



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**(21), (22) Заявка: **2006111849/14**, 11.10.2004(30) Конвенционный приоритет:
13.10.2003 GB 0323968.8(43) Дата публикации заявки: **20.11.2007 Бюл. № 32**(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
15.05.2006(86) Заявка РСТ:
EP 2004/011621 (11.10.2004)(87) Публикация РСТ:
WO 2005/039630 (06.05.2005)Адрес для переписки:
**191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ",
пат.пов. А.В.Поликарпову**

(71) Заявитель(и):

**СмитКлайн Бичем Корпорейшн (US),
ГлаксоСмитКлайн Байолоджикалз С.А. (BE)**

(72) Автор(ы):

**БРУК Клодин Элвайр Мари (US),
ЖЕРАР Катерин Мари Гислэн (BE),
ДЖОНАК Зденка Людмила (US)**(54) **ИММУНОГЕННЫЕ КОМПОЗИЦИИ**(57) **Формула изобретения**

1. Способ усиления иммунного ответа на антиген у млекопитающего, включающий введение этому млекопитающему безопасного и эффективного количества 1) полипептида IL-18 или его биоактивного фрагмента или варианта и 2) иммуногенной композиции, содержащей антиген или его иммуногенное производное и CpG-адъювант.

2. Способ по п.1, где антиген или его иммуногенное производное происходит из организма, выбранного из следующей группы: вирус иммунодефицита человека ВИЧ-1, вирусы простого герпеса человека, цитомегаловирус, ротавирус, вирус Эпштейна-Барр, вирус ветряной оспы, от вируса гепатита, например вируса гепатита В, вируса гепатита А, вируса гепатита С и вируса гепатита Е, от респираторно-синцитиального вируса, вируса парагриппа, вируса кори, вируса эпидемического паротита, вирусов папилломы человека, флавивирусов или вируса гриппа, из *Neisseria* spp., *Moraxella* spp., *Bordetella* spp., *Mycobacterium* spp., включая *M. tuberculosis*; *Escherichia* spp., включая энтеротоксическую *E.coli*; *Salmonella* spp., *Listeria* spp., *Helicobacter* spp., *Staphylococcus* spp., включая *S. aureus*, *S. epidermidis*; *Borrelia* spp., *Chlamydia* spp., включая *C.trachomatis*, *C.pneumoniae*; *Plasmodium* spp., включая *P. falciparum*; *Toxoplasma* spp., *Candida* spp.

3. Способ уменьшения тяжести ракового заболевания у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, безопасного и эффективного количества 1) полипептида IL-18 или его биоактивного фрагмента или варианта и 2) иммуногенной композиции, содержащей опухолеассоциированный антиген или его иммуногенное производное и CpG-адъювант.

4. Способ по п.3, где опухолеассоциированный антиген или его иммуногенное

производное выбран из группы, содержащей антиген из семейства MAGE, PRAME, BAGE, LAGE 1, LAGE 2, SAGE, HAGE, XAGE, PSA, PAP, PSCA, простеин, P501S, HASH2, Cripto, B726, NY-BR1.1, P510, MUC-1, простазу, STEAP, тирозиназу, теломеразу, сурвивин, CASB616, P53 или her 2 neu.

5. Способ по п.1, где полипептид IL-18 или его биоактивный фрагмент или вариант и иммуногенную композицию вводят одновременно, отдельно или последовательно в любом порядке.

6. Способ по п.5, где полипептид IL-18 или его биоактивный фрагмент или вариант и иммуногенную композицию вводят одновременно в форме комбинированного фармацевтического препарата.

7. Способ по п.1, где полипептид IL-18 или его биоактивный фрагмент или производное происходит из человека или мыши.

8. Способ по п.7, где IL-18 представляет собой полипептид SEQ ID NO:6 или SEQ ID NO:7, или его биоактивный фрагмент или производное.

9. Способ по п.1, где CpG-адъювант содержит последовательность пуринов, пурин, C, G, пиримидин, пиримидин.

10. Способ по п.1, где указанный CpG-адъювант выбран из группы, содержащей TCC ATG ACG TTC CTG ACG TT (SEQ ID NO:1); TCT CCC AGC GTG CGC CAT (SEQ ID NO:2); ACC GAT GAC GTC GCC GGT GAC GGC ACC ACG (SEQ ID NO:3); TCG TCG TTT TGT CGT TTT GTC GTT (SEQ ID NO:4); TCC ATG ACG TTC CTG ATG CT (SEQ ID NO:5).

11. Способ по п.1, где указанный CpG-адъювант содержит по меньшей мере два неметилированных CG-повтора, разделенных по меньшей мере 3 нуклеотидами.

12. Способ по п.11, где иммуностимулирующий олигонуклеотид содержит по меньшей мере два неметилированных CG-повтора, разделенных по меньшей мере 6 нуклеотидами.

13. Комбинированный препарат, содержащий в качестве активных ингредиентов следующие отдельные компоненты: (1) полипептид IL-18 или его биоактивный фрагмент или вариант и (2) иммуногенную композицию, содержащую антиген и CpG-адъювант, причем активные ингредиенты предназначены для одновременного, отдельного или последовательного применения при профилактике и/или лечении инфекционных заболеваний, рака, аутоиммунных заболеваний и родственных состояний.

14. Комбинированный препарат по п.13, где компоненты (1) и (2) смешаны в одной композиции.

15. Комбинированный препарат по п.13, где иммуногенная композиция содержит опухолеассоциированный антиген или его иммуногенное производное и является профилактически или терапевтически активной в отношении раковой опухоли.

16. Комбинированный препарат по п.15, где опухолеассоциированный антиген или его иммуногенное производное выбран из группы, включающей: антиген из семейства MAGE, PRAME, BAGE, LAGE 1, LAGE 2, SAGE, HAGE, XAGE, PSA, PAP, PSCA, простеин, P501S, HASH2, Cripto, B726, NY-BR1.1, P510, MUC-1, простазу, STEAP, тирозиназу, теломеразу, сурвивин, CASB616, P53 или her 2 neu.

17. Комбинированный препарат по п.13, где полипептид IL-18 или его биоактивный фрагмент или производное происходит из человека или мыши.

18. Комбинированный препарат по п.17, где IL-18 представляет собой полипептид SEQ ID NO:6 или SEQ ID NO:7, или его биоактивный фрагмент или производное.

19. Комбинированный препарат по п.13, где CpG-адъювант такой, как определено в любом из пп.9-12.

20. Комбинированный препарат по п.13, где иммуногенная композиция дополнительно содержит иммуностимулирующий химический агент, выбранный из группы, включающей 3D-MPL (3-О-деацелированный монофосфорилипид А), QS21, смесь QS21 и холестерина, гидроксид алюминия, фосфат алюминия, токоферол и эмульсию масло-в-воде, или комбинацию двух или более указанных адъювантов.

21. Комбинированный препарат по п.20, где адъювант иммуногенной композиции содержит 3D-MPL, CpQ, QS21, холестерин, эмульсию масло-в-воде.

22. Комбинированный препарат по п.21, где эмульсия масло-в-воде содержит сквален, токоферол и полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат (твин-80).

23. Комбинированный препарат по п.20, где иммуногенная композиция содержит QS21, холестерин и CpG-адъювант.

24. Комбинированный препарат по п.13, где оба активных компонента находятся в форме инъектируемых растворов.

25. Фармацевтический набор, содержащий в качестве активных ингредиентов следующие отдельные компоненты: (1) полипептид IL-18 или его биоактивный фрагмент и (2) иммуногенную композицию, содержащую антиген или его иммуногенное производное и CpG-адъювант, причем активные ингредиенты предназначены для одновременного, раздельного или последовательного применения при профилактике и/или лечении инфекционных заболеваний, рака и аутоиммунных заболеваний.

26. Фармацевтический набор по п.25, где иммуногенная композиция содержит опухолеассоциированный антиген или его иммуногенное производное и является профилактически или терапевтически активной в отношении раковой опухоли.

27. Фармацевтический набор по п.26, где опухолеассоциированный антиген или его иммуногенное производное выбран из группы, содержащей: антиген из семейства MAGE, PRAME, BAGE, LAGE 1, LAGE 2, SAGE, HAGE, XAGE, PSA, PAP, PSCA, простеин, P501S, HASH2, Cripto, B726, NY-BR1.1, P510, MUC-1, простазу, STEAP, тирозиназу, теломеразу, сурвивин, CASB616, P53 или her 2 neu.

28. Комбинированный препарат по любому из пп.13-23 для применения в медицине.

29. Способ по любому из пп.1-12, который включает применение комбинированного препарата по любому из пп.13-24.

30. Применение полипептида IL-18 или его биоактивного фрагмента или производного в изготовлении лекарства для профилактики и/или лечения пациентов, страдающих инфекционными заболеваниями, раком, аутоиммунными заболеваниями и родственными состояниями или предрасположенных к ним, и уже примированных иммуногенной композицией, содержащей антиген или его иммуногенное производное и CpG-адъювант.

31. Применение иммуногенной композиции, содержащей антиген или его иммуногенное производное и CpG-адъювант, в изготовлении лекарства для лечения пациентов, страдающих инфекционными заболеваниями, раком, аутоиммунными заболеваниями и родственными состояниями или предрасположенных к ним, и уже примированных полипептидом IL-18 или его биоактивным фрагментом или производным.

32. Применение по п.30 или 31, где антиген представляет собой опухолеассоциированный антиген, и рак выбран из группы, включающей: рак молочной железы, рак легкого, NSCLC (немелкоклеточный рак легкого), колоректальный рак, меланому, рак яичника, рак мочевого пузыря, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак пищевода.

33. Применение по п.30 или 31, где полипептид IL-18 или его биоактивный фрагмент или производное происходит из человека или мыши.

34. Применение по п.33, где IL-18 представляет собой полипептид SEQ ID NO:6 или SEQ ID NO:7, или его биоактивный фрагмент или производное.

35. Применение по п.30 или 31, где CpG-адъювант представляет собой CpG-адъювант, как он определен в любом из пп.9-12.