примерно 1200 Да до примерно 1700 Да.
33. Фракция по п.32, отличающаяся тем, что млекопитающее выбрано из группы, состоящей из лошадей, кошачьих, собачьих, жвачных, коз, овец и мышей.
34. Агент, включающий пептид, включающий последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO.6, 10, 14 и 17-19, последовательности фибринопептида В и последовательности участка фибринопептида В, которая по существу гомологична у видов млекопитающих, которые продуцируют фибринопептид В, где указанный фрагмент по существу не содержит детектируемого фибринопептида А.
35. Агент по п.34, дополнительно включающий фармацевтически приемлемый носитель.
36. Агент по п.35, отличающийся тем, что фармацевтически приемлемый носитель выбран из группы, состоящей из воды, масла, пищевого масла, жирных кислот, липидов, полисахаридов, целлюлозы, глицерина, гликоля и их комбинаций.
37. Агент по п.36, где пищевое масло представляет собой масло лимона, масло перечной мяты или масло виноградных косточек.
38. Агент по п.34, изготовленный в форме для перорального, трансмукозального, парентерального введения, введения в лимфатическую систему или внутривенного введения.
39. Агент по п.34, где биологически активная форма агента высвобождается в систему пациента в физиологически эффективной концентрации.
40. Агент по п.34, представляющий собой добавку к пище.
41. Агент по п.34, очищенный от биологического окружения или полученный синтетическим путем.
42. Способ лечения или предотвращения заболевания у пациента, включающий:
обеспечение фармацевтической композиции, включающей фибринопептид В или его фрагмент, причем указанная композиция по существу не содержит детектируемого фибринопептида А, и фармацевтически приемлемый носитель, где фибринопептид В или его фрагмент получен из организма животного, не являющегося человеком, и введение дозы указанной композиции пациенту, причем введение осуществляют трансмукозально таким образом, что терапевтически эффективный уровень фибринопептида В или его фрагмента в лимфатической системе пациента достигается

в пределах 5 мин после введения.

43. Способ по п.42, отличающийся тем, что пациент является человеком.

44. Способ по п.42, отличающийся тем, что заболевание представляет собой аутоиммунное заболевание.

45. Способ по п.44, отличающийся тем, что аутоиммунное заболевание выбрано из группы, состоящей из артрита, болезни Крона, целиакии, сахарного диабета 1 типа, диффузного токсического зоба, идиопатической тромбопенической пурпуры, псориаза, склеродермы, системной красной волчанки и язвенного колита.

46. Способ по п.42, отличающийся тем, что заболевание представляет собой иммунорегуляторное нарушение.

47. Способ по п.46, отличающийся тем, что иммунорегуляторное нарушение представляет собой гиперактивный иммунитет.

48. Способ по п.42, отличающийся тем, что одна доза содержит от 0,1 мг до 10 мг активного ингредиента.

49. Фракция сыворотки животного, отличающаяся тем, что указанная фракция содержит несколько компонентов, осветлена с удалением твердых частиц, и по существу все компоненты находятся в диапазоне молекулярной массы от примерно 800 Да до примерно 2300 Да.

50. Фракция по п.49, отличающаяся тем, что молокопитающее выбрано из группы, состоящей из лошадей, кошачьих, собачьих, жвачных, коз, овец и грызунов.