

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

(21)(22) Заявка: 2017121090, 17.11.2015

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

17.11.2014 US 62/080,784;

17.11.2015 US 14/943,752

(43) Дата публикации заявки: 20.12.2018 Бюл. № 35

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 19.06.2017

(86) Заявка РСТ:
US 2015/061118 (17.11.2015)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2016/081475 (26.05.2016)

Адрес для переписки:

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

(71) Заявитель(и):

МОРИ МАТРИКС, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

ЛЭНДЕР Синтия (US),**БРОФИ Колин (US)**

(54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СОСТОЯНИЙ ИЛИ ПРОЦЕССОВ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХСЯ АБЕРРАНТНОЙ ПРОЛИФЕРАЦИЕЙ ФИБРОБЛАСТОВ И НАКОПЛЕНИЕМ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА

(57) Формула изобретения

1. Способ уменьшения прогрессирования фиброза в ткани печени, ткани почки или ткани сосуда, включающий:

введение нуждающемуся в этом субъекту фармацевтической композиции, содержащей терапевтическое количество полипептида с последовательностью аминокислот YARAAARQARAKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 1) или его функционального эквивалента, полученного путем соединения первого полипептида, представляющего собой проникающий в клетку пептид (ПКП), выбранный из группы, состоящей из полипептидов с последовательностью аминокислот WLRRIKAWLRRRIKA (SEQ ID NO: 12), WLRRRIKA (SEQ ID NO: 13), YGRKKRRQRRR (SEQ ID NO: 14), WLRRIKAWLRRRI (SEQ ID NO: 15), FAKLAARLYR (SEQ ID NO: 16), KAFKLAARLYR (SEQ ID NO: 17) и HRRIKAWLKKI (SEQ ID NO: 18), и второго полипептида, представляющего собой терапевтический домен (ТД), выбранный из группы, состоящей из полипептида с последовательностью аминокислот KALARQLAVA (SEQ ID NO: 8), KALARQLGVA (SEQ ID NO: 9) и KALARQLGVAA (SEQ ID NO: 10), и их фармацевтически приемлемый носитель,

где прогрессирование фиброза характеризуется одним или более из aberrантной пролиферации фибробластов и накопления внеклеточного матрикса, что вызывает ремоделирование ткани печени, ткани почки или ткани сосуда,

при этом указанное терапевтическое количество указанного полипептида эффективно для уменьшения прогрессирования фиброза, лечения ремоделирования ткани или комбинации перечисленного.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный фиброз ткани дополнительно характеризуется воспалением в ткани.

3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что указанное воспаление представляет собой острое или хроническое воспаление.

4. Способ по п. 2, отличающийся тем, что указанное воспаление опосредовано по меньшей мере одним цитокином, выбранным из группы, состоящей из фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β).

5. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанные aberrантная пролиферация фибробластов и накопление внеклеточного матрикса в ткани характеризуются aberrантной активностью активируемой митоген-активируемой протеинкиназой протеинкиназы II (МК2) в ткани по сравнению с активностью активируемой митоген-активируемой протеинкиназой протеинкиназы II (МК2) в ткани нормального здорового субъекта, представляющего собой контроль.

6. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный этап введения осуществляют перорально, внутритрахеально, парентерально, внутривенно или интраперитонеально.

7. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент.

8. Способ по п. 7, отличающийся тем, что указанный дополнительный терапевтический агент представляет собой противоинфекционный агент.

9. Способ по п. 8, отличающийся тем, что указанный противоинфекционный агент представляет собой противовирусный агент.

10. Способ по п. 9, отличающийся тем, что указанный противовирусный агент представляет собой один или более из софосбувира (Sovaldi®), усиленного ингибитора протеазы HCV (ABT-450, AbbVie), ненуклеозидного ингибитора NS5B (дазабувир, ABT-333, AbbVie), ингибитора NS5a (омбитасвир, ABT-267, AbbVie), ABT-450/г (ABT-450 с ритонавиром), ABT-450 в комбинированном составе с ABT-267, ABT-450 в составе с софосбувиром; и рибавирина.

11. Способ по п. 7, отличающийся тем, что указанный дополнительный терапевтический агент представляет собой глюкокортикоид, выбранный из группы, состоящей из преднизона, будесонида, мометазона фуората, флутиказона пропионата и флутиказона фуората, а также их комбинаций.

12. Способ по п. 7, отличающийся тем, что указанный дополнительный терапевтический агент представляет собой агент для обезболивания.

13. Способ по п. 7, отличающийся тем, что указанный дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из очищенного бычьего коллагена V типа, антагониста рецептора ИЛ-13, ингибитора протеинтирозинкиназы, антагониста эндотелиальных рецепторов, двойного антагониста эндотелиновых рецепторов, аналога простациклина, моноклонального антитела против ФРСТ, антагониста эндотелиновых рецепторов (А-селективного), АВ0024, антитела к лизилоксидазоподобному ферменту 2 типа (LOXL2), ингибитора c-Jun-N-концевой киназы (JNK), пирфенидона, ИФН- γ 1b, антитела человека против всех трех изоформ ТФР- β , ингибитора активации ТФР- β , рекомбинантного белка пентраксина-2 человека (rhPTX-2), биспецифического антитела к ИЛ-4/ИЛ-13, антитела, направленного на интегрин α v β 6, N-ацетилцистеина,

силденафила, антагониста фактора некроза опухоли (ФНО) (этанерцепта) и их комбинации.

14. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный функциональный эквивалент полипептида YARAAARQARAKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 1) имеет последовательность аминокислот FAKLAARLYRKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 3).

15. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный функциональный эквивалент полипептида YARAAARQARAKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 1) имеет последовательность аминокислот KAFAKLAARLYRKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 4).

16. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный функциональный эквивалент полипептида YARAAARQARAKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 1) имеет последовательность аминокислот YARAAARQARAKALARQLAVA (SEQ ID NO: 5).

17. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный функциональный эквивалент полипептида YARAAARQARAKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 1) имеет последовательность аминокислот YARAAARQARAKALARQLGVA (SEQ ID NO: 6).

18. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный функциональный эквивалент полипептида YARAAARQARAKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 1) имеет последовательность аминокислот HRIKAWLKKIKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 7).

19. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный функциональный эквивалент полипептида YARAAARQARAKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 1) имеет последовательность аминокислот YARAAARQARAKALNRQLAVAA (SEQ ID NO: 26).

20. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный функциональный эквивалент полипептида YARAAARQARAKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 1) имеет последовательность аминокислот YARAAARQARAKALNRQLAVA (SEQ ID NO: 27).

21. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный терапевтический домен (ТД) функционального эквивалента полипептида YARAAARQARAKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 1), полученного путем соединения указанного первого полипептида, представляющего собой проникающий в клетки пептид (ПКП), функционально связанного с вторым полипептидом, представляющим собой терапевтический домен (ТД), представлен полипептидом, последовательность которого по существу идентична последовательности аминокислот KALARQLGVAA (SEQ ID NO: 2).

22. Способ по п. 21, отличающийся тем, что указанный второй полипептид представляет собой полипептид с последовательностью аминокислот KALARQLAVA (SEQ ID NO: 8).

23. Способ по п. 21, отличающийся тем, что указанный второй полипептид представляет собой полипептид с последовательностью аминокислот KALARQLGVA (SEQ ID NO: 9).

24. Способ по п. 21, отличающийся тем, что указанный второй полипептид представляет собой полипептид с последовательностью аминокислот KALARQLGVAA (SEQ ID NO: 10).

25. Способ по п. 21, отличающийся тем, что указанный второй полипептид представляет собой полипептид с последовательностью аминокислот KALNRQLAVAA (SEQ ID NO: 28).

26. Способ по п. 21, отличающийся тем, что указанный второй полипептид представляет собой полипептид с последовательностью аминокислот KALNRQLAVA (SEQ ID NO: 29).

27. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный функциональный эквивалент полипептида YARAAARQARAKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 1) представляет собой гибридный белок, содержащий первый полипептид, функционально связанный с вторым полипептидом, при этом указанный первый полипептид представляет собой проникающий в клетки пептид, функционально эквивалентный YARAAARQARA (SEQ

ID NO: 11), выбранный из группы, состоящей из полипептида с последовательностью аминокислот WLRIKAWLRIKA (SEQ ID NO: 12), WLRIKA (SEQ ID NO: 13), YGRKKRRQRRR (SEQ ID NO: 14), WLRIKAWLRRI (SEQ ID NO: 15), FAKLAARLYR (SEQ ID NO: 16), KAFAKLAARLYR (SEQ ID NO: 17) и HRIKAWLKKI (SEQ ID NO: 18), и указанный второй полипептид имеет последовательность аминокислот KALARQLGVAA (SEQ ID NO: 2).

28. Способ по п. 23, отличающийся тем, что указанный первый полипептид представляет собой полипептид с последовательностью аминокислот WLRIKAWLRIKA (SEQ ID NO: 12).

29. Способ по п. 23, отличающийся тем, что указанный первый полипептид представляет собой полипептид с последовательностью аминокислот WLRIKA (SEQ ID NO: 13).

30. Способ по п. 23, отличающийся тем, что указанный первый полипептид представляет собой полипептид с последовательностью аминокислот YGRKKRRQRRR (SEQ ID NO: 14).

31. Способ по п. 23, отличающийся тем, что указанный первый полипептид представляет собой полипептид с последовательностью аминокислот WLRIKAWLRRI (SEQ ID NO: 15).

32. Способ по п. 23, отличающийся тем, что указанный первый полипептид представляет собой полипептид с последовательностью аминокислот FAKLAARLYR (SEQ ID NO: 16).

33. Способ по п. 23, отличающийся тем, что указанный первый полипептид представляет собой полипептид с последовательностью аминокислот KAFAKLAARLYR (SEQ ID NO: 17).

34. Способ по п. 23, отличающийся тем, что указанный первый полипептид представляет собой полипептид с последовательностью аминокислот HRIKAWLKKI (SEQ ID NO: 18).

35. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный носитель выбран из группы, состоящей из носителя для контролируемого высвобождения, носителя для отсроченного высвобождения, носителя для пролонгированного высвобождения и носителя для длительного высвобождения.