

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

(21)(22) Заявка: 2016141622, 25.03.2015

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
25.03.2014 US 61/970,118

(43) Дата публикации заявки: 25.04.2018 Бюл. № 12

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 25.10.2016(86) Заявка РСТ:
US 2015/022461 (25.03.2015)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2015/148648 (01.10.2015)

Адрес для переписки:

119019, Москва, Гоголевский б-р, 11, этаж 3,
"Гоулинг ВЛГ (Интернэшнл) Инк.", Карпенко
Оксана Юрьевна

(71) Заявитель(и):

**ЗЭ ГАВЕРМЕНТ ОФ ЗЭ ЮНАЙТЕД
СТЭЙТС ОФ АМЕРИКА ЭС
РЕПРЕЗЕНТЕД БАЙ ЗЭ СЕКРЕТАРИ ОФ
ЗЭ АРМИ (US)**

(72) Автор(ы):

**АЛВИНГ Карл Р. (US),
БЭК Золтан (US)**(54) **НЕТОКСИЧНЫЙ АДЬЮВАНТНЫЙ СОСТАВ, СОДЕРЖАЩИЙ КОМПОЗИЦИЮ
СОДЕРЖАЩЕЙ МОНОФОСФОРИЛ-ЛИПИД А (MPLA) ЛИПОСОМЫ И САПОНИН**

(57) Формула изобретения

1. Адьювантный состав, содержащий композицию, содержащую монофосфорил-липид А (MPLA) липосомы и по меньшей мере один сапонин, при этом композиция липосомы содержит i) липидный двойной слой, содержащий фосфолипиды, в которых углеводородные цепи имеют температуру плавления в воде $\geq 23^{\circ}\text{C}$, и ii) холестерин при мольной процентной концентрации более приблизительно 50% (моль/моль).

2. Адьювантный состав по п. 1, в котором сапонин выбран из QS-7, QS-18, QS-21 или их смеси.

3. Адьювантный состав по п. 1 или 2, в котором сапонином является QS-21.

4. Адьювантный состав по любому из пп. 1-3, в котором композиция липосомы содержит холестерин при мольной процентной концентрации от приблизительно 55% до приблизительно 71% (моль/моль).

5. Адьювантный состав по любому из пп. 1-4, в котором композиция липосомы содержит холестерин при мольной процентной концентрации приблизительно 55% (моль/моль).

6. Адьювантный состав по любому из пп. 1-5, в котором липосома содержит фосфатидилхолин (PC), выбранный из группы, состоящей из димиристоилфосфатидилхолина (DMPC), дипальмитоилфосфатидилхолина (DPPC) и дистеарилфосфатидилхолина (DSPC).

7. Адьювантный состав по п. 6, в котором композиция липосомы дополнительно содержит фосфатидилглицерин (PG), выбранный из группы, состоящей из димиристоилфосфатидилглицерина (DMPG), дипальмитоилфосфатидилглицерина (DPPG) и дистеарилфосфатидилглицерина (DSPG).

8. Адьювантный состав по п. 7, в котором отношение PC к PG (моль/моль) составляет приблизительно 0,5:1, приблизительно 1:1, приблизительно 2:1, приблизительно 3:1, приблизительно 4:1, приблизительно 5:1, приблизительно 6:1, приблизительно 7:1, приблизительно 8:1, приблизительно 9:1, приблизительно 10:1, приблизительно 11:1, приблизительно 12:1, приблизительно 13:1, приблизительно 14:1 или приблизительно 15:1.

9. Адьювантный состав по любому из пп. 1-8, в котором композиция липосомы содержит приблизительно 5 мг или меньше, приблизительно 4 мг или меньше, приблизительно 3 мг или меньше, приблизительно 2 мг или меньше, приблизительно 1 мг или меньше, приблизительно 0,9 мг или меньше, приблизительно 0,8 мг или меньше, приблизительно 0,7 мг или меньше, приблизительно 0,6 мг или меньше, приблизительно 0,5 мг или меньше, приблизительно 0,4 мг или меньше, приблизительно 0,3 мг или меньше, приблизительно 0,2 мг или меньше, приблизительно 0,1 мг или меньше, приблизительно 0,09 мг или меньше, приблизительно 0,08 мг или меньше, приблизительно 0,07 мг или меньше, приблизительно 0,06 мг или меньше, приблизительно 0,05 мг или меньше, приблизительно 0,04 мг или меньше, приблизительно 0,03 мг или меньше, приблизительно 0,02 мг или меньше или приблизительно 0,01 мг или меньше MPLA (общей массы на мл суспензии липосом).

10. Адьювантный состав по любому из пп. 1-9, в котором композиция липосомы характеризуется мольным отношением MPLA: фосфолипид от приблизительно 1:5,6 до приблизительно 1:880 или от приблизительно 1:88 до приблизительно 1:220.

11. Адьювантный состав по любому из пп. 1-10, в котором содержание сапонина (общей массы на мл суспензии липосом) составляет приблизительно 1 мг или меньше, приблизительно 0,9 мг или меньше, приблизительно 0,8 мг или меньше, приблизительно 0,7 мг или меньше, приблизительно 0,6 мг или меньше, приблизительно 0,5 мг или меньше, приблизительно 0,4 мг или меньше, приблизительно 0,3 мг или меньше, приблизительно 0,2 мг или меньше, приблизительно 0,1 мг или меньше, приблизительно 0,09 мг или меньше, приблизительно 0,08 мг или меньше, приблизительно 0,07 мг или меньше, приблизительно 0,06 мг или меньше, приблизительно 0,05 мг или меньше, приблизительно 0,04 мг или меньше, приблизительно 0,03 мг или меньше, приблизительно 0,02 мг или меньше или приблизительно 0,01 мг или меньше.

12. Адьювантный состав по любому из пп. 1-11, в котором композиция липосомы содержит многослойные везикулы (MLV) или небольшие однослойные везикулы (SUV), при этом небольшие однослойные везикулы имеют диаметр от приблизительно 50 до приблизительно 100 нм, и при этом многослойные везикулы имеют диаметр от приблизительно 1 до приблизительно 4 мкм.

13. Иммуногенная композиция, содержащая иммуноген и адьювантный состав по любому из пп. 1-12.

14. Иммуногенная композиция по п. 13, дополнительно содержащая физиологически приемлемую среду.

15. Иммуногенная композиция по п. 13 или 14, в которой иммуноген выбран из группы, состоящей из встречающегося в природе или искусственно созданного белка, рекомбинантного белка, гликопротеина, пептида, углевода, гаптена, цельного вируса, бактерии, простейшего и подобной вирусу частицы.

16. Иммуногенная композиция по п. 15, в которой иммуногеном является белок оболочки HIV-1.

17. Способ иммунизации животного, предусматривающий введение иммуногенной композиции по любому из пп. 13-16.

18. Способ снижения токсичности сапонины как адъюванта или получения адъювантного состава, предусматривающий добавление композиции содержащей монофосфорил-липид А (MPLA) липосомы к сапонины, при этом композиция липосомы содержит i) липидный двойной слой, содержащий фосфолипиды, в которых углеводородные цепи имеют температуру плавления в воде $\geq 23^{\circ}\text{C}$, и ii) холестерин при мольной процентной концентрации более приблизительно 50% (моль/моль).

19. Способ по п. 18, при котором сапонин выбран из группы, состоящей из QS-7, QS-18, QS-21 и их смеси.

20. Способ по п. 18 или 19, при котором сапонином является QS-21.

21. Способ по любому из пп. 18-20, при котором композиция липосомы содержит холестерин при мольной процентной концентрации от приблизительно 55% до приблизительно 71% (моль/моль).

22. Способ по любому из пп. 18-21, при котором композиция липосомы содержит холестерин при мольной процентной концентрации приблизительно 55% (моль/моль).