РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2019 120 956**(13) **A**

(51) МПК
A61K 38/17 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: **2019120956, 13.12.2017**

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
13.12.2016 DK PA 2016 70991

(43) Дата публикации заявки: **15.01.2021** Бюл. № **2**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **15.07.2019**

(86) Заявка PCT:
EP 2017/082535 (13.12.2017)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2018/108971 (21.06.2018)

Адрес для переписки:
119019, Гоулинг ВЛГ (Интернэшнл) Инк. (Канада) г. Москва, Гоголевский бульвар, дом 11, Москва, Российская Федерация , Костюшенкова Мария Юрьевна

(71) Заявитель(и):
ДЕФЕНСИН ТЕРАПЬЮТИКС АПС (DK)

(72) Автор(ы):
НОРДКИЛД, Питер (DK),
КЬЕРУЛЬФ, Сёрен (DK)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ ЛЕГКИХ

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения и/или предупреждения воспалительных заболеваний дыхательной системы, предусматривающий пероральное или внутрилегочное введение по меньшей мере одного дефензина, предпочтительно причем указанный субъект страдает от астмы.

2. Способ по п. 1, при этом заболевание выбрано из группы, состоящей из легкой перемежающейся астмы, легкой персистирующей астмы, умеренной персистирующей астмы, тяжелой персистирующей астмы, эозинофильной астмы, нейтрофильной астмы, рефрактерной к лечению стероидами астмы, астматического состояния, бронхоэктаза, хронического обструктивного легочного нарушения (COPD), бронхита, пневмонии и эмфиземы, саркоидоза, фиброза легких, предпочтительно рефрактерной к лечению стероидами астмы, при этом указанный способ предусматривает введение по меньшей мере одного дефензина.

3. Способ по п. 1, при этом воспаление вызвано раком легкого.

4. Способ по любому из предыдущих пунктов, предусматривающий снижение гистологического воспаления легких, количества воспалительных клеток в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, восстановление равновесия иммунной системы с нормализацией продуцирования воспалительных цитокинов в гомогенатах легочной ткани и предупреждение/лечение цитокинового шторма.

5. Способ по любому из предыдущих пунктов, предусматривающий усиление

RU 2019120956 A

RU 2019120956 A

податливости легких к растяжению, снижение гиперчувствительности дыхательных путей и/или повышение максимальной скорости потока на выдохе у субъекта, нуждающегося в этом.

6. Способ по любому из предыдущих пунктов, предусматривающий повышение многообразия генов, количества типов, повышение продуцирования бутирата и/или продуцирования триптофана, снижение продуцирования ацетата в микробиоте легкого и/или из микробиоты легкого.

7. Способ по любому из предыдущих пунктов, предусматривающий поддерживание и/или стабилизацию нормальной микробиоты в легком.

8. Способ по любому из предыдущих пунктов, предусматривающий повышение объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV1) и/или максимальной скорости потока на выдохе PEFR, или снижение вариабельности PEFR.

9. Способ по любому из предыдущих пунктов, при этом указанный дефензин выбран из группы, состоящей из HD5, HD6, hBD-1, hBD-2, усеченного hBD2, hBD-3 и hBD-4.

10. Способ по любому из предыдущих пунктов, при этом указанный полипептид содержится в композиции, при этом указанная композиция включает более чем один дефензин, например, два дефензина, например, три дефензина.

11. Способ по п. 10, при этом указанными двумя дефензинами являются hBD-2 и HD5.

12. Способ по п. 10 или п. 11, при этом указанная композиция является фармацевтической композицией.

13. Способ по любому из предыдущих пунктов, при этом указанный дефензин дополнительно включает по меньшей мере один дополнительный фрагмент, выбранный из группы, состоящей из проникающего в клетки пептида (CPP), связывающего альбумин фрагмента (ABM), выявляемого фрагмента (Z) и удлиняющего период полужизни пептида.

14. Способ по п. 13, при этом дополнительный фрагмент представляет собой удлиняющий период полужизни пептид.

15. Способ по п. 14, при этом удлиняющий период полужизни пептид выбран из группы, состоящей из молекулы, способной связываться с Fc-рецептором новорожденных (FcRn), трансферрина, альбумина (HAS), XTEN® или PEG, гомоаминокислотного полимера (HAP), полимера пролин-аланин-серин (PAS) или эластин-подобного пептида (ELP), гиалуроновой кислоты, отрицательно заряженного высокосиалированного пептида, такого как карбокси-концевой пептид (CTP) β-цепи хорионического гонадотропина (CG), человеческого IgG и $CH_3(CH_2)_nCO$-, при этом n равняется 8-22.

16. Способ по любому из предыдущих пунктов, при этом субъект имеет астматические симптомы > 2 раз в неделю, например, ежесуточные симптомы, например, непрерывные симптомы.

17. Способ по любому из предыдущих пунктов, при этом субъект имеет астматические приступы варьирующей интенсивности, такие как приступы, влияющие на активность, такие как приступы, ограничивающие физическую активность.

18. Способ по любому из предыдущих пунктов, при этом субъект имеет астматические симптомы ночью > 2 раз в месяц, например, > 2 раз в неделю, которые могут длиться несколько суток, например, частые симптомы в ночное время.

19. Способ по любому из предыдущих пунктов, при этом субъект имеет объем форсированного выдоха за 1 секунду (FEV1) < 80%, такой как FEV1 60-80%, такой как FEV1 < 60%.

20. Способ по любому из предыдущих пунктов, при этом субъект имеет максимальную скорость потока на выдохе PEFR с вариабельностью > 20%, например, вариабельностью

RU 2019120956 A

RU 2019120956 A

PEFR 20-30%, например, вариабельностью PEFR > 30%, например, вариабельностью PEFR > 60%.

21. Способ по любому из предыдущих пунктов, при этом дефензин вводят в комбинации с глюкокортикоидами, β-агонистами, антагонистами лейкотриенового рецептора, теофиллином, антибиотиками, рифаксимином, иммуносупрессантами, химиотерапией или иммунной терапией, пребиотиками, пробиотиками, триптофаном, короткоцепочечными жирными кислотами, HNP-1, HNP-2, HNP-3, HNP-4, кателицидином, лактоферрином, лактоферрицином, лизозимом, фекальными трансплантатами или любой их комбинацией.

22. Способ по любому из предыдущих пунктов, при этом суточная дозировка составляет от 0,1 до 10 мг дефензина/кг, например, от 0,5 до 5 мг дефензина/кг, например, от 1 до 2 мг дефензина/кг в сутки, например, 1,2 мг дефензина/кг в сутки.

23. Способ по любому из предыдущих пунктов, при этом указанный дефензин вводят по меньшей мере один раз в сутки, например, по меньшей мере два раза в сутки, например, по меньшей мере три раза в сутки, например, по меньшей мере четыре раза в сутки, например, пять раз в сутки или непрерывно.

24. Способ по любому из предыдущих пунктов, при этом указанное внутрилегочное введение является внутритрахеальным, внутрибронхиальным или бронхоальвеолярным.

25. Способ по любому из предыдущих пунктов, при этом указанное внутрилегочное введение осуществляют с помощью ингалятора, небулайзера или испарителя.

26. Способ по любому из предыдущих пунктов, при этом указанный рак легкого представляет собой мелкоклеточный рак легкого или немелкоклеточный рак легкого, необязательно при этом указанный рак лечится лучевой терапией, химиотерапией и/или хирургической операцией.

27. Полипептид дефензина для применения в способе лечения по любому из предыдущих пунктов.

28. Применение полипептида дефензина для получения медицинского препарата для лечения нарушения по любому из предыдущих пунктов.

RU 2019120956 A

RU 2019120956 A