РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2018 129 024** (13) **A**

(51) МПК
C07K 14/735 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: **2018129024, 13.01.2017**

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
13.01.2016 EP 16020009.3

(43) Дата публикации заявки: **13.02.2020** Бюл. № **5**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **13.08.2018**

(86) Заявка PCT:
EP 2017/050646 (13.01.2017)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2017/121842 (20.07.2017)

Адрес для переписки:
109012, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО "Союзпатент"

(71) Заявитель(и):
АФФИРИС АГ (AT)

(72) Автор(ы):
СМРЗКА Оскар (AT),
МОСТАГЕР Марва (AT)

(54) АЛЬФА-ЦЕПЬ ВЫСОКОАФФИННОГО РЕЦЕПТОРА IGE (FCERIA)

(57) Формула изобретения

1. Альфа-цепь высокоаффинного IgE-рецептора человека (FceRIa), где аминокислота лизин в положении 43 (K43) заменяется на аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из аланина, серина, тирозина, изолейцина, лейцина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, и глицина, предпочтительно аланина, глицина, серина или тирозина, особенно аланина.

2. FceRIa по п. 1, имеющей аминокислотную последовательность в соответствии с SEQ ID NO: 1, отличающийся тем, что аминокислота лизин в положении 43 (K43) заменена аминокислотой, выбранной из группы, состоящей из аланина, серина, тирозина, изолейцина, лейцина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, и глицина, предпочтительно аланина, глицина, серина или тирозина, особенно аланина.

3. FceRIa по п. 1 или 2, отличающийся тем, что заменена другая аминокислота, предпочтительно аминокислота, выбранная из лизина в положении 31 (K31), аргинина в положении 40 (R40), изолейцина в положении 41 (I41), фенилаланина в положении 42 (F42), глицина в положении 44 (G44), глутаминовой кислоты в положении 45 (E45), лизина в положении 142 (K142), лизина в положении 196 (K196), аргинина в положении 199 (R199) и лизина в положении 201 (K201), особенно выбранная из группы, состоящей из лизина в положении 31 (K31), аргинина в положении 40 (R40), лизина в положении 142 (K142), лизина в положении 196 (K196), аргинина в положении 199 (R199), и лизина в положении 201 (K201).

RU 2018129024 A

RU 2018129024 A

4. FceRIa по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что FceRIa иммобилизован на твердой поверхности.

5. FceRI, включающий альфа-цепь, бета-цепь и две гамма-цепи, соединенные двумя дисульфидными мостиками, где альфа-цепь представляет собой модифицированную альфа-цепь по любому из пп. 1-4.

6. FceRIa по любому из пп. 1-4, для применения при предотвращении и/или лечении опосредованных IgE заболеваний, отличающийся тем, что FceRIa используется в аферезе для очищения от избыточного IgE (анти-IgE-терапии) из жидкостей организма человека, особенно плазмы или сыворотки человека.

7. FceRIa для применения по п. 6, отличающийся тем, что IgE-опосредованное заболевание выбрано из группы, состоящей из аллергических заболеваний, предпочтительно сезонных, пищевых, на пыльцу, споры плесени, ядовитые растения, медикаменты/ лекарственные средства, яд насекомых, скорпионов или пауков, аллергии на латекс или клещей домовой пыли, аллергии на домашних питомцев, аллергического ринита и конъюнктивита, аллергической бронхиальной астмы, неаллергической астмы, синдрома Чёрджа — Стросса, атопического дерматита, назального полипоза, болезни Кимуры, контактного дерматита на клеевые соединения, противомикробные препараты, ароматизаторы, краску для волос, металлы, резиновые компоненты, лекарственные средства для местного применения, канифоли, воски, полироли, цемент и кожу, хронического риносинусита, атопической экземы, аутоиммунных заболеваний, связанных с IgE, предпочтительно хронической (идиопатической) и аутоиммунной крапивницы, холинергической крапивницы, мастоцитоза, особенно кожного мастоцитоза, аллергического бронхолегочного аспергиллеза, хронической или рецидивирующей идиопатической ангиодистрофии, интерстициального цистита, анафилаксии, особенно идиопатической и индуцированной физической нагрузкой анафилаксии, иммунотерапии, связанного с эозинофилами заболевания, предпочтительно эозинофильной астмой, эозинофильным гастроэнтеритом, эозинофильным отитом среднего уха и эозинофильного эзофагита; лимфомы, сенсибилизирующих побочных эффектов антикислотного лечения, предпочтительно язвы желудка или двенадцатиперстной кишки или рефлюкса.

8. FceRIa для применения по п. 6 или 7, отличающийся тем, что FceRIa связан с твердым носителем, который подходит для контакта с кровотоком человека.

9. Устройство для афереза, содержащее твердый носитель, способный контактировать с потоком крови или плазмы, отличающееся тем, что твердый носитель включает FceRIa по любому из пп. 1-4.

10. Применение устройства по п. 9 для предотвращения и/или лечения заболевания или для обеспечения устройства предотвращения и/или лечения заболевания, связанного с IgE, особенно для проведения анти-IgE терапии.

11. Набор для применения при предотвращении и/или лечении заболеваний, связанных с IgE, включающий твердый носитель для афереза, содержащий FceRIa по любому из пп. 1-4, где указанный носитель представляет собой стерильную и апирогенную колонку.

12. FceRIa по любому из пп. 1-4 для применения в терапевтическом способе, особенно для применения при профилактике или лечении заболеваний, связанных с IgE.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая FceRIa по любому из пп. 1-4 и фармацевтически приемлемый носитель.

14. FceRIa по любому из пп. 1-4, связанный с

- молекулой линкера, предпочтительно пептидным линкером, особенно пептидным линкером, состоящим из одного-десяти, предпочтительно двух-пяти аминокислотных остатков; и/или

- терапевтической или диагностической молекулой, предпочтительно

RU 2018129024 A

RU 2018129024 A

моноклональным антителом или фрагментом антитела, цитокина, антителоподобной структуры, цитотоксического или ингибирующего агента, оптического индикатора; и/или

- носителем, предпочтительно белком-носителем, особенно человеческим сывороточным альбумином, трансферрином или доменом Fc.

15. FceRIa по п. 14 для применения при лечении заболевания, выбранного из группы, состоящей из аллергических заболеваний, предпочтительно сезонных, пищевых, на пыльцу, споры плесени, ядовитые растения, медикаменты/ лекарственные средства, яд насекомых, скорпионов или пауков, аллергии на латекс или клещей домовой пыли, аллергии на домашних питомцев, аллергического ринита и конъюнктивита, аллергической бронхиальной астмы, неаллергической астмы, синдрома Чёрджа — Стросса, атопического дерматита, назального полипоза, болезни Кимуры, контактного дерматита на клеевые соединения, противомикробные препараты, ароматизаторы, краску для волос, металлы, резиновые компоненты, лекарственные средства для местного применения, канифоли, воски, полироли, цемент и кожу, хронического риносинусита, атопической экземы, аутоиммунных заболеваний, связанных с IgE, предпочтительно хронической (идиопатической) и аутоиммунной крапивницы, холинергической крапивницы, мастоцитоза, особенно кожного мастоцитоза, аллергического бронхолегочного аспергиллеза, хронической или рецидивирующей идиопатической ангиодистрофии, интерстициального цистита, анафилаксии, особенно идиопатической и индуцированной физической нагрузкой анафилаксии, иммунотерапии, связанного с эозинофилами заболевания, предпочтительно эозинофильной астмой, эозинофильным гастроэнтеритом, эозинофильным отитом среднего уха и эозинофильного эзофагита; лимфомы, сенсибилизирующих побочных эффектов антикислотного лечения, предпочтительно язвы желудка или двенадцатиперстной кишки или рефлюкса.

16. Фрагменты FceRIa по любому из пп. 1-4, 14 и 15, включающие, по меньшей мере, область связывания IgE и протеазостойкую область SEQ ID NO: 2 или 3, где фрагмент способен связаться с IgE с помощью IgE-связывающей области.

17. Фрагменты по п. 16, включающие аминокислоты 26-205, предпочтительно аминокислоты 30-193 из SEQ ID NO: 2 или 3.

18. FceRIa по п. 16 или 17, где фрагмент FceRIa соединен с твердым носителем, который подходит для контакта с кровотоком человека.

19. Устройство для афереза, содержащее твердый носитель, способный контактировать с потоком крови или плазмы, отличающееся тем, что твердый носитель включает фрагмент FceRIa по п. 16 или 17.

20. Применение устройства по п. 19 для обеспечения устройства предотвращения и/или лечения для предотвращения и/или лечения заболевания, связанного с IgE, особенно для проведения анти-IgE терапии.

21. Набор для применения при предотвращении и/или лечении заболеваний, связанных с IgE, включающий твердый носитель для афереза, содержащий фрагмент FceRIa по п. 16 или 17, где указанный носитель представляет собой стерильную и апирогенную колонку.

RU 2018129024 A

RU 2018129024 A