

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

(21)(22) Заявка: 2016140332, 12.03.2015

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
14.03.2014 US 61/953,438

(43) Дата публикации заявки: 16.04.2018 Бюл. № 11

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 14.10.2016(86) Заявка РСТ:  
US 2015/020263 (12.03.2015)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2015/138784 (17.09.2015)

Адрес для переписки:

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

(71) Заявитель(и):

**МОРИ МАТРИКС, ИНК. (US)**

(72) Автор(ы):

**БРОФИ Колин (US),  
ЛЭНДЕР Синтия (US),  
НОУБЛ Пол В. (US)**(54) **КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ  
ДИСФУНКЦИИ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА ЛЕГКОГО (ХДАЛ) И ИДИОПАТИЧЕСКОГО ФИБРОЗА  
ЛЕГКИХ (ИФЛ)**

## (57) Формула изобретения

1. Способ ослабления дисфункции аллотрансплантата легкого после трансплантации легкого, включающий введение композиции, содержащей

а. Компонент, на основе антитела, содержащий терапевтическое количество антитела против CD44; и

б. Компонент, представляющий собой ингибитор МК2 (МК2i), содержащий терапевтическое количество полипептида-ингибитора МК2 (МК2i) с последовательностью аминокислот YARAAARQARAKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 1) или по меньшей мере одного пептида, функционально эквивалентного его терапевтическому домену, выбранному из полипептида с последовательностью аминокислот KALARQLAVA (SEQ ID NO: 8), полипептида с последовательностью аминокислот KALARQLGVA (SEQ ID NO: 9) и полипептида с последовательностью аминокислот KALARQLGVAA (SEQ ID NO: 1), или его функционального эквивалента, и фармацевтически приемлемый носитель;

при этом указанная композиция является эффективной для уменьшения синергетическим образом по меньшей мере одной патологии, связанной с дисфункцией указанного аллотрансплантата легкого.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанная дисфункция аллотрансплантата

легкого характеризуется аберрантной 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.

3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанная дисфункция аллотрансплантата легкого представляет собой первичную дисфункцию трансплантата.

4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанная дисфункция аллотрансплантата легкого представляет собой хроническую дисфункцию аллотрансплантата легкого.

5. Способ по п. 1, отличающийся тем, что введение указанного компонента на основе антитела против CD44 в составе композиции осуществляют системно.

6. Способ по п. 1, отличающийся тем, что введение указанного компонента МК2i осуществляют системно или путем ингаляции.

7. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанная дисфункция аллотрансплантата характеризуется воспалением.

8. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанная композиция эффективна в отношении (i) модуляции по меньшей мере одного из ТРФ-β, CCL2, гиалуроновой кислоты и MMP9; (ii) снижения уровня в плазме ФНО-α, ИЛ-6 или их комбинации; (iii) ослабления экспрессии α-гладкомышечного актина; (iv) предотвращения ТРФ-β-индуцированной активации миофибробластов, (v) ингибирования инвазии фибробластов, или комбинации перечисленного, по сравнению с контролем.

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

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

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

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

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

14. 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.

15. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный компонент МК2i указанной фармацевтической композиции находится в форме сухого порошка.

16. Способ по п. 15, отличающийся тем, что указанный сухой порошок содержит микрочастицы, имеющие масс-медианный аэродинамический диаметр (MMAD) от 1 до 5 мкм.

17. Способ по п. 1, отличающийся тем, что введение терапевтического количества указанного компонента МК2i указанной фармацевтической композиции осуществляют посредством устройства для ингаляции.

18. Способ по п. 17, отличающийся тем, что указанное устройство для ингаляции представляет собой небулайзер.

19. Способ по п. 17, отличающийся тем, что указанное устройство для ингаляции

представляет собой дозирующий ингалятор (MDI).

20. Способ по п. 17, отличающийся тем, что указанное устройство для ингаляции представляет собой ингалятор сухого порошка (DPI).

21. Способ по п. 17, отличающийся тем, что указанное устройство для ингаляции представляет собой небулайзер сухого порошка.

22. Способ лечения тяжелого фиброза легких, характеризующегося aberrантной пролиферацией фибробластов и накоплением внеклеточного матрикса в ткани субъекта, включающий:

введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей

а. Компонент на основе антитела, содержащий терапевтическое количество антитела против CD44;

б. Компонент, представляющий собой ингибитор MK2, содержащий терапевтическое количество полипептида-ингибитора MK2 (MK2i) с последовательностью аминокислот YARAAARQARAKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 1) или по меньшей мере одного пептида, функционально эквивалентного его терапевтическому домену, выбранному из полипептида с последовательностью аминокислот KALARQLAVA (SEQ ID NO: 8), полипептида с последовательностью аминокислот KALARQLGVA (SEQ ID NO: 9) и полипептида с последовательностью аминокислот KALARQLGVAA (SEQ ID NO: 1), или его функционального эквивалента, и фармацевтически приемлемый носитель;

при этом указанная композиция является эффективной для уменьшения синергетическим образом пролиферации фибробластов и накопления внеклеточного матрикса в ткани указанного субъекта.

23. Способ по п. 22, отличающийся тем, что указанный тяжелый фиброз легких представляет собой идиопатический фиброз легких.

24. Способ по п. 22, отличающийся тем, что указанный тяжелый фиброз легких вызван введением блеомицина.

25. Способ по п. 22, отличающийся тем, что указанный тяжелый фиброз легких дополнительно характеризуется воспалением в указанной ткани.

26. Способ по п. 25, 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-1β (ИЛ-1β).

27. Способ по п. 22, отличающийся тем, что указанная aberrантная пролиферация фибробластов и указанное накопление внеклеточного матрикса в ткани характеризуются aberrантной активностью активируемой митоген-активируемой протеинкиназой протеинкиназы II (MK2) в ткани по сравнению с активностью активируемой митоген-активируемой протеинкиназой протеинкиназы II (MK2) в ткани нормального здорового субъекта, представляющего собой контроль.

28. Способ по п. 22, отличающийся тем, что указанный тяжелый фиброз легких характеризуется по меньшей мере одной патологией, выбранной из группы, состоящей из aberrантного накопления белка внеклеточного матрикса в легочном интерстиции, aberrантной стимуляции пролиферации фибробластов в легком, aberrантной индукции дифференцировки миофибробластов и aberrантной стимуляции прикрепления миофибробластов к внеклеточному матриксу по сравнению с нормальным здоровым субъектом, представляющим собой контроль.

29. Способ по п. 22, отличающийся тем, что введение указанного компонента на основе антитела против CD44 в составе композиции осуществляют системно.

30. Способ по п. 22, отличающийся тем, что введение указанного компонента MK2i осуществляют системно или путем ингаляции.

31. Способ по п. 22, отличающийся тем, что указанный функциональный эквивалент полипептида YARAAARQARAKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 1) имеет последовательность

аминокислот FAKLAARLYRKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 3).

32. Способ по п. 22, отличающийся тем, что указанный функциональный эквивалент полипептида YARAAARQARAKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 1) имеет последовательность аминокислот KAFAKLAARLYRKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 4).

33. Способ по п. 22, отличающийся тем, что указанный функциональный эквивалент полипептида YARAAARQARAKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 1) имеет последовательность аминокислот YARAAARQARAKALARQLAVA (SEQ ID NO: 5).

34. Способ по п. 22, отличающийся тем, что указанный функциональный эквивалент полипептида YARAAARQARAKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 1) имеет последовательность аминокислот YARAAARQARAKALARQLGVA (SEQ ID NO: 6).

35. Способ по п. 22, отличающийся тем, что указанный функциональный эквивалент полипептида YARAAARQARAKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 1) имеет последовательность аминокислот HRIKAWLKKIKALARQLGVAA (SEQ ID NO: 7).

36. Способ по п. 22, 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.

37. Способ по п. 11, отличающийся тем, что указанный компонент МК2i фармацевтической композиции находится в форме сухого порошка.

38. Способ по п. 37, отличающийся тем, что указанный сухой порошок содержит микрочастицы, имеющие масс-медианный аэродинамический диаметр (MMAD) от 1 до 5 мкм.

39. Способ по п. 22, отличающийся тем, что введение терапевтического количества указанного компонента МК2i указанной фармацевтической композиции осуществляют посредством устройства для ингаляции.

40. Способ по п. 39, отличающийся тем, что указанное устройство для ингаляции представляет собой небулайзер.

41. Способ по п. 39, отличающийся тем, что указанное устройство для ингаляции представляет собой дозирующий ингалятор (MDI).

42. Способ по п. 39, отличающийся тем, что указанное устройство для ингаляции представляет собой ингалятор сухого порошка (DPI).

43. Способ по п. 39, отличающийся тем, что указанное устройство для ингаляции представляет собой небулайзер сухого порошка.