



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21)(22) Заявка: 2013150249, 12.04.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
12.04.2012

Дата регистрации:  
22.05.2017

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
12.04.2011 US 61/474,370

(43) Дата публикации заявки: 20.05.2015 Бюл. № 14

(45) Опубликовано: 22.05.2017 Бюл. № 15

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 12.11.2013

(86) Заявка РСТ:  
US 2012/033368 (12.04.2012)

(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2012/142320 (18.10.2012)

Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,  
ООО "Юридическая фирма Городиский и  
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ЛЭНДЕР Синтия (US),  
БРОФИ Колин (US)

(73) Патентообладатель(и):

МОРИ МАТРИКС, ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: SOUSA A.M., Smooth Muscle  
 $\alpha$ -Actin Expression and Myofibroblast  
Differentiation by TGF $\beta$  are Dependent Upon  
MK2, J. Cell Biochem., 2007, v.100, is.6,  
p.1581-1592. LAUREN M.K., Inhibition of  
Lipopolysaccharide-Stimulated Chronic  
Obstructive Pulmonary Disease Macrophage  
Inflammatory Gene Expression by  
Dexamethasone and the p38 Mitogen-Activated  
(см. прод.)

(54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ПРОФИЛАКТИКИ ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СОСТОЯНИЙ ИЛИ ПРОЦЕССОВ, ХАРАКТЕРИЗУЕМЫХ АБЕРРАНТНОЙ ПРОЛИФЕРАЦИЕЙ ФИБРОБЛАСТОВ И ОТЛОЖЕНИЕМ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА

(57) Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция для применения в лечении заболевания, состояния или патологического процесса, характеризуемого аберрантной пролиферацией фибробластов и отложением внеклеточного матрикса в легочной ткани индивида, где фармацевтическая композиция содержит терапевтическое количество полипептида аминокислотной последовательности YARAAARQARAKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 1) или его функционального эквивалента, выбранного из группы, состоящей из полипептида с аминокислотной последовательностью FAKLAARLYRKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 3), полипептида с аминокислотной последовательностью KAFAKLAARLYRKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 4) и полипептида с аминокислотной последовательностью HRRIKAWLKKIKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 7), и его фармацевтически приемлемый носитель, и

- где терапевтическое количество эффективно для уменьшения одного или более из
- (i) развития фибротических очагов в легочной ткани;
  - (ii) накопления коллагена в легочной ткани или
  - (iii) прогрессирования отложения коллагена по сравнению с контрольным носителем.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, где заболевание или состояние представляет собой острое повреждение легких (ALI) или острый респираторный дистресс синдром (ARDS).

3. Фармацевтическая композиция по п. 1, где заболевание или состояние представляет собой фиброз, вызванный излучением.

4. Фармацевтическая композиция по п. 1, где заболевание или состояние представляет собой интерстициальное легочное заболевание.

5. Фармацевтическая композиция по п. 1, где заболевание или состояние представляет собой легочный фиброз.

6. Фармацевтическая композиция по п. 5, где легочный фиброз представляет собой идиопатический легочный фиброз.

7. Фармацевтическая композиция по п. 5, где легочный фиброз развивается в результате введения блеомицина.

8. Фармацевтическая композиция по п. 5, где легочный фиброз развивается в результате аллергической реакции, вдыхания веществ в виде частиц, содержащихся в окружающей среде, курения, бактериальной инфекции, вирусной инфекции, механического повреждения легких индивида, отторжения легочного трансплантата, аутоиммунного расстройства, генетического расстройства или их комбинации.

9. Фармацевтическая композиция по п. 1, где заболевание или состояние дополнительно характеризуется воспалением в ткани.

10. Фармацевтическая композиция по п. 9, где воспаление представляет собой острое или хроническое воспаление.

11. Фармацевтическая композиция по п. 9, где воспаление опосредуется по меньшей мере одним цитокином, выбранным из группы, состоящей из фактора некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ), интерлейкина-6 (IL-6) и интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ).

12. Фармацевтическая композиция по п. 1, где аберрантная пролиферация фибробластов и отложение внеклеточного матрикса в легочной ткани характеризуется аберрантной активностью протеинкиназы 2, активированной митоген-активированной протеинкиназой (МК2), в ткани по сравнению с активностью протеинкиназы 2, активированной митоген-активированной протеинкиназой (МК2), в ткани нормального здорового контрольного индивида.

13. Фармацевтическая композиция по п. 5, где легочный фиброз характеризуется по меньшей мере одной патологией, выбранной из группы, состоящей из аберрантного отложения белка внеклеточного матрикса в легочном интерстиции, аберрантной стимуляции пролиферации фибробластов в легких, аберрантной индукции дифференциации миофибробластов в легких и аберрантной стимуляции прикрепления миофибробластов к внеклеточному матриксу, по сравнению с нормальным здоровым контрольным индивидом.

14. Фармацевтическая композиция по п. 1, где фармацевтическая композиция предназначена для интратрахеального, парентерального, внутривенного или внутрибрюшинного введения.

15. Фармацевтическая композиция по п. 1, где фармацевтическая композиция предназначена для интратрахеального введения.

16. Фармацевтическая композиция по п. 1, где фармацевтическая композиция дополнительно содержит по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство, где

(а) дополнительное терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из очищенного бычьего коллагена V типа, антагониста рецепторов IL-13, ингибитора протеинтирозинкиназы, антагониста эндотелиальных рецепторов, двойного антагониста рецепторов эндотелина, аналога простациклина, моноклонального антитела к CTGF, антагониста рецепторов эндотелина (А-селективного), АВ0024, моноклонального антитела, подобного лизилоксидазе 2 (LOXL2), ингибитора с-Jun-N-концевой киназы (JNK), пирфенидона, IFN- $\gamma$ 1b, пан-нейтрализующего IgG4 человеческого антитела ко всем трем изоформам TGF- $\beta$ , ингибитора активации TGF- $\beta$ , рекомбинантного человеческого белка пентраксина-2 (rhPTX-2), биспецифического антитела к IL-4/IL-13, гуманизированного моноклонального антитела, нацеленного на интегрин  $\alpha$ v $\beta$ 6, N-ацетилцистеина, силденафила, антагониста фактора некроза опухолей (TNF) (этанерцепта) и их комбинации;

(b) дополнительное терапевтическое средство представляет собой глюкокортикоид, выбранный из группы, состоящей из преднизона, будезонида, мометазона фуруата, флутиказона пропионата, флутиказона фуруата и их комбинации; или

(с) дополнительное терапевтическое средство представляет собой бронхолитик, выбранный из группы, состоящей из модификатора лейкотриена, антихолинергического бронхолитика,  $\beta$ 2-агониста короткого действия и  $\beta$ 2-агониста длительного действия и их комбинации; или

(d) дополнительное терапевтическое средство представляет собой анальгетическое средство; или

(е) дополнительное терапевтическое средство представляет собой противомикробное средство.

17. Фармацевтическая композиция по п. 1, где функциональный эквивалент полипептида YARAAARQARAKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 1) имеет аминокислотную последовательность FAKLAARLYRKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 3).

18. Фармацевтическая композиция по п. 1, где функциональный эквивалент полипептида YARAAARQARAKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 1) имеет аминокислотную последовательность KAFKLAARLYRKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 4).

19. Фармацевтическая композиция по п. 1, где функциональный эквивалент полипептида YARAAARQARAKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 1) имеет аминокислотную последовательность HRRIKAWLKKIKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 7).

20. Фармацевтическая композиция по п. 1, где носитель выбран из группы, состоящей из носителя контролируемого высвобождения, носителя отсроченного высвобождения, носителя замедленного высвобождения и носителя длительного высвобождения.

21. Фармацевтическая композиция по п. 1, где фармацевтическая композиция представлена в форме сухого порошка.

22. Фармацевтическая композиция по п. 21, где сухой порошок содержит микрочастицы с масс-медианным аэродинамическим диаметром (MMAD) от 1 до 5 мкм.

23. Фармацевтическая композиция по п. 1, где терапевтическое количество фармацевтической композиции вводится через ингаляционное устройство.

24. Фармацевтическая композиция по п. 23, где ингаляционное устройство представляет собой небулайзер.

25. Фармацевтическая композиция по п. 23, где ингаляционное устройство представляет собой дозирующий ингалятор (MDI).

26. Фармацевтическая композиция по п. 23, где ингаляционное устройство представляет собой ингалятор сухого порошка (DPI).

27. Фармацевтическая композиция по п. 23, где ингаляционное устройство представляет собой небулайзер сухого порошка.

28. Применение фармацевтической композиции для изготовления лекарственного

средства для лечения заболевания, состояния или патологического процесса, характеризующегося абerrантной пролиферацией фибробластов и отложением внеклеточного матрикса в легочной ткани индивида,

где фармацевтическая композиция содержит терапевтическое количество полипептида аминокислотной последовательности YARAAARQARAKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 1) или его функционального эквивалента, выбранного из группы, состоящей из полипептида с аминокислотной последовательностью FAKLAARLYRKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 3), полипептида с аминокислотной последовательностью KAFAKLAARLYRKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 4) и полипептида с аминокислотной последовательностью HRRIKAWLKKIKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 7), и его фармацевтически приемлемый носитель, и

где терапевтическое количество эффективно для уменьшения одного или более из

(i) развития фибротических очагов в легочной ткани;

(ii) накопления коллагена в легочной ткани или

(iii) прогрессирования отложения коллагена по сравнению с контрольным носителем.

29. Применение по п. 28, где заболевание или состояние представляет собой острое повреждение легких (ALI) или острый респираторный дистресс синдром (ARDS).

30. Применение по п. 28, где заболевание или состояние представляет собой фиброз, вызванный излучением.

31. Применение по п. 28, где заболевание или состояние представляет собой интерстициальное легочное заболевание.

32. Применение по п. 28, где заболевание или состояние представляет собой легочный фиброз.

33. Применение по п. 32, где легочный фиброз представляет собой идиопатический легочный фиброз.

34. Применение по п. 32, где легочный фиброз вызван введением блеомицина.

35. Применение по п. 32, где легочный фиброз развивается в результате аллергической реакции, вдыхания веществ в виде частиц, содержащихся в окружающей среде, курения, бактериальной инфекции, вирусной инфекции, механического повреждения легких индивида, отторжения легочного трансплантата, аутоиммунного расстройства, генетического расстройства или их комбинации.

36. Применение по п. 28, где заболевание или состояние дополнительно характеризуется воспалением в ткани.

37. Применение по п. 36, где воспаление представляет собой острое или хроническое воспаление.

38. Применение по п. 36, где воспаление опосредуется по меньшей мере одним цитокином, выбранным из группы, состоящей из фактора некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ), интерлейкина-6 (IL-6) и интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ).

39. Применение по п. 28, где абerrантная пролиферация фибробластов и отложение внеклеточного матрикса в ткани лёгкого характеризуется абerrантной активностью протеинкиназы 2, активированной митоген-активированной протеинкиназой, (MK2), в ткани по сравнению с активностью протеинкиназы 2, активированной митоген-активированной протеинкиназой (MK2), в ткани нормального здорового контрольного индивида.

40. Применение по п. 32, где легочный фиброз характеризуется по меньшей мере одной патологией, выбранной из группы, состоящей из абerrантного отложения белка внеклеточного матрикса в легочном интерстиции, абerrантной стимуляции пролиферации фибробластов в легких, абerrантной индукции дифференциации миофибробластов в легких и абerrантной стимуляции прикрепления миофибробластов к внеклеточному матриксу, по сравнению с нормальным здоровым контрольным

индивидом.

41. Применение по п. 28, где фармацевтическая композиция подлежит интратрахеальному, парентеральному, внутривенному или внутривнутрибрюшинному введению.

42. Применение по п. 28, где фармацевтическая композиция подлежит интратрахеальному введению.

43. Применение по п. 28, где фармацевтическая композиция дополнительно содержит по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство, где

(а) дополнительное терапевтическое средство выбрано из очищенного бычьего коллагена V типа, антагониста рецепторов IL-13, ингибитора протеинтирозинкиназы, антагониста эндотелиальных рецепторов, двойного антагониста рецепторов эндотелина, аналога простациклина, моноклонального антитела к CTGF, антагониста рецепторов эндотелина (А-селективного), АВ0024, моноклонального антитела, подобного лизилоксидазе 2 (LOXL2), ингибитора с-Jun-N-концевой киназы (JNK), пирфенидона, IFN- $\gamma$ 1b, пан-нейтрализующего IgG4 человеческого антитела ко всем трем изоформам TGF- $\beta$ , ингибитора активации TGF- $\beta$ , рекомбинантного человеческого белка пентраксина-2 (rhPTX-2), биспецифического антитела к IL-4/IL-13, гуманизированного моноклонального антитела, нацеленного на интегрин  $\alpha$ v $\beta$ 6, N-ацетилцистеина, силденафила, антагониста фактора некроза опухолей (TNF) (этанерцепта) и их комбинации;

(b) дополнительное терапевтическое средство представляет собой глюкокортикоид, выбранный из группы, состоящей из преднизона, будезонида, мометазона фуроата, флутиказона пропионата, флутиказона фуроата и их комбинации; или

(с) дополнительное терапевтическое средство представляет собой бронхолитик, выбранный из группы, состоящей из модификатора лейкотриена, антихолинергического бронхолитика,  $\beta$ 2-агониста короткого действия и  $\beta$ 2-агониста длительного действия и их комбинации; или

(d) дополнительное терапевтическое средство представляет собой анальгетическое средство; или

(е) дополнительное терапевтическое средство представляет собой противомикробное средство.

44. Применение по п. 28, где функциональный эквивалент полипептида YARAAARQARAKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 1) имеет аминокислотную последовательность FAKLAARLYRKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 3).

45. Применение по п. 28, где функциональный эквивалент полипептида YARAAARQARAKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 1) имеет аминокислотную последовательность KAFAKLAARLYRKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 4).

46. Применение п. 28, где функциональный эквивалент полипептида YARAAARQARAKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 1) имеет аминокислотную последовательность HRRIKAWLKKIKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 7).

47. Применение п. 28, где носитель выбран из группы, состоящей из носителя контролируемого высвобождения, носителя отсроченного высвобождения, носителя замедленного высвобождения и носителя длительного высвобождения.

48. Применение п. 28, где фармацевтическая композиция представлена в форме сухого порошка.

49. Применение п. 48, где сухой порошок содержит микрочастицы с масс-медианным аэродинамическим диаметром (MMAD) от 1 до 5 мкм.

50. Применение п. 34, где терапевтическое количество фармацевтической композиции вводится через ингаляционное устройство.

51. Применение п. 50, где ингаляционное устройство представляет собой небулайзер.

52. Применение п. 50, где ингаляционное устройство представляет собой дозирующий ингалятор (MDI).

53. Применение п. 50, где ингаляционное устройство представляет собой ингалятор сухого порошка (DPI).

54. Применение п. 50, где ингаляционное устройство представляет собой небулайзер сухого порошка.

(56) (продолжение):

Protein Kinase Inhibitor N-cyano-N-(2-{ [8-(2,6-difluorophenyl)-4-

(4-fluoro-2-methylphenyl)-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d] pyrimidin-2-yl]amino} ethyl)guanidine

(SB706504), The J. of pharm. and exp. therapeutics, 2009, v.328, is.2, p.458-468. RU 2387281 C2, 10.01.2008.

PAKULA A.A. et al., Genetic analysis of protein stability and function, Ann. Rev. Genet., 1989, v.23,

p.289-310. FRANKEL A.E. et al., Characterization of diphtheria fusion proteins targeted to the human interleukin-3 receptor, Protein Eng., 2000, v.13, is.8, p.575-581.

RU 2 6 2 0 0 6 6 C 2

RU 2 6 2 0 0 6 6 C 2