

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2015123315, 25.11.2013

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
25.11.2012 US 61/729,626;
12.03.2013 US 61/778,084

(43) Дата публикации заявки: 10.01.2017 Бюл. № 01

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 25.06.2015(86) Заявка РСТ:
US 2013/071719 (25.11.2013)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2014/082042 (30.05.2014)Адрес для переписки:
190000, Санкт-Петербург, BOX-1125,
"ПАТЕНТИКА"(71) Заявитель(и):
**ЗЕ РЕДЖЕНТС ОФ ЗЕ ЮНИВЕРСИТИ
ОФ КАЛИФОРНИЯ (US)**(72) Автор(ы):
**ТЁРЛИ Ева А. (CA),
БАХРАМИ Сейед Бахрам (US),
БИССЕЛЛ Мина Дж. (US)**

(54) ПЕПТИДЫ, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ПОДКОЖНЫЙ АДИПОГЕНЕЗ

(57) Формула изобретения

1. Фармацевтическая или косметическая композиция, содержащая фармацевтически или косметически приемлемый носитель и пептид для стимуляции подкожного адипогенеза, причем пептид имеет длину от 6 до 31 аминокислоты и содержит последовательность:

 $X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6$, гдепо меньшей мере один из X^1 и X^6 представляет собой положительно заряженную аминокислоту или аланин (A);другой из X^1 и X^6 представляет собой положительно заряженную аминокислоту, лейцин (L) или аланин (A); X^2 представляет собой серин (S), глутамин (Q), аланин (A), глутамат (E), аспарагин (N), пролин (P), цистеин (C), лизин (K), аспартат (D), триптофан (W), метионин (M) или треонин (T); X^3 представляет собой отрицательно заряженную аминокислоту, аланин (A), глутамин (Q), серин (S), лизин (K), аспарагин (N) или треонин (T); X^4 представляет собой изолейцин (I), валин (V), лейцин (L), аспарагин (N), аланин (A), серин (S), пролин (P), треонин (T) или глутамин (Q);

R U 2 0 1 5 1 2 3 3 1 5 A

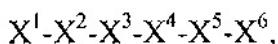
R U 2 0 1 5 1 2 3 3 1 5 A

и X^5 представляет собой серин (S), аспартат (D), треонин (T), лейцин (L), аланин (A), фенилаланин (F), глутамат (E), аспарагин (N), глицин (G), аргинин (R), глутамин (Q), гистидин (H) или изолейцин (I);

при условии, что X^2 и X^5 одновременно не представляют собой глутамин (Q);

и при условии, что когда X^1 представляет собой аргинин (R), X^3 не представляет собой лизин (K).

2. Фармацевтическая или косметическая композиция, содержащая фармацевтически или косметически приемлемый носитель и пептид для стимуляции подкожного адипогенеза, причем пептид имеет длину от 5 до 31 аминокислоты и содержит последовательность:

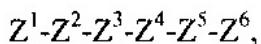


где по меньшей мере один из X^1 и X^6 представляет собой положительно заряженную аминокислоту или аланин (A);

другой из X^1 и X^6 представляет собой положительно заряженную аминокислоту, лейцин (L) или его консервативное замещение, аланин (A) или его консервативное замещение или отсутствует; и

$X^2-X^3-X^4-X^5$ представляет собой аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 50% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью SEVS и имеющую длину от 4 до 8 аминокислот.

3. Фармацевтическая или косметическая композиция, содержащая фармацевтически или косметически приемлемый носитель и пептид для стимуляции подкожного адипогенеза, причем пептид имеет длину от 6 до 13 аминокислот и содержит последовательность:



где Z^1 представляет собой серий (S) или его консервативное замещение;

Z^2 представляет собой гидрофобную аминокислоту;

Z^3 представляет собой любую аминокислоту;

Z^4 представляет собой гидрофобную аминокислоту;

Z^5 представляет собой серий (S), аргинин (R) или его консервативное замещение; и

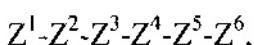
Z^6 представляет собой заряженную аминокислоту или серий (S);

при условии, что не все из Z^1 , Z^2 и Z^4 представляют собой глицин (G);

при условии, что Z^1 не представляет собой глутамин (Q); и

при условии, что Z^2 не представляет собой гистидин (H).

4. Фармацевтическая или косметическая композиция, содержащая фармацевтически или косметически приемлемый носитель и пептид для стимуляции подкожного адипогенеза, причем пептид имеет длину от 6 до 13 аминокислот и содержит последовательность:



где Z^1 представляет собой серий (S) или его консервативное замещение;

Z^6 представляет собой заряженную аминокислоту или серий (S); и

$Z^2-Z^3-Z^4-Z^5$ представляет собой аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 50% идентичностью последовательности с

R U 2015123315 A

R U 2015123315 A

аминокислотной последовательностью ТММС и имеющую длину от 2 до 8 аминокислот.

5. Композиция по любому из пп. 1-4, отличающаяся тем, что длина пептида составляет от 6 до 8 аминокислот.

6. Композиция по п. 1 или 2, отличающаяся тем, что длина пептида составляет 21 аминокислоту или менее.

7. Композиция по п. 1 или 2 отличающаяся тем, что длина пептида составляет 14 аминокислот или менее.

8. Композиция по любому из пп. 1-4, отличающаяся тем, что длина пептида составляет 13 аминокислот, 12 аминокислот, 11 аминокислот, 10 аминокислот, 9 аминокислот, 8 аминокислот, 7 аминокислот или 6 аминокислот.

9. Композиция по п. 1 или 2, отличающаяся тем, что и X^1 , и X^6 представляют собой положительно заряженные аминокислоты.

10. Композиция по п. 1 или 2, отличающаяся тем, что X^6 представляет собой лизин (K) или аргинин (R).

11. Композиция по п. 1 или 2, отличающаяся тем, что X^1 представляет собой лизин (K), X^6 представляет собой лизин (K), оба X^1 и X^6 представляют собой лизин или оба X^1 и X^6 представляют собой аланин (A).

12. Композиция по п. 1 или 2, отличающаяся тем, что:

X^2 представляет собой серин (S), глутамин (Q), аланин (A), глутамат (E), аспарагин (N), пролин (P), цистеин (C), лизин (K), аспартат (D), триптофан (W) или метионин (M);

X^3 представляет собой отрицательно заряженную аминокислоту, аланин (A), глутамин (Q), серин (S), лизин (K) или аспарагин (N);

X^4 представляет собой изолейцин (I), валин (V), лейцин (L), аспарагин (N), аланин (A), серин (S), пролин (P) или треонин (T); и/или

X^5 представляет собой серин (S), аспартат (D), треонин (T), лейцин (L), аланин (A), фенилаланин (F), глутамат (E), аспарагин (N), глицин (G), аргинин (R), глутамин (Q) или гистидин (H).

13. Композиция по п. 12, отличающаяся тем, что:

X^2 представляет собой серин (S) или глутамин (Q);

X^3 представляет собой глутамин (E) или аспартат (D);

X^4 представляет собой изолейцин (I), валин (V) или лейцин (L); и/или

X^5 представляет собой серин (S), аспартат (D), треонин (T) или глутамат (E).

14. Композиция по п. 1 или 2, отличающаяся тем, что аминокислотная

**A
R
U**

последовательность пептида содержит KSEVSK (SEQ ID NO: 3), KQEVS K (SEQ ID NO: 4), KQEVDK (SEQ ID NO: 5), KQENTK (SEQ ID NO: 6), KSEVLK (SEQ ID NO: 7), KQDVSK (SEQ ID NO: 8), KQELDR (SEQ ID NO: 9), LEEIFK (SEQ ID NO: 10), LSELEK (SEQ ID NO: 11), KSEISK (SEQ ID NO: 12), KNEVSK (SEQ ID NO: 13), KSEVT K (SEQ ID NO: 14), KSEVN K (SEQ ID NO: 15), KSDVSK (SEQ ID NO: 16), KSQVSK (SEQ ID NO: 17), KPEVSK (SEQ ID NO: 18), KSEVGK (SEQ ID NO: 19), KSDSSK (SEQ ID NO: 20), KSSPSK (SEQ ID NO: 21), KSEASK (SEQ ID NO: 22), KSELRK (SEQ ID NO: 23), KCEVSK (SEQ ID NO: 24), KSKPSK (SEQ ID NO: 25), KKEVSK (SEQ ID NO: 26), KEEVSK (SEQ ID NO: 27), KSETSK (SEQ ID NO: 28), KSNVSK (SEQ ID NO: 29), KDEVSK (SEQ ID NO: 30), KSEVEK (SEQ ID NO: 31), KSAVSK (SEQ ID NO: 32), KWEVSK (SEQ ID NO: 33), KMEVSK (SEQ ID NO: 34), KSEVQK (SEQ ID NO: 35), KSEVHK (SEQ ID NO: 36), KSSVSK (SEQ ID NO: 37), ASEVSK (SEQ ID NO: 38), KAEVSK (SEQ ID NO: 39), KSEVAK (SEQ ID NO: 40), KSEVSA (SEQ ID NO: 41), ASEVSA (SEQ ID NO: 93), KAEVAK (SEQ ID NO: 94), KSAASK (SEQ ID NO: 95) или их комбинацию.

15. Композиция по п. 14, отличающаяся тем, что аминокислотная последовательность пептида содержит KSEVSK (SEQ ID NO: 3), ASEVSA (SEQ ID NO: 93) или их комбинацию.

16. Композиция по п. 1 или 2, отличающаяся тем, что аминокислотная последовательность пептида состоит из KSEVSK (SEQ ID NO: 3), KQEVS K (SEQ ID NO: 4), KQEVDK (SEQ ID NO: 5), KQENTK (SEQ ID NO: 6), KSEVLK (SEQ ID NO: 7), KQDVSK (SEQ ID NO: 8), KQELDR (SEQ ID NO: 9), LEEIFK (SEQ ID NO: 10), LSELEK (SEQ ID NO: 11), KSEISK (SEQ ID NO: 12), KNEVSK (SEQ ID NO: 13), KSEVT K (SEQ ID NO: 14), KSEVN K (SEQ ID NO: 15), KSDVSK (SEQ ID NO: 16), KSQVSK (SEQ ID NO: 17), KPEVSK (SEQ ID NO: 18), KSEVGK (SEQ ID NO: 19), KSDSSK (SEQ ID NO: 20), KSSPSK (SEQ ID NO: 21), KSEASK (SEQ ID NO: 22), KSELRK (SEQ ID NO: 23), KCEVSK (SEQ ID NO: 24), KSKPSK (SEQ ID NO: 25), KKEVSK (SEQ ID NO: 26), KEEVSK (SEQ ID NO: 27), KSETSK (SEQ ID NO: 28), KSNVSK (SEQ ID NO: 29), KDEVSK (SEQ ID NO: 30), KSEVEK (SEQ ID NO: 31), KSAVSK (SEQ ID NO: 32), KWEVSK (SEQ ID NO: 33), KMEVSK (SEQ ID NO: 34), KSEVQK (SEQ ID NO: 35), KSEVHK (SEQ ID NO: 36), KSSVSK (SEQ ID NO: 37), ASEVSK (SEQ ID NO: 38), KAEVSK (SEQ ID NO: 39), KSEVAK (SEQ ID NO: 40), KSEVSA (SEQ ID NO: 41), ASEVSA (SEQ ID NO: 93), KAEVAK (SEQ ID NO: 94), KSAASK (SEQ ID NO: 95), LKSEVSK (SEQ ID NO: 42), QLKSEVSK (SEQ ID NO: 43), SQLKSEVSK (SEQ ID NO: 44), NSQLKSEVSK (SEQ ID NO: 45), ENSQLKSEVSK (SEQ ID NO: 46), DENSQLKSEVSK (SEQ ID NO: 47), KDENSQLKSEVSK (SEQ ID NO: 48), LKDENSQLKSEVSK (SEQ ID NO: 49) или KLKDENSQLKSEVSK (SEQ ID NO: 2).

17. Композиция по п. 16, отличающаяся тем, что аминокислотная последовательность

**R
U
2015123315**

пептида состоит из KSEVSK (SEQ ID NO: 3), ASEVSA (SEQ ID NO: 93), LKSEVSK (SEQ ID NO: 42), QLKSEVSK (SEQ ID NO: 43), SQLKSEVSK (SEQ ID NO: 44) или KLKDENSQKLSEVSK (SEQ ID NO: 2).

18. Композиция по п. 2, отличающаяся тем, что
длина $X^2\text{-}X^3\text{-}X^4\text{-}X^5$ составляет 4 аминокислоты; и/или
 $X^2\text{-}X^3\text{-}X^4\text{-}X^5$ характеризуется по меньшей мере приблизительно 75% идентичностью
последовательности с аминокислотной последовательностью SEVS.

19. Композиция по п. 3 или 4, отличающаяся тем, что:

Z^2 представляет собой гидрофобную неароматическую аминокислоту;

Z^3 представляет собой гидрофобную неароматическую аминокислоту, гидрофобную полярную аминокислоту, положительно заряженную аминокислоту или пролин (P); и/или

Z^4 представляет собой гидрофобную неароматическую аминокислоту или гидрофобную неполярную аминокислоту.

20. Композиция по п. 3 или 4, отличающаяся тем, что:

Z^1 представляет собой серин (S), цистеин (C), аланин (A), глицин (G), треонин (T), тирозин (Y) или метионин (M):

Z^2 представляет собой треонин (T), изолейцин (I), валин (V), лейцин (L), аланин (A), глицин (G), цистеин (C) или метионин (M);

Z^3 представляет собой метионин (M), валин (V), глицин (G), треонин (T), аргинин (R), лейцин (L), пролин (P) или его консервативное замещение;

Z^4 представляет собой метионин (M), лейцин (L), валин (V) или его консервативное замещение;

Z^5 представляет собой аргинин (R) или серин (S) или его консервативное замещение; и/или

Z^6 представляет собой аргинин (R) или серин (S).

21. Композиция по п. 20, отличающаяся тем, что:

Z^1 представляет собой серин (S):

Z^2 представляет собой треонин (T) или изолейцин (I):

Z^3 представляет собой метионин (M), валин (V), глицин (G), треонин (T), аргинин (R), лейцин (L) или пролин (P): и/или

Z^4 представляет собой метионин (M), лейцин (L) или валин (V).

22. Композиция по п. 3 или 4, отличающаяся тем, что аминокислотная последовательность пептида содержит STMMMSR (SEQ ID NO: 51), SIMMSR (SEQ ID NO: 52), STLMSR (SEQ ID NO: 53), STVMSR (SEQ ID NO: 54), STGLSR (SEQ ID NO: 55), STTMSR (SEQ ID NO: 56), STRMSR (SEQ ID NO: 57), STLMRR (SEQ ID NO: 58), STPVCSR (SEQ ID NO: 59), STMMRS (SEQ ID NO: 96) или их комбинацию.

23. Композиция по п. 22, отличающаяся тем, что аминокислотная последовательность пептида содержит STMMSSR (SEQ ID NO: 51) или STMMRS (SEQ ID NO: 96) или их комбинацию.

24. Композиция по п. 3 или 4, отличающаяся тем, что аминокислотная

Р У 2 0 1 5 1 2 3 3 1 5 А

последовательность пептида состоит из STMMSR (SEQ ID NO: 51), SIMMSR (SEQ ID NO: 52), STLMSR (SEQ ID NO: 53), STVMSR (SEQ ID NO: 54), STGLSR (SEQ ID NO: 55), STTMSR (SEQ ID NO: 56), STRMSR (SEQ ID NO: 57), STLMRR (SEQ ID NO: 58), STPVSR (SEQ ID NO: 59), STMMSRS (SEQ ID NO: 60), STMMSRSH (SEQ ID NO: 61), STMMSRSHK (SEQ ID NO: 62), STMMSRSHKT (SEQ ID NO: 63), STMMSRSHKTR (SEQ ID NO: 64), STMMSRSHKTRS (SEQ ID NO: 65), STMMSRSHKTRSH (SEQ ID NO: 66), STMMRS (SEQ ID NO: 96) или STMMRSH (SEQ ID NO: 97).

25. Композиция по п. 24, отличающаяся тем, что аминокислотная последовательность пептида состоит из STMMSR (SEQ ID NO: 51), STMMSRSHK (SEQ ID NO: 62) или STMMRSH (SEQ ID NO: 97).

26. Композиция по п. 4, отличающаяся тем, что:

длина $Z^2\text{-}Z^3\text{-}Z^4\text{-}Z^5$ составляет 4 аминокислоты; и/или

$Z^2\text{-}Z^3\text{-}Z^4\text{-}Z^5$ характеризуется по меньшей мере приблизительно 75% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью TMMS.

27. Композиция по п. 1 или 4, отличающаяся тем, что пептид имеет в значительной степени альфа-спиральную конформацию.

28. Композиция по п. 1 или 4, отличающаяся тем, что композиция предназначена для местного, подкожного или трансдермального применения.

29. Композиция по п. 1 или 4, отличающаяся тем, что композиция предназначена для инъекции.

30. Композиция по п. 1 или 4, отличающаяся тем, что композиция дополнительно содержит коллаген.

31. Композиция по п. 30, отличающаяся тем, что коллаген представляет собой бычий коллаген, свиной коллаген или человеческий коллаген.

32. Композиция по п. 30, отличающаяся тем, что коллаген представляет собой синтетический коллаген.

33. Композиция по любому из пп. 1-4, отличающаяся тем, что композиция дополнительно содержит анестетик.

34. Композиция по п. 33, отличающаяся тем, что анестетик содержит лидокаин.

35. Композиция по любому из пп. 1-4, отличающаяся тем, что композиция представляет собой крем для кожи.

36. Способ уменьшения степени рубцевания, включающий введение субъекту композиции по любому из пп. 1-35 в количестве, достаточном для уменьшения площади рубцевания или улучшения внешнего вида зарубцевавшейся области.

37. Способ по п. 36, отличающийся тем, что рубцевание соответствует ожоговому рубцу, послеоперационному рубцу, рубцу постакне, рубцу от биопсии или посттравматическому рубцу.

38. Способ улучшения внешнего вида кожи, включающий введение субъекту композиции по любому из пп. 1-35 в количестве, достаточном для улучшения внешнего вида кожи на каком-нибудь участке тела субъекта.

39. Способ по п. 38, отличающийся тем, что композицию вводят подкожно в губу, веко, щеку, лоб, подбородок или шею.

40. Способ по п. 38, отличающийся тем, что композиция уменьшает, устраниет или заполняет морщины, уменьшает обвисание кожи, улучшает поверхностную текстуру кожи, устраниет или уменьшает возрастные пятна или уменьшает или устраниет темные круги под глазами.

R U 2 0 1 5 1 2 3 3 1 5 A

41. Способ коррекции объема ткани на каком-нибудь участке тела субъекта, указанный способ включает введение субъекту композиции по любому из пп. 1-35 в количестве, достаточном для увеличения объема ткани на этом участке.

42. Способ по п. 41, отличающийся тем, что композиция укрепляет или увеличивает ткань молочной железы или ткань в ягодицах.

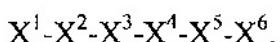
43. Способ разглаживания кожи на каком-нибудь участке тела субъекта, включающий введение субъекту композиции по любому из пп. 1-35 в количестве, достаточном для разглаживания кожи на этом участке.

44. Способ по п. 43, отличающийся тем, что композиция разглаживает кожу с рубцами постакне, разглаживает области целлюлита, разглаживает или уменьшает растяжки или сглаживает морщины.

45. Способ реконструкции ткани субъекта, включающий введение в ткань субъекта композиции по любому из пп. 1-35 в количестве, достаточном для увеличения объема ткани на протяжении или после процедуры реконструкции ткани.

46. Способ по п. 36, отличающийся тем, что субъект представляет собой человека.

47. Пептид для стимуляции подкожного адипогенеза, причем пептид имеет длину от 6 до 8 аминокислот и содержит последовательность:



где

по меньшей мере один из X^1 и X^6 представляет собой положительно заряженную аминокислоту или аланин (A);

другой из X^1 и X^6 представляет собой положительно заряженную аминокислоту, лейцин (L) или аланин (A);

X^2 представляет собой серин (S), глутамин (Q), аланин (A), глутамат (E), аспарагин (N), пролин (P), цистеин (C), лизин (K), аспартат (D), триптофан (W), метионин (M) или треонин (T);

X^3 представляет собой отрицательно заряженную аминокислоту, аланин (A), глутамин (Q), серин (S), лизин (K), аспарагин (N) или треонин (T);

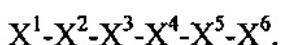
X^4 представляет собой изолейцин (I), валин (V), лейцин (L), аспарагин (N), аланин (A), серин (S), пролин (P), треонин (T) или глутамин (Q);

и X^5 представляет собой серин (S), аспартат (D), треонин (T), лейцин (L), аланин (A), фенилаланин (F), глутамат (E), аспарагин (N), глицин (G), аргинин (R), глутамин (Q), гистидин (H) или изолейцин (I);

при условии, что X^2 и X^5 одновременно не представляют собой глутамин (Q);

и при условии, что когда X^1 представляет собой аргинин (R), X^3 не представляет собой лизин (K).

48. Пептид для стимуляции подкожного адипогенеза, причем пептид имеет длину от 5 до 8 аминокислот и содержит последовательность:



где по меньшей мере один из X^1 и X^6 представляет собой положительно заряженную аминокислоту или аланин (A);

другой из X^1 и X^6 представляет собой положительно заряженную аминокислоту, лейцин (L) или его консервативное замещение, аланин (A) или его консервативное замещение, или отсутствует; и

$X^2-X^3-X^4-X^5$ представляет собой аминокислотную последовательность,

характеризующуюся по меньшей мере 50% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью SEVS и имеющую длину от 4 до 8 аминокислот.

49. Пептид для стимуляции подкожного адипогенеза, причем пептид имеет длину от 6 до 13 аминокислот и содержит последовательность:

$Z^1-Z^2-Z^3-Z^4-Z^5-Z^6$,

где Z^1 представляет собой серин (S) или его консервативное замещение;

Z^2 представляет собой гидрофобную аминокислоту;

Z^3 представляет собой любую аминокислоту;

Z^4 представляет собой гидрофобную аминокислоту;

Z^5 представляет собой серин (S), аргинин (R) или его консервативное замещение; и

Z^6 представляет собой заряженную аминокислоту или серин (S);

при условии, что не все из Z^1 , Z^2 и Z^4 представляют собой глицин (G);

при условии, что Z^1 не представляет собой глутамин (Q); и

при условии, что Z^2 не представляет собой гистидин (H).

50. Пептид для стимуляции подкожного адипогенеза, причем пептид имеет длину от 6 до 13 аминокислот и содержит последовательность:

$Z^1-Z^2-Z^3-Z^4-Z^5-Z^6$,

где Z^1 представляет собой серин (S) или его консервативное замещение;

Z^6 представляет собой заряженную аминокислоту или серин (S); и

$Z^2-Z^3-Z^4-Z^5$ представляет собой аминокислотную последовательность,

характеризующуюся по меньшей мере 50% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью TMMS и имеющую длину от 2 до 8 аминокислот.