



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**(21), (22) Заявка: **2006134701/04**, 01.03.2005(30) Конвенционный приоритет:
01.03.2004 US 60/549,409
09.03.2004 US 60/551,396(43) Дата публикации заявки: **10.04.2008 Бюл. № 10**(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
02.10.2006(86) Заявка РСТ:
US 2005/006822 (01.03.2005)(87) Публикация РСТ:
WO 2005/085323 (15.09.2005)Адрес для переписки:
119034, Москва, Пречистенский пер., 14,
стр.1, 4 этаж, "Гоулингз Интернэшнл Инк.",
Ю.В.Дементьевой(71) Заявитель(и):
ПЕПТИММЬОН, ИНК. (US),
ДЗЕ ПРЕЗИДЕНТ ЭНД ФЕЛЛОУЗ ОФ ГАРВАРД
КОЛЛЕДЖ (US)(72) Автор(ы):
ВУЧЕРПФЕННИГ Кэй В. (US),
РАСМУССЕН Джэймс (US),
Ю Бэй (US),
ЗАНЕЛЛИ Эрик (US),
СТРОМИНГЕР Джэк Л. (US)(54) **СПОСОБЫ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**(57) **Формула изобретения**

1. Сополимерная композиция, содержащая сополимеры с полустатистической последовательностью, имеющие, по меньшей мере, два фиксированных якорных остатка, которые разделены 7 аминокислотными остатками, отличающаяся тем, что

(1) якорный остаток выбирают из остатка аспарагиновой кислоты (D) и остатка глутаминовой кислоты (E); (2) остальная часть сополимера имеет статистическую последовательность, содержащую, по меньшей мере, два аминокислотных остатка, причем одну аминокислоту выбирают из каждой группы аминокислотных остатков (а) аланина (A) или глицина (G); и (б) лейцина (L), изолейцина (I), валина (V), метионина (M), треонина (T), серина (S) и цистеина (C); и необязательно содержащую пролин (P).

2. Сополимерная композиция, содержащая сополимеры со статистической последовательностью, в аминокислотный состав которой входит, по меньшей мере, четыре различных аминокислотных остатка, отличающаяся тем, что, по меньшей мере, один аминокислотный остаток выбирают из каждой из групп, состоящих из (1) глутаминовой кислоты (E), аспарагиновой кислоты (D); (2) лейцина (L), изолейцина (I), валина (V) и метионина (M); (3) треонина (T), серина (S) и цистеина (C) и (4) аланина (A) и глицина (G); необязательно дополнительно содержащая пролин (P).

3. Сополимерная композиция по п.2, отличающаяся тем, что сополимер представляет собой тетраполимер, имеющий аминокислотный состав, выбранный из

(1) аспарагиновой кислоты, аланина, лейцина, глутаминовой кислоты (DALE);

(2) аспарагиновой кислоты, аланина, изолейцина, глутаминовой кислоты (DAIE);

- (3) аспарагиновой кислоты, аланина, валина, глутаминовой кислоты (DAVE);
- (4) аспарагиновой кислоты, аланина, треонина, глутаминовой кислоты (DATE); и
- (5) аспарагиновой кислоты, аланина, серина, глутаминовой кислоты (DASE).

4. Сополимерная композиция по п.2, отличающаяся тем, что сополимер представляет собой тетраполимер, имеющий аминокислотный состав, выбранный из

- (1) аспарагиновой кислоты, глицина, лейцина, глутаминовой кислоты (DGLE);
- (2) аспарагиновой кислоты, глицина, изолейцина, глутаминовой кислоты (DGIE);
- (3) аспарагиновой кислоты, глицина, валина, глутаминовой кислоты (DGVE);
- (4) аспарагиновой кислоты, глицина, треонина, глутаминовой кислоты (DGTE); и
- (5) аспарагиновой кислоты, глицина, серина, глутаминовой кислоты (DGSE).

5. Сополимерная композиция, содержащая аминокислотные остатки:

- (1) аспарагиновая кислота, аланин, лейцин, глутаминовая кислота (DALE);
- (2) аспарагиновая кислота, аланин, изолейцин, глутаминовая кислота (DAIE);
- (3) аспарагиновая кислота, аланин, валин, глутаминовая кислота (DAVE); или
- (4) аспарагиновая кислота, аланин, треонин, глутаминовая кислота (DATE) в

статистической последовательности.

6. Сополимерная композиция, содержащая аминокислотные остатки:

- (1) аспарагиновая кислота, глицин, лейцин, глутаминовая кислота (DGLE);
- (2) аспарагиновая кислота, глицин, изолейцин, глутаминовая кислота (DGIE);
- (3) аспарагиновая кислота, глицин, валин, глутаминовая кислота (DGVE); или
- (4) аспарагиновая кислота, глицин, треонин, глутаминовая кислота (DGTE) в

статистической последовательности.

7. Сополимерная композиция по п.3 или 4, отличающаяся тем, что выходное молярное соотношение аминокислотных остатков D:A:X:E или D:G:X:E, где X обозначает L, I, V, S или T, равно, примерно (1) 1:10:3:1; (2) 1:15:3:1; (3) 1:25:15:5 или (4) 1:3:1.5:0.2; причем изменчивость выходных молярных соотношений между различными аминокислотами находится в интервале около 10%.

8. Сополимерная композиция по п.5 или 6, отличающаяся тем, что выходное молярное соотношение аминокислотных остатков D:A:X:E или D:G:X:E, где X обозначает L, I, V или T, равно, примерно (1) 1:10:3:1; (2) 1:15:3:1; (3) 1:25:15:5 или (4) 1:3:1.5:0.2; причем изменчивость выходных молярных соотношений между различными аминокислотами находится в интервале около 10%.

9. Сополимерная композиция по п.3 или 4, отличающаяся тем, что исходное молярное соотношение аминокислотных остатков D:A:X:E или D:G:X:E, где X обозначает L, I, V, S или T, равно, примерно (1) 1:5:3:1; (2) 1:25:15:5 или (3) 1:1:1.5:0.2.

10. Сополимерная композиция по п.5 или 6, отличающаяся тем, что исходное молярное соотношение аминокислотных остатков D:A:X:E или D:G:X:E, где X обозначает L, I, V или T, равно, примерно (1) 1:5:3:1; (2) 1:25:15:5 или (3) 1:1:1.5:0.2.

11. Сополимерная композиция по п.3 или 4, отличающаяся тем, что она дополнительно включает добавочный аминокислотный остаток, который обнаружен в аутоантигенном пептиде, специфическом к белку HLA-DQ.

12. Сополимерная композиция по п.11, отличающаяся тем, что дополнительный аминокислотный остаток является остатком лизина (K).

13. Сополимерная композиция по п.12, отличающаяся тем, что сополимер функционально связывается с белком HLA-DQ MHC.

14. Сополимерная композиция по любому из пп.1, 2, 5 или 6, отличающаяся тем, что сополимер содержит 30-70 аминокислотных остатков.

15. Сополимерная композиция по п.14, отличающаяся тем, что сополимер содержит около 50 аминокислотных остатков.

16. Сополимерная композиция по любому из пп.1, 2, 5 или 6, отличающаяся тем, что сополимер получен твердофазным синтезом.

17. Сополимерная композиция, содержащая сополимеры со статистической или полустатистической последовательностью, имеющей, по меньшей мере, три различных аминокислотных остатка, из которых, по меньшей мере, один аминокислотный остаток представляет собой остаток аспарагиновой кислоты или остаток глутаминовой кислоты,

причем сополимеры функционально связываются с белком HLA-DQ II класса MHC.

18. Сополимерная композиция по п.13, отличающаяся тем, что HLA-DQ ассоциирован с аутоиммунным заболеванием.

19. Сополимерная композиция по п.18, отличающаяся тем, что аутоиммунное заболевание представляет собой инсулинозависимый сахарный диабет или целиакию.

20. Сополимерная композиция по п.13, отличающаяся тем, что HLA-DQ ассоциирован с нежелательным иммунным ответом.

21. Сополимерная композиция по п.13, отличающаяся тем, что HLA-DQ ассоциирован с аллергией.

22. Сополимерная композиция по п.13, отличающаяся тем, что HLA-DQ ассоциирован с заболеванием, которое лечится введением сополимерной композиции.

23. Сополимерная композиция по п.13, отличающаяся тем, что HLA-DQ представляет собой HLA-DQ2 (комбинация аллелей DQA1*0501- DQB1*0201) или HLA-DQ8 (комбинация аллелей DQA1*03-DQB1*0302).

24. Фармацевтическая композиция для лечения аутоиммунного заболевания, включающая фармацевтически эффективное количество сополимерной композиции, содержащей сополимеры, которые функционально связываются с молекулой HLA-DQ, ассоциированной с аутоиммунным заболеванием, и фармацевтически приемлемый носитель и/или эксципиент.

25. Фармацевтическая композиция по п.24, отличающаяся тем, что сополимерная композиция представляет собой сополимерную композицию по п.18.

26. Фармацевтическая композиция по п.25, дополнительно содержащая добавочный фармацевтически активный агент.

27. Фармацевтическая композиция по п.26, отличающаяся тем, что добавочный терапевтически активный агент представляет собой вторую сополимерную композицию, которая связывается со второй HLA молекулой, ассоциированной с аутоиммунным заболеванием.

28. Фармацевтическая композиция по п.27, отличающаяся тем, что вторая молекула HLA является молекулой HLA-DQ.

29. Фармацевтическая композиция по п.27, отличающаяся тем, что вторая молекула HLA является молекулой HLA-DR.

30. Фармацевтическая композиция по любому из пп.24-29, отличающаяся тем, что аутоиммунное заболевание представляет собой диабетическое состояние или целиакию.

31. Фармацевтическая композиция по п.26, отличающаяся тем, что добавочный терапевтически активный агент представляет собой инсулин.

32. Фармацевтическая композиция по п.26, отличающаяся тем, что добавочный терапевтически активный агент представляет собой один или более иммуносупрессоров.

33. Фармацевтическая композиция по п.32, отличающаяся тем, что иммуносупрессор представляет собой (1) лекарство, выбранное из рапамицина; кортикостероида; азатиоприна; мопетила микофенолята; циклоспорина; циклофосфамида; метотрексата; 6-меркаптопурина; FK506; 15-дезоксиспергуалина; агониста сфингозин-1-фосфата (S1P); FTY 720 (2-амино-2[2-(4-октилфенил)этил]-1,3-диола гидрохлорид); митоксантрона; 2-амино-1,3-пропандиола; 6-(3-диметиламинопропионил) форсколина; и деметиммуномицина; или (2) белок, выбранный из hul 124; BTI-322; allotrap (аллотрап)-HLA-B270; ОКТ4А; энлимомаба; АВХ-СВЛ; ОКТ3; АТГАМ; базиликсимаба; даклизумаба; тимоглобулина; ISAtx247; Medi-500; Medi-507; алефацепта; эфализумаба; инфликсимаба и интерферона.

34. Фармацевтическая композиция для лечения нежелательного иммунного ответа, включающая фармацевтически эффективное количество сополимерной композиции, содержащей сополимеры, которые функционально связываются с молекулой HLA-DQ, ассоциированной с нежелательным иммунным ответом, и фармацевтически приемлемый носитель и/или эксципиент.

35. Фармацевтическая композиция по п.34, отличающаяся тем, что сополимерная композиция представляет собой сополимерную композицию по п.20.

36. Фармацевтическая композиция для лечения аллергии, включающая фармацевтически эффективное количество сополимерной композиции, содержащей

сополимеры, которые функционально связываются с молекулой HLA-DQ, ассоциированной с аллергией, и фармацевтически приемлемый носитель и/или эксципиент.

37. Фармацевтическая композиция по п.36, отличающаяся тем, что сополимерная композиция представляет собой сополимерную композицию по п.21.

38. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания, которое лечится введением фармацевтически эффективного количества сополимерной композиции, содержащей сополимеры, которые функционально связываются с молекулой HLA-DQ, ассоциированной с заболеванием, которое лечится введением этой сополимерной композиции, и фармацевтически приемлемый носитель и/или эксципиент.

39. Фармацевтическая композиция по п.38, отличающаяся тем, что сополимерная композиция представляет собой сополимерную композицию по п.22.

40. Способ лечения аутоиммунного заболевания, заключающийся во введении субъекту, страдающему аутоиммунным заболеванием, фармацевтически эффективного количества сополимерной композиции, которая содержит один или более сополимеров со статистической последовательностью, которые связываются с молекулой HLA-DQ, ассоциированной с аутоиммунным заболеванием.

41. Способ по п.40, отличающийся тем, что указанная сополимерная композиция представляет собой сополимерную композицию по п.18.

42. Способ по п.41, дополнительно включающий введение второго терапевтически активного агента.

43. Способ по п.42, отличающийся тем, что второй терапевтически активный агент представляет собой вторую сополимерную композицию, которая связывается со второй HLA молекулой, ассоциированной с указанным аутоиммунным заболеванием.

44. Способ по п.43, отличающийся тем, что указанная вторая молекула HLA является молекулой HLA-DQ.

45. Способ по п.43, отличающийся тем, что указанная вторая молекула HLA является молекулой HLA-DR.

46. Способ по любому из пп.40-45, отличающийся тем, что аутоиммунное заболевание выбирают из диабетического состояния и целиакии.

47. Способ по п.46, отличающийся тем, что диабетическое состояние выбирают из предиабета, инсулинозависимого сахарного диабета (типа I) и диабета типа II.

48. Способ по п.46, отличающийся тем, что диабетическое состояние представляет собой инсулинозависимый сахарный диабет (типа I).

49. Способ по любому из пп.40-45, отличающийся тем, что введение сополимера осуществляют инъекцией сополимера.

50. Способ по п.49, отличающийся тем, что способ инъекции выбирают из внутривенного, подкожного, внутримышечного и интраперитонеального.

51. Способ по п.49, отличающийся тем, что введение сополимера осуществляют внутривенной инфузией.

52. Способ по п.46, включающий после введения сополимера наблюдение за физиологическим показателем диабетического состояния или целиакии.

53. Способ по п.52, отличающийся тем, что показателем наблюдения является пониженный уровень свободной глюкозы в крови, повышенный уровень инсулина в крови, повышенный панкреатический инсулин, повышенная масса поджелудочной железы и повышенное число островковых бета-клеток.

54. Способ по п.46, включающий после введения сополимера наблюдение за уменьшением частоты диабетических эпизодов или за снижением тяжести диабетических эпизодов.

55. Способ по п.42, отличающийся тем, что агент представляет собой инсулин.

56. Способ по п.55, отличающийся тем, что количество инсулина, которое следует вводить, меньше, чем вводят субъекту до применения сополимера.

57. Способ по п.42, отличающийся тем, что агент представляет собой иммуносупрессор.

58. Способ по п.56, отличающийся тем, что агент представляет собой

(1) лекарство, выбранное из рапамицина, кортикостероида; азатиоприна; мофетила микофенолята; циклоспорина; циклофосфамида; метотрексата; 6-меркаптопурина; FK506;

15-дезоксиспергуалина; агониста сфингозин-1-фосфата (SIP); FTY 720 (2-амино-2[2-(4-октилфенил)этил]-1,3-диола гидрохлорид); митоксантрона; 2-амино-1,3-пропандиола; 6-(3-диметиламинопропионил) форсколина и деметиммуномицина; или

(2) белок, выбранный из hul 124; ВТI-322; allotrap (аллотрап)-HLA-B270; ОКТ4А; энлимомаба; АВХ-СВL; ОКТ3; АТGАМ; базиликсимаба; даклизумаба; тимоглобулина; ISAtx247; Medi-500; Medi-507; алефацепта; эфализумаба; инфликсимаба и интерферона.

59. Способ по п.40, отличающийся тем, что субъектом является человек.

60. Способ по п.40, отличающийся тем, что субъектом является грызун.

61. Способ по п.60, отличающийся тем, что субъектом является не страдающая ожирением диабетическая (NOD) мышь или индуцированная стрептозоцином диабетическая мышь.

62. Способ лечения нежелательного иммунного ответа, заключающийся во введении субъекту с нежелательным иммунным ответом терапевтически эффективного количества сополимерной композиции, которая содержит один или более сополимеров со статистической последовательностью, которые связываются с HLA-DQ молекулой, ассоциированной с нежелательным иммунным ответом.

63. Способ по п.62, отличающийся тем, что указанная сополимерная композиция представляет собой сополимерную композицию по п.20.

64. Способ лечения аллергии, заключающийся во введении субъекту, у которого наблюдается симптом аллергии, терапевтически эффективного количества сополимерной композиции, которая содержит один или более сополимеров со статистической последовательностью, которые связываются с HLA-DQ молекулой, ассоциированной с аллергией.

65. Способ по п.64, отличающийся тем, что указанная сополимерная композиция представляет собой сополимерную композицию по п.21.

66. Способ лечения заболевания, которое лечится путем введения сополимерной композиции, заключающийся во введении субъекту, страдающему этим заболеванием, терапевтически эффективного количества сополимерной композиции, которая содержит один или более сополимеров со статистической последовательностью, которые связываются с HLA-DQ молекулой, ассоциированной с этим заболеванием.

67. Способ по п.66, отличающийся тем, что указанная сополимерная композиция представляет собой сополимерную композицию по п.22.

68. Способ профилактического лечения субъекта с повышенным риском развития аутоиммунного заболевания, при котором проявление аутоиммунного заболевания задерживается или не допускается, заключающийся во введении сополимера по п.18.

69. Способ по п.68, дополнительно включающий введение второго сополимера, который связывается со второй HLA молекулой, ассоциированной с указанным аутоиммунным заболеванием.

70. Способ по п.69, отличающийся тем, что указанная вторая молекула HLA является молекулой HLA-DQ.

71. Способ по п.69, отличающийся тем, что указанная вторая молекула HLA является молекулой HLA-DR.

72. Способ по любому из пп.68-71, отличающийся тем, что указанное аутоиммунное заболевание выбирают из сахарного диабета типа I и целиакии.

73. Способ предупреждения прогрессирования диабета у субъекта в преддиабетическом состоянии, включающий введение субъекту композиции по любому из пп.1-18 и 25-33.

74. Способ по п.73, отличающийся тем, что у субъекта или у членов семьи субъекта в крови наблюдается высокие уровни глюкозы или высокие уровни аутоантител по сравнению с контрольным субъектом, у которого нет такого состояния.

75. Способ лечения субъекта - реципиента трансплантации панкреатических островков, включающий введение субъекту композиции по любому из пп.1-18 и 25-33.

76. Способ по п.75, отличающийся тем, что композицию вводят перед трансплантацией островков.

77. Способ по п.75, отличающийся тем, что композицию вводят после трансплантации островков.

78. Способ по любому из пп.73-77, дополнительно включающий наблюдение за физиологическим показателем у субъекта.

79. Способ по п.78, отличающийся тем, что показатель выбирают из группы: уровень свободной глюкозы в крови, уровень инсулина в крови, панкреатический инсулин, масса поджелудочной железы и число островковых бета-клеток.

80. Способ профилактического лечения субъекта с повышенным риском развития нежелательного иммунного ответа, при котором появление нежелательного иммунного ответа задерживается или не допускается, включающий введение сополимера по п.19.

81. Способ профилактического лечения субъекта с повышенным риском развития аллергии, при котором проявление аллергической реакции задерживается или не допускается, включающий введение сополимера по п.21.

82. Способ профилактического лечения субъекта с повышенным риском развития заболевания, которое лечится введением сополимера по п.22, с помощью введения этого сополимера.

83. Способ идентификации сополимера, терапевтически эффективного при лечении аутоиммунного заболевания, опосредованного HLA-DQ, включающий (а) синтез статистического сополимера аминокислот, выбранных из (1) гидрофобных алифатических остатков (лейцин, изолейцин, валин, метионин), (2) кислых остатков (аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота), (3) малых гидрофильных остатков (серин, пистеин, треонин), (4) малых алифатических остатков (аланин, глицин) и (5) пролина, (б) определение связывания указанного сополимера с молекулой HLA-DQ; (в) сравнение связывания указанного сополимера с указанной молекулой HLA-DQ со связыванием известного аутоантигенного пептида с указанной молекулой HLA-DQ; (г) выбор указанного сополимера, который связывается с указанной молекулой HLA-DQ значительно сильнее, чем указанный известный аутоантигенный пептид; и (д) определение активации Т-хелперных клеток, уменьшенной с помощью указанной молекулы HLA-DQ, презентирующей указанный сополимер.

84. Способ по п.83, отличающийся тем, что указанный аутоантигенный пептид выбирают из (1) пептида, содержащего аминокислотные остатки 9-23 человеческого инсулина; (2) пептида, содержащего аминокислотные остатки 206-220 человеческого GAD; и (3) пептида, содержащего аминокислотные остатки 441-460 человеческого HSP60.

85. Способ по п.84, отличающийся тем, что указанную молекулу HLA-DQ выбирают из DQA1*03-DQB1*0302, DQA1*0501-DQB1*0201, транс-димера между HLA-DQA1*0501-DQB1*0201 и HLA-DQA1*03-DQB1*0302, DQA1*03/B1*0302, DQB1*0201/DQA1*0501, DQB1*0201 и DQA1*03.

86. Способ по любому из пп.83-85, отличающийся тем, что сополимер является биотинилированным.

87. Способ по любому из пп.83-85, отличающийся тем, что сополимер является меченым с помощью FITC.

88. Способ по п.83, отличающийся тем, что сополимер способен связываться с мышинным белком IAg7 класса II MHC.

89. Способ получения лекарственного препарата для лечения аутоиммунного заболевания, заключающийся в приготовлении сополимерной композиции по любому из пп.1-23 для введения субъекту, страдающему аутоиммунным заболеванием.

90. Способ получения лекарственного препарата для лечения инсулинозависимого сахарного диабета (IDDM) или целиакии, заключающийся в приготовлении сополимерной композиции по п.19 для введения субъекту, страдающему IDDM или целиакией.

91. Способ получения лекарственного препарата для лечения нежелательного иммунного ответа, заключающийся в приготовлении сополимерной композиции по п.20 для введения субъекту с нежелательным иммунным ответом.

92. Способ получения лекарственного препарата для лечения аллергии, заключающийся в приготовлении сополимерной композиции по п.21 для введения субъекту, страдающему аллергией.

93. Способ получения лекарственного препарата для лечения заболевания, которое лечится путем введения сополимерной композиции по п.22, заключающийся в

приготовлении этой сополимерной композиции для введения субъекту, страдающему этим заболеванием.

94. Набор для лечения диабетического субъекта, включающий сополимер, имеющий статистическую последовательность аминокислот по любому из пп.5, 6, 8, 10 или 19 и контейнер.

95. Набор по п.94, дополнительно содержащий инструкции по применению.

96. Набор по п.94 в стандартной дозе.

RU 2 0 0 6 1 3 4 7 0 1 A

RU 2 0 0 6 1 3 4 7 0 1 A