

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) RU (11) 2014 117 975 (13) А(51) МПК
C07K 14/47 (2006.01)

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

Состояние делопроизводства: Экспертиза по существу

(21)(22) Заявка: 2014117975, 14.12.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
15.12.2011 US 61/576,288(43) Дата публикации заявки: 10.02.2016 Бюл. №
4(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 15.07.2014(86) Заявка РСТ:
US 2012/069957 (14.12.2012)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2013/101509 (04.07.2013)Адрес для переписки:
195112, Санкт-Петербург, а/я 35, ООО
"Патентно-правовая фирма "НЕВА-
ПАТЕНТ", пат. пов. N 92,
Железнякавой О.В.

(71) Заявитель(и):

**АЛТЕРНАТИВ ИННОВЕЙТИВ
ТЕКНОЛОДЖИЗ ЛЛЦ (US),
Оникиенко Сергей Б. (RU),
Новорожкин Алекс (US),
Земляной Александр Васильевич (RU),
Шорохов Михаил Викторович (RU),
Перегида Владимир Иванович (RU),
Черешнев Валерий Александрович
(RU)**

(72) Автор(ы):

**Оникиенко Сергей Б. (RU),
Новорожкин Алекс (US),
Земляной Александр Васильевич (RU),
Шорохов Михаил Викторович (RU),
Перегида Владимир Иванович (RU),
Черешнев Валерий Александрович
(RU)**

(54) ГИБРИДНЫЕ БЕЛКИ И БЕЛКОВЫЕ КОНЬЮГАТЫ НА ОСНОВЕ БЕЛКОВ
ТЕПЛОВОГО ШОКА-70 (БТШ70) И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ (ВАРИАНТЫ)

(57) Формула изобретения

1. Гибридный белок на основе БТШ70, содержащий первый домен (i) - молекулу БТШ70, соединенный со вторым доменом (ii) - Fc-фрагментом, причем первый и второй домены дополнительно сшиты третьим доменом - линкерным фрагментом.

2. Гибридный белок на основе БТШ70 по п. 1, где БТШ70 представляет собой человеческий белок теплового шока-70.

3. Гибридный белок на основе БТШ70 по п. 2, где БТШ70 представляет собой рекомбинантный человеческий белок теплового шока-70 (рчБТШ70).

4. Гибридный белок на основе БТШ70 по п. 1, где БТШ70 представляет собой пегилированный БТШ70.

5. Гибридный белок на основе БТШ70 по п. 1, где Fc-фрагмент идентичен нативному константному Fc-фрагменту человеческого иммуноглобулина G (IgG).

6. Гибридный белок на основе БТШ70 по п. 5, где IgG представляет собой IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

7. Гибридный белок на основе БТШ70 по п. 5, где IgG представляет собой IgG1.

8. Гибридный белок на основе БТШ70 по п. 5, где IgG представляет собой IgG3.

9. Гибридный белок на основе БТШ70 по п. 1, где присутствует линкерный фрагмент, содержащий спейсерный участок.
10. Гибридный белок на основе БТШ70 по п. 1, где присутствует линкерный фрагмент, содержащий легко отщепляемый участок.
11. Гибридный белок на основе БТШ70 по п. 10, где легко отщепляемый участок чувствителен к действию протеазы.
12. Гибридный белок на основе БТШ70 по п. 1, где линкерный фрагмент отсутствует.
13. Гибридный белок на основе БТШ70 по п. 1, где Fc-фрагмент соединен с C-концевым участком молекулы БТШ70.
14. Гибридный белок на основе БТШ70 по п. 1, где Fc-фрагмент соединен с N-концевым участком молекулы БТШ70.
15. Гибридный белок на основе БТШ70 по п. 1, где гибридный белок на основе БТШ70 включает последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 1.
16. Гибридный белок на основе БТШ70 по п. 1, где гибридный белок на основе БТШ70 помечен одним или более радиоактивными изотопами.
17. Гибридный белок на основе БТШР70 по п. 16, где радиоактивный изотоп выбирают из группы, состоящей из I-123, I-124, I-125 и I-131.
18. Фармацевтическая композиция, состоящая из гибридного белка на основе БТШ70, который содержит первый домен (i) - молекулу БТШ70, соединенный со вторым доменом (ii) - Fc-фрагментом, причем первый и второй домены дополнительно сшиты третьим доменом - линкерным фрагментом, и фармацевтически приемлемого носителя.
19. Фармацевтическая композиция по п. 18, где гибридный белок на основе БТШ70 включает последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 1.
20. Фармацевтическая композиция по п. 18, где гибридный белок на основе БТШ70 помечен одним или более радиоактивными изотопами.
21. Фармацевтическая композиция по п. 20, где радиоактивный изотоп выбирают из группы, состоящей из I-123, I-124, I-125 и I-131.
22. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 18-21, предназначенная для внутривенного, внутривнегочного, подкожного, интраназального, перорального или ингаляционного введения.
23. Способ лечения БТШ70-зависимых расстройств или состояний, включающий введение субъекту гибридного белка на основе БТШ70, который содержит первый домен (i) - молекулу БТШ70, соединенный со вторым доменом (ii) - Fc-фрагментом, причем первый и второй домены дополнительно сшиты третьим доменом - линкерным фрагментом, в терапевтически эффективной дозе, обеспечивающей лечение у субъекта БТШ-зависимых расстройств или состояний.
24. Способ по п. 23, где БТШ70-зависимые расстройства или состояния представляют собой рак; сепсис; повреждения миокарда; повреждения и дегенерацию мышц; фиброз, включая фиброз печени, фиброз легкого и муковисцидоз; восстановление после воздействия экстремальных физических нагрузок; нейродегенеративные заболевания, включая болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона и боковой амиотрофический склероз; повреждения спинного мозга; черепно-мозговую травму; инсульт; острое повреждение легких; нейродегенеративные заболевания глаз, включая глаукому и макулодистрофию; эпилепсию.
25. Способ по п. 23, где БТШ70-зависимое расстройство или состояние представляет собой инсульт.
26. Способ по п. 23, где БТШ70-зависимое расстройство или состояние представляет собой рак.
27. Способ по п. 26, где рак представляет собой меланому.
28. Способ по п. 23, где гибридный белок на основе БТШ70 включает последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 1.
29. Способ по п. 23, где в качестве субъекта выступает млекопитающее, а в качестве млекопитающего выступает человек.

30. Способ по п. 23, где лекарственное средство вводят внутривенно, внутрилегочно, подкожно, интраназально, перорально или ингаляционно.
31. Способ по п. 30, где лекарственное средство вводят внутрилегочно или интраназально.
32. Способ повышения работоспособности, уменьшения выраженности синдрома хронической усталости или лечения повреждений или дегенерации мышц, включающий введение млекопитающему гибридного белка на основе БТШ70, который содержит первый домен (i) - молекулу БТШ70, соединенный со вторым доменом (ii) - Fc-фрагментом, причем первый и второй домены дополнительно сшиты третьим доменом - линкерным фрагментом, в терапевтически эффективной дозе, обеспечивающей повышение работоспособности, уменьшение выраженности синдрома хронической усталости, лечение повреждений или дегенерации мышц у млекопитающего.
33. Способ по п. 32, где гибридный белок на основе БТШ70 включает последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 1.
34. Способ по п. 32, где в качестве субъекта выступает млекопитающее, а в качестве млекопитающего выступает человек.
35. Способ по п. 32, где лекарственное средство вводят внутривенно, внутрилегочно, подкожно, интраназально, перорально или ингаляционно.
36. Способ по п. 35, где лекарственное средство вводят внутрилегочно или интраназально.
37. Способ радиоиммунотерапии, включающий введение субъекту гибридного белка на основе БТШ70, который содержит первый домен (i) - молекулу БТШ70, соединенный со вторым доменом (ii) - Fc-фрагментом, причем первый и второй домены дополнительно сшиты третьим доменом - линкерным фрагментом, и помечен одним или более радиоактивными изотопами, в терапевтически эффективной дозе, обеспечивающей лечение рака у субъекта.
38. Способ по п. 37, где радиоактивный изотоп выбирают из группы, состоящей из I-123, I-124, I-125 и I-131.
39. Способ по п. 37, где рак представляет собой меланому
40. Способ по п. 37, дополнительно включающий этап последующего использования радиоактивных изотопов для визуализации рака.
41. Способ по п. 37, где гибридный белок на основе БТШ70 включает последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 1.
42. Способ по п. 37, где в качестве субъекта выступает млекопитающее, а в качестве млекопитающего выступает человек.
43. Способ по п. 37, где лекарственное средство вводят внутривенно, внутрилегочно, подкожно, интраназально, перорально или ингаляционно.
44. Способ по п. 43, где лекарственное средство вводят внутрилегочно или интраназально.
45. Способ по любому из пп. 23-29, или 32-34, или 37-42, где скорость выведения из сыворотки крови гибридного белка на основе БТШ70, по крайней мере, на порядок ниже, в сравнении с аналогичным показателем немодифицированного БТШ70.
46. Способ по любому из пп. 31, или 36, или 44, где биодоступность гибридного белка на основе БТШ70, по крайней мере, на порядок выше, в сравнении с аналогичным показателем немодифицированного БТШ70.