

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2016144908, 30.04.2015

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
02.05.2014 US 61/988,095

(43) Дата публикации заявки: 05.06.2018 Бюл. № 16

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 02.12.2016(86) Заявка РСТ:  
IB 2015/000854 (30.04.2015)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2015/173633 (19.11.2015)Адрес для переписки:  
191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ"

(71) Заявитель(и):

СЕРЕНИ ТЕРАПЕУТИКС ХОЛДИНГ  
СА (FR)

(72) Автор(ы):

ДАССО Жан-Луи (FR),  
БАРБАРАС Рональд (FR)

## (54) МАРКЕРЫ HDL-ТЕРАПИИ

## (57) Формула изобретения

1. Терапевтическое средство на основе HDL (липопротеин высокой плотности) для применения в способе идентификации дозы терапевтического средства на основе HDL, эффективной для мобилизации холестерина у субъекта, где способ включает:

(а) введение субъекту первой дозы терапевтического средства на основе HDL,

(б) после введения указанной первой дозы измерение уровней экспрессии одного или более маркеров HDL в циркулирующих моноцитах, макрофагах или мононуклеарных клетках указанного субъекта для оценки действия указанной первой дозы на указанные уровни экспрессии; и

(в) (1) при снижении уровней экспрессии одного или более маркеров HDL у субъекта на количество, превышающее предельный уровень, введение второй дозы указанного терапевтического средства на основе HDL, где вторая доза указанного терапевтического средства на основе HDL ниже, чем первая доза; или

(2) при отсутствии снижения уровней экспрессии одного или более маркеров HDL у субъекта на количество, превышающее предельный уровень, лечение субъекта первой дозой указанного терапевтического средства на основе HDL.

2. Терапевтическое средство на основе HDL для применения в способе мониторинга эффективности терапевтического средства на основе HDL у субъекта, где способ включает:

(а) лечение субъекта терапевтическим средством на основе HDL в соответствии с первым режимом дозирования,

A  
2016144908A

RU 2016144908 A

(б) измерение уровней экспрессии одного или более маркеров HDL в циркулирующих моноцитах, макрофагах или мононуклеарных клетках указанного субъекта для оценки действия указанного первого режима дозирования на указанные уровни экспрессии; и

(в) (1) при снижении уровней экспрессии одного или более маркеров HDL у субъекта на количество, превышающее верхний предельный уровень, лечение субъекта терапевтическим средством на основе HDL в соответствии со вторым режимом дозирования, где второй режим дозирования включает одно или более из: введения более низкой дозы терапевтического средства на основе HDL, инфузии субъекту терапевтического средства на основе HDL в течение более длительного периода времени и введения субъекту терапевтического средства на основе HDL с меньшей частотой;

(2) при отсутствии снижения уровней экспрессии одного или более маркеров HDL у субъекта на количество, превышающее нижний предельный уровень, лечение субъекта терапевтическим средством на основе HDL в соответствии со вторым режимом дозирования, где второй режим дозирования включает одно или более из: введения более высокой дозы терапевтического средства на основе HDL, инфузии субъекту терапевтического средства на основе HDL в течение более короткого периода времени и введения субъекту терапевтического средства на основе HDL с большей частотой; или

(3) при снижении уровней экспрессии одного или более маркеров HDL у субъекта на количество, находящееся между верхним и нижним предельными уровнями, продолжение лечения субъекта в соответствии с первым режимом дозирования.

3. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по п. 1 или 2, где предельное количество установлено относительно собственного исходного уровня субъекта перед указанным введением.

4. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по п. 1 или 2, где предельное количество установлено относительно контрольного количества.

5. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по п. 4, где контрольное количество представляет собой среднее количество в популяции.

6. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по п. 5, где среднее количество в популяции получено от здоровых субъектов.

7. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по п. 5, где среднее количество в популяции получено от популяции с таким же болезненным состоянием, как у субъекта.

8. Терапевтическое средство на основе HDL для применения в способе идентификации дозы терапевтического средства на основе HDL, эффективной для мобилизации холестерина, где способ включает:

(а) введение популяции субъектов первой дозы терапевтического средства на основе HDL,

(б) после введения указанной первой дозы измерение уровней экспрессии одного или более маркеров HDL в циркулирующих моноцитах, макрофагах или мононуклеарных клетках указанных субъектов для оценки действия указанной первой дозы на указанные уровни экспрессии;

(в) введение второй дозы указанного терапевтического средства на основе HDL, где вторая доза указанного терапевтического средства на основе HDL выше или ниже первой дозы,

(г) после введения указанной второй дозы измерение уровней экспрессии одного или более маркеров HDL в циркулирующих моноцитах, макрофагах или мононуклеарных клетках указанных субъектов для оценки действия указанной первой и/или второй дозы на указанные уровни экспрессии;

(д) возможно повторение стадий (в) и (г) с одной или более дополнительных доз

указанного терапевтического средства на основе HDL; и

(е) идентификацию самой высокой дозы, не снижающей уровни экспрессии одного или более маркеров HDL на количество, превышающее предельный уровень, идентифицируя, таким образом, дозу указанного терапевтического средства на основе HDL, эффективную для мобилизации холестерина.

9. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по любому из пп. 1-8, где способ дополнительно включает после введения указанной второй дозы измерение уровней экспрессии одного или более маркеров HDL в циркулирующих моноцитах, макрофагах или мононуклеарных клетках указанного субъекта для оценки действия указанной второй дозы на указанные уровни экспрессии.

10. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по п. 9, где, при снижении уровней экспрессии одного или более маркеров HDL у субъекта на количество, превышающее предельный уровень, вводят третью дозу указанного терапевтического средства на основе HDL, где третья доза указанного терапевтического средства на основе HDL ниже, чем вторая доза.

11. Терапевтическое средство на основе HDL, возможно представляющее собой липопротeinовый комплекс, для применения в способе лечения субъекта, нуждающегося в терапевтическом средстве на основе HDL, где способ включает введение субъекту комбинации:

(а) терапевтического средства на основе HDL в дозе, не снижающей экспрессию одного или более маркеров HDL в циркулирующих моноцитах, макрофагах или мононуклеарных клетках указанного субъекта более чем на 20% или более чем на 10% по сравнению с исходным количеством у субъекта или с контрольным количеством; и

(б) снижающего холестерин терапевтического средства, возможно выбранного из смолы, связывающей желчные кислоты, ниацина, статина, фибрата, ингибитора PCSK9 (сериновая протеаза пропротеинконвертаза субтилизин/кексин типа 9), эзетимиба и ингибитора СЕТР (транспортный белок сложных эфиров холестерина).

12. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по п. 11, где сравниваемое количество представляет собой контрольное количество и представляет собой среднее количество в популяции.

13. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по п. 12, где среднее количество в популяции получено от здоровых субъектов.

14. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по п. 12, где среднее количество в популяции получено от популяции с таким же болезненным состоянием, как у субъекта.

15. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по любому из пп. 1-14, где субъект представляет собой человека или популяция субъектов представляет собой популяцию субъектов-людей.

16. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по любому из пп. 1-14, где субъект представляет собой животное, не являющееся человеком, или популяция субъектов представляет собой популяцию животных, не являющихся людьми.

17. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по п. 16, где животное, не являющееся человеком, представляет собой мышь.

18. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по любому из пп. 1-17, где по меньшей мере один маркер HDL представляет собой ABCA1 (переносчик с АТФ-связывающей кассетой A1).

19. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по п. 18, где измеряют уровни экспрессии мРНК ABCA1.

20. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по п. 18, где измеряют уровни экспрессии белка ABCA1.

21. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по любому из пп. 18-20, где предельное количество ABCA1 составляет 20%-80%.
22. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по п. 21, где предельное количество ABCA1 составляет 30%-70%.
23. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по п. 22, где предельное количество ABCA1 составляет 40%-60%.
24. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по п. 23, где предельное количество ABCA1 составляет 50%.
25. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по любому из пп. 18-24, где уровни экспрессии ABCA1 измеряют через 2-12 часов, 4-10 часов, 2-8 часов, 2-6 часов, 4-6 часов или 4-8 часов после введения указанной первой дозы или указанной второй дозы.
26. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по любому из пп. 1-25, где по меньшей мере один маркер HDL представляет собой ABCG1 (переносчик с АТФ-связывающей кассетой G1).
27. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по п. 26, где измеряют уровни экспрессии мРНК ABCG1.
28. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по п. 26, где измеряют уровни экспрессии белка ABCG1.
29. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по любому из пп. 26-28, где предельное количество ABCG1 составляет 20%-80%.
30. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по п. 29, где предельное количество ABCG1 составляет 30%-70%.
31. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по п. 30, где предельное количество ABCG1 составляет 40%-60%.
32. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по п. 31, где предельное количество ABCA1 составляет 50%.
33. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по любому из пп. 26-32, где уровни экспрессии ABCG1 измеряют через 2-12 часов, 4-10 часов, 2-8 часов, 2-6 часов, 4-6 часов или 4-8 часов после введения.
34. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по любому из пп. 1-33, где по меньшей мере один маркер HDL представляет собой SREBP-1 (белок 1, связывающий стеролрегулирующие элементы).
35. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по п. 34, где измеряют уровни экспрессии мРНК SREBP-1.
36. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по п. 34, где измеряют уровни экспрессии белка SREBP-1.
37. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по любому из пп. 34-36, где предельное количество SREBP-1 составляет 20%-80%.
38. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по п. 37, где предельное количество SREBP-1 составляет 30%-70%.
39. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по п. 38, где предельное количество SREBP-1 составляет 40%-60%.
40. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по п. 39, где предельное количество SREBP-1 составляет 50%.
41. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по любому из пп. 34-40, где уровни экспрессии SREBP-1 измеряют через 2-12 часов, 4-10 часов, 2-8 часов, 2-6 часов, 4-6 часов или 4-8 часов после введения.
42. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по любому из пп. 1-41, где терапевтическое средство на основе HDL представляет собой липопротеиновый

комплекс.

43. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по п. 42, где липопротеиновый комплекс содержит аполипопротеин.

44. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по п. 43, где аполипопротеин представляет собой АроA-I, АроA-II, АроA-IV, АроE или их комбинацию.

45. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по п. 42, где липопротеиновый комплекс содержит пептидомиметик аполипопротеина.

46. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по п. 45, где пептидомиметик представляет собой пептидомиметик АроA-I, АроA-II, АроA-IV или АроE или их комбинацию.

47. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по п. 42, где липопротеиновый комплекс представляет собой CER-001, CSL-111, CSL-112 или ETC-216.

48. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по любому из пп. 1-41, где терапевтическое средство на основе HDL представляет собой малую молекулу.

49. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по п. 48, где малая молекула представляет собой ингибитор CETP.

50. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по п. 48, где малая молекула представляет собой производное пантотеновой кислоты.

51. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по любому из пп. 1-42, которое дополнительно включает определение предельного количества.

52. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по п. 51, где предельное количество определяют путем построения кривой доза-ответ для терапевтического средства на основе HDL.

53. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по п. 52, где предельное количество составляет 25%-75% дозы, которая приводит к точке перегиба кривой доза-ответ.

54. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по п. 53, где предельное количество составляет 40%-60% дозы, которая приводит к точке перегиба кривой доза-ответ.

55. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по любому из пп. 1-54, где субъект или популяция субъектов имеет дефицит ABCA1.

56. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по п. 55, где субъект или популяция субъектов гомозиготны по мутации ABCA1.

57. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по п. 55, где субъект или популяция субъектов гетерозиготны по мутации ABCA1.

58. Терапевтическое средство на основе HDL для применения в способе идентификации дозы терапевтического средства на основе HDL, подходящей для терапии, где способ включает:

(а) введение субъекту или популяции субъектов одной или более доз терапевтического средства на основе HDL,

(б) измерение уровней экспрессии одного или более маркеров HDL в циркулирующих моноцитах, макрофагах или мононуклеарных клетках указанного субъекта или популяции после каждой дозы; и

(в) идентификацию максимальной дозы, не снижающей уровни экспрессии указанного одного или более маркеров HDL более чем на 0%, более чем на 10% или более чем на 20%, идентифицируя, таким образом, дозу терапевтического средства на основе HDL, подходящую для терапии.

59. Терапевтическое средство на основе HDL для применения в способе идентификации

дозы терапевтического средства на основе HDL, подходящей для терапии, где способ включает:

(а) введение субъекту или популяции субъектов одной или более доз терапевтического средства на основе HDL,

(б) измерение уровней экспрессии одного или более маркеров HDL в циркулирующих моноцитах, макрофагах или мононуклеарных клетках указанного субъекта или популяции после каждой дозы; и

(в) идентификацию дозы, поддерживающей исходные уровни экспрессии или повышающей уровни экспрессии одного или более маркеров HDL в циркулирующих моноцитах, макрофагах или мононуклеарных клетках субъекта, идентифицируя, таким образом, дозу терапевтического средства на основе HDL, подходящую для терапии.

60. Терапевтическое средство на основе HDL для применения в способе идентификации дозы терапевтического средства на основе HDL, подходящей для терапии, где способ включает:

(а) введение субъекту или популяции субъектов одной или более доз терапевтического средства на основе HDL,

(б) измерение оттока холестерина в клетках от указанного субъекта или популяции субъектов; и

(в) идентификацию максимальной дозы, которая не снижает у указанных субъектов отток холестерина более чем на 0%, более чем на 10% или более чем на 20%, идентифицируя, таким образом, дозу терапевтического средства на основе HDL, подходящую для терапии.

61. Терапевтическое средство на основе HDL для применения в способе идентификации интервала дозирования терапевтического средства на основе HDL, подходящего для терапии, где способ включает идентификацию самой высокой дозы схемы наиболее частого дозирования терапевтического средства на основе HDL посредством стадий

(а) введения субъекту или популяции субъектов терапевтического средства на основе HDL в соответствии с одной или более частот дозирования;

(б) измерение оттока холестерина в клетках от указанного субъекта или популяции субъектов; и

(в) идентификацию максимальной частоты дозирования, которая не снижает у указанных субъектов отток холестерина более чем на 0%, более чем на 10% или более чем на 20%, идентифицируя, таким образом, дозу терапевтического средства на основе HDL, подходящую для терапии.

62. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по п. 61, где одна или более частот дозирования включает одну или более частот дозирования, выбранных из:

(а) введения в виде 1-4-часовой инфузии раз в 2 суток;

(б) введения в виде 1-4-часовой инфузии раз в 3 суток;

(в) введения в виде 24-часовой инфузии каждый день недели;

(г) введения в виде 24-часовой инфузии раз в две недели.

63. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по любому из пп. 59-62, где отток холестерина измеряют в моноцитах, макрофагах или мононуклеарных клетках указанных субъектов или популяций субъектов.

64. Терапевтическое средство на основе HDL для применения в способе лечения субъекта с дефицитом ABCA1, включающем введение субъекту терапевтически эффективного количества терапевтического средства на основе HDL.

65. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по п. 64, где терапевтическое средство на основе HDL представляет собой CER-001.

66. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по пп. 64 или 65, где

субъект является гетерозиготным по мутации ABCA1.

67. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по пп. 64 или 65, где субъект является гомозиготным по мутации ABCA1.

68. Терапевтическое средство на основе HDL для применения в способе лечения субъекта, страдающего семейной первичной гипоальфалипопротеинемией, где способ включает:

(а) введение субъекту терапевтического средства на основе HDL в соответствии с индукционной схемой; и впоследствии

(б) введение субъекту терапевтического средства на основе HDL в соответствии с поддерживающей схемой.

69. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по п. 68, где поддерживающая схема подразумевает введение терапевтического средства на основе HDL в более низкой дозе, при более низкой частоте или при обоих условиях.

70. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по п. 68 или п. 69, где субъект является гетерозиготным по мутации ABCA1.

71. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по п. 68 или п. 69, где субъект является гомозиготным по мутации ABCA1.

72. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по любому из пп. 68-71, где субъект является гомозиготным или гетерозиготным по мутации LCAT (лецитин-холестерин-ацилтрансфераза).

73. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по любому из пп. 68-72, где субъект является гомозиготным или гетерозиготным по мутации АроA-I.

74. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по любому из пп. 68-73, где субъект является гомозиготным или гетерозиготным по мутации ABCG1.

75. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по любому из пп. 68-74, где субъекта также лечат лекарственным средством для контроля липидов.

76. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по п. 75, где лекарственное средство для контроля липидов представляет собой аторвастатин, эзетимиб, ниацин, розувастатин, симвастатин, аспирин, флувастиatin, ловастатин, правастатин или их комбинацию.

77. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по любому из пп. 68-76, где терапевтическое средство на основе HDL представляет собой CER-001.

78. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по п. 77, где продолжительность индукционной схемы составляет 4 недели.

79. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по п. 77 или п. 78, где индукционная схема включает введение CER-001 три раза в неделю.

80. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по любому из пп. 77-79, где доза, вводимая в индукционной схеме, составляет 8-15 мг/кг (на основе массы белка).

81. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по п. 80, где доза, вводимая в индукционной схеме, составляет 8 мг/кг, 12 мг/кг или 15 мг/кг.

82. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по любому из пп. 77-81, где поддерживающая схема включает введение CER-001 в течение по меньшей мере одного месяца, по меньшей мере двух месяцев, по меньшей мере трех месяцев, по меньшей мере шести месяцев, по меньшей мере года, по меньшей мере 18 месяцев, по меньшей мере двух лет или неопределенного времени.

83. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по любому из пп. 77-82, где поддерживающая схема включает введение CER-001 два раза в неделю.

84. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по любому из пп. 77-83, где доза, вводимая в поддерживающей схеме, составляет 1-6 мг/кг (на основе массы

белка).

85. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по п. 84, где доза, вводимая в поддерживающей схеме, составляет 1 мг/кг, 3 мг/кг или 6 мг/кг.

86. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по любому из пп. 68-85, где:

(а) в индукционной схеме используют дозу, снижающую уровни экспрессии одного или более маркеров HDL на 20%-80% или 40%-60% по сравнению с исходным количеством у субъекта и/или средним количеством в популяции; и/или

(б) в поддерживающей схеме используют дозу, которая не снижает уровни экспрессии одного или более маркеров HDL более чем на 20% или более чем на 10% по сравнению с исходным количеством у субъекта и/или средним количеством в популяции.

87. Терапевтическое средство на основе HDL для применения по п. 86, где в поддерживающей схеме используют дозу, которая не снижает уровни экспрессии одного или более маркеров HDL.