

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2014149351, 09.05.2013

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
09.05.2012 US 61/644,944;  
14.12.2012 US 61/737,239

(43) Дата публикации заявки: 10.07.2016 Бюл. № 19

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 09.12.2014(86) Заявка РСТ:  
US 2013/040329 (09.05.2013)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2013/170015 (14.11.2013)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

**КОНТРАФЕКТ КОРПОРЕЙШН (US)**

(72) Автор(ы):

**ШУК Рэймонд (US),  
НОВИНСКИ Роберт К. (US),  
УИТТКАЙНД Майкл (US),  
ЛИ Хан (US),  
ШНАЙДЕР Брент (US)**(54) **КОМБИНАЦИИ ЛИЗИНА БАКТЕРИОФАГА И АНТИБИОТИКА ПРОТИВ ГРАМ-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ**

## (57) Формула изобретения

1. Способ лизиса грамположительных бактерий, включающий контактирование бактерий с комбинацией лизина PlySs2 и одного или нескольких антибиотиков, где количество PlySs2, требуемое для эффективного лизиса грамположительных бактерий, включая *S. aureus*, в присутствии антибиотика является значительно меньшим, чем в отсутствие антибиотика, и/или количество антибиотика, требуемое для эффективного лизиса грамположительных бактерий, включая *S. aureus*, в присутствии PlySs2 является значительно меньшим, чем в отсутствие PlySs2.

2. Способ по п. 1, где количество антибиотика, требуемое для эффективного лизиса грамположительных бактерий, включая *S. aureus*, в присутствии PlySs2 является значительно меньшим, чем в отсутствие PlySs2.

3. Способ по п. 1, где количество PlySs2, требуемое для эффективного лизиса грамположительных бактерий, включая *S. aureus*, в присутствии антибиотика является значительно меньшим, чем в отсутствие антибиотика.

4. Способ по любому из пп. 1-3, где лизин PlySs2 содержит аминокислотную последовательность, предоставленную на ФИГУРЕ 29 (SEQ ID NO: 1), или ее варианты, имеющие по меньшей мере 80% идентичности, 85% идентичности, 90% идентичности, 95% идентичности или 99% идентичности с полипептидом ФИГУРЫ 29 (SEQ ID NO:

1), и является эффективным для лизиса грамположительных бактерий в присутствии антибиотика.

5. Способ по любому из пп. 1-3, где антибиотик выбирают из одного или нескольких из ванкомицина или родственного антибиотика, линезолида или родственного антибиотика, даптомицина или родственного антибиотика и оксациллина или родственного антибиотика.

6. Способ по любому из пп. 1-3, где антибиотик представляет собой даптомицин, ванкомицин, линезолид или оксациллин.

7. Способ ингибирования антибиотико-резистентных грамположительных бактерий, включающий контактирование бактерий с лизином, способным к лизису грамположительных бактерий, и одним или несколькими антибиотиками.

8. Способ по п. 7, где лизин представляет собой PLYSs2.

9. Способ по п. 7, где лизин содержит аминокислотную последовательность, предоставленную на ФИГУРЕ 29 (SEQ ID NO: 1) или ее варианты, имеющие по меньшей мере 80% идентичности, 85% идентичности, 90% идентичности, 95% идентичности или 99% идентичности с полипептидом ФИГУРЫ 29 (SEQ ID NO: 1) и является эффективным для лизиса грамположительных бактерий.

10. Способ по п. 7, где бактерии выбирают из Staphylococcus и Streptococcus.

11. Способ по п. 7, где бактерии представляют собой Staphylococcus aureus.

12. Способ снижения развития резистентности к антибиотику при введении антибиотика широкого спектра действия против грамположительных бактерий посредством введения комбинации антибиотика широкого спектра действия и лизина, способного к лизису грамположительных бактерий.

13. Способ по п. 12, где антибиотик и лизин вводят при дозах более низких, чем минимально эффективная доза.

14. Способ по п. 12, где антибиотик вводят при дозах более низких, чем рекомендуемая доза.

15. Способ по п. 12, где лизин содержит аминокислотную последовательность, предоставленную на ФИГУРЕ 29 (SEQ ID NO: 1) или ее варианты, имеющие по меньшей мере 80% идентичности, 85% идентичности, 90% идентичности, 95% идентичности или 99% идентичности с полипептидом ФИГУРЫ 29 (SEQ ID NO: 1), и является эффективным для лизиса грамположительных бактерий.

16. Способ увеличения эффективности антибиотика против грамположительных бактерий, включающий введение антибиотика вместе с лизином PLYSs2, содержащим аминокислотную последовательность, предоставленную на ФИГУРЕ 29 (SEQ ID NO: 1) или ее варианты, имеющие по меньшей мере 80% идентичности, 85% идентичности, 90% идентичности, 95% идентичности или 99% идентичности с полипептидом ФИГУРЫ 29 (SEQ ID NO: 1) и эффективным для лизиса грамположительных бактерий, посредством чего антибиотик является по меньшей мере в 10 раз более эффективным в комбинации с PLYSs2.

17. Способ по п. 16, где антитело является по меньшей мере в 16 раз более эффективным в комбинации с лизином PLYSs2.

18. Способ по п. 16, где антитело является по меньшей мере в 50 раз более эффективным в комбинации с лизином PLYSs2.

19. Способ по п. 16, где лизин PLYSs2 является по меньшей мере в два раза более эффективным в комбинации с антителом.

20. Способ по п. 16, где лизин PLYSs2 является по меньшей мере в четыре раза более эффективным в комбинации с антителом.

21. Способ потенцирования антибиотической активности против грамположительных бактерий в биологических жидкостях, имеющих активность, подобную активности

поверхностно-активного вещества, включающий введение антибиотика в комбинации с лизином PlySs2, содержащим аминокислотную последовательность, предоставленную на ФИГУРЕ 29 (SEQ ID NO: 1) или ее варианты, имеющие по меньшей мере 80% идентичности, 85% идентичности, 90% идентичности, 95% идентичности или 99% идентичности с полипептидом ФИГУРЫ 29 (SEQ ID NO: 1), и являющимся эффективным для лизиса грамположительных бактерий, где антибиотик является эффективным в комбинации с PlySs2 при дозах, при которых антибиотик является неэффективным в отсутствии PlySs2.

22. Способ по п. 19, где антибиотик представляет собой даптомицин или родственное соединение.

23. Способ по п. 19 или 20, где бактерии представляют собой *S. pneumoniae*.

24. Композиция для применения при подавлении грамположительных бактерий, выбранных из *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* и *Listeria*, содержащая полипептид лизина PlySs2 и один или несколько антибиотиков.

25. Композиция по п. 24, где антибиотик выбирают из ванкомицина или родственного антибиотика, линезолида или родственного антибиотика, оксациллина или родственного антибиотика и даптомицина или родственного антибиотика.

26. Композиция по п. 24 или 25, где антибиотик представляет собой даптомицин, ванкомицин, оксациллин или линезолид.

27. Композиция по п. 24 или 25, где доза антибиотика является по меньшей мере в X раз более низкой, чем обычная клиническая доза.

RU 2014149351 A

RU 2014149351 A