

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202092723** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2021.04.09

(51) Int. Cl. *A61K 39/00* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.05.09

(54) **КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ, КАСАЮЩИЕСЯ ИММУННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ**

(31) **62/669,044**

(32) **2018.05.09**

(33) **US**

(86) **PCT/US2019/031440**

(87) **WO 2019/217628 2019.11.14**

(71) Заявитель:
**ЗЕ ЮНИВЕРСИТИ ОФ ЧИКАГО
(US); АНОКИОН СА (СН)**

(72) Изобретатель:

**Хаббелл Джеффри А., Уилсон Дэвид
Скотт, Брюнгелл Ким (US), Лоренц
Кристен Мари (СН)**

(74) Представитель:

**Парамонова К.В., Угрюмов В.М.,
Христофоров А.А., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Костюшенкова
М.Ю., Лебедев В.В., Лыу Т.Н.,
Строкова О.В. (RU)**

(57) Настоящее раскрытие относится к композициям, включающим в себя слитые с маннозой антигены к целевым рецепторам маннозы. Композиции могут быть использованы для предупреждения иммунитета или снижения иммунного ответа лекарственных средств на основе белка, которые в ином случае могли бы индуцировать иммунный ответ.

202092723

A1

A1

202092723

КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ, КАСАЮЩИЕСЯ ИММУННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ

ОПИСАНИЕ

Ссылка на родственные заявки

[0001] Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с находящейся на рассмотрении заявкой на выдачу патента США с серийным № 62/669044, поданной 9 мая 2018 года, которая включена в настоящий документ посредством ссылки в полном своем объеме.

Уровень техники

1. Область техники, к которой относится настоящее изобретение

[0002] Варианты осуществления настоящего изобретения в целом относятся к областям органической химии, биохимии и иммунологии.

2. Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[0003] Малые молекулы, например, непептидные молекулы или молекулы на основе нуклеиновой кислоты с молекулярной массой менее 500 Дальтон, исторически преобладали среди одобренных FDA новых молекулярных субстанций (NME). С тех пор, как FDA одобрило инсулин в качестве первого лекарственного средства, произведенного с помощью технологии рекомбинантной ДНК в 1982 году, количество одобренных лекарственных средств на основе белка неуклонно растет, о чем свидетельствует почти ежегодное увеличение количества заявок на разрешения получения лицензии FDA на биологические препараты (BLA) за последние 23 года.

[0004] Основное различие между низкомолекулярным лекарственным средством и лекарственным средством на основе белка заключается в способности антигенпрезентирующих клеток поглощать белки, в том числе лекарственные средства на основе белков, перерабатывать их и представлять их в виде пептидов главному комплексу гистосовместимости (МНС) класса I и II для иммунной системы. Лекарственные средства на основе белков экспрессируются и очищаются, чтобы не содержать каких-либо ассоциированных с патогеном молекулярных структур (PAMP) и связанных с опасностью молекул (DAMP). Несмотря на антииммуногенный дизайн лекарственных средств на основе белков у значительной части больных, получающих эти лекарственные средства,

вырабатываются антитела против этих лекарственных средств (антитела против лекарственных средств).

[0005] Эти и другие примеры демонстрируют, что иммуногенность лекарственного средства на основе белка может обратить эффект терапии у определенных больных или даже сделать новый подход к лечению заболевания неэффективным. Негативные эффекты, обеспечиваемые антителами против лекарственных средств, подчеркивают необходимость разработки платформы, которая позволяет клиницистам индуцировать толерантность к чужеродным и частично чужеродным белкам.

[0006] Технологии индуцирования антигенспецифической иммунологической толерантности все еще находятся в зачаточном состоянии, но они необходимы для предотвращения иммунитета ко многим лекарственным средствам на основе белков, для обращения иммунитета к аллергенам, а также для предотвращения и обращения иммунитета к аутоиммунным антигенам.

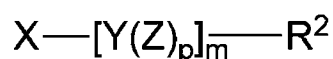
Сущность изобретения

[0007] Применимое толерогенное лекарственное средство может состоять из антигена и индуцирующего толерантность компонента. Индуцирующий толерантность компонент может представлять собой химическую конъюгированную субстанцию, часть белка слияния, наночастицы или клетки, на которые воздействует антиген. В идеале, индуцирующее толерантность лекарственное средство основано на лекарственном средстве, в отношении которого оно пытается обеспечить толерантность, и его можно легко модифицировать.

[0008] В настоящем документе раскрываются композиции и способы для индуцирования толерантности к терапевтическим белкам, например, к лекарственным средствам на основе белков. Согласно некоторым аспектам настоящее раскрытие относится к терапевтическим, связанным с полимером антигенам, которые включают в себя мономеры маннозы или их производные. Согласно некоторым вариантам осуществления производные маннозы включают в себя необязательно замещенные заместители маннозы. Согласно нескольким вариантам осуществления производное маннозы включает в себя маннозу с фосфатом в положениях C1, C2, C3, C4, C5 и/или C6. Согласно нескольким вариантам осуществления нацеливающийся фрагмент включает в себя манноза-6-фосфат. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, включающие в себя маннозу или полученный из маннозы фрагмент, индуцируют толерантность к иммуногенным терапевтическим средствам на основе белка, делетируют антигенспецифические CD4 и CD8

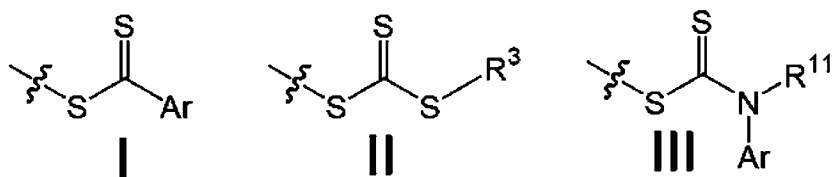
T-клетки, повышают уровни ответов регуляторных T-клеток и продуцирующих IL-10 регуляторных B-клеток и/или уменьшают антигенспецифические плазматические клетки и B-клетки памяти. Композиции, раскрываемые в настоящем документе, могут быть нацелены на доставку в антигенпрезентирующие клетки, включающие в себя без ограничения гепатоциты, LSEC, клетки Купфера и звездчатые клетки. Согласно некоторым аспектам композиции, раскрываемые в настоящем документе, проявляют аффинность в отношении связывающих маннозу рецепторов и специфически связываются с ними.

[0009] Согласно нескольким вариантам осуществления представлены соединения формулы 1, а также композиции, включающие в себя такие соединения:



формула 1,

при этом X включает в себя антиген, его толерогенную часть или его миметик, Y включает в себя линкерный фрагмент, Z включает в себя фрагмент, который специфически нацеливается на рецептор маннозы, p представляет собой целое число от приблизительно 2 до приблизительно 250, m представляет собой целое число от приблизительно 1 до приблизительно 100, и R² представляет собой любую из функциональных групп I-III:



при этом Ar представляет собой замещенную или незамещенную ароматическую группу, при этом R³ представляет собой любой содержащий углерод линейный или гетероциклический фрагмент, и R¹¹ представляет собой водород или алкильную группу.

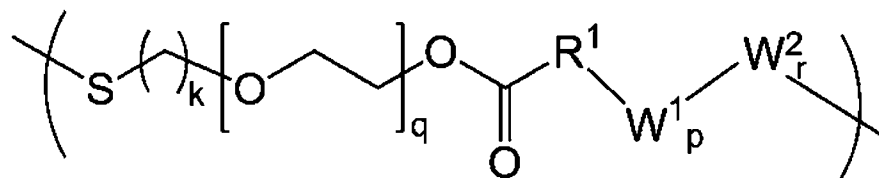
[0010] Согласно нескольким вариантам осуществления фрагмент, который специфически нацеливается на рецептор маннозы, выбран из группы, состоящей из α-связанной маннозы, β-связанной маннозы, замещенной маннозы, манноза-6-фосфата, N-ацетилманнозамина и маннана с β(1-4), α(1-6), α(1-2) и/или α(1-3) связями. Согласно нескольким вариантам осуществления множество таких нацеливающихся фрагментов используют в комбинации для усиления нацеливания на рецептор маннозы и/или для связывания с ним.

[0011] Согласно нескольким вариантам осуществления Y представляет собой линкер, полученный в результате реакции по меньшей мере одного из N-гидроксисукцинимидильного линкера, малеимидного линкера, PEG линкера, винилсульфонового линкера, пиридил-ди-тиол-поли(этиленгликолевого) линкера,

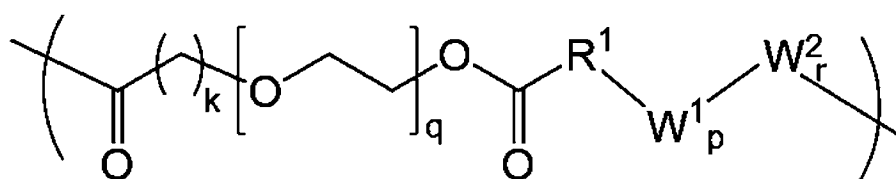
пиридил-ди-тиольного линкера, н-нитрофенилкарбонатного линкера, NHS-сложноэфирного линкера и нитрофенокси-поли(этиленгликоль)-сложноэфирного линкера.

Согласно некоторым вариантам осуществления Y является ковалентно связанным с X.

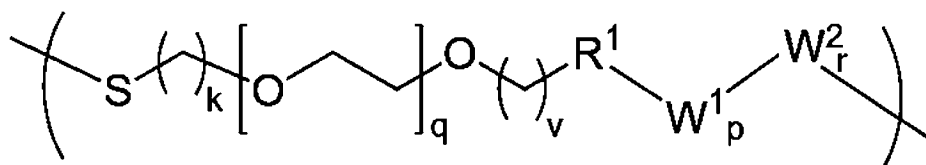
[0012] В зависимости от варианта осуществления следующая часть формулы 1 (-[Y(Z)_p]-) представлена одной из формул Ya - Yr:



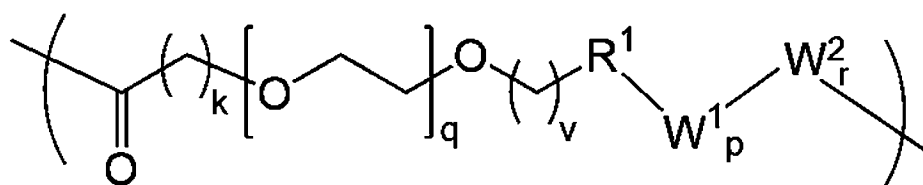
Ya



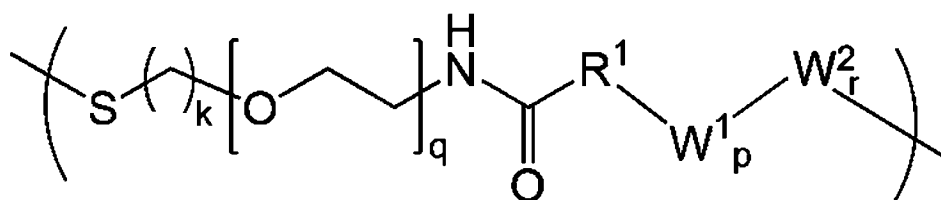
Yb



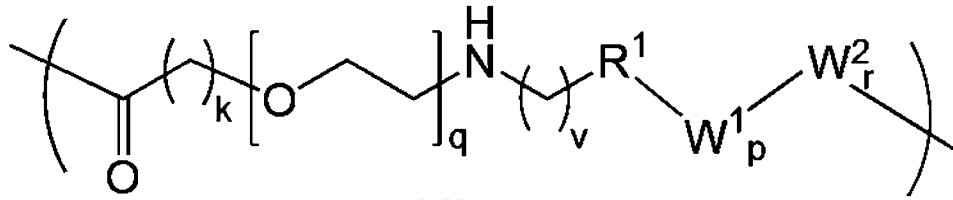
Yc



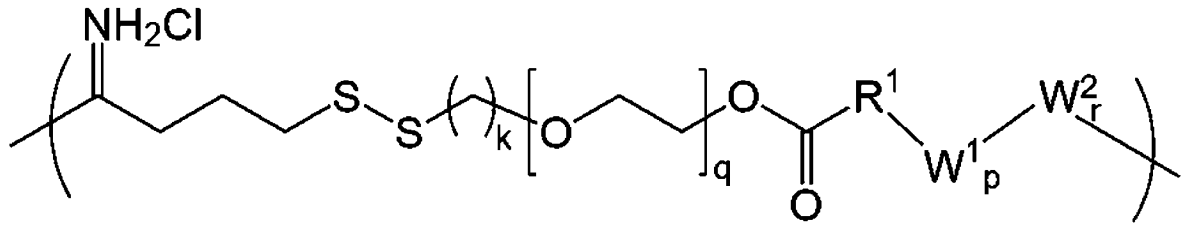
Yd



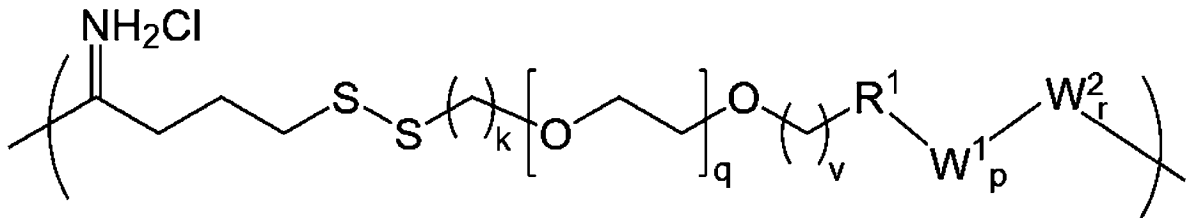
Ye



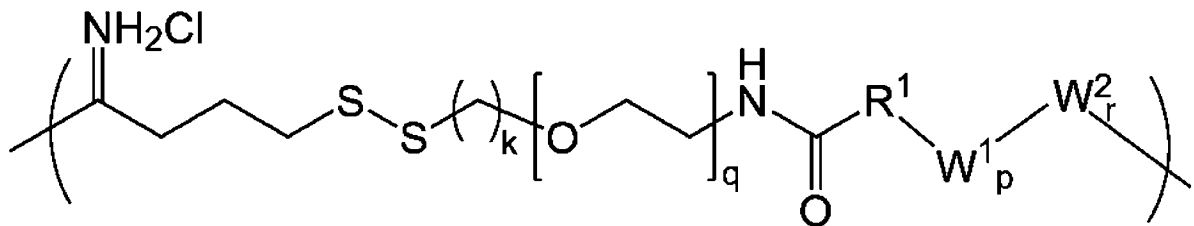
Yf



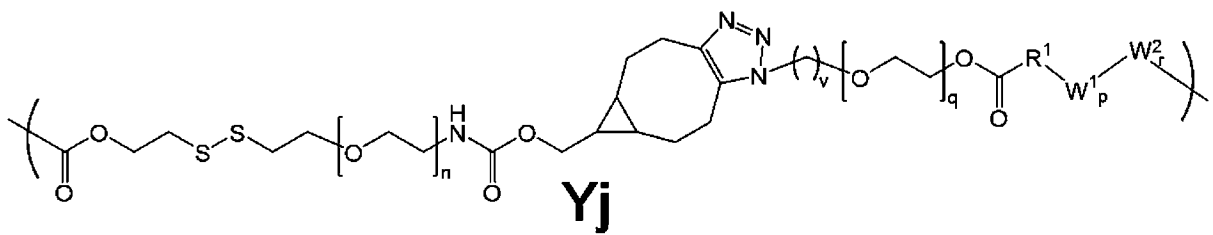
Yg



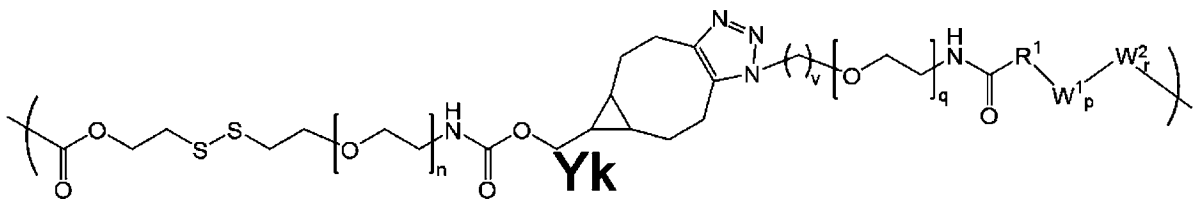
Yh



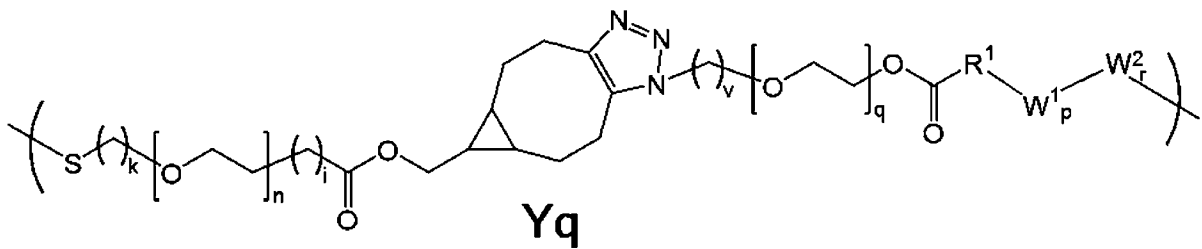
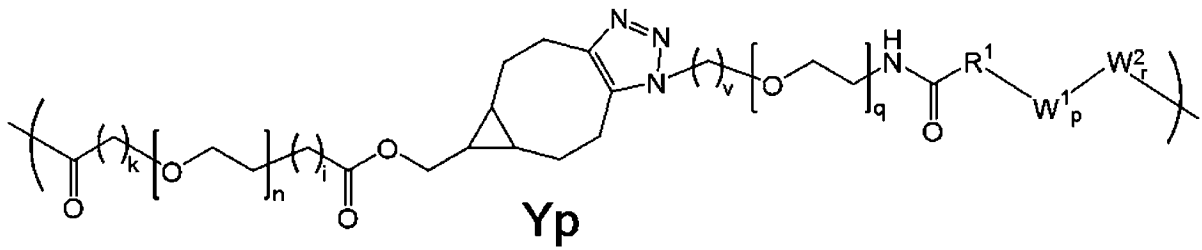
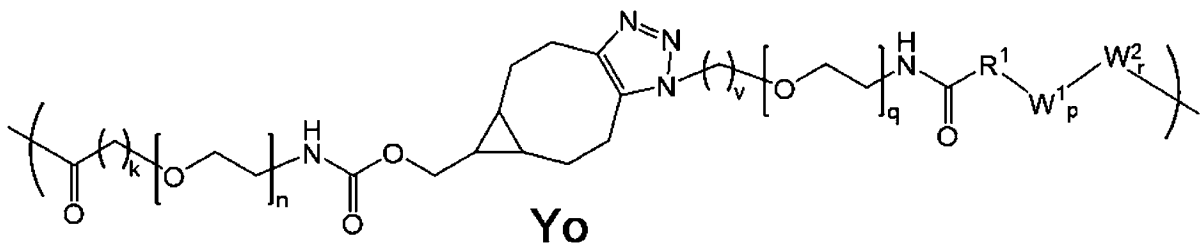
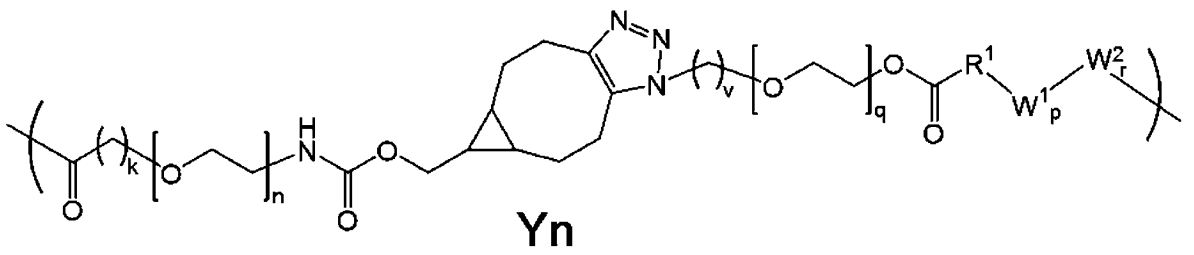
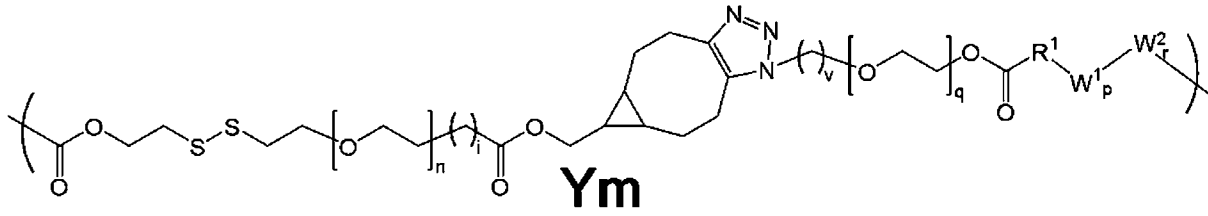
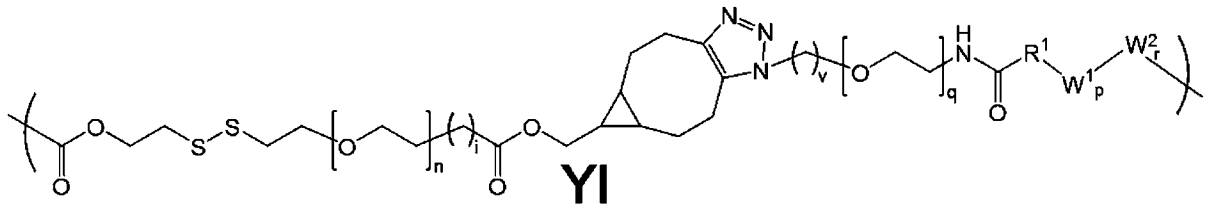
Yi

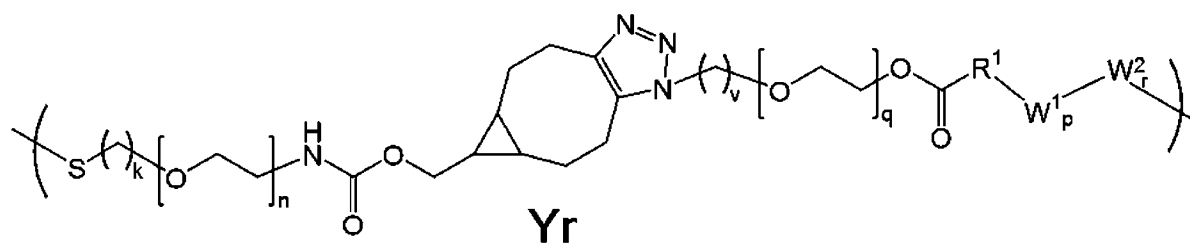


Yj



Yk





в которых

n представляет собой целое число от приблизительно 1 до приблизительно 100;

q представляет собой целое число от приблизительно 1 до приблизительно 44;

k представляет собой целое число от приблизительно 1 до приблизительно 12;

i представляет собой целое число от 0 до приблизительно 20;

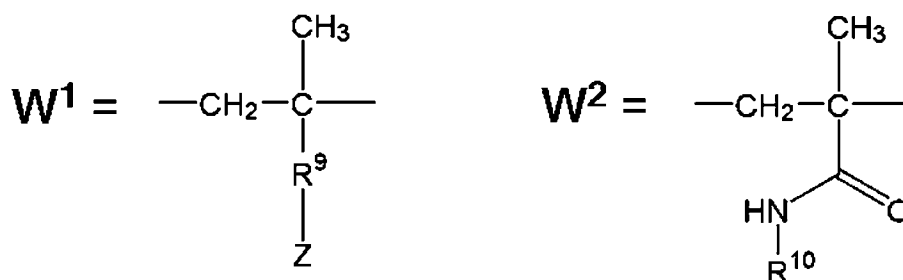
v представляет собой целое число от приблизительно 1 до приблизительно 4;

p представляет собой целое число от приблизительно 2 до приблизительно 250;

r представляет собой целое число от 0 до приблизительно 250;

R_1 представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CN})-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ или $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$;

W^1 и W^2 определены ниже:



R^9 представляет собой прямую связь, $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ (этилацетидамогруппу или «EtAcN») или $-(\text{CH}_2)_2-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_t-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ (пэгилированную этилацетидамогруппу или «Et-PEGt-AcN»);

t представляет собой целое число от 1 до 5, Z представляет собой маннозу или нацеливающийся на рецептор маннозы фрагмент; и R^{10} представляет собой алифатическую группу, спирт, алифатическую содержащую амин группу или алифатический спирт. Согласно нескольким вариантам осуществления Y представляет собой антитело, фрагмент антитела, пептид или другой лиганд, который связывается с X .

[0013] Согласно нескольким вариантам осуществления X представляет собой антиген, в отношении которого у больного может вырабатываться или выработался нежелательный иммунный ответ. Например, в зависимости от варианта осуществления антиген может представлять собой антиген чужеродного трансплантата, аллоантиген, аутоиммунный антиген, пищевой антиген, животный антиген, растительный антиген, антиген окружающей

среды, терапевтический антиген, синтетический аутоантиген или его толерогенную (например, иммуногенную или способную индуцировать иммунный ответ) часть. Согласно нескольким вариантам осуществления X представляет собой антиген аспарагиназу или антиген овальбумин. Согласно нескольким вариантам осуществления антиген содержится в везикуле, клеточном фрагменте или клетке.

[0014] Согласно нескольким вариантам осуществления антиген включает в себя по меньшей мере один аутоиммунный антиген или его толерогенную часть. Согласно нескольким вариантам осуществления по меньшей мере один аутоиммунный антиген включает в себя по меньшей мере один из иммуногенного фрагмента или фрагментов основного миелинового белка (MPB), иммуногенного фрагмента или фрагментов миелинового олигодендроцитарного гликопротеина (MOG), иммуногенного фрагмента или фрагментов миелинового протеолипидного белка (PLP), MBP, MOG или PLP. Согласно нескольким вариантам осуществления по меньшей мере один аутоиммунный антиген включает в себя по меньшей мере один из SEQ ID NO 23-47. Согласно нескольким вариантам осуществления по меньшей мере один аутоиммунный антиген включает в себя по меньшей мере один из SEQ ID NO 24, 25, 27, 28, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 43, 44, 45, 46 и 47. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение необязательно дополнительно включает в себя по меньшей мере один из SEQ ID NO 29, 38, 39, 40, 41 и 42. Согласно нескольким вариантам осуществления такие соединения предназначены для применения в лечении или предупреждении множественного склероза. Согласно некоторым вариантам осуществления такие соединения вводят при применении в предупреждении множественного склероза у субъекта, предположительно имеющего множественный склероз. Согласно некоторым аспектам такие соединения вводят субъекту, у которого проявляются один или несколько симптомов множественного склероза.

[0015] Согласно нескольким вариантам осуществления по меньшей мере один аутоиммунный антиген включает в себя по меньшей мере один из инсулина, проинсулина, препроинсулина, декарбоксилазы глутаминовой кислоты-65 (GAD-65 или глутаматдекарбоксилазы 2), GAD-67, глюкоза-6-фосфатазы 2, специфического для островковых клеток родственного каталитической субъединице глюкоза-6-фосфатазы белка (IGRP), ассоциированного с инсулиновой белка 2 (IA-2), ассоциированного с инсулиновой белка 2 β (IA-2 β), ICA69, ICA12 (SOX-13), карбоксипептидазы H, Imogen 38, GLIMA 38, хромогранина-A, HSP-60, карбоксипептидазы E, периферина, транспортера глюкозы 2, ассоциированного с гепатокарциномой-кишечником-поджелудочной железой/панкреатитом белка, S100 β , глиального фибриллярного кислого белка, регенерирующего гена II, панкреатического дуоденального гомеобокса 1, киназы гена

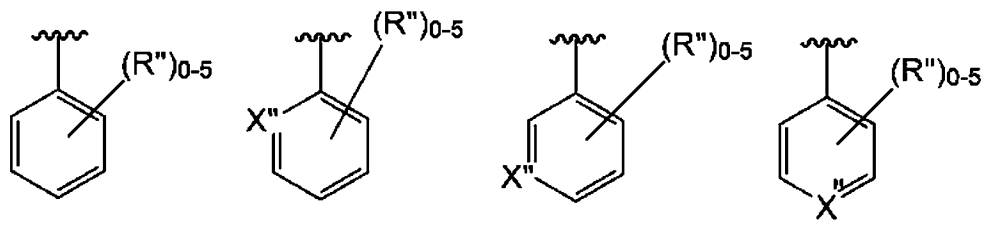
миотонической дистрофии и связанных с G-белком SST рецепторов 1-5 или иммуногенного фрагмента любого из этих антигенов. Согласно нескольким вариантам осуществления аутоиммунный антиген включает в себя иммуногенный фрагмент проинсулина. Необязательно включен иммуногенный фрагмент IA-2, GAD-65, GAD-67, инсулина и/или IGRP. Согласно нескольким вариантам осуществления по меньшей мере один аутоиммунный антиген включает в себя по меньшей мере один из SEQ ID NO 1-19 или иммуногенный фрагмент любого из SEQ ID NO 1-19. Согласно нескольким вариантам осуществления по меньшей мере один аутоиммунный антиген включает в себя по меньшей мере один из SEQ ID NO 4-19. Согласно нескольким вариантам осуществления такие соединения предназначены для применения в лечении или предупреждении сахарного диабета 1 типа. Согласно некоторым вариантам осуществления такие соединения вводят для применения в предупреждении сахарного диабета 1 типа у субъекта, предположительно имеющего сахарный диабет 1 типа. Согласно некоторым аспектам такие соединения вводят субъекту, которого проявляются один или несколько симптомов сахарного диабета 1 типа.

[0016] Согласно нескольким вариантам осуществления антиген включает в себя пищевой антиген или его толерогенную часть. Согласно нескольким вариантам осуществления антиген включает в себя по меньшей мере один из тканевой трансглутаминазы, высокомолекулярного глютенина, низкомолекулярного глютенина, глютена, альфа-глиаина, гамма-глиаина, омега-глиаина, гордеина, секалина, авенина и их деамидированных форм. Согласно нескольким вариантам осуществления антиген включает в себя толерогенную часть по меньшей мере одного из тканевой трансглутаминазы, высокомолекулярного глютенина, низкомолекулярного глютенина, глютена, альфа-глиаина, гамма-глиаина, омега-глиаина, гордеина, секалина, авенина и их деамидированных форм. Согласно нескольким вариантам осуществления антиген включает в себя по меньшей мере один из SEQ ID NO 54-61. Согласно нескольким вариантам осуществления такие соединения предназначены для применения в лечении или предупреждении целиакии. Согласно некоторым вариантам осуществления такие соединения вводят для применения в предупреждении целиакии у субъекта, предположительно имеющего целиакию. Согласно некоторым аспектам такие соединения вводят субъекту, которого проявляются один или несколько симптомов целиакии.

[0017] Согласно нескольким вариантам осуществления рецептор маннозы представляет собой рецептор манноза-6-фосфата. Согласно нескольким вариантам осуществления Y и X соединены посредством связи, способной расщепляться при достижении соединением целевого участка. Преимущественно это расщепление согласно нескольким вариантам осуществления запускается, когда соединение находится в целевом сайте (например, сайте,

где связывается рецептор маннозы). Это обеспечивает согласно нескольким вариантам осуществления доставку свободного антигена к целевому сайту.

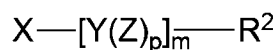
[0018] Согласно нескольким вариантам осуществления Ag выбран из:



при этом в каждом случае R'', если присутствует, независимо выбран из необязательно замещенного C₁₋₆-алкила, необязательно замещенного C₁₋₆-алкокси, необязательно замещенного амина, OH или галогена, и при этом X'' представляет собой гетероатом. Согласно нескольким вариантам осуществления X'' представляет собой N. Согласно нескольким вариантам осуществления R11 представляет собой C₁₋₆-алкил. Согласно нескольким вариантам осуществления R11 представляет собой -CH₃. Согласно нескольким вариантам осуществления R3 представляет собой C₁₋₆-алкил.

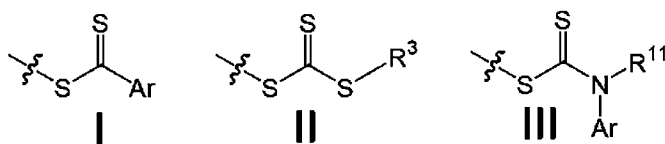
[0019] Также в настоящем документе представлены композиции, включающие в себя соединения, описываемые выше или где-либо в настоящем документе. Подобным образом, в настоящем документе представлены применения этих соединений для индуцирования толерантности (или лечения нежелательного иммунного ответа) в отношении антигена, толерогенной части (или частей) одного или нескольких антигенов и/или в отношении миметиков антигенов или частей антигенов. Также представлены применения таких соединений в получении медикамента для индуцирования толерантности (или лечения нежелательного иммунного ответа) в отношении антигена, толерогенной части (или частей) одного или нескольких антигенов и/или в отношении миметиков антигенов или частей антигенов.

[0020] Согласно некоторым аспектам настоящее раскрытие относится к композициям, включающим в себя соединение формулы 1:

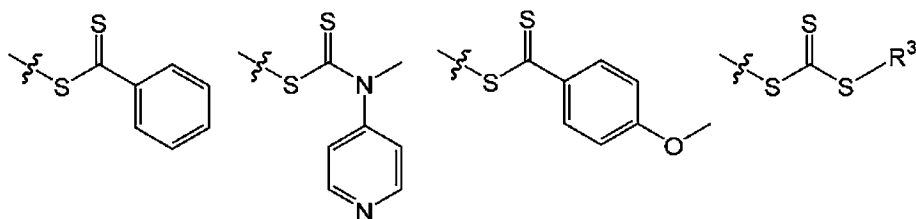


формула 1,

при этом X включает в себя антиген или его толерогенную часть, Y включает в себя линкерный фрагмент, Z включает в себя фрагмент, который специфически нацеливается на рецептор маннозы, p представляет собой целое число от приблизительно 2 до приблизительно 250, m представляет собой целое число от приблизительно 1 до приблизительно 100, R² представляет собой любую из функциональных групп I-III:

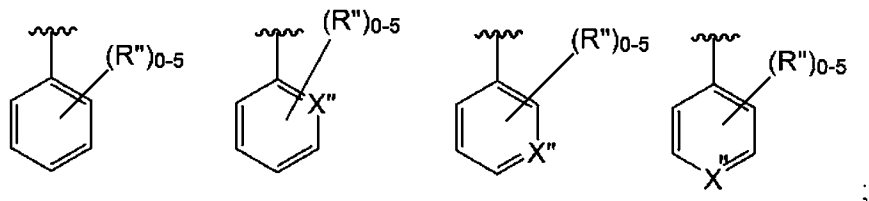


при этом Ar представляет собой замещенную или незамещенную ароматическую группу, R³ представляет собой любой содержащий углерод линейный или гетероциклический фрагмент, и R¹¹ представляет собой водород или алкильную группу. Согласно некоторым вариантам осуществления R² включает в себя концевую блокирующую группу. Согласно некоторым вариантам осуществления R² при отсоединении от конструкции образует стабильный или практически стабильный свободный радикал. Согласно некоторым вариантам осуществления R² представляет собой средство полимеризации путем обратимого присоединения и фрагментирования (RAFT) для полимеризации по механизму живых цепей. Согласно некоторым вариантам осуществления R² может быть обратимо добавлен к конструкции и удален из нее для удлинения линкерной области. Согласно некоторым вариантам осуществления R² представляет собой средство RAFT. Согласно некоторым вариантам осуществления R² не представляет собой средство RAFT. Согласно некоторым вариантам осуществления R² представляет собой H или отсутствует. Согласно некоторым вариантам осуществления R² представляет собой необязательно замещенный дитиобензоат, тритиокарбонат или ксантат. Согласно некоторым вариантам осуществления R³ или R¹¹ может представлять собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления R³ представляет собой водород, необязательно замещенный C₆-арил или C₁₋₆-алкил (необязательно замещенный галогеном или гидроксиллом). Согласно некоторым вариантам осуществления Ar, как представлено выше, представляет собой фенил (необязательно замещенный одной или несколькими OH группами, NH₂ группами и/или галогенами). Согласно некоторым вариантам осуществления R² представляет собой одну из функциональных групп:



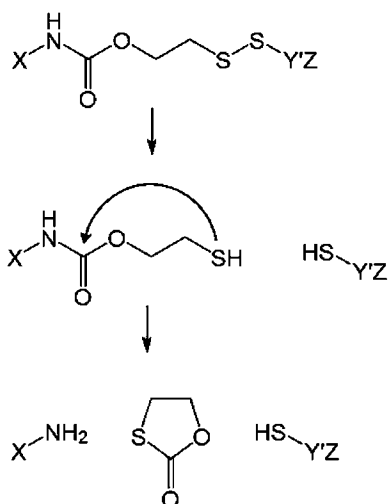
при этом R³ определяется выше. Согласно нескольким вариантам осуществления Ar в любой из функциональных групп I или II представляет собой необязательно замещенный C₆-C₁₄арил или необязательно замещенный гетероарил, имеющий от 6 до 14 кольцевых

членов, из которых 1-4 являются гетероатомами. Согласно нескольким вариантам осуществления необязательно замещенный C₆-C₁₄арил необязательно замещен одной или несколькими функциональными группами, выбранными из C₁-C₆алкила, amino, галогена, -ОН или их комбинаций. Согласно нескольким вариантам осуществления Ag выбран из группы, состоящей из:



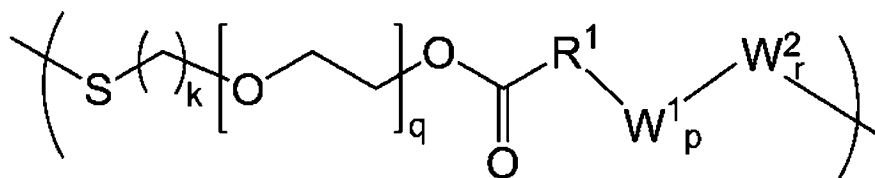
при этом в каждом случае R'', если присутствует, независимо выбран из необязательно замещенного C₁₋₆-алкила, необязательно замещенного C₁₋₆-алкокси, необязательно замещенного amino, ОН или галогена. Согласно нескольким вариантам осуществления X'' представляет собой гетероатом. Согласно нескольким вариантам осуществления X'' представляет собой N. Согласно нескольким вариантам осуществления R¹¹ представляет собой C₁₋₆-алкил. Согласно нескольким вариантам осуществления R¹¹ представляет собой –СН₃. Согласно нескольким вариантам осуществления R³ представляет собой C₁₋₆-алкил.

[0021] Согласно некоторым вариантам осуществления Y и X соединены посредством связи, которая расщепляется или способна расщепляться по целевому сайту соединения. Согласно нескольким вариантам осуществления Y и X связываются посредством дисульфанилэтилсложноэфирной или дисульфидной связи. Согласно нескольким вариантам осуществления связь между Y и X способна расщепляться при достижении соединением формулы 1 своей биологической цели (например, печени, клеток печени и/или цитозоля клеток в печени) у больного. Согласно нескольким вариантам осуществления связь Y-X расщепляется в присутствии клеточного восстанавливающего средства (например, глутатиона). Согласно некоторым вариантам осуществления предпочтительно, если связь между X и Y расщепляется, X остается в нативной форме и/или в активной форме. Согласно некоторым вариантам осуществления как только X отщепляется от Y, он находится в форме, которая более активна, чем когда связана с Y. Согласно некоторым вариантам осуществления содержащие дитиол соединения, в частности, содержащие дисульфанилэтилкарбамат связи между X и Y (называемые с включением в себя свободного амина X, иначе называемые «дисульфанилэтилсложноэфирные» без включения в себя свободного амина X), имеют преимущество, так как обладают способностью расщепляться и высвободить антиген в его исходной форме, находясь внутри клетки, например, как показано ниже (при этом Y' указывает оставшуюся часть линкера, а X и Z такие, как определено)

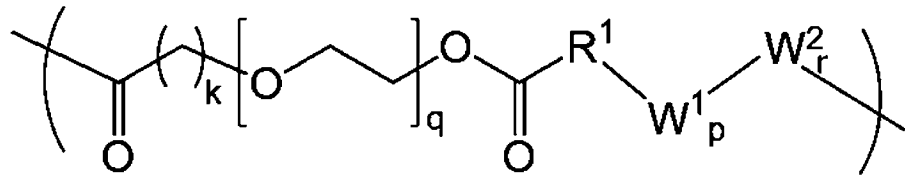


[0022] Согласно нескольким вариантам осуществления нацеливающийся на печень фрагмент соединения формулы 1 не представляет собой галактозу, галактозамин, N-ацетилгалактозамин, глюкозу, глюкозамин и/или N-ацетилглюкозамин.

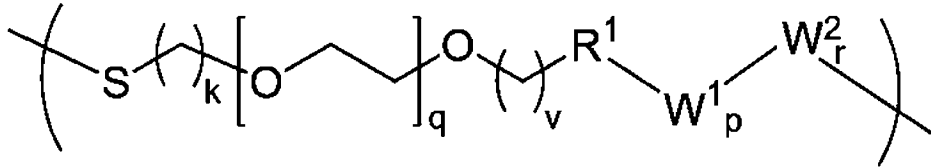
[0023] Согласно некоторым вариантам осуществления Y представляет собой линкер. Согласно нескольким вариантам осуществления Y представляет собой продукт реакции, полученный в результате одной или нескольких реакций, включающий в себя по меньшей мере один из следующих: N-гидроксисукцинамидильный (NHS) линкер, NHS-сложноэфирный линкер, PEG линкер, малеимидный линкер, винилсульфоновый линкер, пиридил-ди-тиол-поли(этиленгликолевый) линкер, пиридил-ди-тиольный линкер, н-нитрофенилкарбонатный линкер или нитрофенокси-поли(этиленгликоль)сложноэфирный линкер. Линкер может содержать один или несколько маннозных фрагментов или нацеливающихся на рецептор маннозы фрагментов, связанных с ним. Согласно нескольким вариантам осуществления Y включает в себя антитело, фрагмент антитела, пептид или сложный дисульфанилэтиловый эфир, с которым связываются один или несколько маннозных фрагментов или нацеливающихся на рецептор маннозы фрагментов. Согласно некоторым аспектам $-[Y(Z)_p]$ - представляет собой группу, представленную одной из формул Ya - Yr:



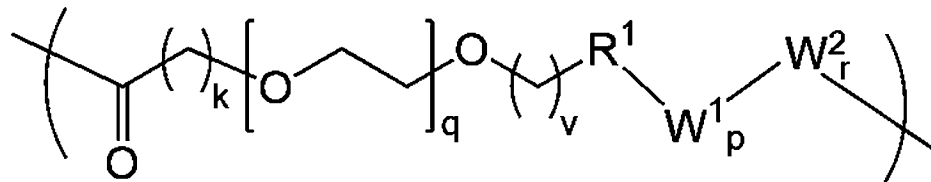
Ya



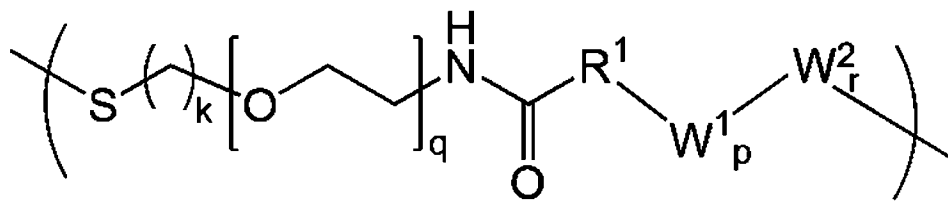
Yb



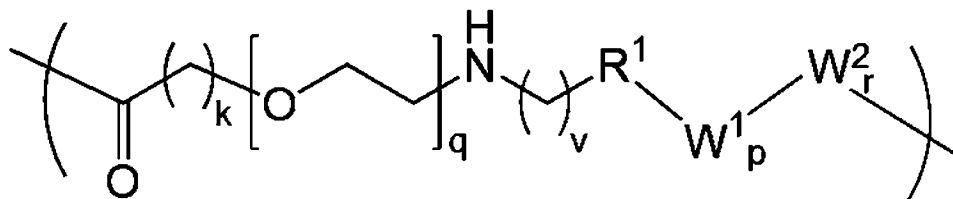
Yc



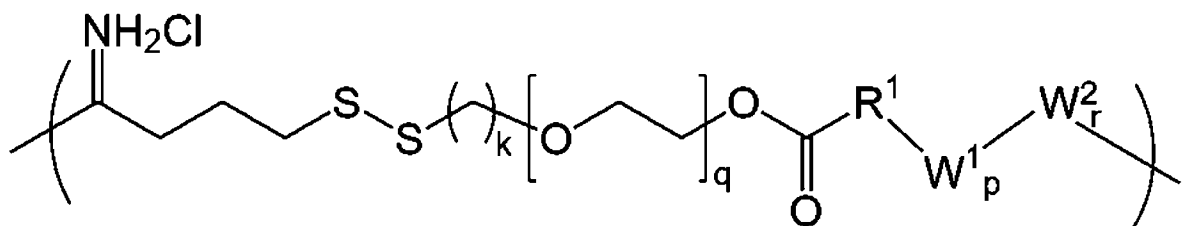
Yd



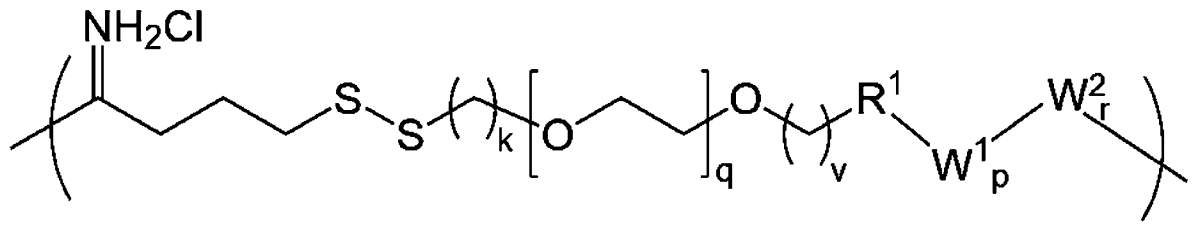
Ye



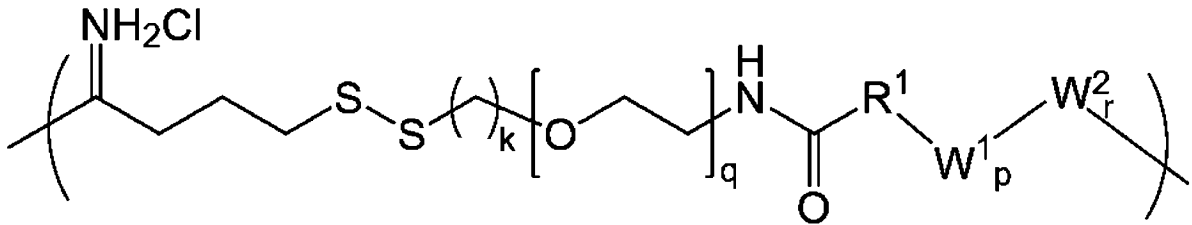
Yf



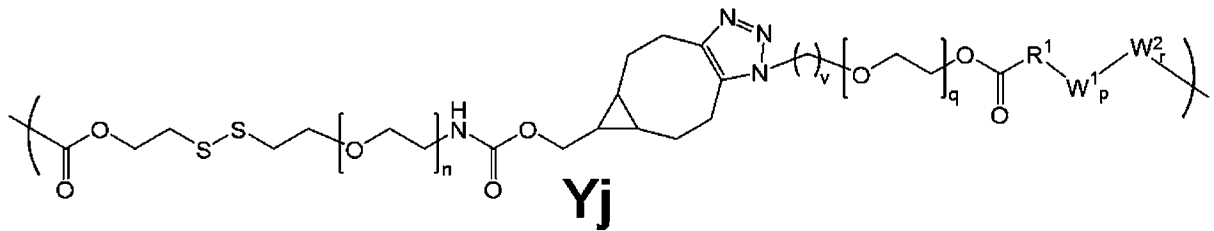
Yg



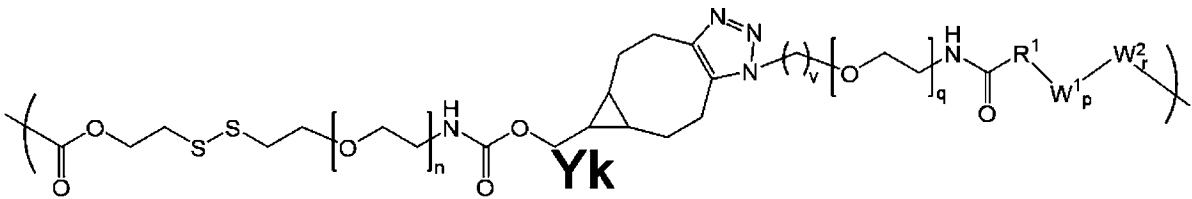
Yh



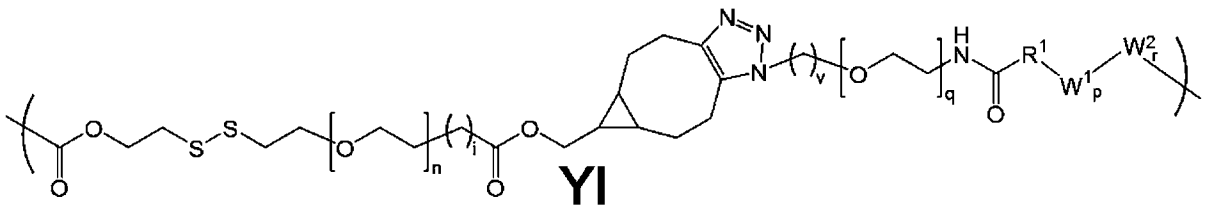
Yi



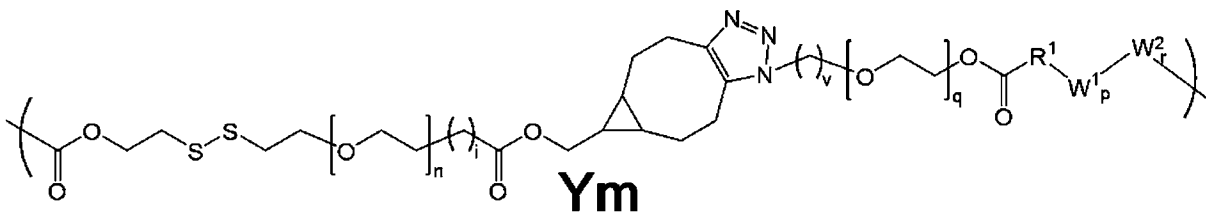
Yj



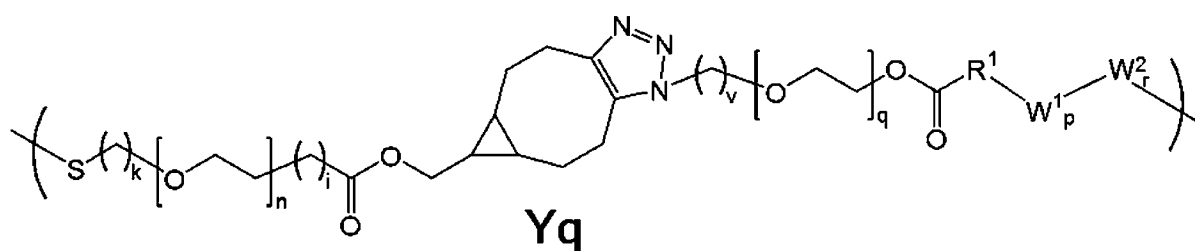
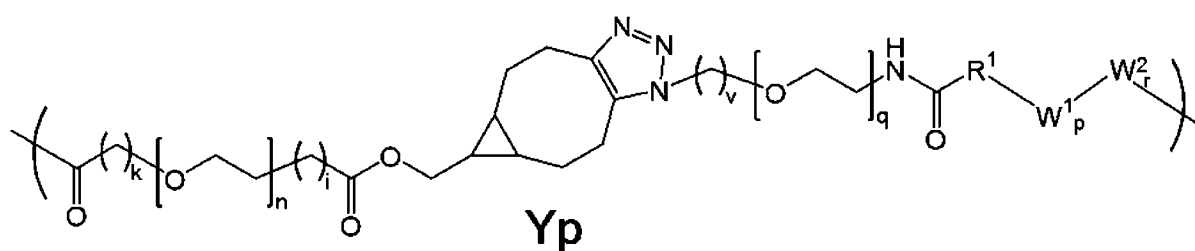
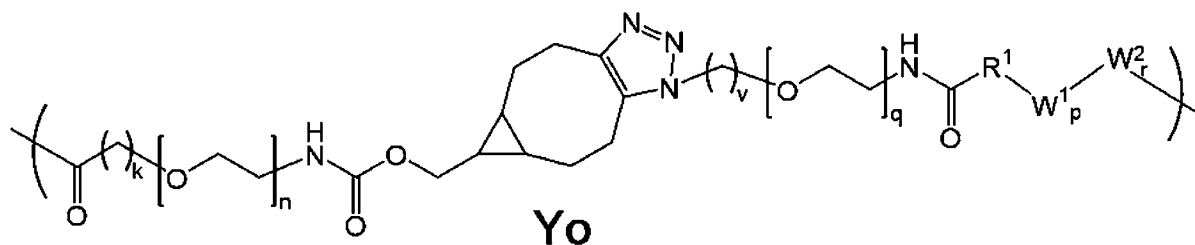
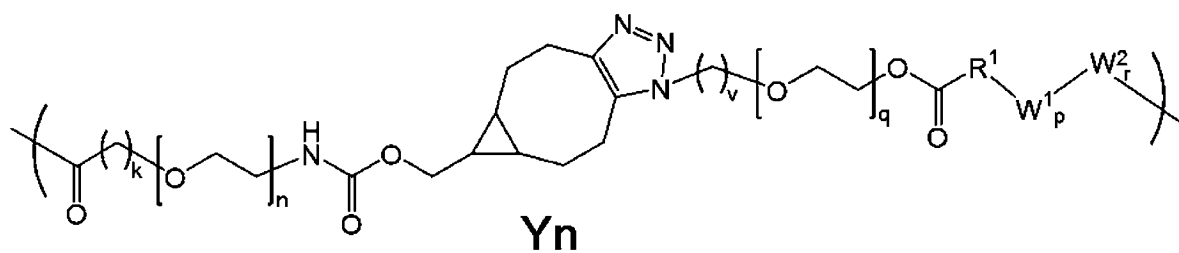
Yk



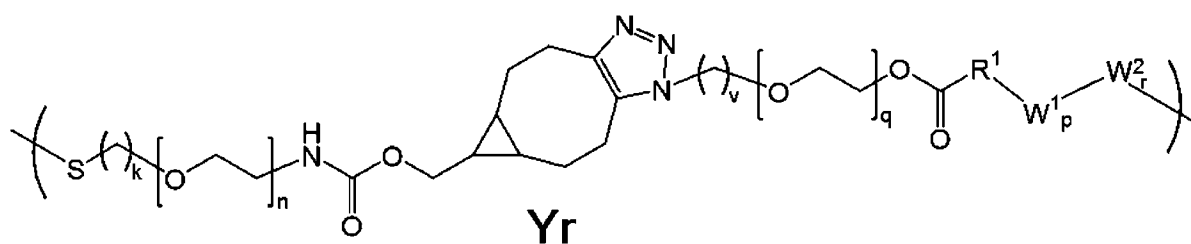
Yl



Ym

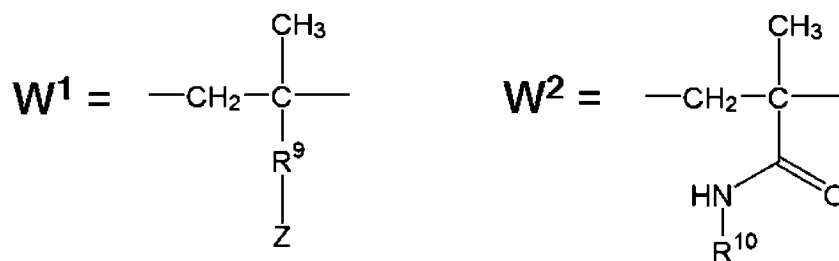


и



при этом левая открывающая скобка «(» обозначает расположение связи между X и Y, правая закрывающая скобка «)» обозначает расположение связи между Y и R². Согласно нескольким вариантам осуществления n представляет собой целое число, большее или равное приблизительно 1, 10, 20, 40, 50, 75, 100, 150, или диапазоны, включающие в себя и/или охватывающие вышеупомянутые значения. Согласно нескольким вариантам осуществления n представляет собой целое число, большее или равное приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, или диапазоны, включающие в себя и/или охватывающие вышеупомянутые значения. Согласно нескольким вариантам осуществления q

представляет собой целое число, большее или равное приблизительно 1, 10, 20, 40, 50, 75, 100, 150, или диапазоны, включающие в себя и/или охватывающие вышеупомянутые значения. Согласно нескольким вариантам осуществления q представляет собой целое число, большее или равное приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 150, или диапазоны, включающие в себя и/или охватывающие вышеупомянутые значения. Согласно нескольким вариантам осуществления k представляет собой целое число, большее или равное приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, или диапазоны, включающие в себя и/или охватывающие вышеупомянутые значения. Согласно нескольким вариантам осуществления v представляет собой целое число, большее или равное приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, или диапазоны, включающие в себя и/или охватывающие вышеупомянутые значения. Согласно нескольким вариантам осуществления k равняется 2. Согласно нескольким вариантам осуществления v равняется 2. Согласно нескольким вариантам осуществления n равняется 4. Согласно нескольким вариантам осуществления n равняется 44. Согласно нескольким вариантам осуществления q равняется 3. Используемые в настоящем документе переменные, раскрываемые как имеющие структуру, значение или диапазон значений согласно одному варианту осуществления, могут также иметь эти значения, когда переменная используется в другом варианте осуществления (даже если переменная не определена по отношению к этому другому варианту осуществления). Согласно нескольким вариантам осуществления n представляет собой целое число от 1 до 100. Согласно нескольким вариантам осуществления q представляет собой целое число от 1 до 44. Согласно нескольким вариантам осуществления k представляет собой целое число от 1 до 12. Согласно нескольким вариантам осуществления i представляет собой целое число от 0 до 20. Согласно нескольким вариантам осуществления v представляет собой целое число от 1 до 4. Согласно нескольким вариантам осуществления R_1 представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CN})-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ или $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$. Согласно нескольким вариантам осуществления W^1 и W^2 изображены ниже:



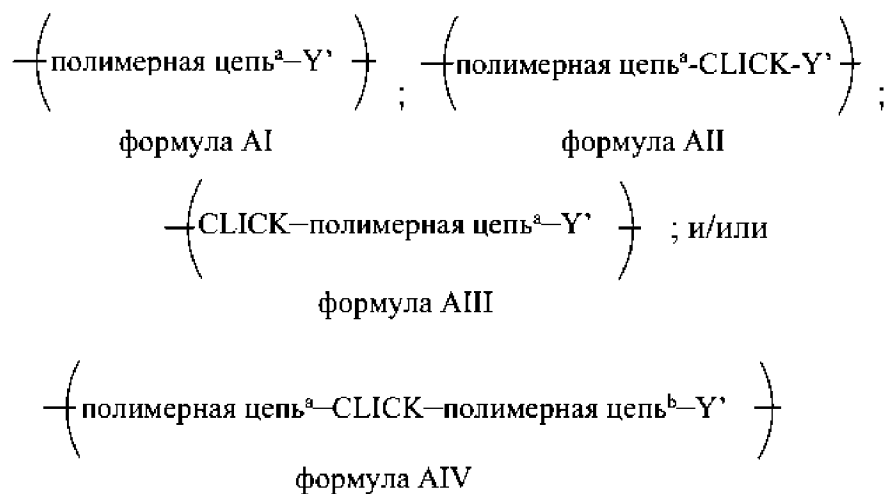
при этом Z представляет собой маннозу или нацеливающийся на рецептор маннозы фрагмент, R^9 представляет собой прямую связь, $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ (этилацетамидогруппу или «EtAcN») или $-(\text{CH}_2)_2-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_t-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ (пэгилированную этилацетамидогруппу

или «Et-PEG_t-AcN»), t представляет собой целое число от 1 до 5, p представляет собой целое число от 2 до 250, R^{10} представляет собой алифатическую группу, спирт, алифатическую содержащую амин группу или алифатический спирт, и g представляет собой целое число от 0 до 250. Согласно нескольким вариантам осуществления $-W^1_p-W^2_g-$ (например, как представлено в $-[Y(Z)_p]-$ или в линкерных структурах) представляет собой статистический сополимер или блок-сополимер W_1 и W_2 . Согласно нескольким вариантам осуществления число повторяющихся звеньев W^1 обозначают как p , и при этом p представляет собой целое число, по меньшей мере приблизительно 1. Согласно нескольким вариантам осуществления число повторяющихся звеньев W^2 обозначают как g , и при этом g представляет собой целое число, по меньшей мере приблизительно 1. Согласно некоторым вариантам осуществления R^{10} представляет собой C_f алкил или C_g алкилОН_g, при этом f представляет собой число атомов углерода в алкильной группе и представляет собой целое число от 0 до 10, и g представляет собой число гидроксильных групп, присутствующих в алкильной группе и представляет собой целое число от 0 до 10. Согласно некоторым вариантам осуществления R^{10} представляет собой 2-гидроксиэтил. Согласно некоторым аспектам $-W^1_p-W^2_q-$ представляет собой блок-сополимер или статистический сополимер из мономеров W^1 и W^2 .

[0024] Согласно нескольким вариантам осуществления линкер включает в себя полимерную цепь с боковыми нацеливающимися на печень фрагментами, декорирующими полимерную цепь. Согласно некоторым вариантам осуществления полимерная цепь (или Y) включает в себя Y' , как раскрывается в другом месте в настоящем документе. Согласно нескольким вариантам осуществления полимерная цепь включает в себя акрилатную часть (например, полимеры на основе акрилата и/или сополимеры на основе акрилата). Согласно нескольким вариантам осуществления акрилатная часть включает в себя одно или несколько акрилатных звеньев (например, акрилатных производных, включающих в себя метакрилаты и их производные), включающих в себя боковое нацеливающееся на печень средство. Согласно нескольким вариантам осуществления полимерная цепь включает в себя гидрофильную часть и/или область. Согласно нескольким вариантам осуществления гидрофильная часть включает в себя по длине одну или несколько областей, имеющих $-(CH_2CH_2O)_s-$, при этом s представляет собой целое число от приблизительно 1 до приблизительно 44. Согласно нескольким вариантам осуществления s представляет собой целое число, большее или равное приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 150, или диапазоны, включающие в себя и/или охватывающие вышеупомянутые значения. Согласно некоторым вариантам осуществления гидрофильная часть включает в себя одну или несколько полиэтиленгликолевых (PEG) областей. Согласно некоторым вариантам осуществления PEG может иметь полидисперсность, измеренную путем деления средней

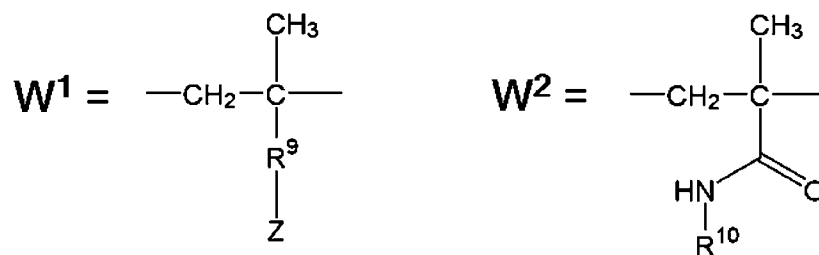
молекулярной массы в г/моль (Mw) PEG на среднечисловую молекулярную массу в г/моль (Mw) PEG (например, Mw/Mn). Согласно некоторым вариантам осуществления цепи PEG имеют среднечисловую или средневзвешенную молекулярную массу (г/моль), равную или составляющую по меньшей мере приблизительно 500, 1000, 2000, 5000, 10000 или диапазоны, включающие в себя и/или охватывающие вышеупомянутые значения. Согласно нескольким вариантам осуществления полимерная цепь является необязательно замещенной. Согласно некоторым вариантам осуществления полимерная цепь включает в себя боковые гидрофильные группы, такие как –OH, –SO(OH)₂, необязательно замещенный полиэфир, необязательно замещенный полиамино и т. п.

[0025] Согласно нескольким вариантам осуществления антиген и нацеливающаяся на печень часть соединения соединяются с использованием клик-химии, например, с помощью функционализации антигена первым линкерным плечом, включающим в себя алкинильную группу (или азид), функционализации нацеливающегося на печень фрагмента вторым линкерным плечом, включающим в себя азид (или алкинильную группу), и соединения их вместе посредством «клик»-химии. Согласно некоторым вариантам осуществления используют алкинильную группу, которая может быть подвергнута клик-реакции в условиях без содержания меди. Согласно некоторым вариантам осуществления $[Y(-Z)_p]$ - представляет собой группу, представленную одной или несколькими из формул AI-AIV:



при этом левая открывающая скобка «(» обозначает расположение связи между X и Y, правая закрывающая скобка «)» обозначает расположение связи между Y и R², Y' представляет собой статистический сополимер или блок-сополимер из двух или более различных типов повторяющихся звеньев, при этом по меньшей мере один тип повторяющегося звена включает в себя боковую Z группу (или множество боковых Z групп), при этом Z представляет собой маннозу и/или нацеливающийся на рецептор

маннозы фрагмент. Согласно некоторым вариантам осуществления Y^1 представляет собой статистический сополимер или блок-сополимер W^1 и W^2 , при этом W^1 и W^2 изображены ниже:

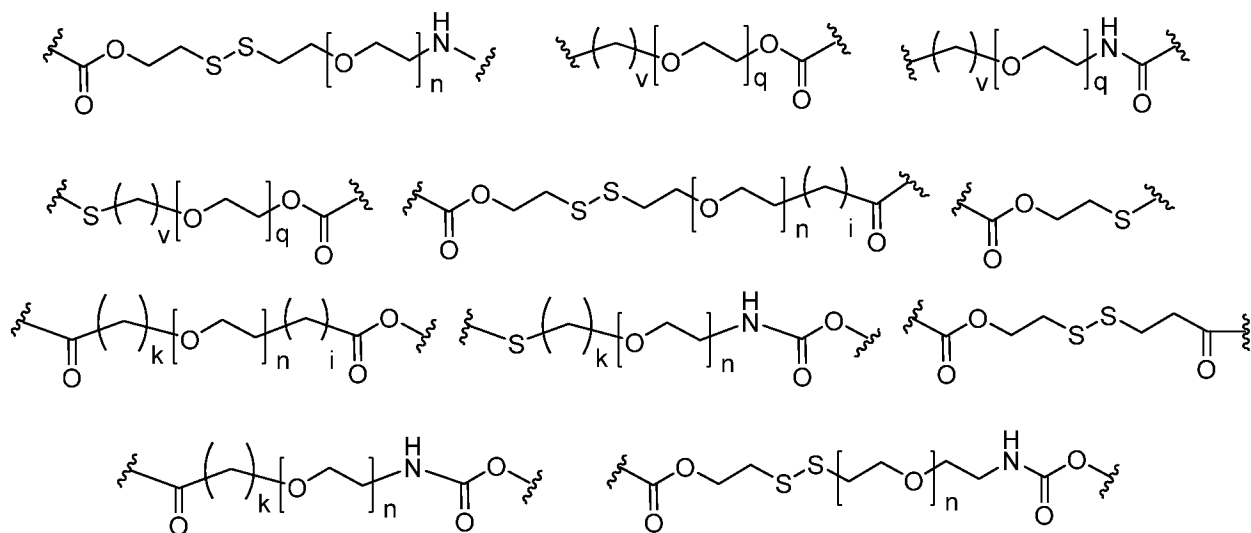


при этом Z представляет собой маннозу и/или нацеливающийся на рецептор маннозы фрагмент (включающий в себя без ограничения один или несколько из маннозамина, N-ацетилманнозамина или N-ацетилглюкозамина), R^9 представляет собой прямую связь, необязательно замещенную $-\text{C}(\text{O})\text{-NH}-(\text{CH}_2)_2-$ (этилацетидамогруппу или «EtAcN») или необязательно замещенную $-\text{C}(\text{O})\text{-NH}-(\text{CH}_2)_2-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_t-$ (пэгилированную этилацетидамогруппу или «Et-PEG_t-AcN»), t представляет собой целое число от 1 до 5. Согласно некоторым вариантам осуществления t представляет собой целое число, равное или составляющее по меньшей мере приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 10, 20, или диапазоны, включающие в себя и/или охватывающие вышеупомянутые значения. Согласно нескольким вариантам осуществления R^{10} представляет собой алифатическую группу, спирт, алифатическую содержащую амин группу или алифатический спирт. Согласно некоторым вариантам осуществления R^9 или R^{10} независимо представляют собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный полиэфир или необязательно замещенный полиамино. Согласно некоторым вариантам осуществления R^{10} представляет собой необязательно замещенный C_f алкил, необязательно замещенный C_f алкилОН_g или необязательно замещенный $-(C_f\text{алкилОН}_g)\text{-O})_e\text{-H}$, при этом f представляет собой число атомов углерода в алкильной группе и представляет собой целое число от 0 до 10, g представляет собой число гидроксильных групп, присутствующих в алкильной группе, и представляет собой целое число от 0 до 10, и e представляет собой число алкильных/эфирных повторяющихся звеньев и представляет собой целое число от 0 до 10. Согласно некоторым вариантам осуществления e , f и g представляют собой независимо выбранные целые числа, равные или составляющие по меньшей мере приблизительно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 10, или диапазоны, включающие в себя и/или охватывающие вышеупомянутые значения. Согласно некоторым вариантам осуществления R^{10} представляет собой 2-гидроксиэтил (например, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$). Согласно некоторым вариантам осуществления R^{10} представляет собой необязательно замещенный 2-гидроксиэтил. Согласно некоторым

вариантам осуществления R^{10} представляет собой необязательно замещенный полиэфир.

[0026] Согласно некоторым вариантам осуществления Y' представлен как $-W^1_p-W^2_r-$. Как отмечено в другом месте настоящего документа, $-W^1_p-W^2_r-$ может представлять собой блок-сополимер или статистический сополимер из мономеров W^1 и W^2 , имеющий p повторяющихся звеньев W^1 и r повторяющихся звеньев W^2 . Согласно некоторым вариантам осуществления p представляет собой целое число, равное или превышающее приблизительно 1, 50, 85, 100, 150, 165, 200, 225, 250, 300, 400, или диапазоны, включающие в себя и/или охватывающие вышеупомянутые значения. Согласно некоторым вариантам осуществления r представляет собой целое число, равное или превышающее приблизительно 1, 50, 85, 100, 150, 165, 200, 225, 250, 300, 400, или диапазоны, включающие в себя и/или охватывающие вышеупомянутые значения. Согласно некоторым вариантам осуществления Y' представляет собой гомополимер из W^1 или W^2 . Согласно некоторым вариантам осуществления r равняется 0. Согласно некоторым вариантам осуществления сумма p и r представляет собой целое число, равное или превышающее приблизительно 1, 50, 85, 100, 150, 165, 170, 200, 225, 250, 300, 400, 600, 800, или диапазоны, включающие в себя и/или охватывающие вышеупомянутые значения.

[0027] Согласно некоторым вариантам осуществления полимерная цепь^a и полимерная цепь^b присутствуют или необязательно отсутствуют. Согласно некоторым вариантам осуществления, если присутствуют, полимерная цепь^a и полимерная цепь^b независимо могут включать в себя гидрофильные полимеры. Согласно некоторым вариантам осуществления, если присутствуют, полимерная цепь^a и полимерная цепь^b независимо могут включать в себя один или несколько необязательно замещенных $-(CH_2CH_2O)_s-$, необязательно замещенных $-(CH_2)_n-$ или необязательно замещенный алкилен. Согласно некоторым вариантам осуществления u представляет собой целое число, меньшее или равное приблизительно 1, 5, 10, 20, или диапазоны, включающие в себя и/или охватывающие вышеупомянутые значения. Согласно некоторым вариантам осуществления полимерная цепь^a и полимерная цепь^b включают в себя или состоят из одной или нескольких следующих структур или их части:

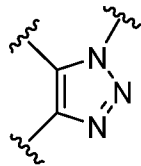


при этом переменные (например, i , k , n , q , v и т. д.) являются такими, как раскрывается в другом месте в настоящем документе. Согласно нескольким вариантам осуществления, например, n представляет собой целое число от приблизительно 1 до приблизительно 100, q представляет собой целое число от приблизительно 1 до приблизительно 100, k представляет собой целое число от приблизительно 1 до приблизительно 20, i представляет собой целое число от приблизительно 0 до приблизительно 20, и v представляет собой целое число от приблизительно 1 до приблизительно 20. Согласно нескольким вариантам осуществления n или q представляет собой число повторяющихся звеньев в PEG цепи. Согласно некоторым вариантам осуществления PEG цепь может обладать некоторой полидисперсностью. Согласно некоторым вариантам осуществления n и q не указывают число повторяющихся звеньев, но вместо этого независимо указывают на присутствие PEG полимерной цепи с M_n (в г/моль) или M_w (в г/моль), равной или составляющей по меньшей мере приблизительно 500, 1000, 2000, 5000, 10000, или диапазоны, включающие в себя и/или охватывающие вышеупомянутые значения. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый k , i и v независимо может включать в себя необязательно замещенный алкилен.

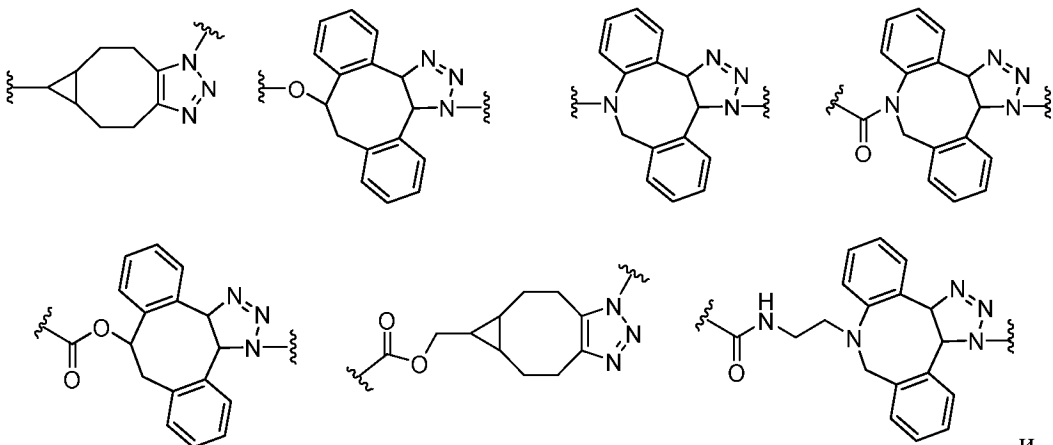
[0028] Согласно нескольким вариантам осуществления n представляет собой целое число, большее или равное приблизительно 1, 10, 20, 40, 50, 75, 100, 150, или диапазоны, включающие в себя и/или охватывающие вышеупомянутые значения. Согласно нескольким вариантам осуществления n представляет собой целое число, большее или равное приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, или диапазоны, включающие в себя и/или охватывающие вышеупомянутые значения. Согласно нескольким вариантам осуществления q представляет собой целое число, большее или равное приблизительно 1, 10, 20, 40, 50, 75, 100, 150, или диапазоны, включающие в себя и/или охватывающие

вышеупомянутые значения. Согласно нескольким вариантам осуществления q представляет собой целое число, большее или равное приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 150, или диапазоны, включающие в себя и/или охватывающие вышеупомянутые значения. Согласно нескольким вариантам осуществления k представляет собой целое число, большее или равное приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, или диапазоны, включающие в себя и/или охватывающие вышеупомянутые значения. Согласно нескольким вариантам осуществления v представляет собой целое число, большее или равное приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, или диапазоны, включающие в себя и/или охватывающие вышеупомянутые значения. Согласно нескольким вариантам осуществления k равняется 2. Согласно нескольким вариантам осуществления v равняется 2. Согласно нескольким вариантам осуществления p равняется 4. Согласно нескольким вариантам осуществления p равняется 44. Согласно нескольким вариантам осуществления q равняется 3. Используемые в настоящем документе переменные, раскрываемые как имеющие структуру, значение или диапазон значений согласно одному варианту осуществления, также могут иметь эти значения при использовании переменной согласно другому варианту осуществления (даже если переменная не определена по отношению к этому другому варианту осуществления).

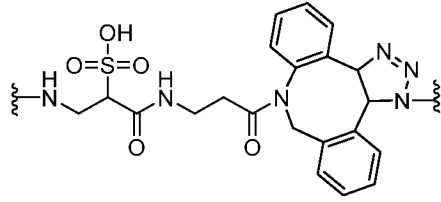
[0029] Согласно нескольким вариантам осуществления «CLICK» группа и/или $-[Y(-Z)]_p-$ в более широком смысле включает в себя следующее функциональное звено:



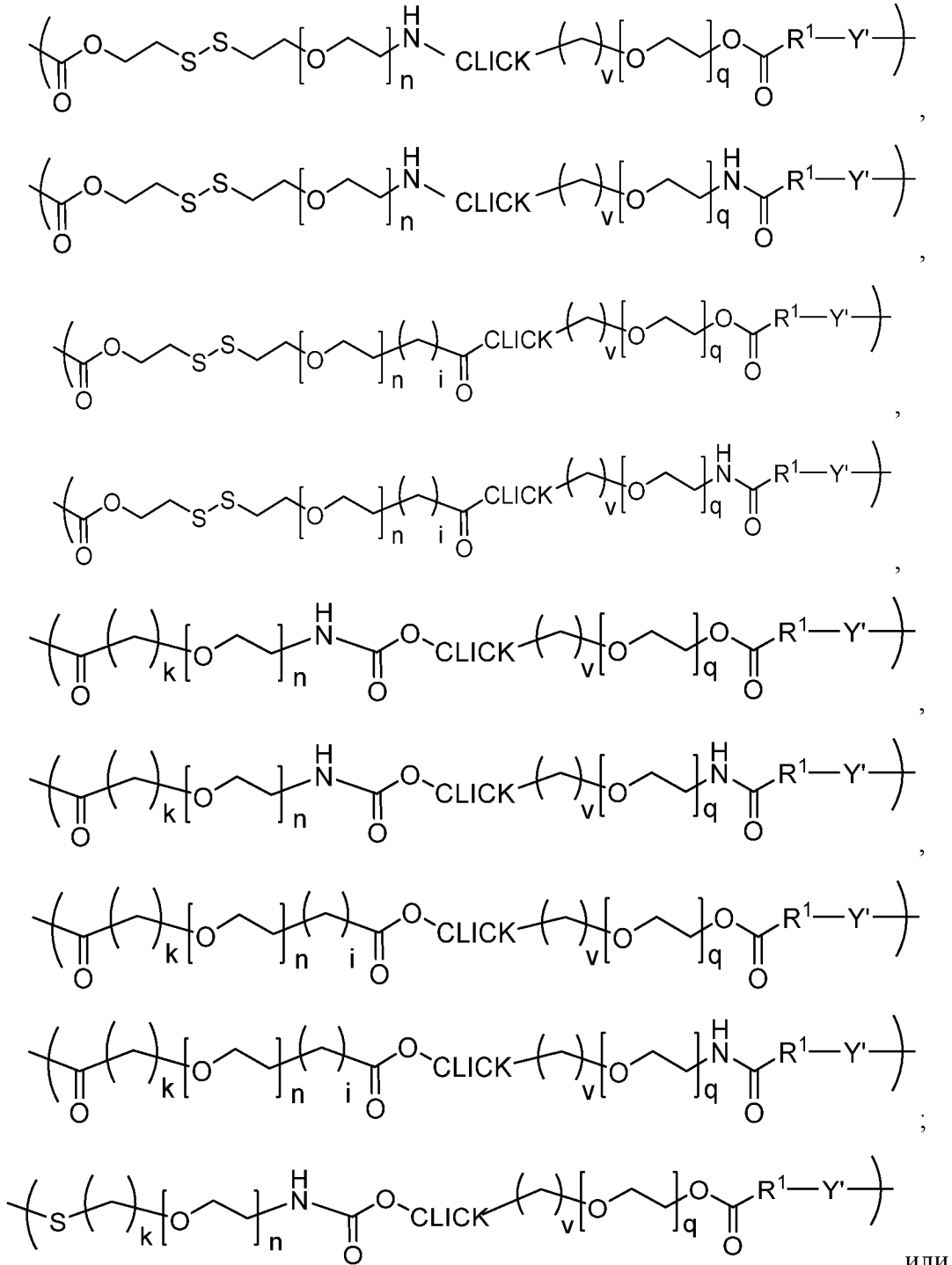
[0030] Согласно нескольким вариантам осуществления «CLICK» группа и/или $-[Y(-Z)]_p-$ в более широком смысле включает в себя одно или несколько из следующих звеньев (каждое из которых необязательно может быть замещено):



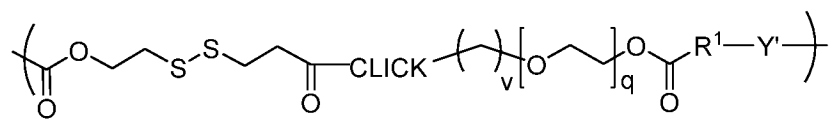
И



[0031] Согласно нескольким вариантам осуществления $-[Y(-Z)_p]-$ включает в себя одно или несколько из следующих функциональных звеньев:

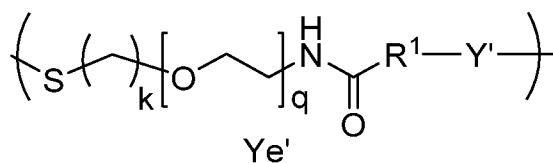
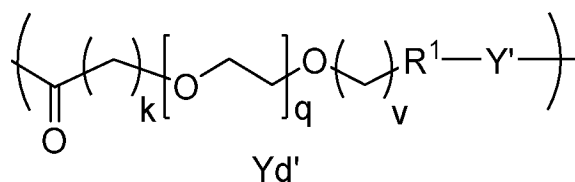
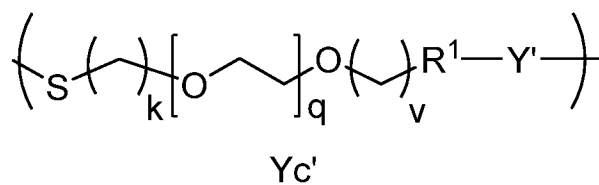
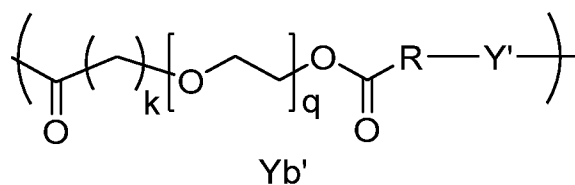
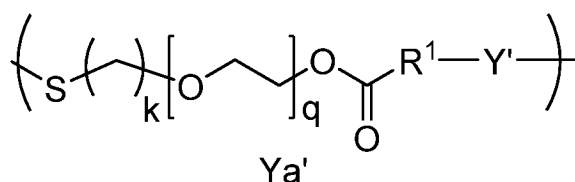


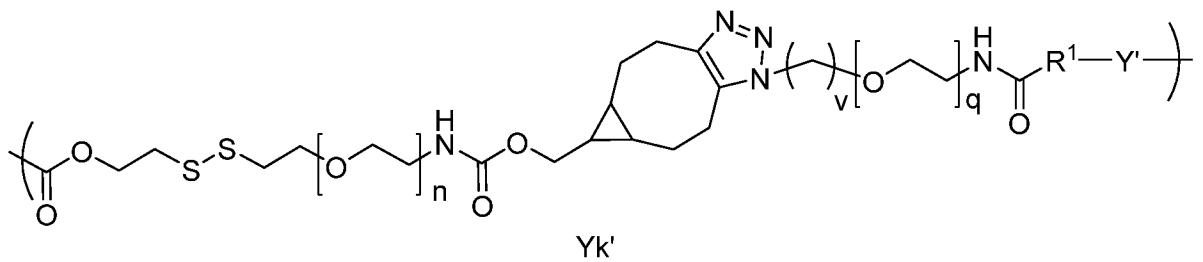
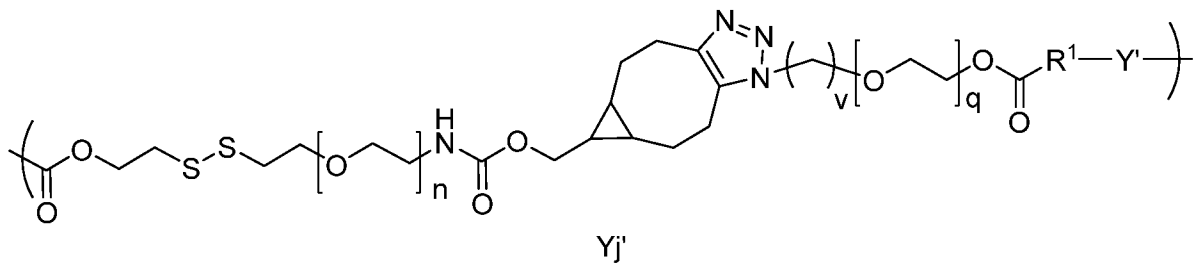
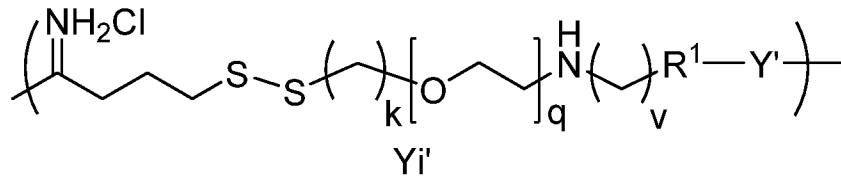
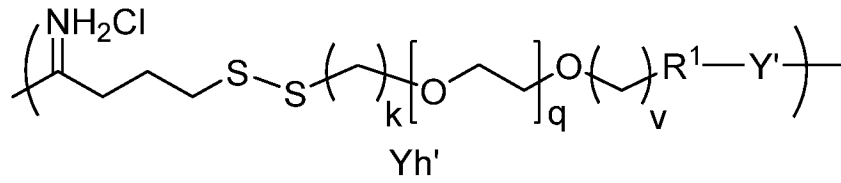
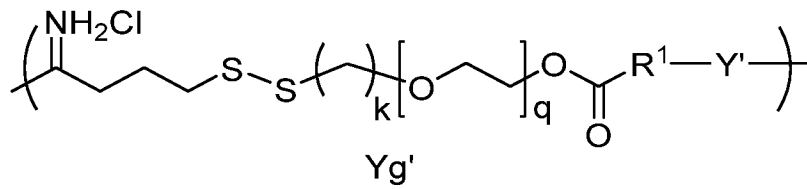
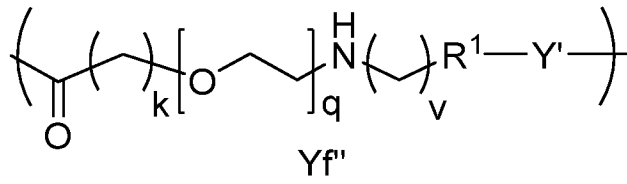
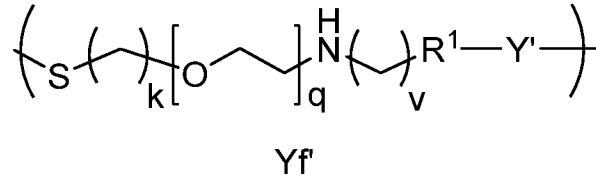
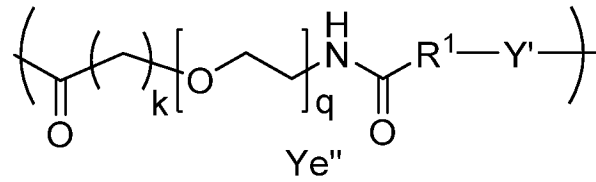
ИЛИ

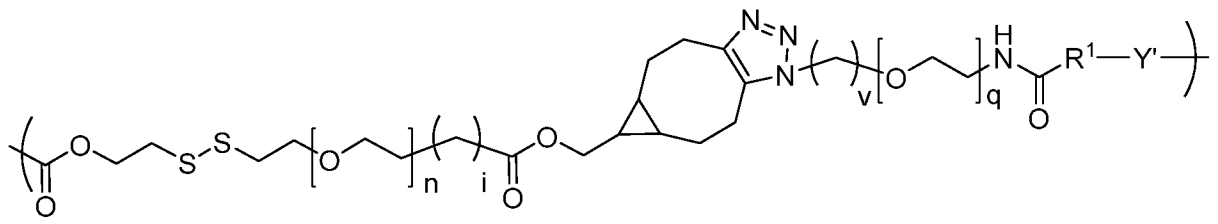


при этом каждая переменная (например, i , k , n , q , v , CLICK, R^1 , Y' и т. д.) является такой, как раскрывается в другом месте в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления, например, n представляет собой целое число от приблизительно 1 до приблизительно 44, q представляет собой целое число от приблизительно 1 до приблизительно 44, k представляет собой целое число от приблизительно 1 до приблизительно 12, i представляет собой целое число от приблизительно 0 до приблизительно 20, v представляет собой целое число от приблизительно 1 до приблизительно 4, и R_1 представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CN})-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ или отсутствует.

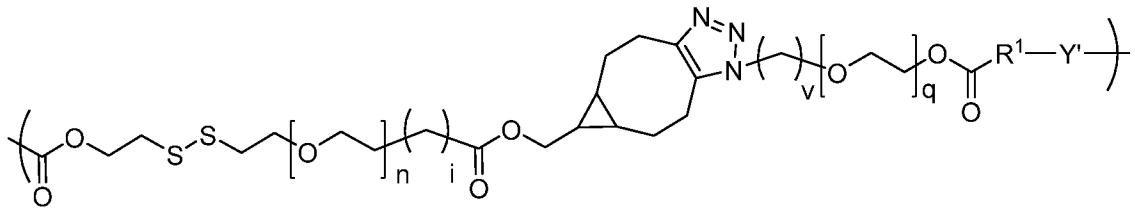
[0032] Согласно нескольким вариантам осуществления $-\text{[Y(Z)]}_p-$ представляет собой группу, представленную любой одной или несколькими формулами Ya' - Ye' :



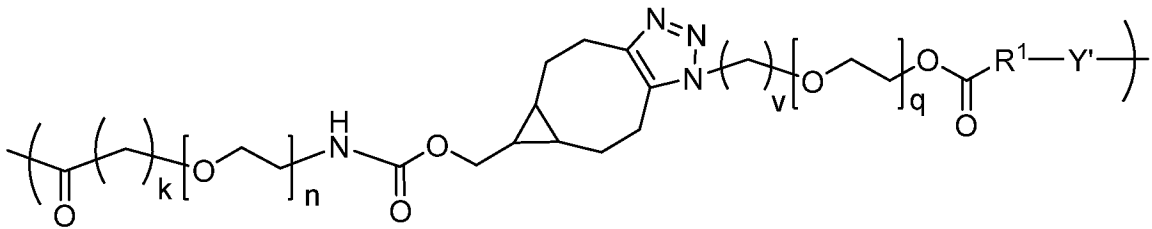




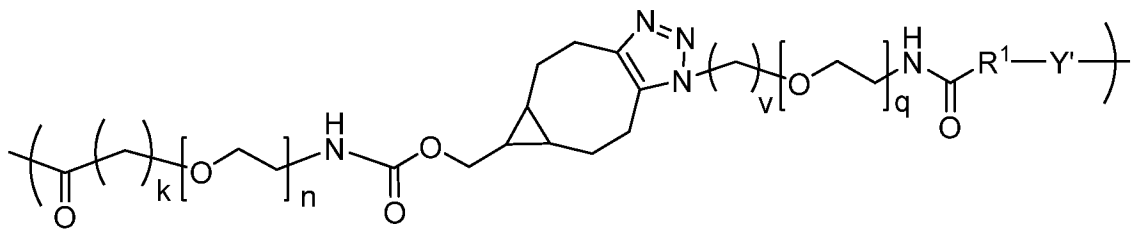
Yl'



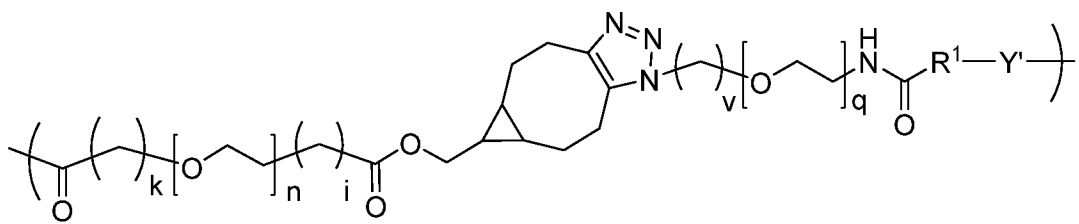
Ym'



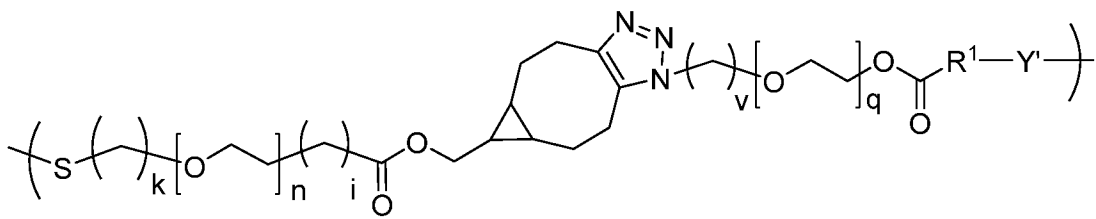
Yn'



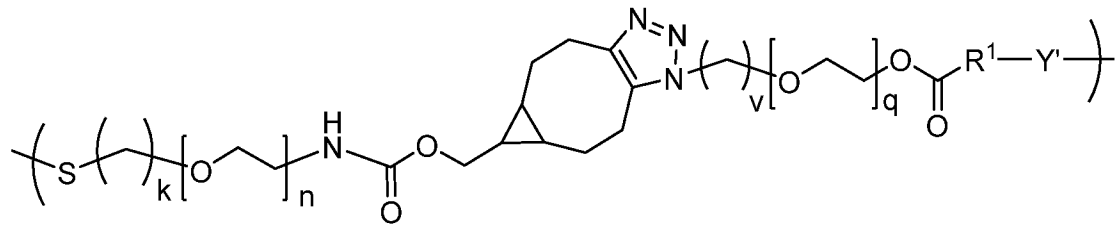
Yo'



Yp'



Yq'



Yr'

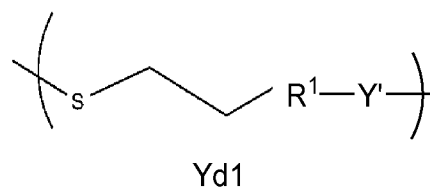
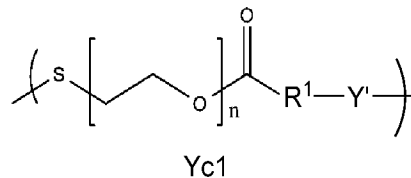
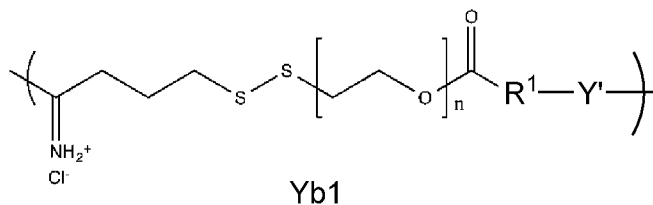
при этом переменные (например, i , k , n , q , v , R^1 , Y' и т. д.) являются такими, как раскрывается в другом месте в настоящем документе. Например, согласно нескольким вариантам осуществления n представляет собой целое число, большее или равное приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, или диапазоны, включающие в себя и/или охватывающие вышеупомянутые значения. Согласно нескольким вариантам осуществления q представляет собой целое число, большее или равное приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 150, или диапазоны, включающие в себя и/или охватывающие вышеупомянутые значения. Согласно нескольким вариантам осуществления k представляет собой целое число, большее или равное приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, или диапазоны, включающие в себя и/или охватывающие вышеупомянутые значения. Согласно нескольким вариантам осуществления v представляет собой целое число, большее или равное приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, или диапазоны, включающие в себя и/или охватывающие вышеупомянутые значения. Согласно нескольким вариантам осуществления k равняется 2. Согласно нескольким вариантам осуществления v равняется 2. Согласно нескольким вариантам осуществления n равняется 4. Согласно нескольким вариантам осуществления n равняется 43 или 44. Согласно нескольким вариантам осуществления q равняется 3. Согласно нескольким вариантам осуществления R_1 представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CN})-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ или $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$. Согласно некоторым вариантам осуществления Y' представляет собой статистический сополимер или блок-сополимер W^1 и W^2 , имеющий p повторяющихся звеньев W^1 и g повторяющихся звеньев W^2 .

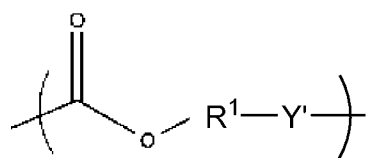
[0033] Согласно нескольким вариантам осуществления, как показано в другом месте в настоящем документе, нацеливающаяся часть включает в себя один или несколько боковых нацеливающих на печень фрагментов, декорирующих часть линкера. Согласно нескольким вариантам осуществления часть линкера представляет собой полимерную цепь с боковыми нацеливающимися средствами, присоединенными произвольно или в блоках вдоль цепи. Согласно некоторым вариантам осуществления полимерная цепь включает в себя акрилатную часть (например, акрилатные полимеры и/или акрилатные сополимеры). Согласно нескольким вариантам осуществления акрилатная часть включает в себя

акрилатное звено, включающее в себя боковое нацеливающееся на печень средство. Согласно нескольким вариантам осуществления акрилатная часть дополнительно включает в себя акрилатное звено, не включающее в себя боковое нацеливающееся на печень средство.

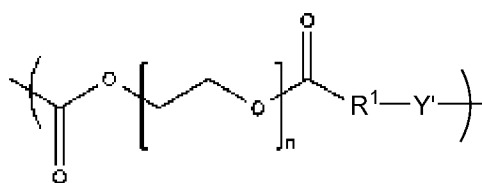
[0034] Согласно некоторым вариантам осуществления Y представляет собой линкер, полученный в результате одной или нескольких реакций, включающий в себя по меньшей мере один из следующих: N-гидроксисукцинамидильный (NHS) линкер, NHS-сложноэфирный линкер, PEG линкер, малеимидный линкер, винилсульфоновый линкер, пиридил-ди-тиол-поли(этиленгликолевый) линкер, пиридил-ди-тиольный линкер, н-нитрофенилкарбонатный линкер или нитрофенокси-поли(этиленгликоль)сложноэфирный линкер. Линкер может содержать один или несколько маннозных и/или нацеливающихся на рецептор маннозы фрагментов (включающих в себя без ограничения один или несколько из маннозамина, N-ацетилманнозамина или N-ацетилглюкозамина), связанных с ним. Согласно вариантам осуществления Y включает в себя антитело, фрагмент антитела, пептид или сложный дисульфанилэтиловый эфир, с которыми связываются один или несколько маннозных и/или нацеливающихся на рецептор маннозы фрагментов (включающих в себя без ограничения один или несколько из маннозамина, N-ацетилманнозамина или N-ацетилглюкозамина).

[0035] Согласно некоторым вариантам осуществления $-[Y(-Z)_p]-$ включает в себя одну из следующих структур:

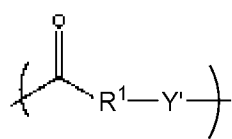




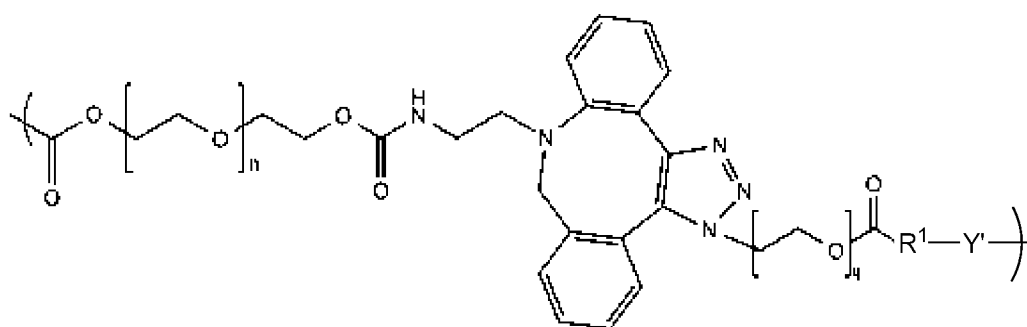
Ye1



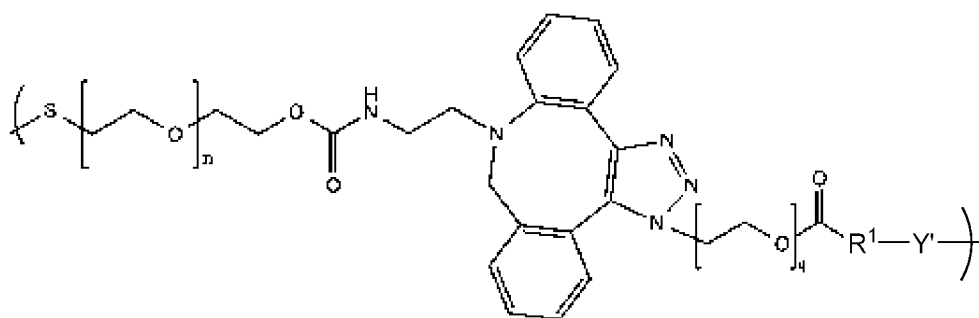
Yf1



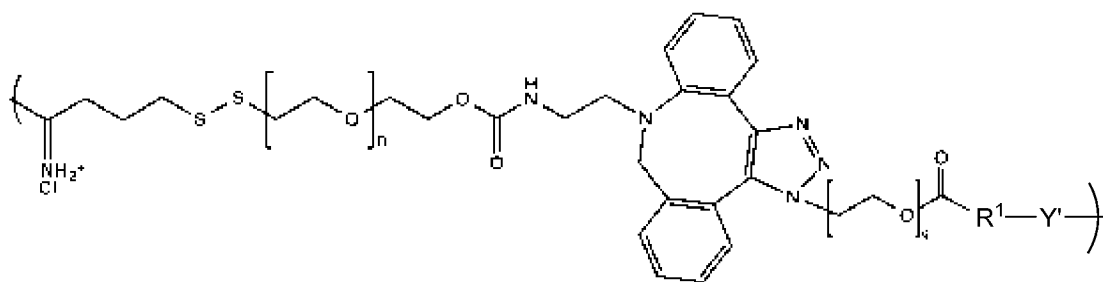
Yg1



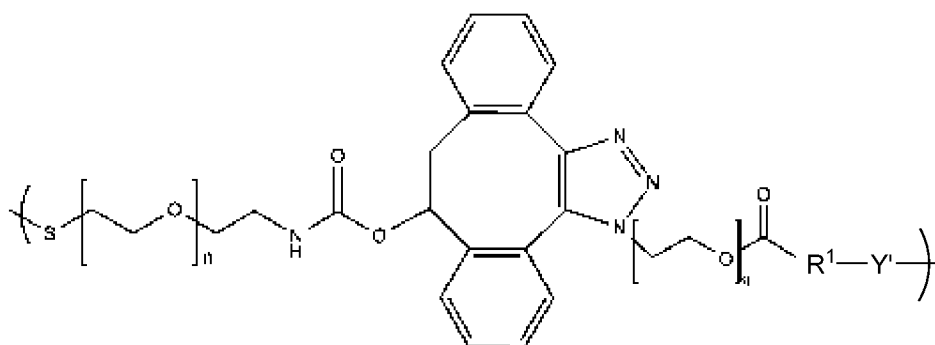
Yh1



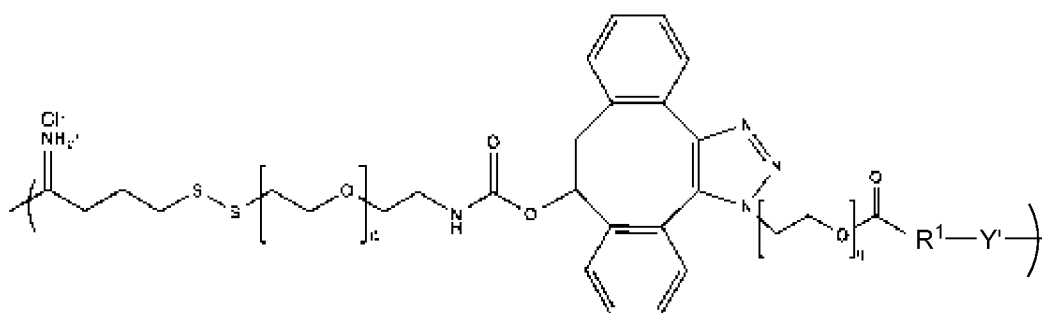
Yi1



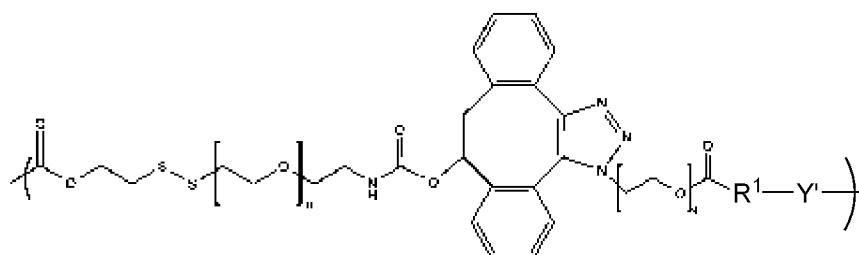
Yj1



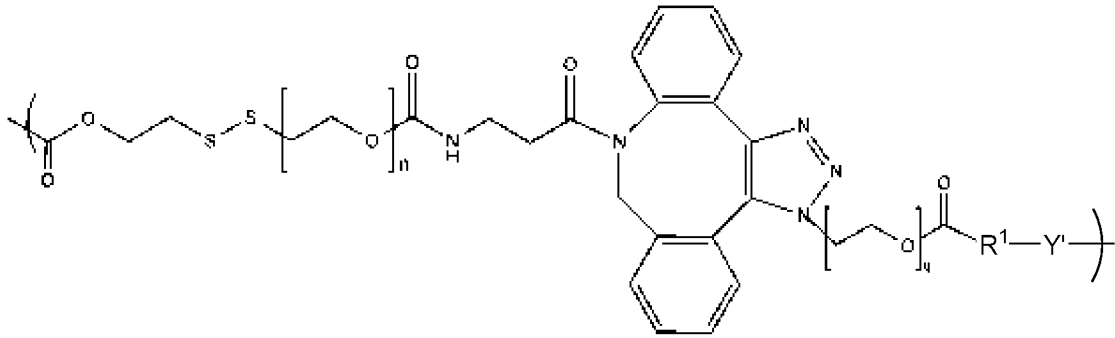
Yk1



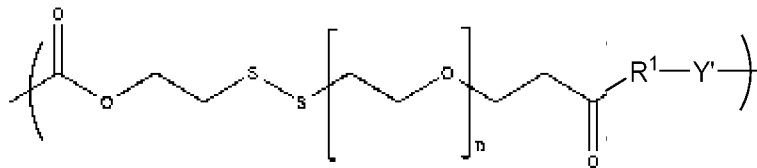
YL1



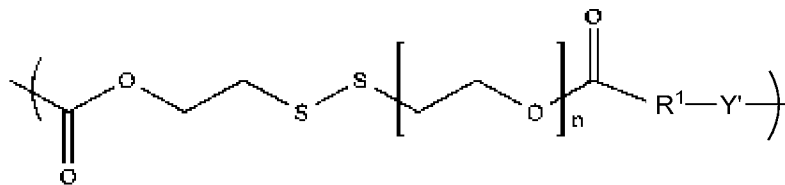
Ym1



Yn1



Yo1



Yp1

при этом переменные являются такими, как раскрывается в другом месте в настоящем документе.

[0036] Согласно некоторым вариантам осуществления другие линкерные структуры можно найти в публикациях заявок на выдачу патентов США №№ 2017/0007708A1 и 2016/0243248A1 и в публикации международной заявки WO 2017/046652, каждая из которых включена посредством ссылки в полном своем объеме.

[0037] Согласно нескольким вариантам осуществления используют различные соотношения W^1 и W^2 (например, W^1 и W^2 , представленных любой из формул, раскрываемых где-либо в настоящем документе). Согласно некоторым вариантам осуществления большинство повторяющихся звеньев Y^1 включают в себя W^1 . Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение W^1 и W^2 равняется или превышает приблизительно 50:1, приблизительно 25:1, приблизительно 10:1, приблизительно 5:1, приблизительно 4:1, приблизительно 2:1, приблизительно 1:1, приблизительно 1:2, приблизительно 1:4, приблизительно 1:5, приблизительно 1:10, приблизительно 1:25, приблизительно 1:50 и любое соотношение между перечисленными значениями, включающими в себя конечные точки. Согласно некоторым вариантам осуществления

соотношение p и g равняется или превышает приблизительно 50:1, приблизительно 25:1, приблизительно 10:1, приблизительно 5:1, приблизительно 4:1, приблизительно 2:1, приблизительно 1:1, приблизительно 1:2, приблизительно 1:4, приблизительно 1:5, приблизительно 1:10, приблизительно 1:25, приблизительно 1:50 и любое соотношение между перечисленными значениями, включающими в себя конечные точки. Согласно некоторым вариантам осуществления гомополимер W^1 обеспечивается без части W^2 .

[0038] X может представлять собой антиген чужеродного трансплантата, или аллоантиген, или аутоиммунный антиген. Согласно некоторым аспектам X представляет собой антиген, в отношении которого у больного может вырабатываться или выработался нежелательный иммунный ответ. Согласно некоторым вариантам осуществления X представляет собой антиген, в отношении которого у субъекта, такого как реципиент трансплантата или аутоиммунный больной, вырабатывается нежелательный иммунный ответ. Согласно нескольким вариантам осуществления X представляет собой чужеродную внеклеточную везикулу, клеточный фрагмент или клетку, содержащую аллоантигены, в отношении которых у реципиентов трансплантата или аутоиммунных больных вырабатывается нежелательный иммунный ответ. Согласно следующим вариантам осуществления X представляет собой чужеродный пищевой, животный, растительный антиген или антиген окружающей среды, в отношении которого у больного вырабатывается нежелательный иммунный ответ. Согласно некоторым аспектам X представляет собой чужеродное терапевтическое средство, в отношении которого у больного вырабатывается нежелательный иммунный ответ. Согласно следующему аспекту X представляет собой синтетический аутоантиген, в отношении которого у больных вырабатывается нежелательный иммунный ответ. Согласно нескольким вариантам осуществления X представляет собой толерогенную часть более крупного антигена. Согласно некоторым вариантам осуществления X или часть X в длину составляет по меньшей мере или максимум 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217,

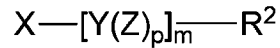
218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499 или 500 аминокислот (или любой диапазон, производный от них). Согласно некоторым вариантам осуществления X представляет собой антиген аспарагиназу или антиген овальбумин. Согласно нескольким вариантам осуществления X представляет собой иммуногенный фрагмент одного или нескольких из основного миелинового белка, миелинового олигодендроцитарного гликопротеина, протеолипидного белка, инсулина, проинсулина, препроинсулина, высокомолекулярного глютенина, низкомолекулярного глютенина, альфа- или гамма-глиадина, гордеина, секалина или авенина.

[0039] Согласно некоторым вариантам осуществления Z, фрагмент, который специфически нацеливается на рецептор маннозы, выбран из группы, состоящей из α -связанной маннозы, β -связанной маннозы, замещенной маннозы, манноза-6-фосфата, N-ацетилманнозамина и маннана с $\beta(1-4)$, $\alpha(1-6)$, $\alpha(1-2)$ и/или $\alpha(1-3)$ связями. Согласно некоторым аспектам рецептор маннозы представляет собой рецептор манноза-6-фосфата.

[0040] Некоторые аспекты настоящего раскрытия относятся к применению композиции, раскрываемой в настоящем документе, в каком-либо способе, раскрываемом в настоящем документе. Согласно определенному варианту осуществления представлено применение какой-либо композиции, раскрываемой в настоящем документе, для индуцирования толерантности в отношении антигена или его толерогенной части. В частности, предусматривается, что любые стадия или элемент согласно одному варианту осуществления могут быть использованы в контексте любых других стадии(ий) или элемента(ов) согласно другому варианту осуществления, раскрываемому в настоящем

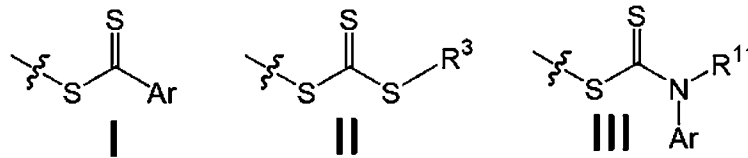
документе.

[0041] Согласно некоторым вариантам осуществления представлен способ индуцирования иммунологической толерантности в отношении целевого антигена. Способ предусматривает введение композиции формулы 1:

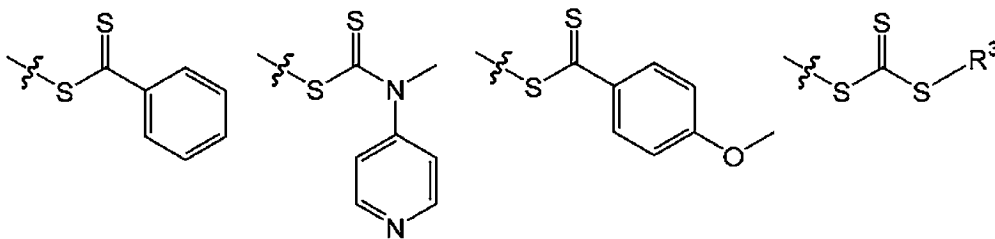


формула 1,

при этом переменные являются такими, как раскрывается в другом месте в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления, например, X включает в себя антиген или его толерогенную часть, Y включает в себя линкерный фрагмент, Z включает в себя фрагмент, который специфически нацеливается на рецептор маннозы, p представляет собой целое число от 2 до 250, m представляет собой целое число от 1 до 100, R² представляет собой любую из функциональных групп I-III:



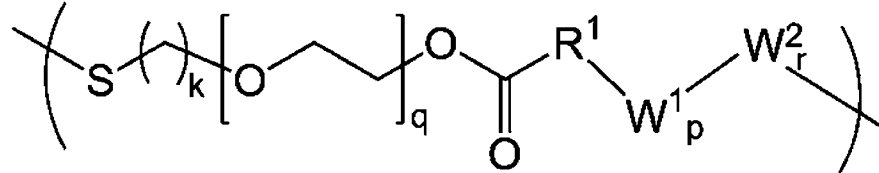
при этом Ar представляет собой замещенную или незамещенную ароматическую группу, R³ представляет собой любой содержащий углерод линейный или гетероциклический фрагмент, и R¹¹ представляет собой водород или алкильную группу. Согласно некоторым вариантам осуществления R² представляет собой одну из функциональных групп:



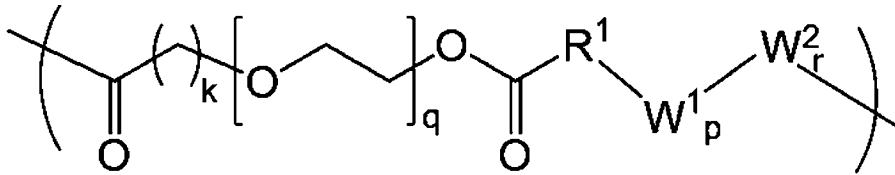
при этом R³ определяется выше.

[0042] Согласно некоторым вариантам осуществления Y представляет собой линкер, описываемый где-либо в настоящем документе. Согласно нескольким вариантам осуществления Y представляет собой линкер, полученный в результате одной или нескольких реакций, включающий в себя по меньшей мере N-гидроксисукцинамидильный (NHS) линкер, NHS-сложноэфирный линкер, PEG линкер, малеимидный линкер, винилсульфоновый линкер, пиридил-ди-тиол-поли(этиленгликолевый) линкер, пиридил-ди-тиольный линкер, n-нитрофенилкарбонатный линкер или нитрофеноксиполи(этиленгликоль)сложноэфирный линкер. Линкер может содержать один или несколько маннозных фрагментов или нацеливающихся на рецептор маннозы фрагментов, связанных

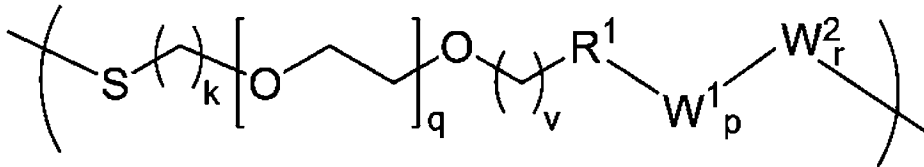
с ним. Согласно нескольким вариантам осуществления Y включает в себя антитело, фрагмент антитела, пептид или сложный дисульфанилэтиловый эфир, с которым связываются один или несколько маннозных фрагментов или нацеливающихся на рецептор маннозы фрагментов. Согласно нескольким вариантам осуществления $-[Y(-Z)_p]-$ является таким, как раскрывается в другом месте в настоящем документе. Например, согласно некоторым аспектам $-[Y(Z)_p]-$ представляет собой группу, представленную одной из следующих формул Ya - Yr:



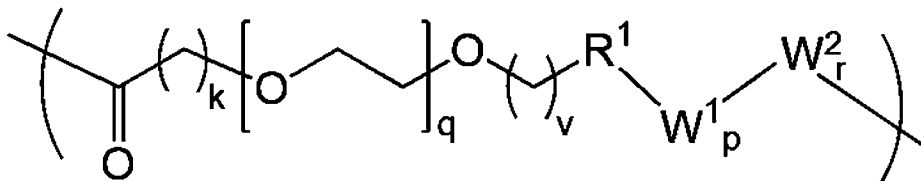
Ya



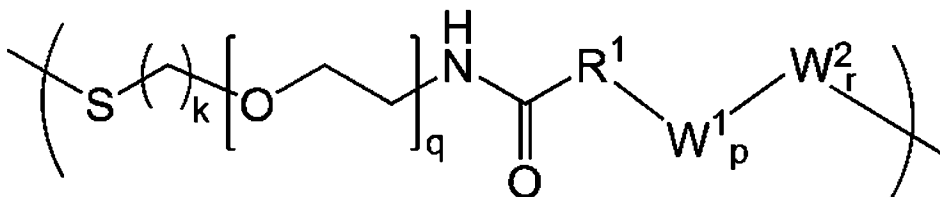
Yb



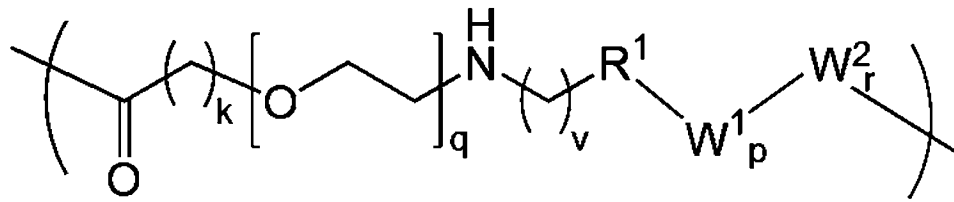
Yc



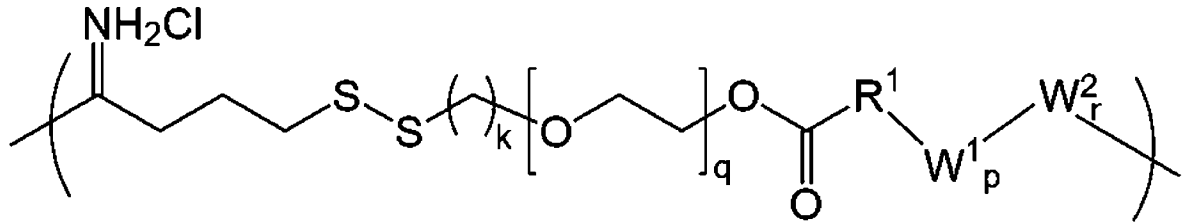
Yd



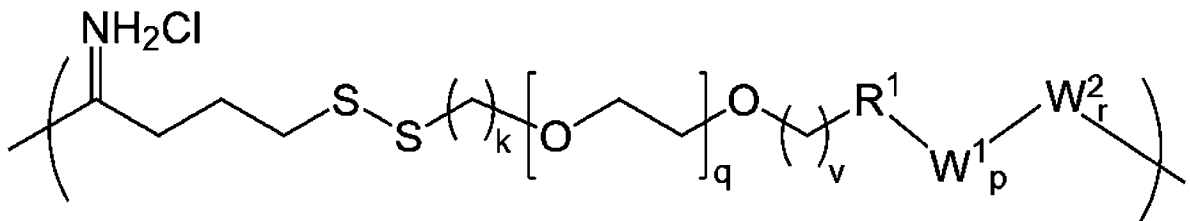
Ye



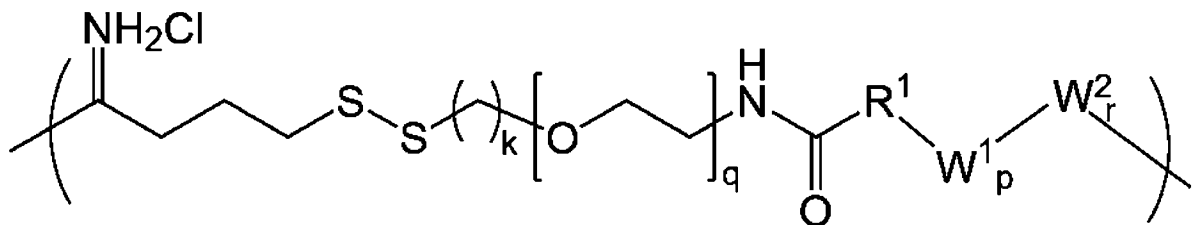
Yf



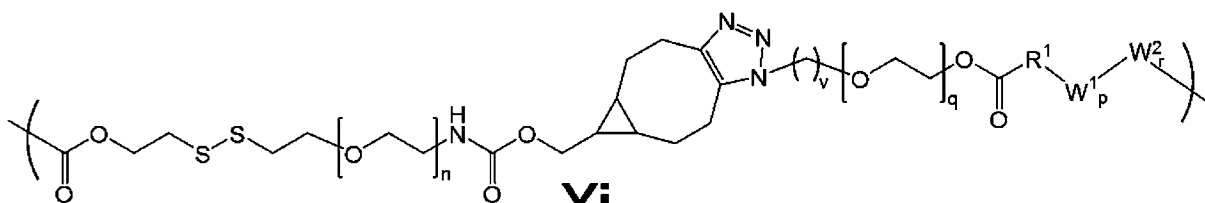
Yg



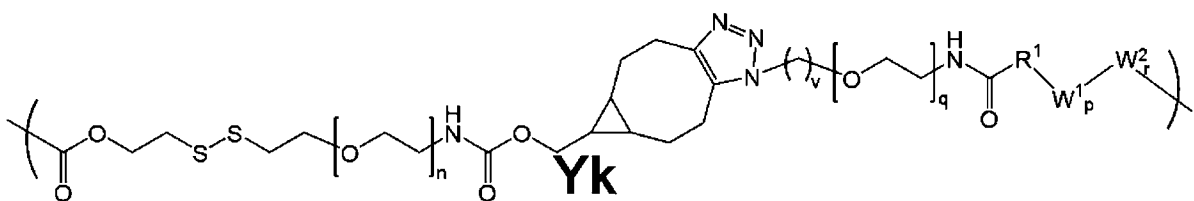
Yh



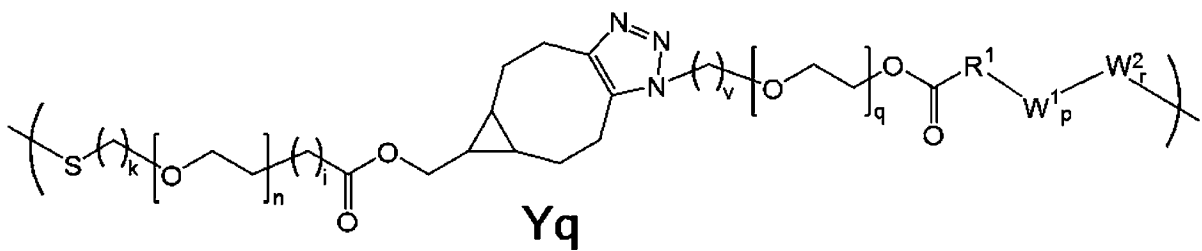
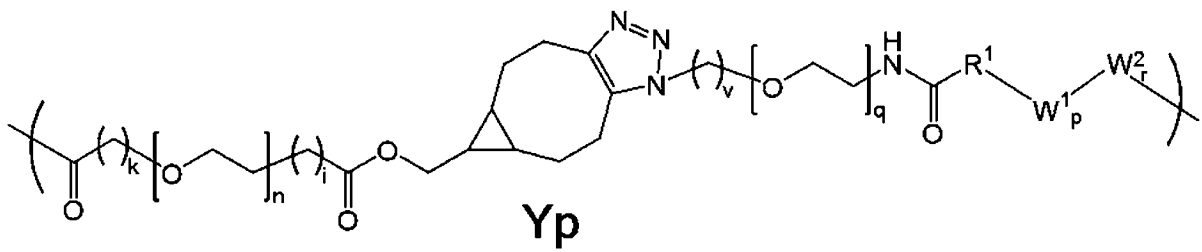
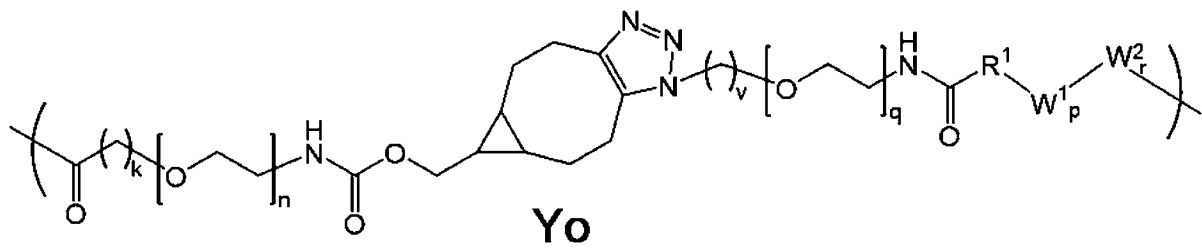
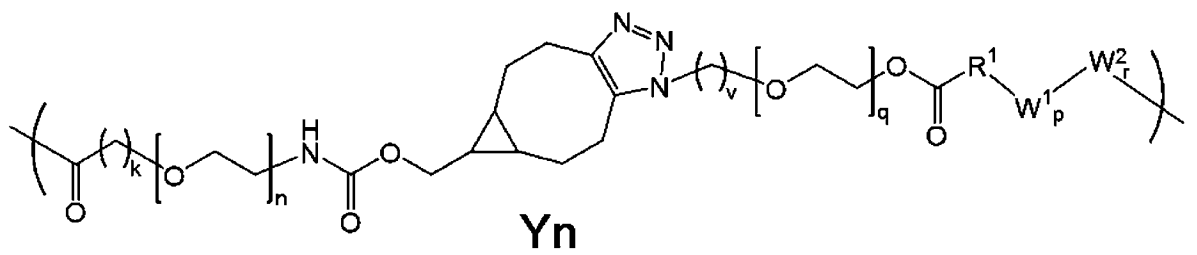
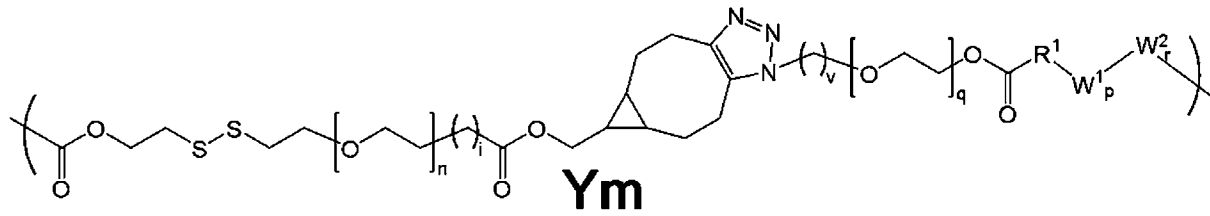
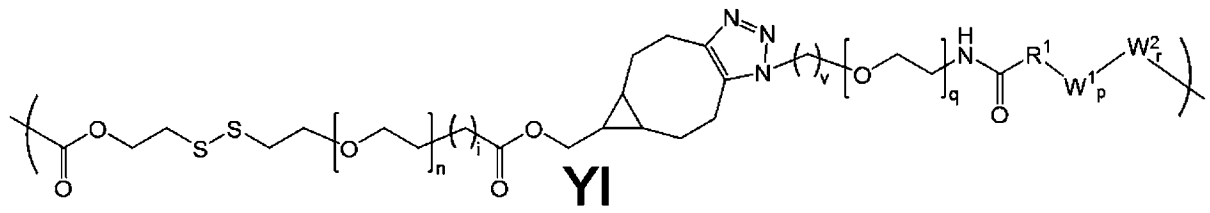
Yi

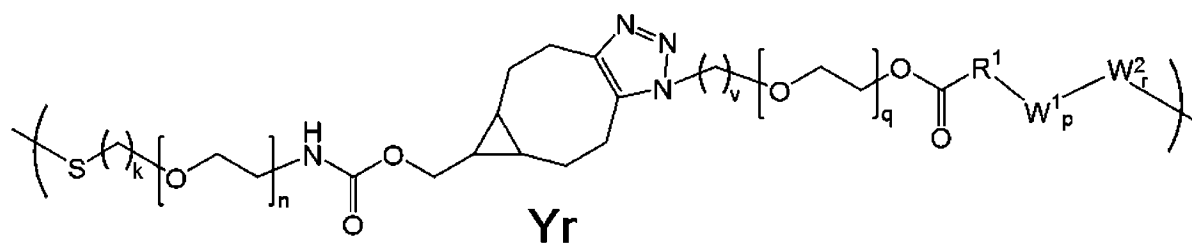


Yj

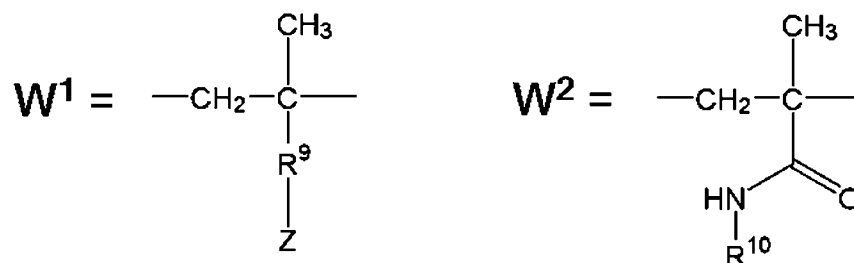


Yk





при этом левая открывающая скобка «(» обозначает расположение связи между X и Y, правая закрывающая скобка «)» обозначает расположение связи между Y и R², n представляет собой целое число от 1 до 100, q представляет собой целое число от 1 до 44, k представляет собой целое число от 1 до 12, i представляет собой целое число от 0 до 20, v представляет собой целое число от 1 до 4, R₁ представляет собой -CH₂-, -(CH₂)₂-C(CH₃)(CN)-, -(CH₂)₂-C(CH₃)(CH₃)-, -(CH₂)₂-CH(CH₃)- или -CH(CH₃)-, W¹ и W² изображены ниже:



при этом Z представляет собой маннозу или нацеливающийся на рецептор маннозы фрагмент, R⁹ представляет собой прямую связь, -(CH₂)₂-NH-C(O)- (этилацетидамогруппу или «EtAcN») или -(CH₂)₂-(O-CH₂-CH₂)_t-NH-C(O)- (пэгилированную этилацетидамогруппу или «Et-PEG_t-AcN»), t представляет собой целое число от 1 до 5, от 1 до 3, или 1, или 2, p представляет собой целое число от 2 до 250, R¹⁰ представляет собой алифатическую группу, спирт, алифатическую содержащую амин группу или алифатический спирт, и г представляет собой целое число от 0 до 250. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹⁰ представляет собой C_fалкил или C_fалкилОН_g, при этом f представляет собой число атомов углерода в алкильной группе и представляет собой целое число от 0 до 10, и g представляет собой число гидроксильных групп, присутствующих в алкильной группе, и представляет собой целое число от 0 до 10. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹⁰ представляет собой 2-гидроксиэтил. Согласно некоторым аспектам -W¹_p-W²_q- представляет собой блок-сополимер или статистический сополимер из мономеров W¹ и W².

[0043] X может представлять собой антиген чужеродного трансплантата, или аллоантиген, или аутоиммунный антиген. Согласно некоторым аспектам X представляет собой антиген, в отношении которого у больного может вырабатываться или выработался нежелательный иммунный ответ. Согласно некоторым вариантам осуществления X может

представлять собой антиген, в отношении которого у субъекта, такого как реципиент трансплантата или аутоиммунный больной, вырабатывается нежелательный иммунный ответ. Согласно нескольким вариантам осуществления X может представлять собой чужеродную внеклеточную везикулу, клеточный фрагмент или клетку, содержащую аллоантигены, в отношении которых у реципиентов трансплантата или аутоиммунных больных вырабатывается и нежелательный иммунный ответ. Согласно следующим вариантам осуществления X может представлять собой чужеродный пищевой, животный, растительный антиген или антиген окружающей среды, в отношении которого у больного вырабатывается нежелательный иммунный ответ. Согласно некоторым аспектам X может представлять собой чужеродное терапевтическое средство, в отношении которого у больного вырабатывается нежелательный иммунный ответ. Согласно следующему аспекту X может представлять собой синтетический аутоантиген, в отношении которого у больных вырабатывается нежелательный иммунный ответ. Согласно нескольким вариантам осуществления X может представлять собой толерогенную часть более крупного антигена. Согласно некоторым вариантам осуществления X или часть X в длину составляет по меньшей мере или максимум 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404,

405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499 или 500 аминокислот (или любой диапазон, производный от них). Согласно некоторым вариантам осуществления X представляет собой антиген аспарагиназу или антиген овальбумин. Согласно определенным вариантам осуществления X представляет собой антиген аспарагиназу или антиген овальбумин, Z, фрагмент, который специфически нацеливается на рецептор маннозы, может быть выбран из группы, состоящей из α -связанной маннозы, β -связанной маннозы, замещенной маннозы, манноза-6-фосфата, N-ацетилманнозамина и маннана с $\beta(1-4)$, $\alpha(1-6)$, $\alpha(1-2)$ и/или $\alpha(1-3)$ связями.

[0044] Согласно некоторым аспектам представлен способ лечения или предупреждения нежелательного иммунного ответа в отношении антигена. Способ предусматривает введение субъекту при необходимости подавления иммунного ответа в отношении антигена эффективного количества композиции, включающей в себя соединение формулы 1. Композиция может быть введена для клиренса циркулирующего белка, или пептида, или антитела, которые специфически связываются с антигенным фрагментом X, при этом циркулирующий белок, или пептид, или антитело каузально вовлекается в отторжение трансплантата, иммунный ответ в отношении терапевтического средства, аутоиммунное заболевание, гиперчувствительность и/или аллергию. Композиция может быть введена в количестве, эффективном для снижения концентрации антител, которые каузально вовлекаются в отторжение трансплантата, иммунный ответ в отношении терапевтического средства, аутоиммунное заболевание, гиперчувствительность и/или аллергию, в крови больного по меньшей мере на 50% масса/масса, как измеряется в момент времени от приблизительно 12 до приблизительно 48 часов после введения. Композицию можно вводить для толеризации больного в отношении антигенного фрагмента X.

[0045] В настоящей заявке обсуждаются и другие варианты осуществления. Любой вариант осуществления, обсуждаемый в отношении одного аспекта, применяется к другим аспектам, а также наоборот. Под каждым вариантом осуществления, описываемым в настоящем документе, следует понимать варианты осуществления, применимые ко всем аспектам. Предполагается, что любой вариант осуществления, обсуждаемый в настоящем документе, может быть реализован по отношению к любому способу или композиции и наоборот. Кроме того, композиции и наборы можно использовать для достижения раскрываемых в настоящем документе способов.

[0046] Термин «включающий в себя», который является синонимом терминам «охватывающий», «содержащий» или «характеризующийся», является включающим или открытым и не исключает дополнительных, неперечисленных элементов или стадий способа. Фраза «состоящий из» исключает любые неуказанные элемент, стадию или ингредиент. Фраза «состоящий по сути из» ограничивает объем описываемого заявляемого объекта определяемыми материалами или стадиями, а также теми, которые существенно не влияют на его основные и новые характеристики. Предполагается, что варианты осуществления, описанные в контексте термина «включающие в себя», также могут быть реализованы в контексте термина «состоящий из» или «состоящий по сути из».

[0047] Термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относятся к такому количеству композиции в соответствии с настоящим раскрытием, которое является достаточным для эффективного лечения, определяемого в настоящем документе, при введении млекопитающему при необходимости такого лечения. Это количество будет варьировать в зависимости от субъекта и состояния заболевания, подлежащего лечению, массы и возраста субъекта, тяжести состояния заболевания, конкретной выбранной композиции в соответствии с настоящим раскрытием, режима введения дозы, которому следуют, времени введения, способа введения и т. п., все из которых могут быть легко определены рядовым специалистом в данной области.

[0048] Подразумевается, что термины «числовые значения» и «диапазоны» для различных заместителей охватывают все целые числа в указанном диапазоне. Например, при определении n как целого числа, представляющего смесь, включающую в себя от 1 до 100, где смесь обычно охватывает целое число, указанное как $n \pm 10\%$ (или для меньших целых чисел от 1 до приблизительно 25 ± 3), следует учитывать, что n может быть целым числом от 1 до 100 (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 25, 30, 34, 35, 37, 40, 41, 45, 50, 54, 55, 59, 60, 65, 70, 75, 80, 82, 83, 85, 88, 90, 95, 99, 100 или любым из перечисленных) Термины « $\pm 10\%$ » или « ± 3 » следует понимать как раскрывающие и обеспечивающие конкретную поддержку эквивалентных диапазонов, где бы они ни использовались.

[0049] Термин «необязательный» или «необязательно» означает, что описанное далее событие или обстоятельство может произойти или может не произойти, и что настоящее описание включает в себя случаи, когда упомянутое событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда это не происходит.

[0050] Пептид, белок или фрагмент, который специфически связывает конкретную цель, называется «лигандом» для этой цели.

[0051] Термин «полипептид» относится к цепи аминокислотных остатков, независимо

от посттрансляционной модификации (например, фосфорилирования или гликозилирования) и/или комплексообразования с дополнительными полипептидами, и/или синтеза в многосубъединичные комплексы с нуклеиновыми кислотами и/или углеводами, или другими молекулами. Поэтому протеоглики также называются в настоящем документе полипептидами. Длинный полипептид (содержащий более 50 аминокислот) называется «белком». Короткий полипептид (содержащий 50 аминокислот или меньше) называется «пептидом». В зависимости от размера, аминокислотного состава и трехмерной структуры определенные полипептиды могут называться «антигенсвязывающей молекулой», «антителом», «фрагментом антитела» или «лигандом». Полипептиды можно получить рядом способов, многие из которых хорошо известны в уровне техники. Например, полипептиды можно получать экстракцией (например, из выделенных клеток), экспрессией рекомбинантной нуклеиновой кислоты, кодирующей полипептид, или химическим синтезом. Полипептиды могут быть получены, например, с помощью рекомбинантной технологии, а векторы экспрессии, кодирующие полипептид, введены в клетки-хозяева (например, путем трансформации или трансфекции) для экспрессии кодируемого полипептида.

[0052] Используемые в настоящем документе термины «фармацевтически приемлемый носитель» или «фармацевтически приемлемое вспомогательное средство» включают в себя любой и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, противобактериальные и противогрибковые средства, изотонические и замедляющие абсорбцию средства и т. п. Согласно нескольким вариантам осуществления такие среды и средства могут быть использованы в комбинации с фармацевтически активными веществами. За исключением случаев, когда любые традиционные среда или средство несовместимы с активным ингредиентом, предполагается их применение в терапевтических композициях. В композиции также могут быть включены дополнительные активные ингредиенты.

[0053] Термин «очищенный», используемый в данном документе по отношению к полипептиду, относится к полипептиду, который был синтезирован химическим или биологическим путем и, таким образом, по сути не загрязнен другими полипептидами, или был отделен или выделен из большинства других клеточных компонентов, с которыми он встречается в природе (например, другие клеточные белки, нуклеиновые кислоты или клеточные компоненты, такие как липидная мембрана). Примером очищенного полипептида является полипептид, который по меньшей мере на 70% по сухой массе свободен от белков и встречающихся в природе органических молекул, с которыми он связан в естественных условиях. Таким образом, препарат очищенного полипептида может содержать, например, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере

99% по сухой массе полипептида. Полипептиды также могут быть сконструированы таким образом, чтобы они содержали последовательность меток (например, полигистидиновую метку, метку тус, метку FLAG[®], метку SNAP[®] или другую аффинную метку), которая облегчает очистку или маркировку (например, захват на аффинную матрицу, визуализацию под микроскопом). Таким образом, очищенная композиция, содержащая полипептид, относится к очищенному полипептиду, если не указано иное. Термин «выделенный» указывает на то, что полипептиды или нуклеиновые кислоты в соответствии с настоящим раскрытием не находятся в их естественном окружении. Таким образом, выделенные продукты в соответствии с настоящим раскрытием могут содержаться в культуральной надосадочной жидкости, частично обогащены, получены из гетерологичных источников, клонированы в векторе или составлены с носителем и т. д.

[0054] Термин «идентичность последовательностей» используют в отношении сравнений полипептидных или полинуклеотидных последовательностей. Это выражение, в частности, относится к проценту идентичности последовательностей, например, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 81%, по меньшей мере 82%, по меньшей мере 83%, по меньшей мере 84%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99%, с соответствующим эталонным полипептидом или с соответствующим эталонным полинуклеотидом. В частности, рассматриваемый полипептид и эталонный полипептид демонстрируют указанную идентичность последовательностей на непрерывном участке из 20, 30, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100 или более аминокислот или по всей длине эталонного полипептида. Согласно нескольким вариантам осуществления несмотря на то, что последовательности отличаются от эталонного нуклеотида (или соответствующего полипептида), полинуклеотид проявляет по меньшей мере некоторую степень функциональной эквивалентности эталонной последовательности, а согласно некоторым вариантам осуществления усиленную функцию.

[0055] Термины «лечение» или «процесс лечения» означает любое лечение заболевания или нарушения у млекопитающего, в том числе предупреждение заболевания или нарушения или защиту от таковых, то есть предупреждение развития клинических симптомов; подавление заболевания или нарушения, то есть остановку или подавление развития клинических симптомов; и/или облегчение заболевания или нарушения, то есть индуцирование регресса клинических симптомов.

[0056] Термин «нежелательный иммунный ответ» относится к реакции иммунной

системы субъекта, которая в данной ситуации нежелательна. Реакция иммунной системы нежелательна, если такая реакция не приводит к предупреждению, уменьшению или излечению заболевания или нарушения, а вместо этого вызывает, усиливает или усугубляет нарушение или заболевание. Как правило, реакция иммунной системы вызывает, усиливает или усугубляет заболевание, если она направлена против неподходящей цели. В качестве примера, нежелательный иммунный ответ включает в себя без ограничения отторжение трансплантата, иммунный ответ в отношении терапевтического средства, аутоиммунное заболевание и аллергию или гиперчувствительность.

[0057] Термин «функционально связанный» относится к ситуации, когда два компонента объединяются с образованием активного комплекса перед связыванием по целевому сайту. Например, молекула, конъюгированная с половиной комплекса биотин-стрептавидин, и антиген, образующий комплекс с другой половиной комплекса биотин-стрептавидин, функционально связаны посредством образования комплекса молекул биотина и стрептавидина. Термин «функционально связанный» также предназначен для обозначения ковалентных или химических связей, которые конъюгируют две молекулы вместе.

[0058] В настоящей заявке термин «приблизительно» используют в его простом и обычном значении в области химии белков, чтобы указать, что значение включает в себя стандартное отклонение ошибки для устройства или способа, используемых для определения значения.

[0059] Используемые в настоящем описании и формуле изобретения выражения «включающий в себя» (и любая форма выражения «включающий в себя», такая как «включают в себя» и «включает в себя»), «имеющий» (и любая форма выражения «имеющий», такая как «имеют» и «имеет»), «охватывающий» (и любая форма выражения «охватывающий», такая как «охватывает» и «охватывают») или «содержащий» (и любая форма выражения «содержащий», такая как «содержит» и «содержат») являются включительными или открытыми и не исключают дополнительные, неперечисленные элементы или стадии способа.

[0060] Способы могут предусматривать многократные введения одного или нескольких соединений, композиций и/или средств. Согласно некоторым вариантам осуществления клетки или субъекта обеспечивают индуцирующим толерантность средством до введения композиции, для которой индуцируется толерантность. Предполагается, что соединения, композиции и/или средства могут быть составлены в фармацевтически приемлемый состав согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения.

[0061] Термин «заболевание» означает патологическое состояние части тела, органа

или системы, возникающее в результате любой причины, такой как инфекция, генетический дефект или экологический стресс. Термин «связанное со здоровьем состояние» в настоящем документе означает состояния части тела, органа или системы, которое может не быть патологическим, но для которого требуется лечение. Примеры включают в себя состояния, при которых требуется косметическая терапия, такие как морщины на коже, пятна на коже и т. п. Заболеванием может быть любое заболевание, и неограничивающие примеры включают в себя гиперпролиферативные заболевания, такие как рак и предраковые поражения, раны и инфекции.

[0062] У субъекта может быть «предсказано наличие» заболевания, если у субъекта проявляется характеристика, состояние или поведение, которые увеличивают вероятность заболевания. Характеристика, состояние или поведение, повышающие вероятность заболевания, известны как фактор риска и могут иметь поведенческий, физиологический, демографический, экологический или генетический характер. Поведенческие факторы риска обычно связаны с действиями, которые субъект решил предпринять. Демографические факторы риска представляют собой факторы, относящиеся к населению в целом, например, возраст или пол. К факторам риска окружающей среды относятся те, которые связаны с воздействием объектов в окружающей среде, таких как загрязнение воздуха и доступность чистой воды. Генетические факторы риска основаны на генетическом составе индивидуума и могут отражать взаимодействие между генами индивидуума и факторами окружающей среды. Субъект, имеющий большое количество проявлений факторов риска, связанных с заболеванием, может иметь повышенный риск развития заболевания, и может быть «предсказано наличие» заболевания.

[0063] Термины «предупреждение» и «процесс предупреждения» используют в их обычном и простом значении для обозначения «действующий до» или такого действия. В контексте конкретного заболевания или связанного со здоровьем состояния эти термины относятся к введению или применению средства, лекарственного средства или профилактического средства субъекту или к выполнению процедуры или воздействия на субъект с целью блокирования начала заболевания или связанного со здоровьем состояния.

[0064] Используемый в настоящем документе термин «антиген» представляет собой любое вещество, которое служит целью для рецепторов адаптивного иммунного ответа, таких как Т-клеточный рецептор, главный комплекс гистосовместимости класса I и II, В-клеточный рецептор или антитело. Согласно некоторым вариантам осуществления антиген может происходить из организма (например, «собственный», «ауто» или «эндогенный»). Согласно дополнительным вариантам осуществления антиген может возникать снаружи организма («чужой», «чужеродный» или «экзогенный»), проникая, например, путем

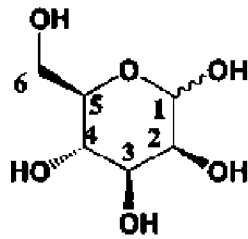
ингаляции, проглатывания, инъекции или трансплантации, трансдермально и т. д. Согласно некоторым вариантам осуществления экзогенный антиген может быть модифицирован биохимически в организме. Чужеродные антигены включают в себя без ограничения пищевые антигены, животные антигены, растительные антигены, антигены окружающей среды, терапевтические средства, а также антигены, присутствующие в аллогенном трансплантате. В настоящем документе представлены неограничивающие примеры антигенов.

[0065] Используемый в настоящем документе термин «антигенсвязывающая молекула» относится к молекулам, в частности, к белкам, таким как молекулы иммуноглобулина, которые содержат переменные участки антитела, обеспечивающие связывание (специфическое связывание согласно некоторым вариантам осуществления) с эпитопом. Переменный участок антитела может присутствовать, например, в полном антителе, фрагменте антитела и рекомбинантном производном антитела или фрагменте антитела. Используемый в настоящем документе термин «антигенсвязывающий фрагмент» антитела (или «связывающая часть») относится к одному или нескольким фрагментам антитела, которые сохраняют способность специфически связывать целевую последовательность. Антигенсвязывающие фрагменты, содержащие переменные участки антитела включают в себя (без ограничения) «Fv», «Fab» и «F(ab')₂» области, «однодоменные антитела (sdAb)», «нанотела», «одноцепочечные Fv (scFv)» фрагменты, «тандемные scFv» (V_HA-V_LA-V_HB-V_LB), «диатела», «триатела» или «триотела», «одноцепочечные диатела (scDb)» и «биспецифические Т-клеточные рекрутеры (BiTE)».

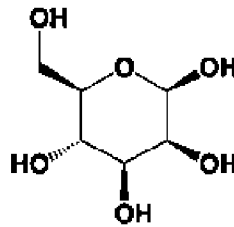
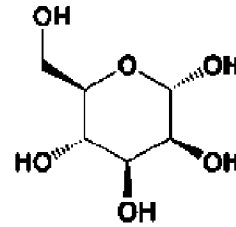
[0066] Термин «эпитоп», также известный как антигенная детерминанта, представляет собой сегмент макромолекулы, например, белка, который распознается адаптивной иммунной системой, например, антителами, В-клетками, молекулами главного комплекса гистосовместимости или Т-клетками. Эпитоп представляет собой часть или сегмент макромолекулы, способные связываться с антителом или его антигенсвязывающим фрагментом. В этом контексте термин «связывание», в частности, относится к специфическому связыванию. В контексте нескольких вариантов осуществления настоящего изобретения предпочтительно, чтобы термин «эпитоп» относился к сегменту белка или полипротеина, который распознается иммунной системой.

[0067] Термин манноза или маннозилирующий фрагмент относится к сахару-моносахариду, который существует как в форме с открытой цепью, так и в циклической форме, имеющей D- и L-изомеры. В циклической форме есть два аномера, а именно альфа и бета. В альфа-форме спиртовая группа C1 находится в аксиальном положении, тогда как в бета-форме спиртовая группа C1 находится в экваториальном положении. В частности,

термин «манноза» относится к циклической шестичленной пиранозе, более конкретно, к D-изомеру и, еще более конкретно, к альфа-D-форме (α -D-маннозе). Структура и нумерация маннозы показана в неограничивающих примерах стереохимической иллюстрации. В имеющемся составе остаток маннозы представляет собой отдельный сахар, который связан с остовом полимера через единственный сайт, такой как первичные спирты, которые присоединяются к C1-C4 и C6. Таким образом, один из спиртов используется для соединения маннозы с полимером, в то время как другие спирты сохраняют OH группы при нейтральном pH. Согласно нескольким вариантам осуществления полезная полифункциональность раскрываемых в настоящем документе подходов происходит, по меньшей мере частично, за счет множества мономеров, которые используются для декорирования боковой цепи полимера.



Манноза

 α -D-манноза β -D-манноза

[0068] Если группу описывают как «необязательно замещенную», то эта группа может быть незамещенной или замещенной одним или несколькими указанными заместителями. Подобным образом, если группу описывают как «незамещенную или замещенную», если она замещена, заместитель(заместители) может(могут) быть выбран(ы) из одного или нескольких указанных заместителей. Если заместители не указаны, это означает, что указанная «необязательно замещенная» или «замещенная» группа может быть замещена одной или несколькими группами, по отдельности и независимо выбранными из C₁-алкила, C₁-алкенила, C₁-алкинила, C₁-циклоалкила, C₁-арила, C₁-гетероарила, C₁-гетероциклила, C₁-алкокси, C₁-ацила, циано, гидроксила, амина, замещенного галогеном C₁-алкила, замещенного галогеном C₁-алкокси и галогена.

[0069] Используемый в настоящем документе термин «химическая модификация» относится к изменению во встречающейся в природе химической структуре одной или нескольких аминокислот полипептида. Такие модификации могут быть выполнены в боковой цепи или на конце, например, изменение amino-конца или карбоксильного конца. Согласно некоторым вариантам осуществления модификации применимы для создания химических групп, которые можно удобно использовать для связывания полипептидов с другими материалами или для присоединения терапевтического средства.

[0070] «Консервативные изменения» обычно можно вносить в аминокислотную

последовательность без изменения активности. Эти изменения называются «консервативными заменами» или мутациями, то есть аминокислота, принадлежащая к группе аминокислот, имеющих определенный размер или характеристику, может быть заменена другой аминокислотой. Заместители аминокислотной последовательности могут быть выбраны из других представителей класса, к которому принадлежит аминокислота. Например, неполярные (гидрофобные) аминокислоты включают в себя аланин, лейцин, изолейцин, валин, пролин, фенилаланин, триптофан, метионин и тирозин. Полярные нейтральные аминокислоты включают в себя глицин, серин, треонин, цистеин, тирозин, аспарагин и глутамин. Положительно заряженные (основные) аминокислоты включают в себя аргинин, лизин и гистидин. К отрицательно заряженным (кислым) аминокислотам относятся аспарагиновая кислота и глутаминовая кислота. Ожидается, что такие замены существенно не повлияют на кажущуюся молекулярную массу, определяемую электрофорезом в полиакриламидном геле или изоэлектрической точкой. Консервативные замены также включают в себя замену оптических изомеров последовательностей на другие оптические изомеры, в частности, d-аминокислот на l-аминокислоты для одного или нескольких остатков последовательности. Более того, все аминокислоты в последовательности могут подвергаться замене d-изомера на l-изомер. Иллюстративные консервативные замены включают в себя без ограничения Lys на Arg и наоборот для замены положительного заряда; Glu на Asp и наоборот для поддержания отрицательного заряда; Ser на Thr с тем, для поддержания свободного -ОН; и Gln на Asn для поддержания свободного -NH₂. Еще один тип консервативной замены представляет собой случай, когда аминокислоты с желаемыми химическими относительностями вводятся для обеспечения реакционноспособных участков для реакций химической конъюгации, если возникает необходимость в химической дериватизации. Такие аминокислоты включают в себя без ограничения Cys (для вставки сульфгидрильной группы), Lys (для вставки первичного амина), Asp и Glu (для вставки группы карбоновой кислоты) или специализированные неканонические аминокислоты, содержащие кетоновые, азидные, алкиновые, алкеновые и тетразиновые боковые цепи. Консервативные замены или добавления свободных аминокислот, несущих -NH₂ или -SH, могут быть особенно полезными для химической конъюгации с линкерами и маннозилирующими фрагментами формулы 1. Более того, точечные мутации, делеции и вставки полипептидных последовательностей или соответствующих последовательностей нуклеиновых кислот в некоторых случаях могут быть выполнены без потери функции полипептида или фрагмента нуклеиновой кислоты. Замены могут включать в себя, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 или более остатков (в том числе любое число замен между перечисленными

значениями). Вариант, используемый согласно вариантам осуществления в настоящем документе, может иметь суммарное количество до 200 (например, до 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 или 200, в том числе любое число между перечисленными значениями) изменений в аминокислотной последовательности (например, изменений, вставок, делеций, N-концевых усечений и/или C-концевых усечений). Согласно нескольким вариантам осуществления количество изменений превышает 200. Кроме того, согласно нескольким вариантам осуществления варианты включают в себя полипептидные последовательности или соответствующие последовательности нуклеиновых кислот, которые демонстрируют степень функциональной эквивалентности с эталоном (например, немодифицированной или нативной последовательностью). Согласно нескольким вариантам осуществления варианты демонстрируют приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 97%, приблизительно 98%, приблизительно 99% функциональную эквивалентность с немодифицированной или нативной эталонной последовательностью (и любую степень функциональной эквивалентности между перечисленными значениями). В описываемых в настоящем документе аминокислотных остатках используют либо однобуквенное обозначение аминокислот, либо трехбуквенное сокращение в соответствии со стандартной номенклатурой полипептидов, *J. Biol. Chem.*, (1969), 243, 3552-3559. Все последовательности аминокислотных остатков представлены в настоящем документе формулами с левой и правой ориентацией в традиционном направлении от amino-конца к карбокси-концу.

[0071] Термин «нацеливающийся на печень фрагмент» относится к маннозным фрагментам, обладающим способностью направлять, например, полипептид, на клетки печени, экспрессирующие рецепторы маннозы. Печень включает в себя различные типы клеток, включающие в себя без ограничения гепатоциты, синусоидальные эпителиальные клетки, клетки Купфера, звездчатые клетки и/или дендритные клетки. Как правило, нацеливающийся на печень фрагмент направляет полипептид на одну или несколько из этих клеток. На поверхности соответствующих клеток печени находятся рецепторы, которые распознают и специфически связывают нацеливающийся на печень фрагмент. Нацеливание на печень может быть достигнуто с помощью химической конъюгации антигена или лиганда с манозилирующим или маннанзилирующим фрагментом. Встречающиеся в природе десилированные белки не попадают в объем определенных вариантов осуществления настоящего раскрытия.

[0072] Термин «статистический сополимер» относится к продукту одновременной полимеризации двух или более мономеров в смеси, где вероятность обнаружения данного

мономерного звена в любом данном участке в полимерной цепи не зависит от природы соседних звеньев в этом положении (распределение Бернулли). Таким образом, если переменная группа, обозначенная как W_p , представляет собой статистический сополимер, то цепь может включать в себя любую последовательность от 2 до приблизительно 150 групп W_1 и W_2 , такую как $W_1-W_2-W_1-W_2-$; $-W_2-W_1-W_2-W_1-$; $-W_1-W_1-W_1-W_2-$; $-W_1-W_1-W_2-W_2-$; $-W_1-W_2-W_2-W_1-$; $-W_1-W_2-W_1-W_2-W_2-W_1-W_2-W_1-$; $-W_1-W_1-W_2-W_2-W_1-W_2-W_2-W_1-$ и $W_2-W_2-W_1-W_2-W_1-W_1-W_1-W_2-W_2-W_1-W_2-W_2-W_1$; до бесконечности, при этом Z присоединяется к различным группам W_1 , а сами группы W_1 и W_2 могут быть одинаковыми или разными.

[0073] Термин «идентичность последовательностей» используют по отношению к сравнениям последовательностей полипептида (или нуклеиновой кислоты). Данное выражение, в частности, относится к проценту идентичности последовательностей, например, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 81%, по меньшей мере 82%, по меньшей мере 83%, по меньшей мере 84%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% с соответствующим эталонным полипептидом или с соответствующим эталонным полинуклеотидом. В частности, рассматриваемый полипептид и эталонный полипептид демонстрируют указанную идентичность последовательностей на непрерывном участке из 20, 30, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100 или более аминокислот (или любой диапазон, производный от них) или по всей длине эталонного полипептида.

[0074] Термин «специфическое связывание», как этот термин обычно используется в области биологии, относится к молекуле, которая связывается с целью с относительно высокой аффинностью по сравнению с нецелевыми тканями, и обычно включает в себя множество нековалентных взаимодействий, таких как электростатические взаимодействия, ван-дер-ваальсовы взаимодействия, водородные связи и т. п. Специфические связывающие взаимодействия характеризуют связывание антитело-антиген, связывание фермент-субстрат и определенные взаимодействия белок-рецептор; хотя такие молекулы могут время от времени связываться с тканями помимо своих специфических целей, в той степени, в которой такое нецелевое связывание является несущественным, пара связывания с высокой аффинностью все же может подпадать под определение специфического связывания.

[0075] Термин «нежелательный иммунный ответ» относится к реакции иммунной системы субъекта, которая в данной ситуации нежелательна. Реакция иммунной системы

нежелательна, если такая реакция не приводит к предупреждению, уменьшению или излечению заболевания или нарушения, а вместо этого вызывает, усиливает или усугубляет нарушение или заболевание. Как правило, реакция иммунной системы вызывает, усиливает или усугубляет заболевание, если она направлена против неподходящей цели. В качестве примера, нежелательный иммунный ответ включает в себя без ограничения отторжение трансплантата, иммунный ответ в отношении терапевтического средства, аутоиммунное заболевание и аллергию или гиперчувствительность.

[0076] Термин «вариант» следует понимать как белок (или нуклеиновую кислоту), который отличается по сравнению с белком, из которого он получен, одним или несколькими изменениями в его длине, последовательности или структуре. Полипептид, из которого происходит вариант белка, также известен как исходный полипептид или полинуклеотид. Термин «вариант» включает в себя «фрагменты» или «производные» исходной молекулы. Обычно «фрагменты» меньше по длине или размеру, чем исходная молекула, в то время как «производные» демонстрируют одно или несколько отличий в своей последовательности или структуре по сравнению с исходной молекулой. Также охватываются модифицированные молекулы, такие как без ограничения посттрансляционно модифицированные белки (например, гликозилированные, фосфорилированные, убиквитинированные, пальмитоилированные или протеолитически расщепленные белки) и модифицированные нуклеиновые кислоты, такие как метилированная ДНК. Термин «вариант» также охватывает смеси различных молекул, таких как без ограничения гибриды РНК-ДНК. Подразумевается, что встречающиеся в природе и искусственно созданные варианты охватываются используемым в настоящем документе термином «вариант». Кроме того, варианты, используемые в соответствии с настоящим изобретением, также могут происходить из гомологов, ортологов или паралогов исходной молекулы или из искусственно сконструированного варианта при условии, что вариант обладает по меньшей мере одной биологической активностью исходной молекулы, например, является функционально активным. Вариант может характеризоваться определенной степенью идентичности последовательностей с исходным полипептидом, из которого он получен. Более точно, вариант белка в контексте настоящего раскрытия может демонстрировать по меньшей мере 80% идентичность последовательностей с его исходным полипептидом. Предпочтительно идентичность последовательностей вариантов белка определяется на непрерывном участке из 20, 30, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100 или более аминокислот. Как обсуждалось выше, согласно нескольким вариантам осуществления варианты демонстрируют приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 97%, приблизительно 98%, приблизительно

99% функциональную эквивалентность немодифицированной или нативной эталонной последовательности (и любую степень функциональной эквивалентности между перечисленными значениями).

[0077] В частности, предусматривается, что любое ограничение, обсужденное в отношении одного варианта осуществления настоящего изобретения, может применяться к любому другому варианту осуществления настоящего изобретения. Кроме того, любую композицию в соответствии с настоящим изобретением можно использовать в любом способе в соответствии с настоящим изобретением, и любой способ в соответствии с настоящим изобретением можно использовать для получения или использования любой композиции в соответствии с настоящим изобретением.

[0078] Термин «или» в формуле изобретения используют для обозначения «и/или», если явно не указано, что относится только к альтернативам, или что альтернативы являются взаимоисключающими, хотя настоящее раскрытие поддерживает определение, которое относится только к альтернативам и «и/или».

[0079] Другие цели, признаки и преимущества настоящего изобретения станут очевидными из следующего подробного описания. Однако следует учитывать, что подробное описание и конкретные примеры, указывающие предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения, приведены исключительно для иллюстрации, поскольку различные изменения и модификации в пределах сущности и объема настоящего изобретения станут очевидны для квалифицированных специалистов в данной области из этого подробного описания.

Краткое описание чертежей

[0080] Следующие графические материалы образуют часть настоящего описания и включены для дальнейшей демонстрации некоторых аспектов настоящего изобретения. Настоящее изобретение будет легче понять с обращением к одному или нескольким из этих графических материалов в комбинации с подробным описанием конкретных вариантов осуществления, представленных в настоящем документе.

[0081] На **фиг. 1A-1G** показано, что OVA-p(Man) индуцирует делецию Т-клеток. Мышей BLK6 обрабатывали солевым раствором или 10 мкг OVA в форме свободного OVA или конъюгированного с OVA p(Man) (OVA-p(Man)) через одни сутки и 7 суток после адоптивного переноса $7,0 \times 10^5$ OTI и OTII Т-клеток. Мышей сенсibilizировали внутрикожной инъекцией LSP и OVA через 14 суток после начального переноса OTI и OTII Т-клеток, затем иммунный ответ в дренирующих лимфатических узлах (dLN) оценивали в

сутки 19 с помощью проточной цитометрии. На фиг. 1А показана фракция ОТII Т-клеток в dLN в сутки 19. На фиг. 1В показана фракция ОТИ Т-клеток в dLN в сутки 19. На фиг. 1С показана фракция ОТII Т-клеток в печени в сутки 19. На фиг. 1D показана фракция ОТИ Т-клеток в печени в сутки 19. На фиг. 1Е показана фракция Treg в dLN в сутки 19. На фиг. 1F показана фракция Treg в печени в сутки 19. На фиг. 1G показана фракция фолликулярных хелперных Т-клеток (Tfh) как фракция от общего количества CD4 Т-клеток в dLN в сутки 19.

[0082] На **фиг. 2А-2В** показано, что OVA-p(Man) индуцирует нечувствительность Т-клеток в DL. Мышей BLK6 обрабатывали солевым раствором или 10 мкг OVA в форме свободного OVA или конъюгированного с OVA p(Man) (OVA-p(Man)) через одни сутки и 7 суток после адоптивного переноса $7,0 \times 10^5$ ОТИ и ОТII Т-клеток. Мышей сенсibilizировали внутрикожной инъекцией LPS и OVA через 14 суток после начального переноса ОТИ и ОТII Т-клеток и иммунный ответ в дренирующих лимфатических узлах (dLN) оценивали в сутки 19. Клетки из dLN повторно стимулировали с помощью OVA (А) или SIINFEKL (пептид) в течение 6 часов, затем определяли процент продуцирующих IFN- γ клеток с помощью проточной цитометрии. На фиг. 2 показан процент продуцирующих IFN- γ CD4⁺ Т-клеток в dLN. На фиг. 2В показан процент продуцирующих IFN- γ CD8⁺ Т-клеток в dLN.

[0083] На **фиг. 3А-3D** показано индуцирование толерантности в отношении белковых терапевтических средств. Пяти мышам BALB/c на группу вводили инъекцией 2,5 мкг аспарагиназы, составленной в виде свободной аспарагиназы (ASNase) или конъюгированной с p(Man) (ASNase-p(Man)) один раз в неделю в течении 3 недель, а затем переключали на 15 мкг ASNase i.v. один раз в неделю в течении 8 недель. На протяжении начальных 3 недель ASNase-p(Man) вводили либо i.v., либо подкожной инъекцией. У мышей отбирали сыворотку и контролировали еженедельно на присутствие α ASNase. На фиг. 3А показаны титры Pan IgG против α ASNase у мышей, обрабатываемых с помощью ASNase и ASNase-p(Man) путем i.v. и подкожной инъекции. На фиг. 3В показаны титры IgG1 против α ASNase получавших лечение групп в сутки 38. На фиг. 3С показаны титры IgG2a против α ASNase получавших лечение групп в сутки 38. На фиг. 3D показаны титры IgG2b против α ASNase получавших лечение групп в сутки 38. На фиг. 3Е показаны титры IgG3 против α ASNase получавших лечение групп в сутки 38.

[0084] На **фиг. 4А-4В** показан ответ на конъюгаты p(Man). На фиг. 4А показано, что костный мозг животных, получавших лечение с помощью ASNase-p(Man), имел меньше продуцирующих α ASNase плазматических клеток, чем у животных, которых лечили с

помощью ASNase. На фиг. 4В показано, что селезенки получавших лечение с помощью ASNase-p(Man), имели больший процент продуцирующих IL-10 регуляторных В-клеток.

[0085] На **фиг. 5** показано индуцирование толерантности в отношении белковых терапевтических средств. На фиг. 5 представлен график, демонстрирующий индуцирование толерантности в отношении белкового терапевтического средства аспарагиназы, конъюгированной с линкером p(Man) и маннозой. Пяти мышам BALB/c на группу вводили инъекцией 2,5 мкг аспарагиназы, составленной в виде свободной аспарагиназы (ASNase) или конъюгированной с p(Man) (ASNase-p(Man)) один раз в неделю в течении 3 недель, а затем переключали на 15 мкг ASNase i.v. один раз в неделю в течении 7 недель. У мышей отбирали сыворотку и контролировали еженедельно на присутствие антител против ASNase. За все время анализа ни у одного из животных, получавших лечение с помощью ASNase-p(Man), не вырабатывались измеряемые уровни антител против ASNase.

[0086] На **фиг. 6** показан режим введения p(Man)-ASNase для оценивания конъюгатов p(Man)-белок в отношении гуморального иммунного ответа на аспарагиназу (антител против ASNase).

[0087] На **фиг. 7А-7В** показано оценивание конъюгатов p(Man)-белок в отношении гуморального иммунного ответа на аспарагиназу (антител против ASNase). На фиг. 7А представлен график, демонстрирующий концентрацию аспарагина в сыворотке в сутки 71, 73 и 76. Мыши, получавшие обработку только солевым раствором или p(Man)-ASNase, характеризуются значительно более низкой концентрацией аспарагина в сыворотке по сравнению с животными, которых обрабатывали солевым раствором, а затем им вводили ASNase дикого типа. На фиг. 7В представлен график, демонстрирующий концентрацию аспарагина в сыворотке против титра антител против ASNase для каждого животного в исследовании. Очевидна сильная корреляция ($r = 0,8$) между концентрацией аспарагина в сыворотке и титром антител против ASNase.

Подробное описание

[0088] Некоторые варианты осуществления, раскрываемые в настоящем документе, преодолевают недостатки предшествующего уровня техники, обеспечивая композиции, включающие в себя слитые с маннозой антигены. Композиции могут быть использованы для предупреждения иммунитета или снижения иммунного ответа на основанные на белке лекарственные средства, которые в противном случае вызывали бы иммунный ответ.

[0089] Множественные рецепторы связывания маннозы экспрессируются антигенпрезентирующими клетками (APC) и служат в качестве ворот для захвата антигена

и перекрестного представления антигена этими клетками Т-клеткам. Антигены, захваченные APC и представленные Т-клеткам, в отсутствие совместной стимуляции приводят к делеции Т-клеток, отсутствию активности и образованию регуляторных Т-клеток, которые контролируют антигенспецифические иммунные ответы.

[0090] Настоящее раскрытие согласно нескольким вариантам осуществления относится к некоторым терапевтическим композициям, которые нацеливают для доставки (и для захвата) в антигенпрезентирующие клетки, в частности, гепатоциты, LSEC, клетки Купфера и/или звездчатые клетки, более конкретно, гепатоциты и/или LSEC, и, еще более конкретно, для специфического связывания со связывающими маннозу рецепторами.

[0091] Нацеливание на печень способствует двум механизмам лечения: толеризации и клиренсу. Толеризация использует роль печени в выведении апоптозных клеток и переработке их белков для распознавания иммунной системой как «своих», а также роль печени в отборе периферических белков на предмет иммунной толерантности. Клиренс использует роль печени в очистке крови за счет быстрого удаления и разрушения токсинов, полипептидов и т. п. Нацеливание этих композиций на печень осуществляется с помощью маннозилирующего фрагмента. Маннозилирующий фрагмент химически конъюгирован. Антиген может быть эндогенным (аутоантиген) или экзогенным (чужеродный антиген), включающим в себя без ограничения антиген чужеродного трансплантата, против которого у реципиентов трансплантата вырабатывается нежелательный иммунный ответ (например, отторжение трансплантата), чужеродный пищевой, животный, растительный или антиген окружающей среды, в отношении которого у больных вырабатывается нежелательный иммунный ответ (например, аллергический или гиперчувствительность), терапевтическое средство, в отношении которого у больных вырабатывается нежелательный иммунный ответ (например, гиперчувствительность и/или пониженная терапевтическая активность), аутоантиген, в отношении которого у больных вырабатывается нежелательный иммунный ответ (например, аутоиммунное заболевание), или их толерогенная часть (например, фрагмент или эпитоп); эти композиции применимы для индуцирования толеризации в отношении антигена. Следовательно, композиции в соответствии с настоящим раскрытием могут быть использованы для лечения нежелательного иммунного ответа, например, отторжения трансплантата, иммунного ответа в отношении терапевтического средства, аутоиммунного заболевания и/или аллергии в зависимости от варианта осуществления. Также представлены фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективное количество композиции в соответствии с настоящим раскрытием, смешанное по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым вспомогательным средством. Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к способам лечения

нежелательного иммунного ответа, такого как отторжение трансплантата, ответ против терапевтического средства, аутоиммунное заболевание или аллергия.

В. Химические определения

[0092] Используемый в настоящем документе термин «малая молекула» относится к органическому соединению, которое либо синтезировано традиционными способами органической химии (например, в лаборатории), либо находится в природе. Как правило, малая молекула характеризуется тем, что содержит несколько связей углерод-углерод и обладает молекулярной массой менее приблизительно 1500 граммов/моль. Согласно некоторым вариантам осуществления малые молекулы имеют молекулярную массу менее приблизительно 1000 граммов/моль. Согласно некоторым вариантам осуществления малые молекулы имеют молекулярную массу менее приблизительно 550 граммов/моль. Согласно некоторым вариантам осуществления малые молекулы имеют молекулярную массу от приблизительно 200 до приблизительно 550 граммов/моль. Согласно некоторым вариантам осуществления малые молекулы не включают в себя пептиды (например, соединения, включающие в себя 2 или более аминокислоты, соединенные пептидной связью). Согласно некоторым вариантам осуществления малые молекулы не включают в себя нуклеиновые кислоты.

[0093] Используемый в настоящем документе термин «амино» означает $-NH_2$; термин «нитро» означает $-NO_2$; термин «галоген» определяет $-F$, $-Cl$, $-Br$ или $-I$; термин «меркапто» означает $-SH$; термин «циано» означает $-CN$; термин «азидо» означает $-N_3$; термин «силлил» означает $-SiH_3$, и термин «гидрокси» означает $-OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления галоген может представлять собой $-Br$ или $-I$.


[0094] Используемый в настоящем документе термин «одновалентный анион» относится к анионам с зарядом -1 . Такие анионы хорошо известны специалистам в данной области. Неограничивающие примеры одновалентных анионов включают в себя галогениды (например, F^- , Cl^- , Br^- и I^-), NO_2^- , NO_3^- , гидроксид (OH^-) и азид (N_3^-).

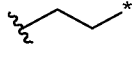
[0095] Используемая в настоящем документе структура указывает на то, что связь может быть одинарной связью или двойной связью. Специалистам в области химии понятно, что в некоторых случаях двойная связь между двумя определенными атомами химически возможна, а в некоторых случаях двойная связь не возможна. Таким образом настоящее изобретение предусматривает, что двойная связь может быть образована только, если это химически возможно.

[0096] Термин «алкил» включает в себя прямоцепочечный алкил, разветвленный алкил, циклоалкил (алициклический), циклический алкил, незамещенный гетероатомом алкил,

замещенный гетероатомом алкил, незамещенный гетероатомом C_n -алкил и замещенный гетероатомом C_n -алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусматриваются низшие алкилы. Примеры разветвленных алкильных групп включают в себя без ограничения изо-пропил, втор-бутил, трет-бутил и т. п. Примеры прямоцепочечных алкильных групп включают в себя без ограничения метил, этил, н-пропил, н-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил и т. п. Алкильная группа может иметь от 1 до 30 атомов углерода (всякий раз при упоминании в настоящем документе числовой диапазон, такой как «от 1 до 30», относится к каждому целому числу в данном диапазоне; например, «от 1 до 30 атомов углерода» означает, что алкильная группа может состоять из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 атомов углерода, хотя данное определение также охватывает использование термина «алкил», где не указан числовой диапазон). Термин «алкильная» группа также может представлять собой алкил среднего размера, имеющий от 1 до 12 атомов углерода. Термин «низший алкил» относится к алкилам с 1-6 атомами углерода (то есть с 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомами углерода). Термин «незамещенный гетероатомом C_n -алкил» относится к радикалу, имеющему линейную или разветвленную, циклическую или ациклическую структуру, кроме того, не имеющему двойные или тройные связи углерод-углерод, кроме того, имеющему в сумме n атомов углерода, все из которых не являются ароматическими, 3 или больше атомов водорода и не имеющему гетероатомы. Например, незамещенный гетероатомом C_1 - C_{10} -алкил имеет от 1 до 10 атомов углерода. Все группы $-CH_3$ (Me), $-CH_2CH_3$ (Et), $-CH_2CH_2CH_3$ (н-Pr), $-CH(CH_3)_2$ (изо-Pr), $-CH(CH_2)_2$ (циклопропил), $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ (н-Bu), $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ (втор-бутил), $-CH_2CH(CH_3)_2$ (изо-бутил), $-C(CH_3)_3$ (трет-бутил), $-CH_2C(CH_3)_3$ (нео-пентил), циклобутил, циклопентил и циклогексил являются неограничивающими примерами незамещенных гетероатомом алкильных групп. Термин «замещенный гетероатомом C_n -алкил» относится к радикалу, имеющему один насыщенный атом углерода в качестве точки присоединения, не имеющему двойные или тройные связи углерод-углерод, кроме того, имеющему линейную или разветвленную, циклическую или ациклическую структуру, кроме того, имеющему в сумме n атомов углерода, все из которых не являются ароматическими, 0, 1 или более чем один атом водорода, по меньшей мере один гетероатом, при этом каждый гетероатом независимо выбран из группы, состоящей из N, O, F, Cl, Br, I, Si, P и S. Например, замещенный гетероатомом C_1 - C_{10} -алкил имеет от 1 до 10 атомов углерода. Все из следующих групп являются неограничивающими примерами замещенных гетероатомом алкильных групп: трифторметил, $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CF_3$, $-CH_2OC(O)CH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CH_2OH$,

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ и $-\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$.

[0097] Используемый в настоящем документе термин «алкилен» относится к двухвалентной полностью насыщенной прямоцепочечной алифатической углеводородной группе. Примеры алкиленовых групп включают в себя без ограничения метилен, этилен, пропилен, бутилен, пентилен, гексилен, гептилен и октилен. Алкиленовая группа может быть представлена с помощью  с последующим числом атомов углерода, за которым

следует «*». Например,  представляет этилен. Алкиленовая группа может иметь от 1 до 30 атомов углерода (всякий раз при упоминании в настоящем документе числовой диапазон, такой как «от 1 до 30», относится к каждому целому числу в данном диапазоне; например, «от 1 до 30 атомов углерода» означает, что алкильная группа может состоять из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода и т. д. до 30 атомов углерода включительно, хотя данное определение также охватывает использование термина «алкилен», где числовой диапазон не обозначается). Алкиленовая группа также может представлять собой алкил среднего размера, имеющий от 1 до 12 атомов углерода. Алкиленовая группа также может представлять собой низший алкил, имеющий от 1 до 4 атомов углерода. Алкиленовая группа может быть замещенной или незамещенной. Например, низшая алкиленовая группа может быть замещена путем замещения одного или нескольких атомов водородов низшей алкиленовой группы и/или путем замещения обоих атомов водородов на одном и том же углероде C_{3-6} моноциклической циклоалкильной

группой (например, ).

[0098] Термин «алкенил» включает в себя прямоцепочечный алкенил, разветвленный алкенил, циклоалкенил, циклический алкенил, незамещенный гетероатомом алкенил, замещенный гетероатомом алкенил, незамещенный гетероатомом C_n -алкенил и замещенный гетероатомом C_n -алкенил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусматриваются низшие алкенилы. Термин «низший алкенил» относится к алкенилам из 1-6 атомов углерода (то есть 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода). Термин «незамещенный гетероатомом C_n -алкенил» относится к радикалу, имеющему линейную или разветвленную, циклическую или ациклическую структуру, кроме того, имеющему по меньшей мере одну неароматическую двойную связь углерод-углерод, но не имеющему тройные связи углерод-углерод, в сумме n атомов углерода, три или более атомов водорода и не имеющему гетероатомы. Например, незамещенный гетероатомом C_2 - C_{10} -алкенил имеет от 2 до 10 атомов углерода. Незамещенные гетероатомом алкенильные группы включают в себя $-\text{CH}=\text{CH}_2$ (винил), $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (аллил),

$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ и $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$. Термин «замещенный гетероатомом C_n -алкенил» относится к радикалу, имеющему один неароматический атом углерода в качестве точки присоединения и по меньшей мере одну неароматическую двойную связь углерод-углерод, но не имеющему тройные связи углерод-углерод, кроме того, имеющему линейную или разветвленную, циклическую или ациклическую структуру, кроме того, имеющему в сумме n атомов углерода, 0, 1 или более чем один атом водорода и по меньшей мере один гетероатом, при этом каждый гетероатом независимо выбран из группы, состоящей из N, O, F, Cl, Br, I, Si, P и S. Например, замещенный гетероатомом C_2 - C_{10} -алкенил имеет от 2 до 10 атомов углерода. Группы $-\text{CH}=\text{CHF}$, $-\text{CH}=\text{CHCl}$ и $-\text{CH}=\text{CHBr}$ являются неограничивающими примерами замещенных гетероатомом алкениловых групп.

[0099] Термин «арил» включает в себя незамещенный гетероатомом арил, замещенный гетероатомом арил, незамещенный гетероатомом C_n -арил, замещенный гетероатомом C_n -арил, гетероарил, гетероциклические арильные группы, карбоциклические арильные группы, биарильные группы и одновалентные радикалы, полученные из полициклических слитых углеводородов (ПАН). Термин «незамещенный гетероатомом C_n -арил» относится к радикалу, имеющему один атом углерода в качестве точки присоединения, при этом атом углерода является частью ароматической кольцевой структуры, содержащей только атомы углерода, кроме того, имеющему в сумме n атомов углерода, 5 или больше атомов водорода и не имеющему гетероатомы. Например, незамещенный гетероатомом C_6 - C_{10} -арил имеет от 6 до 10 атомов углерода. Неограничивающие примеры незамещенных гетероатомом арильных групп включают в себя фенил (Ph), метилфенил, (диметил)фенил, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_2)_2$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{C}\equiv\text{CCH}_3$, нафтил и радикал, полученный из бифенила. Термин «замещенный гетероатомом C_n -арил» относится к радикалу, имеющему либо один ароматический атом углерода, либо один ароматический гетероатом в качестве точки присоединения, кроме того, имеющему в сумме n атомов углерода, по меньшей мере один атом водорода и по меньшей мере один гетероатом, кроме того, в котором каждый гетероатом независимо выбран из группы, состоящей из N, O, F, Cl, Br, I, Si, P и S. Например, незамещенный гетероатомом C_1 - C_{10} -гетероарил имеет от 1 до 10 атомов углерода. Неограничивающие примеры замещенных гетероатомом арильных групп включают в себя группы $-\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{I}$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{NHCH}_3$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CHO}$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CHO}$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CONH}_2$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CONHCH}_3$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, фуранил, тиенил, пиридил, пирролил, пиримидил,

пиразинил, хинолил, индолил и имидазолил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусматриваются замещенные гетероатомом арильные группы. Согласно некоторым вариантам осуществления предусматриваются незамещенные гетероатомом арильные группы. Согласно некоторым вариантам осуществления арильная группа может быть моно-, ди-, три-, тетра- или пента-замещенной одним или несколькими содержащими гетероатом заместителями.

[0100] Термин «аралкил» включает в себя незамещенные гетероатомом аралкильные, замещенные гетероатомом аралкильные, незамещенные гетероатомом C_n -аралкильные, замещенные гетероатомом C_n -аралкильные, гетероаралкильные и гетероциклические аралкильные группы. Согласно некоторым вариантам осуществления предусматриваются низшие аралкилы. Термин «низший аралкил» относится к аралкилам с 7-12 атомами углерода (то есть с 7, 8, 9, 10, 11 или 12 атомами углерода). Термин «незамещенный гетероатомом C_n -аралкил» относится к радикалу, имеющему один насыщенный атом углерода в качестве точки присоединения, кроме того, имеющему в сумме n атомов углерода, при этом по меньшей мере 6 из атомов углерода образуют ароматическую кольцевую структуру, содержащую только атомы углерода, 7 или больше атомов водорода и не содержащую гетероатомы. Например, незамещенный гетероатомом C_7 - C_{10} -аралкил имеет от 7 до 10 атомов углерода. Неограничивающими примерами незамещенных гетероатомом аралкилов являются фенилметил (бензил, Bn) и фенилэтил. Термин «замещенный гетероатомом C_n -аралкил» относится к радикалу, имеющему один насыщенный атом углерода в качестве точки присоединения, кроме того, имеющему в сумме n атомов углерода, 0, 1 или более чем один атом водорода и по меньшей мере один гетероатом, в котором по меньшей мере один из атомов углерода включен в ароматические кольцевые структуры, кроме того, в котором каждый гетероатом независимо выбран из группы, состоящей из N, O, F, Cl, Br, I, Si, P и S. Например, замещенный гетероатомом C_2 - C_{10} -гетероаралкил имеет от 2 до 10 атомов углерода.

[0101] Термин «ацил» включает в себя прямоцепочечные ацильные, разветвленные ацильные, циклоацильные, циклические ацильные, незамещенные гетероатомом ацильные, замещенные гетероатомом ацильные, незамещенные гетероатомом C_n -ацильные, замещенные гетероатомом C_n -ацильные, алкилкарбонильные, алкоксикарбонильные и аминокарбонильные группы. Согласно некоторым вариантам осуществления предусматриваются низшие ацилы. Термин «низший ацил» относится к ацилам с 1-6 атомами углерода (то есть с 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомами углерода). Термин «незамещенный гетероатомом C_n -ацил» относится к радикалу, имеющему один атом углерода карбонильной группы в качестве точки присоединения, кроме того, имеющему линейную

или разветвленную, циклическую или ациклическую структуру, кроме того, имеющему в сумме n атомов углерода, 1 или больше атомов водорода, всего один атом кислорода и не имеющему дополнительные гетероатомы. Например, незамещенный гетероатомом C_1 - C_{10} -ацил имеет от 1 до 10 атомов углерода. Группы $-CHO$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)CH_2CH_2CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-C(O)CH(CH_2)_2$, $-C(O)C_6H_5$, $-C(O)C_6H_4CH_3$, $-C(O)C_6H_4CH_2CH_3$ и $-COC_6H_3(CH_3)_2$ являются неограничивающими примерами незамещенных гетероатомом ацильных групп. Термин «замещенный гетероатомом C_n -ацил» относится к радикалу, имеющему один атом углерода в качестве точки присоединения, атом углерода, являющийся частью карбонильной группы, кроме того, имеющему линейную или разветвленную, циклическую или ациклическую структуру, кроме того, имеющему в сумме n атомов углерода, 0, 1 или более чем один атом водорода, по меньшей мере один дополнительный гетероатом кроме кислорода карбонильной группы, при этом каждый дополнительный гетероатом независимо выбран из группы, состоящей из N, O, F, Cl, Br, I, Si, P и S. Например, замещенный гетероатомом C_1 - C_{10} -ацил имеет от 1 до 10 атомов углерода. Группы $-C(O)CH_2CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2-$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_2CH_3$, $-CO_2CH(CH_3)_2$, $-CO_2CH(CH_2)_2$, $-C(O)NH_2$ (карбамоил), $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)NHCH_2CH_3$, $-CONHCH(CH_3)_2$, $-CONHCH(CH_2)_2$, $-CON(CH_3)_2$ и $-CONHCH_2CF_3$ являются неограничивающими примерами замещенных гетероатомом ацильных групп.

[0102] Термин «алкокси» включает в себя прямоцепочечный алкокси, разветвленный алкокси, циклоалкокси, циклический алкокси, незамещенный гетероатомом алкокси, замещенный гетероатомом алкокси, незамещенный гетероатомом C_n -алкокси и замещенный гетероатомом C_n -алкокси. Согласно некоторым вариантам осуществления предусматриваются низшие алкоксигруппы. Термин «низший алкокси» относится к алкоксигруппам с 1-6 атомами углерода (то есть с 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомами углерода). Термин «незамещенный гетероатомом C_n -алкокси» относится к группе, имеющей структуру $-OR$, в которой R представляет собой незамещенный гетероатомом C_n -алкил, как этот термин определяется выше. Незамещенные гетероатомом алкоксигруппы включают в себя $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$ и $-OCH(CH_2)_2$. Термин «замещенный гетероатомом C_n -алкокси» относится к группе, имеющей структуру $-OR$, в которой R представляет собой замещенный гетероатомом C_n -алкил, как этот термин определяется выше. Например, $-OCH_2CF_3$ представляет собой замещенную гетероатомом алкоксигруппу.

[0103] Термин «алкенилокси» включает в себя прямоцепочечный алкенилокси, разветвленный алкенилокси, циклоалкенилокси, циклический алкенилокси, незамещенный

гетероатомом алкенилокси, замещенный гетероатомом алкенилокси, незамещенный гетероатомом C_n -алкенилокси и замещенный гетероатомом C_n -алкенилокси. Термин «незамещенный гетероатомом C_n -алкенилокси» относится к группе, имеющей структуру $-OR$, в которой R представляет собой незамещенный гетероатомом C_n -алкенил, как этот термин определяется выше. Термин «замещенный гетероатомом C_n -алкенилокси» относится к группе, имеющей структуру $-OR$, в которой R представляет собой замещенный гетероатомом C_n -алкенил, как этот термин определяется выше.

[0104] Термин «алкинилокси» включает в себя прямоцепочечный алкинилокси, разветвленный алкинилокси, циклоалкинилокси, циклический алкинилокси, незамещенный гетероатомом алкинилокси, замещенный гетероатомом алкинилокси, незамещенный гетероатомом C_n -алкинилокси и замещенный гетероатомом C_n -алкинилокси. Термин «незамещенный гетероатомом C_n -алкинилокси» относится к группе, имеющей структуру $-OR$, в которой R представляет собой незамещенный гетероатомом C_n -алкинил, как этот термин определяется выше. Термин «замещенный гетероатомом C_n -алкинилокси» относится к группе, имеющей структуру $-OR$, в которой R представляет собой замещенный гетероатомом C_n -алкинил, как этот термин определяется выше.

[0105] Термин «арилокси» включает в себя незамещенные гетероатомом арилокси, замещенные гетероатомом арилокси, незамещенные гетероатомом C_n -арилокси, замещенные гетероатомом C_n -арилокси, гетероарилокси и гетероциклические арилоксигруппы. Термин «незамещенный гетероатомом C_n -арилокси» относится к группе, имеющей структуру $-OAr$, в которой Ar представляет собой незамещенный гетероатомом C_n -арил, как этот термин определяется выше. Неограничивающим примером незамещенной гетероатомом арилоксигруппы является $-OC_6H_5$. Термин «замещенный гетероатомом C_n -арилокси» относится к группе, имеющей структуру $-OAr$, в которой Ar представляет собой замещенный гетероатомом C_n -арил, как этот термин определяется выше.

[0106] Термин «аралкилокси» включает в себя незамещенные гетероатомом аралкилокси, замещенные гетероатомом аралкилокси, незамещенные гетероатомом C_n -аралкилокси, замещенные гетероатомом C_n -аралкилокси, гетероаралкилокси и гетероциклические аралкилоксигруппы. Термин «незамещенный гетероатомом C_n -аралкилокси» относится к группе, имеющей структуру $-OAr$, в которой Ar представляет собой незамещенный гетероатомом C_n -аралкил, как этот термин определяется выше. Термин «замещенный гетероатомом C_n -аралкилокси» относится к группе, имеющей структуру $-OAr$, в которой Ar представляет собой замещенный гетероатомом C_n -аралкил, как этот термин определяется выше.

[0107] Термин «ацилокси» включает в себя прямоцепочечные ацилокси, разветвленные

ацилокси, циклоацилокси, циклические ацилокси, незамещенные гетероатомом ацилокси, замещенные гетероатомом ацилокси, незамещенные гетероатомом C_n -ацилокси, замещенные гетероатомом C_n -ацилокси, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси и карбоксилатные группы. Термин «незамещенный гетероатомом C_n -ацилокси» относится к группе, имеющей структуру $-OAc$, в которой Ac представляет собой незамещенный гетероатомом C_n -ацил, как этот термин определяется выше. Например, $-OC(O)CH_3$ является неограничивающим примером незамещенной гетероатомом ацилоксигруппы. Термин «замещенный гетероатомом C_n -ацилокси» относится к группе, имеющей структуру $-OAc$, в которой Ac представляет собой замещенный гетероатомом C_n -ацил, как этот термин определяется выше. Например, $-OC(O)OCH_3$ и $-OC(O)NHCH_3$ являются неограничивающими примерами незамещенных гетероатомом ацилоксигрупп.

[0108] Термин «алкиламино» включает в себя прямоцепочечный алкиламино, разветвленный алкиламино, циклоалкиламино, циклический алкиламино, незамещенный гетероатомом алкиламино, замещенный гетероатомом алкиламино, незамещенный гетероатомом C_n -алкиламино и замещенный гетероатомом C_n -алкиламино. Термин «незамещенный гетероатомом C_n -алкиламино» относится к радикалу, имеющему один атом азота в качестве точки присоединения, кроме того, имеющему один или два насыщенных атома углерода, присоединенных к атому азота, кроме того, имеющему линейную или разветвленную, циклическую или ациклическую структуру, содержащую в сумме n атомов углерода, все из которых не являются ароматическими, 4 или больше атомов водорода, всего 1 атом азота и не содержащую дополнительные гетероатомы. Например, незамещенный гетероатомом C_1 - C_{10} -алкиламино имеет от 1 до 10 атомов углерода. Термин «незамещенный гетероатомом C_n -алкиламино» включает в себя группы, имеющие структуру $-NHR$, в которой R представляет собой незамещенный гетероатомом C_n -алкил, как этот термин определяется выше. Незамещенная гетероатомом алкиламиногруппа может включать в себя $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NHCH_2CH_2CH_3$, $-NHCH(CH_3)_2$, $-NHCH(CH_2)_2$, $-NHCH_2CH_2CH_2CH_3$, $-NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, $-NHCH_2CH(CH_3)_2$, $-NHC(CH_3)_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_3$, $-N(CH_2CH_3)_2$, N -пирролидинил и N -пиперидинил. Термин «замещенный гетероатомом C_n -алкиламино» относится к радикалу, имеющему один атом азота в качестве точки присоединения, кроме того, имеющему один или два насыщенных атомов углерода, присоединенных к атому азота, не имеющему двойные или тройные связи углерод-углерод, кроме того, имеющему линейную или разветвленную, циклическую или ациклическую структуру, кроме того, имеющему в сумме n атомов углерода, все из которых не являются ароматическими, 0, 1 или более чем один атом водорода и по меньшей мере один

дополнительный гетероатом, то есть в дополнение к атому азота в точке присоединения, при этом каждый дополнительный гетероатом независимо выбран из группы, состоящей из N, O, F, Cl, Br, I, Si, P и S. Например, замещенный гетероатомом C₁-C₁₀-алкиламино имеет от 1 до 10 атомов углерода. Термин «замещенный гетероатомом C_n-алкиламино» включает в себя группы, имеющие структуру –NHR, в которой R представляет собой замещенный гетероатомом C_n-алкил, как этот термин определяется выше.

[0109] Термин «алкениламино» включает в себя прямоцепочечные алкениламино, разветвленные алкениламино, циклоалкениламино, циклические алкениламино, незамещенные гетероатомом алкениламино, замещенные гетероатомом алкениламино, незамещенные гетероатомом C_n-алкениламино, замещенные гетероатомом C_n-алкениламино, диалкениламино и алкил(алкенил)аминогруппы. Термин «незамещенный гетероатомом C_n-алкениламино» относится к радикалу, имеющему один атом азота в качестве точки присоединения, кроме того, имеющему один или два атома углерода, присоединенных к атому азота, кроме того, имеющему линейную или разветвленную, циклическую или ациклическую структуру, содержащую по меньшей мере одну неароматическую двойную связь углерод-углерод, в сумме n атомов углерода, 4 или больше атомов водорода, всего один атом азота и не содержащую дополнительные гетероатомы. Например, незамещенный гетероатомом C₂-C₁₀-алкениламино имеет от 2 до 10 атомов углерода. Термин «незамещенный гетероатомом C_n-алкениламино» включает в себя группы, имеющие структуру –NHR, в которой R представляет собой незамещенный гетероатомом C_n-алкенил, как этот термин определяется выше. Термин «замещенный гетероатомом C_n-алкениламино» относится к радикалу, имеющему один атом азота в качестве точки присоединения и по меньшей мере одну неароматическую двойную связь углерод-углерод, но не имеющему тройные связи углерод-углерод, кроме того, имеющему один или два атома углерода, присоединенных к атому азота, кроме того, имеющему линейную или разветвленную, циклическую или ациклическую структуру, кроме того, имеющему в сумме n атомов углерода, 0, 1 или более чем один атом водорода и по меньшей мере один дополнительный гетероатом, то есть в дополнение к атому азота в точке присоединения, при этом каждый дополнительный гетероатом независимо выбран из группы, состоящей из N, O, F, Cl, Br, I, Si, P и S. Например, замещенный гетероатомом C₂-C₁₀-алкениламино имеет от 2 до 10 атомов углерода. Термин «замещенный гетероатомом C_n-алкениламино» включает в себя группы, имеющие структуру –NHR, в которой R представляет собой замещенный гетероатомом C_n-алкенил, как этот термин определяется выше.

[0110] Термин «алкиниламино» включает в себя прямоцепочечные алкиниламино,

разветвленные алкиниламино, циклоалкиниламино, циклические алкиниламино, незамещенные гетероатомом алкиниламино, замещенные гетероатомом алкиниламино, незамещенные гетероатомом C_n -алкиниламино, замещенные гетероатомом C_n -алкиниламино, диалкиниламино, алкил(алкинил)амино и алкенил(алкинил)аминогруппы. Термин «незамещенный гетероатомом C_n -алкиниламино» относится к радикалу, имеющему один атом азота в качестве точки присоединения, кроме того, имеющему один или два атома углерода, присоединенных к атому азота, кроме того, имеющему линейную или разветвленную, циклическую или ациклическую структуру, содержащую по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод, в сумме n атомов углерода, по меньшей мере один атомов водорода, всего один атом азота и не содержащую дополнительные гетероатомы. Например, незамещенный гетероатомом C_2 - C_{10} -алкиниламино имеет от 2 до 10 атомов углерода. Термин «незамещенный гетероатомом C_n -алкиниламино» включает в себя группы, имеющие структуру $-NHR$, в которой R представляет собой незамещенный гетероатомом C_n -алкинил, как этот термин определяется выше. Термин «замещенный гетероатомом C_n -алкиниламино» относится к радикалу, имеющему один атом азота в качестве точки присоединения, кроме того, имеющему один или два атома углерода, присоединенных к атому азота, кроме того, имеющему по меньшей мере одну неароматическую тройную связь углерод-углерод, кроме того, имеющему линейную или разветвленную, циклическую или ациклическую структуру и, кроме того, имеющему в сумме n атомов углерода, 0, 1 или более чем один атом водорода и по меньшей мере один дополнительный гетероатом, то есть в дополнение к атому азота в точке присоединения, при этом каждый дополнительный гетероатом независимо выбран из группы, состоящей из N, O, F, Cl, Br, I, Si, P и S. Например, замещенный гетероатомом C_2 - C_{10} -алкиниламино имеет от 2 до 10 атомов углерода. Термин «замещенный гетероатомом C_n -алкиниламино» включает в себя группы, имеющие структуру $-NHR$, в которой R представляет собой замещенный гетероатомом C_n -алкинил, как этот термин определяется выше.

[0111] Термин «ариламино» включает в себя незамещенные гетероатомом ариламино, замещенные гетероатомом ариламино, незамещенные гетероатомом C_n -ариламино, замещенные гетероатомом C_n -ариламино, гетероариламино, гетероциклические ариламино и алкил(арил)аминогруппы. Термин «незамещенный гетероатомом C_n -ариламино» относится к радикалу, имеющему один атом азота в качестве точки присоединения, кроме того, имеющему по меньшей мере одну ароматическую кольцевую структуру, присоединенную к атому азота, при этом ароматическая кольцевая структура содержит только атомы углерода, кроме того, имеющему в сумме n атомов углерода, 6 или больше

атомов водорода, всего один атом азота и не имеющему дополнительные гетероатомы. Например, незамещенный гетероатомом C_6 - C_{10} -ариламино имеет от 6 до 10 атомов углерода. Термин «незамещенный гетероатомом C_n -ариламино» включает в себя группы, имеющие структуру $-NHR$, в которой R представляет собой незамещенный гетероатомом C_n -арил, как этот термин определяется выше. Термин «замещенный гетероатомом C_n -ариламино» относится к радикалу, имеющему один атом азота в качестве точки присоединения, кроме того, имеющему в сумме n атомов углерода, по меньшей мере один атом водорода, по меньшей мере один дополнительный гетероатом, то есть в дополнение к атому азота в точке присоединения, при этом по меньшей мере один из атомов углерода включен в одну или несколько ароматических кольцевых структур, кроме того, при этом каждый дополнительный гетероатом независимо выбран из группы, состоящей из N, O, F, Cl, Br, I, Si, P и S. Например, замещенный гетероатомом C_6 - C_{10} -ариламино имеет от 6 до 10 атомов углерода. Термин «замещенный гетероатомом C_n -ариламино» включает в себя группы, имеющие структуру $-NHR$, в которой R представляет собой замещенный гетероатомом C_n -арил, как этот термин определяется выше.

[0112] Термин «аралкиламино» включает в себя незамещенные гетероатомом аралкиламино, замещенные гетероатомом аралкиламино, незамещенные гетероатомом C_n -аралкиламино, замещенные гетероатомом C_n -аралкиламино, гетероаралкиламино, гетероциклические аралкиламиногруппы и диаралкиламиногруппы. Термин «незамещенный гетероатомом C_n -аралкиламино» относится к радикалу, имеющему один атом азота в качестве точки присоединения, кроме того, имеющему один или два насыщенных атома углерода, присоединенных к атому азота, кроме того, имеющему в сумме n атомов углерода, при этом по меньшей мере 6 из атомов углерода образуют ароматическую кольцевую структуру, содержащую только атомы углерода, 8 или больше атомов водорода, всего один атом азота и не содержащую дополнительные гетероатомы. Например, незамещенный гетероатомом C_7 - C_{10} -аралкиламино имеет от 7 до 10 атомов углерода. Термин «незамещенный гетероатомом C_n -аралкиламино» включает в себя группы, имеющие структуру $-NHR$, в которой R представляет собой незамещенный гетероатомом C_n -аралкил, как этот термин определяется выше. Термин «замещенный гетероатомом C_n -аралкиламино» относится к радикалу, имеющему один атом азота в качестве точки присоединения, кроме того, имеющему по меньшей мере один или два насыщенных атома углерода, присоединенных к атому азота, кроме того, имеющему в сумме n атомов углерода, 0, 1 или более чем один атом водорода, по меньшей мере один дополнительный гетероатом, то есть в дополнение к атому азота в точке присоединения, при этом по меньшей мере один из атомов углерода включен в ароматическое кольцо, кроме

того, при этом каждый гетероатом независимо выбран из группы, состоящей из N, O, F, Cl, Br, I, Si, P и S. Например, замещенный гетероатомом C₇-C₁₀-аралкиламино имеет от 7 до 10 атомов углерода. Термин «замещенный гетероатомом C_n-аралкиламино» включает в себя группы, имеющие структуру –NHR, в которой R представляет собой замещенный гетероатомом C_n-аралкил, как этот термин определяется выше.

[0113] Термин «амидо» включает в себя прямоцепочечные амидо, разветвленные амидо, циклоамидо, циклические амидо, незамещенные гетероатомом амидо, замещенные гетероатомом амидо, незамещенные гетероатомом C_n-амидо, замещенные гетероатомом C_n-амидо, алкилкарбониламино, арилкарбониламино, алкоксикарбониламино, арилоксикарбониламино, ациламино, алкиламинокарбониламино, ариламинокарбониламино и уреидогруппы. Термин «незамещенный гетероатомом C_n-амидо» относится к радикалу, имеющему один атом азота в качестве точки присоединения, кроме того, имеющему карбонильную группу, присоединенную через ее атом углерода к атому азота, кроме того, имеющему линейную или разветвленную, циклическую или ациклическую структуру, кроме того, имеющему в сумме n атомов углерода, 1 или больше атомов водорода, всего один атом кислорода, всего один атом азота и не имеющему дополнительные гетероатомы. Например, незамещенный гетероатомом C₁-C₁₀-амидо имеет от 1 до 10 атомов углерода. Термин «незамещенный гетероатомом C_n-амидо» включает в себя группы, имеющие структуру –NHR, в которой R представляет собой незамещенный гетероатомом C_n-ацил, как этот термин определяется выше. Группа –NHC(O)CH₃ является неограничивающим примером незамещенной гетероатомом амидогруппы. Термин «замещенный гетероатомом C_n-амидо» относится к радикалу, имеющему один атом азота в качестве точки присоединения, кроме того, имеющему карбонильную группу, присоединенную через ее атом углерода к атому азота, кроме того, имеющему линейную или разветвленную, циклическую или ациклическую структуру, кроме того, имеющему в сумме n ароматических или неароматических атомов углерода, 0, 1 или более чем один атом водорода, по меньшей мере один дополнительный гетероатом в дополнение к атому кислорода карбонильной группы, при этом каждый дополнительный гетероатом независимо выбран из группы, состоящей из N, O, F, Cl, Br, I, Si, P и S. Например, замещенный гетероатомом C₁-C₁₀-амидо имеет от 1 до 10 атомов углерода. Термин «замещенный гетероатомом C_n-амидо» включает в себя группы, имеющие структуру –NHR, в которой R представляет собой незамещенный гетероатомом C_n-ацил, как этот термин определяется выше. Группа –NHCO₂CH₃ является неограничивающим примером замещенной гетероатомом амидогруппы.

[0114] Термин «алкилтио» включает в себя прямоцепочечный алкилтио, разветвленный

алкилтио, циклоалкилтио, циклический алкилтио, незамещенный гетероатомом алкилтио, замещенный гетероатомом алкилтио, незамещенный гетероатомом C_n -алкилтио и замещенный гетероатомом C_n -алкилтио. Термин «незамещенный гетероатомом C_n -алкилтио» относится к группе, имеющей структуру $-SR$, в которой R представляет собой незамещенный гетероатомом C_n -алкил, как этот термин определяется выше. Группа $-SCH_3$ является примером незамещенной гетероатомом алкилтиогруппы. Термин «замещенный гетероатомом C_n -алкилтио» относится к группе, имеющей структуру $-SR$, в которой R представляет собой замещенный гетероатомом C_n -алкил, как этот термин определяется выше.

[0115] Термин «алкенилтио» включает в себя прямоцепочечный алкенилтио, разветвленный алкенилтио, циклоалкенилтио, циклический алкенилтио, незамещенный гетероатомом алкенилтио, замещенный гетероатомом алкенилтио, незамещенный гетероатомом C_n -алкенилтио и замещенный гетероатомом C_n -алкенилтио. Термин «незамещенный гетероатомом C_n -алкенилтио» относится к группе, имеющей структуру $-SR$, в которой R представляет собой незамещенный гетероатомом C_n -алкенил, как этот термин определяется выше. Термин «замещенный гетероатомом C_n -алкенилтио» относится к группе, имеющей структуру $-SR$, в которой R представляет собой замещенный гетероатомом C_n -алкенил, как этот термин определяется выше.

[0116] Термин «алкинилтио» включает в себя прямоцепочечный алкинилтио, разветвленный алкинилтио, циклоалкинилтио, циклический алкинилтио, незамещенный гетероатомом алкинилтио, замещенный гетероатомом алкинилтио, незамещенный гетероатомом C_n -алкинилтио и замещенный гетероатомом C_n -алкинилтио. Термин «незамещенный гетероатомом C_n -алкинилтио» относится к группе, имеющей структуру $-SR$, в которой R представляет собой незамещенный гетероатомом C_n -алкинил, как этот термин определяется выше. Термин «замещенный гетероатомом C_n -алкинилтио» относится к группе, имеющей структуру $-SR$, в которой R представляет собой замещенный гетероатомом C_n -алкинил, как этот термин определяется выше.

[0117] Термин «арилтио» включает в себя незамещенные гетероатомом арилтио, замещенные гетероатомом арилтио, незамещенные гетероатомом C_n -арилтио, замещенные гетероатомом C_n -арилтио, гетероарилтио и гетероциклические арилтиогруппы. Термин «незамещенный гетероатомом C_n -арилтио» относится к группе, имеющей структуру $-SAr$, в которой Ar представляет собой незамещенный гетероатомом C_n -арил, как этот термин определяется выше. Группа $-SC_6H_5$ является примером незамещенной гетероатомом арилтиогруппы. Термин «замещенный гетероатомом C_n -арилтио» относится к группе, имеющей структуру $-SAr$, в которой Ar представляет собой замещенный гетероатомом C_n -

арил, как этот термин определяется выше.

[0118] Термин «аралкилтио» включает в себя незамещенные гетероатомом аралкилтио, замещенные гетероатомом аралкилтио, незамещенные гетероатомом C_n -аралкилтио, замещенные гетероатомом C_n -аралкилтио, гетероаралкилтио и гетероциклические аралкилтиогруппы. Термин «незамещенный гетероатомом C_n -аралкилтио» относится к группе, имеющей структуру $-SAr$, в которой Ar представляет собой незамещенный гетероатомом C_n -аралкил, как этот термин определяется выше. Группа $-SCH_2C_6H_5$ является примером незамещенной гетероатомом аралкильной группы. Термин «замещенный гетероатомом C_n -аралкилтио» относится к группе, имеющей структуру $-SAr$, в которой Ar представляет собой замещенный гетероатомом C_n -аралкил, как этот термин определяется выше.

[0119] Термин «ацилтио» включает в себя прямоцепочечные ацилтио, разветвленные ацилтио, циклоацилтио, циклические ацилтио, незамещенные гетероатомом ацилтио, замещенные гетероатомом ацилтио, незамещенные гетероатомом C_n -ацилтио, замещенные гетероатомом C_n -ацилтио, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси и карбоксилатные группы. Термин «незамещенный гетероатомом C_n -ацилтио» относится к группе, имеющей структуру $-SAs$, в которой As представляет собой незамещенный гетероатомом C_n -ацил, как этот термин определяется выше. Группа $-SCOCH_3$ является примером незамещенной гетероатомом ацилтиогруппы. Термин «замещенный гетероатомом C_n -ацилтио» относится к группе, имеющей структуру $-SAs$, в которой As представляет собой замещенный гетероатомом C_n -ацил, как этот термин определяется выше.

[0120] Термин «алкилсилил» включает в себя прямоцепочечный алкилсилил, разветвленный алкилсилил, циклоалкилсилил, циклический алкилсилил, незамещенный гетероатомом алкилсилил, замещенный гетероатомом алкилсилил, незамещенный гетероатомом C_n -алкилсилил и замещенный гетероатомом C_n -алкилсилил. Термин «незамещенный гетероатомом C_n -алкилсилил» относится к радикалу, имеющему один атом кремния в качестве точки присоединения, кроме того, имеющему один, два или три насыщенных атома углерода, присоединенных к атому кремния, кроме того, имеющему линейную или разветвленную, циклическую или ациклическую структуру, содержащую в сумме n атомов углерода, все из которых не являются ароматическими, 5 или больше атомов водорода, всего 1 атом кремния и не содержащую дополнительные гетероатомы. Например, незамещенный гетероатомом C_1 - C_{10} -алкилсилил имеет от 1 до 10 атомов углерода. Алкилсилильная группа включает в себя диалкиламиногруппы. Группы $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ и $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ являются неограничивающими примерами незамещенных

гетероатомом алкилсилильных групп. Термин «замещенный гетероатомом C_n -алкилсиллил» относится к радикалу, имеющему один атом кремния в качестве точки присоединения, кроме того, имеющему по меньшей мере один, два или три насыщенных атома углерода, присоединенных к атому кремния, не имеющему двойные или тройные связи углерод-углерод, кроме того, имеющему линейную или разветвленную, циклическую или ациклическую структуру, кроме того, имеющему в сумме n атомов углерода, все из которых не являются ароматическими, 0, 1 или более чем один атом водорода и по меньшей мере один дополнительные гетероатом, то есть в дополнение к атому кремния в точке присоединения, при этом каждый дополнительный гетероатом независимо выбран из группы, состоящей из N, O, F, Cl, Br, I, Si, P и S. Например, замещенный гетероатомом C_1 - C_{10} -алкилсиллил имеет от 1 до 10 атомов углерода.

[0121] Термин «фосфонат» включает в себя прямоцепочечный фосфонат, разветвленный фосфонат, циклофосфонат, циклический фосфонат, незамещенный гетероатомом фосфонат, замещенный гетероатомом фосфонат, незамещенный гетероатомом C_n -фосфонат и замещенный гетероатомом C_n -фосфонат. Термин «незамещенный гетероатомом C_n -фосфонат» относится к радикалу, имеющему один атом фосфора в качестве точки присоединения, кроме того, имеющему линейную или разветвленную, циклическую или ациклическую структуру, кроме того, имеющему в сумме n атомов углерода, 2 или больше атомов водорода, в сумме три атома кислорода и не имеющему дополнительные гетероатомы. Три атома кислорода непосредственно присоединены к атому фосфора, при этом один из этих атомов кислорода связан двойной связью с атомом фосфора. Например, незамещенный гетероатомом C_0 - C_{10} -фосфонат имеет от 0 до 10 атомов углерода. Группы $-P(O)(OH)_2$, $-P(O)(OH)OCH_3$, $-P(O)(OH)OCH_2CH_3$, $-P(O)(OCH_3)_2$ и $-P(O)(OH)(OC_6H_5)$ являются неограничивающими примерами незамещенных гетероатомом фосфонатных групп. Термин «замещенный гетероатомом C_n -фосфонат» относится к радикалу, имеющему один атом фосфора в качестве точки присоединения, кроме того, имеющему линейную или разветвленную, циклическую или ациклическую структуру, кроме того, имеющему в сумме n атомов углерода, 2 или больше атомов водорода, три или более атомов кислорода, три из которых непосредственно присоединены к атому фосфора, при этом один из этих трех атомов кислорода связан двойной связью с атомом фосфора, и кроме того, имеющему по меньшей мере один дополнительный гетероатом в дополнение к трем атомам кислорода, при этом каждый дополнительный гетероатом независимо выбран из группы, состоящей из N, O, F, Cl, Br, I, Si, P и S. Например, незамещенный гетероатомом C_0 - C_{10} -фосфонат имеет от 0 до 10 атомов углерода.

[0122] Термин «фосфинат» включает в себя прямоцепочечный фосфинат, разветвленный фосфинат, циклофосфинат, циклический фосфинат, незамещенный гетероатомом фосфинат, замещенный гетероатомом фосфинат, незамещенный гетероатомом C_n -фосфинат и замещенный гетероатомом C_n -фосфинат. Термин «незамещенный гетероатомом C_n -фосфинат» относится к радикалу, имеющему один атом фосфора в качестве точки присоединения, кроме того, имеющему линейную или разветвленную, циклическую или ациклическую структуру, кроме того, имеющему в сумме n атомов углерода, 2 или более атомов водорода, в сумме два атома кислорода и не имеющему дополнительные гетероатомы. Два атома кислорода непосредственно присоединены к атому фосфора, при этом один из этих атомов кислорода связан двойной связью с атомом фосфора. Например, незамещенный гетероатомом C_0 - C_{10} -фосфинат имеет от 0 до 10 атомов углерода. Группы $-P(O)(OH)H$, $-P(O)(OH)CH_3$, $-P(O)(OH)CH_2CH_3$, $-P(O)(OCH_3)CH_3$ и $-P(O)(OC_6H_5)H$ являются неограничивающими примерами незамещенных гетероатомом фосфинатных групп. Термин «замещенный гетероатомом C_n -фосфинат» относится к радикалу, имеющему один атом фосфора в качестве точки присоединения, кроме того, имеющему линейную или разветвленную, циклическую или ациклическую структуру, кроме того, имеющему в сумме n атомов углерода, 2 или более атомов водорода, два или более атомов кислорода, два из которых непосредственно присоединены к атому фосфора, при этом один из этих двух атомов кислорода связан двойной связью с атомом фосфора, и кроме того, имеющему по меньшей мере один дополнительный гетероатом в дополнение к двум атомам кислорода, при этом каждый дополнительный гетероатом независимо выбран из группы, состоящей из N, O, F, Cl, Br, I, Si, P и S. Например, незамещенный гетероатомом C_0 - C_{10} -фосфинат имеет от 0 до 10 атомов углерода.

[0123] Любую явно незаполненную валентность следует понимать как должным образом заполненную атомом(ами) водорода. Например, соединение с заместителем $-O$ или $-N$ следует понимать как $-OH$ или $-NH_2$, соответственно.

[0124] Любой род, подрод или конкретное соединение, обсуждаемые в настоящем документе, конкретно рассматриваются как исключенные из любого варианта осуществления, описываемого в настоящем документе.

[0125] Соединения, описываемый в настоящем документе, могут быть получены синтетическим путем с использованием традиционных способов органической химии, известных специалистам в данной области, и/или являются коммерчески доступными (например, от компании ChemBridge Co., San Diego, CA).

[0126] Заявляемое изобретение также охватывает соли любого из соединений в

соответствии с настоящим изобретением. Используемый в настоящем документе термин «соль(и)» следует понимать как кислотные и/или основные соли, образованные с неорганическими и/или органическими кислотами и основаниями. Цвиттерионы (внутренние или внутримолекулярные соли) следует понимать как охватываемые термином «соль(и)», используемым в настоящем документе, как и соли четвертичного аммония, такие как соли алкиламмония. Предпочтительны нетоксичные фармацевтически приемлемые соли, хотя могут быть применимы и другие соли, например, на стадиях выделения или очистки во время синтеза. Соли включают в себя без ограничения натриевые, литиевые, калиевые, аминные, тартратные, цитратные, гидрогалогенидные, фосфатные и т. п. Соль может быть, например, фармацевтически приемлемой солью. Таким образом, предусматриваются фармацевтически приемлемые соли соединений в соответствии с настоящим изобретением.

[0127] Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к солям соединений в соответствии с настоящим изобретением, которые являются практически нетоксичными для живых организмов. Типичные фармацевтически приемлемые соли включают в себя такие соли, которые получены реакцией соединения в соответствии с настоящим изобретением с неорганической или органической кислотой, или органическим основанием, в зависимости от заместителей, присутствующих в соединениях в соответствии с настоящим изобретением.

[0128] Неограничивающие примеры неорганических кислот, которые могут быть использованы для получения фармацевтически приемлемых солей, включают в себя хлористоводородную кислоту, фосфорную кислоту, серную кислоту, бромистоводородную кислоту, йодистоводородную кислоту, фосфористую кислоту и т. п. Примеры органических кислот, которые могут быть использованы для получения фармацевтически приемлемых солей, включают в себя алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, такие как щавелевая кислота, угольная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота, фенил-замещенные гетероатомом алкановые кислоты, алифатические и ароматические серные кислоты и т. п. Фармацевтически приемлемые соли, полученные из неорганических или органических кислот, таким образом, включают в себя гидрохлорид, гидробромид, нитрат, сульфат, пиросульфат, бисульфат, сульфит, бисульфит, фосфат, моногидрофосфат, дигидрофосфат, метафосфат, пирофосфат, гидройодид, гидрофторид, ацетат, пропионат, формиат, оксалат, цитрат, лактат, п-толуолсульфонат, метансульфонат, малеат и т. п.

[0129] Подходящие фармацевтически приемлемые соли также могут быть образованы путем осуществления реагирования средств в соответствии с настоящим изобретением с органическим основанием, таким как метиламин, этиламин, этаноламин, лизин, орнитин и

т. п.

[0130] Фармацевтически приемлемые соли включают в себя соли, образованные между карбоксилатной или сульфатной группами, находящимися в некоторых из соединений в соответствии с настоящим изобретением, и неорганическими катионами, такими как натрий, калий, аммоний или кальций, или такими органическими катионами, как изопропиламмоний, триметиламмоний, тетраметиламмоний и имидазолий.

[0131] Также предусматриваются производные соединений в соответствии с настоящим изобретением. Согласно некоторым аспектам термин «производное» относится к химически модифицированному соединению, которое все еще сохраняет желаемые эффекты соединения до химической модификации. Такие производные могут характеризоваться добавлением, удалением или заменой одного или нескольких химических фрагментов в исходной молекуле. Неограничивающие примеры типов модификаций, которые могут быть выполнены в соединениях и структурах, раскрываемых в настоящем документе, включают в себя добавление или удаление низших алканов, таких как метил, этил, пропил, или замещенных низших алканов, таких как гидроксиметильные или аминометильные группы; карбоксильные группы и карбонильные группы; гидроксилы; нитро, amino, амидные и азогруппы; сульфатные, сульфатные, сульфоно-, сульфгидрильные, сульфонильные, сульфоксидо-, фосфатные, фосфоновые, фосфорильные группы и галогенидные заместители. Дополнительные модификации могут включать в себя добавление или делецию одного или нескольких атомов атомного остова, например, замену этила пропилом; замену фенила более крупной или более мелкой ароматической группой. В качестве альтернативы, в циклической или бициклической структуре гетероатомы, такие как N, S или O, могут быть замещены в структуре вместо атома углерода.

[0132] Соединения, используемые в способах, могут содержать один или несколько асимметрично замещенных атомов углерода или азота и могут быть выделены в оптически активной или рацемической форме. Таким образом, предусматриваются все хиральные, диастереомерные, рацемические формы, эпимерные формы и все геометрические изомерные формы структуры, если конкретно не указана конкретная стереохимия или изомерная форма. Соединения могут встречаться в виде рацематов и рацемических смесей, отдельных энантиомеров, диастереомерных смесей и индивидуальных диастереомеров. Согласно некоторым вариантам осуществления получают отдельный диастереомер. Хиральные центры соединений в соответствии с настоящим изобретением могут иметь S- или R-конфигурацию, как определено в Рекомендациях IUPAC 1974 года. Соединения могут быть, например, в D- или L-форме. В уровне техники хорошо известно, как получать и выделять такие оптически активные формы. Например, смеси стереоизомеров могут быть

разделены стандартными методами, включающими в себя без ограничения разделение рацемической формы, нормальную, обращенно-фазовую и хиральную хроматографию, предпочтительное образование солей, перекристаллизацию и т. п., либо хиральный синтез из хиральных исходных материалов, либо преднамеренный синтез целевых хиральных центров.

[0133] Кроме того, предусматривается, что атомы, составляющие описываемые в настоящем документе соединения, включают в себя все изотопные формы таких атомов. Изотопы, используемые в настоящем документе, включают в себя атомы, имеющие одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения, изотопы водорода включают в себя тритий и дейтерий, а изотопы углерода включают в себя ^{13}C и ^{14}C .

[0134] Как отмечалось выше, соединения, описываемые в настоящем документе, могут существовать в форме пролекарства. Используемый в настоящем документе термин «пролекарство» включает в себя любые ковалентно связанные носители, которые высвобождают активное исходное лекарственное средство или соединения, которые метаболизируются *in vivo* до активного лекарственного средства или других соединений, используемых в способах, описываемых в настоящем документе, *in vivo* при введении такого пролекарства субъекту. Поскольку известно, что пролекарства улучшают многочисленные желательные качества фармацевтических препаратов (например, растворимость, биодоступность, изготовление и т. д.), соединения, используемые в некоторых описываемых в настоящем документе способах, при желании могут быть доставлены в форме пролекарства. Таким образом, настоящее изобретение охватывает пролекарства соединений, описываемых в настоящем документе, а также способы доставки пролекарств. Пролекарства соединений, используемых согласно вариантам осуществления, могут быть получены модификацией функциональных групп, присутствующих в соединении, таким образом, чтобы модификации расщеплялись до исходного соединения либо при обычных манипуляциях, либо *in vivo*.

[0135] Следовательно, пролекарства включают в себя, например, описываемые в настоящем документе соединения, в которых гидроксильная, амино или карбоксигруппа связана с любой группой, которая при введении пролекарства субъекту, расщепляется с образованием свободного гидроксила, свободного амино или карбоновой кислоты, соответственно. Другие примеры включают в себя без ограничения ацетатные, формиатные и бензоатные производные спиртовых и аминных функциональных групп; а также алкиловые, карбоциклические, ариловые и алкилариловые сложные эфиры, такие как метиловые, этиловые, пропиловые, изо-пропиловые, бутиловые, изобутиловые, втор-

бутиловые, трет-бутиловые, циклопропиловые, фениловые, бензиловые и фенэтиловые сложные эфиры и т. п.

[0136] Следует учитывать, что конкретный анион или катион, образующий часть любой соли согласно любому варианту осуществления, не является критическим, если соль в целом является фармакологически приемлемой. Дополнительные примеры фармацевтически приемлемых солей и способов их получения и применения представлены в работе Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use (2002), которая включена в настоящий документ посредством ссылки.

С. Фармацевтические составы и их введение

1. Фармацевтические составы и пути введения

[0137] Фармацевтические композиции, раскрываемые в настоящем документе, включают в себя эффективное количество одного или нескольких кандидатных веществ или дополнительных средств, растворенных или диспергированных в фармацевтически приемлемом носителе. Фразы «фармацевтические или фармакологически приемлемый» относятся к молекулярным объектам и композициям, которые не вызывают побочной, аллергической или другой нежелательной реакции при введении животному, такому как, например, человек, в зависимости от ситуации. Получение фармацевтической композиции, которая содержит по меньшей мере одно кандидатное вещество или дополнительный активный ингредиент, будет известно специалистам в данной области в свете настоящего раскрытия, как проиллюстрировано в работе Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, включенной в настоящий документ посредством ссылки. Более того, при введении животным (например, человеку) следует учитывать, что препараты должны соответствовать стандартам стерильности, пирогенности, общей безопасности и чистоты, как того требует Управление по биологическим стандартам FDA.

[0138] Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» включает в себя любой и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, поверхностно-активные средства, антиоксиданты, консерванты (например, противобактериальные средства, противогрибковые средства), изотонические средства, замедляющие абсорбцию средства, соли, консерванты, лекарственные средства, стабилизаторы лекарственных средств, гели, связующие, вспомогательные средства, дезинтегрирующие средства, смазывающие средства, подсластители, ароматизаторы, красители, подобные им материалы и их комбинации, которые будут известны рядовому специалисту в данной области (см., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329). За исключением случаев, когда любой

традиционный носитель несовместим с активным ингредиентом, предполагается его применение в терапевтических или фармацевтических композициях.

[0139] Соединения, вводимые согласно вариантам осуществления, раскрываемым в настоящем документе, могут включать в себя различные типы носителей в зависимости от того, должны ли они вводиться в твердой, жидкой или аэрозольной форме и должны ли они быть стерильными для таких путей введения, как инъекция. Согласно вариантам осуществления можно осуществлять введение внутривенно, внутрикочно, внутриартериально, внутрибрюшинно, внутрь очага поражения, внутрь черепа, внутрисуставно, внутрь предстательной железы, внутривезикулярно, интратрахеально, интраназально, интравитреально, интравагинально, интравидеально, местно, внутрь опухоли, внутримышечно, системно, подкожно, субконъюнктивально, интравезикулярно, через слизистую оболочку, внутривезикулярно, внутрипуховины, интраокулярно, перорально, локально, посредством ингаляции (например, аэрозольной ингаляции), посредством инъекции, посредством инфузии, посредством непрерывной инфузии, посредством локализованной перфузии, непосредственно омывающей целевые клетки, посредством катетера, посредством лаважа, в кремах, в липидных композициях (например, липосомах) или другим способом или любой комбинацией вышеперечисленного, как известно рядовому специалисту в данной области (см., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 1990).

[0140] Фактическое дозированное количество композиции согласно вариантам осуществления, раскрываемым в настоящем документе, которое вводят больному животному, может быть определено физическими и физиологическими факторами, такими как масса тела, тяжесть состояния, тип заболевания, подлежащего лечению, предшествующие или сопутствующие терапевтические вмешательства, идиопатия больного и путь введения. Практикующий врач, ответственный за введение, в любом случае определит концентрацию активного(ых) ингредиента(ов) в композиции и соответствующую(ие) дозу(ы) для отдельного субъекта.

[0141] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции могут включать в себя, например, по меньшей мере приблизительно 0,1% соединения в соответствии с настоящим раскрытием. Согласно другим вариантам осуществления соединение может составлять от приблизительно 2% до приблизительно 75% массы единицы или от приблизительно 25% до приблизительно 60%, например, и любой диапазон, производный от этого. Согласно другим неограничивающим примерам доза также может составлять от приблизительно 1 микрограмм/кг/массы тела, приблизительно 5 микрограмм/кг/массы тела, приблизительно 10 микрограмм/кг/массы тела,

приблизительно 50 микрограммов/кг/массы тела, приблизительно 100 микрограммов/кг/массы тела, приблизительно 200 микрограммов/кг/массы тела, приблизительно 350 микрограммов/кг/массы тела, приблизительно 500 микрограммов/кг/массы тела, приблизительно 1 миллиграммов/кг/массы тела, приблизительно 5 миллиграммов/кг/массы тела, приблизительно 10 миллиграммов/кг/массы тела, приблизительно 50 миллиграммов/кг/массы тела, приблизительно 100 миллиграммов/кг/массы тела, приблизительно 200 миллиграммов/кг/массы тела, приблизительно 350 миллиграммов/кг/массы тела, приблизительно 500 миллиграммов/кг/массы тела до приблизительно 1000 мг/кг/массы тела или больше на введение и любой диапазон, производный от этого. Согласно неограничивающим примерам диапазона, производного от чисел, перечисляемых в настоящем документе, может быть введен диапазон от приблизительно 5 мг/кг/массы тела до приблизительно 100 мг/кг/массы тела, от приблизительно 5 микрограммов/кг/массы тела до приблизительно 500 миллиграммов/кг/массы тела и т. д., на основании чисел, описываемых выше.

[0142] В любом случае композиция может включать в себя различные антиоксиданты для замедления окисления одного или нескольких компонентов. Кроме того, предотвращение действия микроорганизмов может быть обеспечено консервантами, такими как различные противобактериальные и противогрибковые средства, включающие в себя без ограничения парабены (например, метилпарабены, пропилпарабены), хлорбутанол, фенол, сорбиновую кислоту, тимеросал или их комбинации.

[0143] Кандидатное вещество может быть включено в композицию в форме свободного основания, в нейтральной или солевой форме. Фармацевтически приемлемые соли включают в себя соли присоединения кислоты, например, те, которые образованы со свободными аминогруппами белковой композиции или которые образованы с неорганическими кислотами, такими как, например, хлористоводородная или фосфорная кислоты, или такими органическими кислотами, как уксусная, щавелевая, винная или миндальная кислоты. Соли, образованные свободными карбоксильными группами, также могут быть производными неорганических оснований, таких как, например, гидроксиды натрия, калия, аммония, кальция или железа; или таких органических оснований, как изопропиламин, триметиламин, гистидин или прокаин.

[0144] Согласно вариантам осуществления, если композиция находится в жидкой форме, носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, включающую в себя без ограничения воду, этанол, многоатомный спирт (например, глицерин, пропиленгликоль, жидкий полиэтиленгликоль и т. д.), липиды (например,

триглицериды, растительные масла, липосомы) и их комбинации. Подходящую текучесть можно поддерживать, например, с помощью покрытия, такого как лецитин; поддержанием требуемого размера частиц путем диспергирования в носителях, таких как, например, жидкий многоатомный спирт или липиды; путем применения поверхностно-активных веществ, таких как, например, гидроксипропилцеллюлоза; или с помощью комбинаций таких способов. Может быть предпочтительным включение изотонических средств, таких как, например, сахара, хлорид натрия или их комбинации.

[0145] Согласно другим вариантам осуществления можно использовать глазные капли, назальные растворы или спреи, аэрозоли или ингалянты. Такие композиции обычно предназначены для совместимости с типом целевой ткани. Согласно неограничивающему примеру назальные растворы обычно представляют собой водные растворы, предназначенные для введения в носовые ходы в виде капель или спреев. Назальные растворы готовят так, чтобы они во многих отношениях были похожи на носовые секреты, чтобы поддерживать нормальное действие ресничек. Таким образом, согласно некоторым вариантам осуществления водные назальные растворы обычно являются изотоническими или слегка забуференными для поддержания рН от приблизительно 5,5 до приблизительно 6,5. Кроме того, в состав могут быть включены противомикробные консерванты, подобные тем, которые используются в офтальмологических препаратах, лекарственные средства или соответствующие стабилизаторы лекарственных средств, если это необходимо. Например, известны различные коммерческие назальные препараты, которые включают в себя лекарственные средства, такие как антибиотические или антигистаминные средства.

[0146] Согласно некоторым вариантам осуществления кандидатное вещество получают для введения такими путями, как пероральный прием. Согласно таким вариантам осуществления твердая композиция может включать в себя, например, растворы, суспензии, эмульсии, таблетки, пилюли, капсулы (например, желатиновые капсулы с твердой или мягкой оболочкой), составы с замедленным высвобождением, буккальные композиции, пастилки, эликсиры, суспензии, сиропы, вафли или их комбинации. Пероральные композиции могут быть включены непосредственно с пищей, входящей в рацион. Согласно некоторым вариантам осуществления носители для перорального введения включают в себя инертные разбавители, усваиваемые съедобные носители или их комбинации. Согласно другим аспектам пероральная композиция может быть получена в виде сиропа или эликсира. Сироп или эликсир может включать в себя, например, по меньшей мере одно активное средство, подслащающее средство, консервант, ароматизатор, краситель, консервант или их комбинации.

[0147] Согласно некоторым вариантам осуществления пероральная композиция может

содержать одно или несколько связующих, вспомогательных средств, дезинтегрирующих средств, смазывающих средств, ароматизаторов и их комбинации. Согласно некоторым вариантам композиция может включать в себя одно или несколько из следующего: связующее, такое как, например, трагакантовая камедь, гуммиарабик, кукурузный крахмал, желатин или их комбинации; вспомогательное средство, такое как, например, гидрофосфат кальция, маннит, лактоза, крахмал, стеарат магния, сахарин натрия, целлюлоза, карбонат магния или их комбинации; дезинтегрирующее средство, такое как, например, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновая кислота или их комбинации; смазывающее средство, такое как, например, стеарат магния; подслащивающее средство, такое как, например, сахароза, лактоза, сахарин или их комбинации; ароматизатор, такой как, например, мята перечная, масло грушанки, ароматизатор вишни, ароматизатор апельсина и т. д.; или комбинации вышеизложенного. Если единичная дозированная форма представляет собой капсулу, она может содержать, помимо материалов указанного выше типа, носители, такие как жидкий носитель. Различные другие материалы могут присутствовать в качестве покрытий или иным образом модифицировать физическую форму дозированной единицы. Например, таблетки, пилюли или капсулы могут быть покрыты шеллаком, сахаром или и тем, и другим.

[0148] Дополнительные составы, которые являются подходящими для других способов введения, включают в себя суппозитории. Суппозитории представляют собой твердые дозированные формы различной массы и формы, обычно включающие в себя лекарственные средства, для введения в прямую кишку, влагалище или уретру. После введения суппозитории размягчаются, тают или растворяются в жидкостях полости. Обычно для суппозиторий традиционные носители могут включать в себя, например, полиалкиленгликоли, триглицериды или их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления суппозитории могут быть сформированы из смесей, содержащих, например, активный ингредиент, в диапазоне от приблизительно 0,5% до приблизительно 10% и предпочтительно от приблизительно 1% до приблизительно 2%.

[0149] Стерильные растворы для инъекций получают путем включения активных соединений в необходимом количестве в соответствующий растворитель с различными другими ингредиентами, перечисленными выше, если требуется, с последующей стерилизацией фильтрованием. Обычно дисперсии получают путем включения различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и/или другие ингредиенты. В случае стерильных порошков для получения стерильных растворов, суспензий или эмульсий для инъекций некоторые способы получения могут предусматривать методы вакуумной сушки или сушки

замораживанием, которые позволяют получать порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный желаемый ингредиент из предварительно стерилизованной фильтрованием его жидкой среды. Жидкая среда должна быть соответствующим образом забуферена, если необходимо, и жидкий разбавитель сначала нужно сделать изотоническим перед инъекцией с помощью достаточного количества солевого раствора или глюкозы. Также предусматривается получение высококонцентрированных композиций для прямой инъекции, при этом применение DMSO в качестве растворителя приведет к чрезвычайно быстрому проникновению с доставкой высоких концентраций активных средств на небольшой участок.

[0150] Композиция должна быть стабильной в условиях изготовления и хранения и защищена от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибки. Следует учитывать, что загрязнение эндотоксином должно быть минимальным на безопасном уровне, например, менее 0,5 нг/мг белка.

[0151] Согласно конкретным вариантам осуществления пролонгированная абсорбция композиции для инъекции может быть достигнута путем использования в композициях средств, замедляющих абсорбцию, таких как, например, моностеарат алюминия, желатин или их комбинации.

2. Комбинированная терапия

[0152] Согласно некоторым вариантам осуществления предполагается, что индуцирующие толерантность композиции, раскрываемые в настоящем документе, могут быть использованы в сочетании с композициями, для которых индуцируется толерантность, как часть режима лечения. Этот процесс может предусматривать введение клетки(клеток) в контакт со средствами в одно и то же время или в течение периода времени, когда раздельное введение средств обеспечивает желаемый терапевтический эффект. Это может быть достигнуто путем введения в контакт клетки, ткани или организма с одной композицией или фармакологическим составом, которые включают в себя два или более средств, или путем введения в контакт клетки с двумя или более отдельными композициями или составами, при этом одна композиция включает в себя одно средство, а другая включает в себя другое.

[0153] Соединения, обсуждаемые в настоящем документе, могут предшествовать, действовать одновременно с другими средствами и/или следовать за ними с интервалами, варьирующими от минут до недель. Согласно вариантам осуществления, если средства применяются отдельно к клетке, ткани или организму, обычно можно гарантировать, что не пройдет значительный период времени между временем каждой доставки, так что

средства все еще будут способны оказывать полезный комбинированный эффект на клетку, ткань или организм. Например, в таких случаях предполагается, что можно осуществлять контакт с клеткой, тканью или организмом с двумя, тремя, четырьмя или более средствами, по сути, одновременно (то есть в течение менее чем приблизительно минуты) в качестве кандидатного вещества. Согласно другим аспектам одна или несколько индуцирующих толерантность композиций могут быть введены или обеспечены в пределах 1 минуты, 5 минут, 10 минут, 20 минут, 30 минут, 45 минут, 60 минут, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов, 15 часов, 16 часов, 17 часов, 18 часов, 19 часов, 20 часов, 21 часа, 22 часов, 22 часов, 23 часов, 24 часов, 25 часов, 26 часов, 27 часов, 28 часов, 29 часов, 30 часов, 31 часа, 32 часов, 33 часов, 34 часов, 35 часов, 36 часов, 37 часов, 38 часов, 39 часов, 40 часов, 41 часа, 42 часов, 43 часов, 44 часов, 45 часов, 46 часов, 47 часов, 48 часов, 1 суток, 2 суток, 3 суток, 4 суток, 5 суток, 6 суток, 7 суток, 8 суток, 9 суток, 10 суток, 11 суток, 12 суток, 13 суток, 14 суток, 15 суток, 16 суток, 17 суток, 18 суток, 19 суток, 20 суток, 21 суток, 1 недели, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель или 8 недель или больше и в пределах любого диапазона, производного от этого, до введения композиции, для которой предусматривается индуцирование толерантности. Согласно некоторым вариантам осуществления может быть использован более чем один курс терапии. Предполагается, что могут быть обеспечены несколько курсов.

D. Организмы и источники клеток

[0154] Клетки, которые можно использовать в некоторых способах, могут происходить из ряда источников. Варианты осуществления включают в себя применение клеток млекопитающих, таких как клетки обезьян, шимпанзе, кроликов, мышей, крыс, хорьков, собак, свиней, людей и коров. В качестве альтернативы, клетки могут быть от плодовых мушек, дрожжей или *E. coli*, которые являются модельными системами для оценивания гомологичной рекомбинации.

[0155] Способы могут предусматривать клетки, ткани или органы, включая сердце, легкое, почку, печень, костный мозг, поджелудочную железу, кожу, кость, вену, артерию, роговицу, кровь, тонкий кишечник, толстую кишку, головной мозг, спинной мозг, гладкие мышцы, скелетные мышцы, яичник, яичко, матку и пуповину.

[0156] Более того, способы можно использовать в отношении клеток следующего типа: тромбоцит, миелоцит, эритроцит, лимфоцит, адипоцит, фибробласт, эпителиальная клетка, эндотелиальная клетка, клетка гладких мышц, клетка скелетных мышц, эндокринная клетка, глиальная клетка, нейрон, секреторная клетка, клетка барьерной функции,

сократительная клетка, абсорбционная клетка, клетка слизистой оболочки, клетка лимба (из роговицы), стволовая клетка (тотипотентная, плюрипотентная или мультипотентная), неоплодотворенный или оплодотворенный ооцит или спермий.

[0157] Более того, способы могут быть осуществлены с растениями или в растениях или частях растений, включающих в себя плоды, цветки, листья, стебли, семена, черенки. Растения могут быть сельскохозяйственными, лекарственными или декоративными.

Е. Антигены

[0158] Антиген, используемый в качестве X в композициях формулы 1 или в любых из композиций или способов в соответствии с настоящим раскрытием, может представлять собой белок или пептид, например, антиген может представлять собой полное или частичное терапевтическое средство, полноразмерный белок трансплантата или его пептид, полноразмерный аутоантиген или его пептид, полноразмерный аллерген или его пептид и/или нуклеиновую кислоту, или миметик упомянутого выше антигена. Комбинации нескольких фрагментов также могут быть использованы в зависимости от варианта осуществления. Например, если более длинный пептид, идентифицированный как P, имеет антигенные области A, B, C и D, то композиции, раскрываемые в настоящем документе, для индуцирования толерантности к P могут включать в себя любую комбинацию A, B, C и D, а также повторы любых из A, B, C и D. Перечень любого конкретного антигена в категории или ассоциации с любым конкретным заболеванием или реакцией не препятствует тому, чтобы этот антиген считался частью другой категории или ассоциировался с другим заболеванием или реакцией.

[0159] Согласно нескольким вариантам осуществления антиген включает в себя одно или несколько терапевтических средств, которые являются белками, пептидами, антителами и подобными антителам молекулами (включающими в себя фрагменты антител и белки слияния с антителами и фрагментами антител) и векторами генной терапии. К ним относятся человеческие, не являющиеся человеческими (такие как мышинные) и не встречающиеся в природе (например, сконструированные) белки, антитела, химерные антитела, гуманизированные антитела, вирусы и подобные вирусам частицы, а также не являющиеся антителами связывающие каркасы, такие как фибронектины, DARPIn, ноттины и т. п. Согласно нескольким вариантам осуществления используют антигены трансплантации аллотрансплантата человека, против которых у реципиентов трансплантата вырабатывается нежелательный иммунный ответ. Согласно нескольким вариантам осуществления антиген включает в себя один или несколько аутоантигенов, которые вызывают нежелательный аутоиммунный ответ. Хотя аутоантигены имеют эндогенное

происхождение у больного аутоиммунным заболеванием, согласно некоторым вариантам осуществления полипептиды, используемые в раскрываемых композициях, в зависимости от варианта осуществления синтезируются экзогенно (в отличие от очищаемых и концентрируемых из источника происхождения).

[0160] Согласно нескольким вариантам осуществления антиген, к которому желательна толерантность, включает в себя один или несколько чужеродных антигенов, таких как пищевые, животные, растительные и антигены окружающей среды, против которых больной испытывает нежелательный иммунный ответ. Хотя терапевтический белок также может считаться чужеродным антигеном из-за его экзогенного происхождения, с целью упрощения описания настоящего раскрытия такие терапевтические средства описывают как отдельную группу. Подобным образом, растительный или животный антиген может быть съдаемым и считаться пищевым антигеном, а антиген окружающей среды может происходить из растения. Однако они считаются чужеродными антигенами. Для упрощения не будет предпринята попытка описать, выделить и определить все такие потенциально перекрывающиеся группы, поскольку специалисты в данной области могут оценить антигены, которые могут быть использованы в композициях в соответствии с настоящим раскрытием, особенно в свете подробного описания и примеров.

[0161] Согласно нескольким вариантам осуществления X выбран из группы, состоящей из инсулина, проинсулина, препроинсулина, глютена, глиаина, основного миелинового белка, миелинового олигодендрокитарного гликопротеина и протеолипидного белка, фактора VIII, фактора IX, аспарагиназы, уриказы и фрагментов любого из перечисленных. Согласно нескольким вариантам осуществления антиген X не является полноразмерным белком. Например, согласно некоторым вариантам осуществления антиген не является полноразмерным глиадином, инсулином или проинсулином. Согласно нескольким вариантам осуществления антиген не является полноразмерным основным миелиновым белком, не является полноразмерным миелиновым олигодендрокитарным белком или не является полноразмерным протеолипидным белком. Согласно нескольким вариантам осуществления антиген X не является фрагментом белка. Как обсуждается более подробно ниже, существует ряд антигенов, к которым может быть желательна толерантность. Они могут включать в себя без ограничения экзогенные антигены, которые являются результатом побочного иммунного ответа при воздействии антигена на субъекта. Согласно нескольким вариантам осуществления побочный иммунный ответ может быть результатом поглощения антигена, например, перорально или назально, или некоторым другим чресслизистым путем. Такие пути могут иметь место, например, с пищевыми антигенами. Согласно некоторым вариантам осуществления антиген может быть целенаправленно

введен субъекту, например, с введением терапевтической композиции для лечения заболевания или состояния, которым поражен субъект. Согласно следующим дополнительным вариантам осуществления антиген может быть получен из субъекта, например, аутоиммунный антиген. Например, согласно нескольким вариантам осуществления X включает в себя антиген чужеродного трансплантата, против которого у реципиентов трансплантата вырабатывается нежелательный иммунный ответ, или его толерогенную часть. Согласно нескольким вариантам осуществления X включает в себя чужеродный пищевой, животный, растительный или антиген окружающей среды, в отношении которого у больного вырабатывается нежелательный иммунный ответ, или его толерогенную часть. Согласно нескольким вариантам осуществления X включает в себя чужеродное терапевтическое средство, в отношении которого у больного вырабатывается нежелательный иммунный ответ, или его толерогенную часть. Согласно нескольким вариантам осуществления X включает в себя синтетический аутоантиген, против эндогенной версии которого у больных вырабатывается нежелательный иммунный ответ, или его толерогенную часть.

[0162] Как более подробно изложено выше, согласно нескольким вариантам осуществления представлены соединения, в которых X представляет собой пищевой антиген. Согласно некоторым таким вариантам осуществления X представляет собой один или несколько из конарахина (Ara h 1), аллергена II (Ara h 2), агглютинина арахиса, конглутина (Ara h 6), а-лактальбумина (ALA), лактотрансферрина, аллергена Pen a 1 (Pen a 1), аллергена Pen m 2 (Pen m 2), тропомиозина быстрых скелетных мышц, высокомолекулярного глютенина, низкомолекулярного глютенина, альфа-глиадина, гамма-глиадина, омега-глиадина, гордеина, секлаина и авенина. Фрагмент любого из этих антигенов и/или мимотопы любого из этих антигенов также используют согласно нескольким вариантам осуществления. Согласно нескольким вариантам осуществления X выбран из группы, состоящей из глютена, высокомолекулярного глютенина, низкомолекулярного глютенина, альфа-глиадина, гамма-глиадина, омега-глиадина, гордеина, секлаина, авенина и их фрагментов. Согласно нескольким вариантам осуществления X выбран из группы, состоящей из глютена, высокомолекулярного глютенина, низкомолекулярного глютенина, альфа-глиадина, гамма-глиадина, омега-глиадина и их фрагментов. Согласно нескольким вариантам осуществления X представляет собой глютен или его фрагмент. Согласно нескольким вариантам осуществления X представляет собой глиадин или его фрагмент.

[0163] Согласно нескольким вариантам осуществления представлены соединения, в которых X представляет собой терапевтическое средство. Согласно нескольким вариантам

осуществления X выбран из группы, состоящей из фактора VII, фактора IX, аспарагиназы, уреказы и их фрагментов. Согласно нескольким вариантам осуществления X представляет собой терапевтическим средство, выбранное из группы, состоящей из фактора VII, фактора IX и их фрагментов. Согласно нескольким вариантам осуществления X представляет собой терапевтическим средство, выбранное из группы, состоящей из фактора VIII или его фрагмента. Согласно нескольким вариантам осуществления, если X представляет собой терапевтическое средство, соединение может быть использовано в лечении, предупреждении, снижении или иным образом облегчении иммунного ответа, вырабатываемого против терапевтического средства от гемофилии. Как обсуждается в настоящем документе, мимотопы любой антигенной части упомянутых выше антигенов могут быть использованы согласно нескольким вариантам осуществления.

[0164] Согласно нескольким вариантам осуществления X включает в себя аспарагиназу или ее фрагмент. Согласно нескольким вариантам осуществления X включает в себя уриказу или ее фрагмент. Согласно некоторым таким вариантам осуществления соединение может быть использованы в лечении, предупреждении, снижении или иным образом облегчении иммунного ответа, вырабатываемого против противонеопластического средства. Как обсуждается в настоящем документе, мимотопы любой антигенной части упомянутых выше антигенов могут быть использованы согласно нескольким вариантам осуществления.

[0165] Согласно нескольким вариантам осуществления X ассоциируется с аутоиммунным заболеванием. Например, согласно нескольким вариантам осуществления ассоциированное аутоиммунное заболевание представляет собой одно или несколько сахарного диабета 1 типа, множественного склероза, ревматоидного артрита, витилиго, увеита, обыкновенного пузырьчатки и нейромиеелита зрительного нерва.

[0166] Согласно нескольким вариантам осуществления аутоиммунное заболевание представляет собой сахарный диабет 1 типа, и X включает в себя инсулин или его фрагмент. Согласно нескольким вариантам осуществления аутоиммунное заболевание представляет собой сахарный диабет 1 типа, и X включает в себя проинсулин или его фрагмент. Согласно нескольким вариантам осуществления аутоиммунное заболевание представляет собой сахарный диабет 1 типа, и X включает в себя препроинсулин или его фрагмент. Как обсуждается в настоящем документе, мимотопы любой антигенной части упомянутых выше антигенов могут быть использованы согласно нескольким вариантам осуществления. Согласно нескольким вариантам осуществления комбинации этих антигенов могут быть включены в толерогенное соединение, которое может помогать в снижении иммунных ответов на аутоантигены в нескольких точках инсулинового пути.

[0167] Согласно нескольким вариантам осуществления аутоиммунное заболевание представляет собой множественный склероз, и X включает в себя основной миелиновый белок или его фрагмент. Согласно нескольким вариантам осуществления аутоиммунное заболевание представляет собой множественный склероз, и X включает в себя миелиновый олигодендроцитарный гликопротеин или его фрагмент. Согласно нескольким вариантам осуществления аутоиммунное заболевание представляет собой множественный склероз, и X включает в себя протеолипидный белок или его фрагмент. Как обсуждается в настоящем документе, мимотопы любой антигенной части упомянутых выше антигенов могут быть использованы согласно нескольким вариантам осуществления. Согласно нескольким вариантам осуществления комбинации этих антигенов могут быть включены в толерогенное соединение (например, смесь антигенов или фрагментов MOG, MBP и/или PLP), которое может помогать в снижении иммунных ответов на аутоантигены в нескольких точках ферментативных путей, которые контролируют миелинизацию или репарацию миелина.

[0168] Как обсуждается в настоящем документе, мимотопы любой антигенной части упомянутых выше антигенов (или иным способом раскрываемых в настоящем документе) могут быть использованы согласно нескольким вариантам осуществления.

[0169] Согласно нескольким вариантам осуществления фармацевтически приемлемая композиция состоит из или состоит, по сути, из соединения, в котором X представляет собой пищевой антиген, терапевтическим средство, собственный антиген или его фрагмент, линкер Y и нацеливающийся на печень фрагмент Z, выбранный из маннозы и/или нацеливающегося на рецептор маннозы фрагмента (в том числе без ограничения один или несколько из маннозамина, N-ацетилманнозамина или N-ацетилглюкозамина).

[0170] Толерогенный антиген может представлять собой полный белок, часть полного белка, пептид или т. п., и может быть дериватизирован (как обсуждается выше) для присоединения к линкеру и/или антигенсвязывающему фрагменту, может быть вариантом и/или может содержать консервативные замены, особенно, поддерживающие идентичность последовательностей, и/или может быть десиалирован.

[0171] Согласно вариантам осуществления, если антиген представляет собой терапевтический белок, пептид, антитело или подобную антителу молекулу, то специфические антигены могут быть выбраны из абатацепта, абциксимаба, адалимумаба, аденозиндезаминазы, адо-трастузумаба эмтанзина, агалсидазы альфа, агалсидазы бета, альдеслукина, альглюцеразы, альглюкозидазы альфа, ингибитора α -1-протеиназы, анакинры, анистреплазы (анизотирированного активатора комплекса стрептокиназы и плазминогена), антитромбина III, антитимоцитарного глобулина, атеплазы, бевацизумаба,

бивалирудина, ботулинического токсина типа А, ботулинического токсина типа В, ингибитора С1-эстеразы, канакинумаба, карбоксипептидазы G2 (глюкарпидазы и воракасы), цертолизумаба пегола, цетуксимаба, коллагеназы, иммунного Fab к Crotalidae, дарбэпоэтина- α , деносумаба, иммунного Fab к дигоксину, дорназы альфа, экулизумаба, этанерцепта, фактора VIIa, фактора VIII, фактора IX, фактора XI, фактора XIII, фибриногена, филграстима, галсульфазы, голимумаба, гистрелина ацетата, гиалуронидазы, идурсульфазы, имиглюцеразы, инфликсимаба, инсулина [включающего в себя рекомбинантный человеческий инсулин («инсулин гHu») и бычий инсулин], интерферона- α 2a, интерферона- α 2b, интерферона- β 1a, интерферона- β 1b, интерферона- γ 1b, ипилимумаба, L-аспарагиназы, L-метионазы, лактазы, ларонидазы, лепирудина/гирудина, мекасермина, мекасермина ринфабата, метоксинатализумаба, октреотида, офатумумаба, опрелвекина, панкреатической амилазы, панкреатической липазы, папаина, Peg-аспарагиназы, пэг-аспарагиназы, пэг-доксорубицина HCl, пэг-эпоэтина- β , пегфилграстима, пэг-интерферона- α 2a, пег-интерферона- α 2b, пеглотиказы, пегвисоманта, фенилаланинаммиаклиазы (PAL), белка C, расбуриказы (уриказы), саркозидазы, кальцитонина лососевых рыб, сарграмостима, стрептокиназы, тенектеплазы, терипаратида, тоцилизумаба (атлизумаба), трастузумаба, альфа-интерферона I типа, устекинумаба, фактора vW. Терапевтический белок может быть получен из природных источников (например, концентрированным и очищенным) или синтезирован, например, рекомбинантным путем, и включает в себя терапевтические антитела, которые обычно представляют собой моноклональные IgG, или их фрагменты, или слияния.

[0172] Конкретные терапевтический белок, пептид, антитело или подобные антителу молекулы включают в себя без ограничения абциксимаб, адалимумаб, агалзидазу альфа, агалзидазу бета, альдеслукин, альглюкозидазу альфа, фактор VIII, фактор IX, инфликсимаб, инсулин (включающий в себя инсулин гHu), L-аспарагиназу, ларонидазу, натализумаб, остреотид, фенилаланинаммиаклиазу (PAL) или расбуриказу (уриказу) и, как правило, моноклональные антитела IgG в их варьирующих форматах.

[0173] Согласно некоторым вариантам осуществления используют гемостатические средства (например, фактор VIII и IX), инсулин (включающий в себя инсулин гHu) и не являющиеся человеческими терапевтические средства на основе уриказы, PAL и аспарагиназы.

[0174] Согласно нескольким вариантам осуществления терапевтические средства доставляют посредством применения, например, вектора генной терапии. Согласно некоторым таким вариантам осуществления иммунный ответ может быть выработан против части таких векторов и/или их груза (например, терапевтического средства). Таким

образом, согласно нескольким вариантам осуществления антиген, к которому желательна толерантность, включает в себя вектор генной терапии, включающий в себя без ограничения аденовирусы и аденоассоциированный вирус (а также соответствующие варианты -1, -2, -5, -6, -8, -9 и/или другие парвовирусы), лентивирусы и ретровирусы.

[0175] Нежелательный иммунный ответ в гематологии и трансплантации включает в себя аутоиммунную апластическую анемию, отторжение трансплантата (как правило) и болезнь «трансплантат против хозяина» (отторжение трансплантата костного мозга). Согласно вариантам осуществления, если толерогенным антигеном является антиген трансплантации аллотрансплантата человека, то определенные последовательности могут быть выбраны из субъединиц гаплотипов белков МНС класса I и МНС класса II (например, различия донор/реципиент, выявленные при перекрестном сопоставлении тканей) и полиморфизмов одной аминокислоты в антигенах минорной группы крови, включающих в себя RhCE, Kell, Kidd, Duffy и Ss. Такие композиции могут быть получены индивидуально для данной пары донор/реципиент.

[0176] При сахарном диабете 1 типа антигены включают в себя без ограничения инсулин, проинсулин, препроинсулин, декарбоксилазу глутаминовой кислоты-65 (GAD-65 или глутаматдекарбоксилазу 2), GAD-67, глюкоза-6-фосфатазу 2 (IGRP или специфический для островковых клеток родственной каталитической субъединице глюкоза-6-фосфатазы белок), ассоциированный с инсулином белок 2 (IA-2) и ассоциированный с инсулином белок 2 β (IA-2 β); другие антигены включают в себя ICA69, ICA12 (SOX-13), карбоксипептидазу H, Imogen 38, GLIMA 38, хромогранин-A, HSP-60, карбоксипептидазу E, периферин, транспортер глюкозы 2, ассоциированный с гепатокарциномой-кишечником-поджелудочной железой/панкреатитом белок, S100 β , глиальный фибриллярный кислый белок, регенерирующий ген II, панкреатический дуоденальный гомеобокс 1, киназу гена миотонической дистрофии, специфический для островковых клеток родственной каталитической субъединице глюкоза-6-фосфатазы белок и связанные с G-белком SST рецепторы 1-5, или иммуногенные фрагменты, или части любого из таких антигенов. Следует отметить, что инсулин является примером антигена, который можно охарактеризовать как аутоантиген, так и как терапевтический белковый антиген. Например, инсулин гНи и бычий инсулин являются терапевтическими белковыми антигенами (которые подвергаются нежелательной иммунной атаке), тогда как эндогенный человеческий инсулин является аутоантигеном (который является объектом нежелательной иммунной атаки). Поскольку эндогенный человеческий инсулин недоступен для использования в фармацевтической композиции, рекомбинантную форму используют согласно некоторым вариантам осуществления композиций в соответствии с настоящим

раскрытием.

[0177] Человеческий инсулин, включающий в себя экзогенно полученную форму, применимую в композициях в соответствии с настоящим раскрытием, имеет следующую последовательность (UNIPROT P01308):

MALWMRLLPLLALLALWGPDPAAAFVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRRE
AEDLQVGQVELGGGPGAGSLQPLALEGSLQKRGIVEQCCTSICSLYQLENYCN (SEQ ID
NO: 1).

[0178] GAD-65, включающий в себя экзогенно полученную форму, применимую в композициях в соответствии с настоящим раскрытием, имеет следующую последовательность (UNIPROT Q05329):

MASPGSGFWSFGSEDGSGDSENPGTARAWCQVAQKFTGGIGNKLCALLYGDAEKPAES
GGSQPPRAAARKAACACDQKPCSCSKVDVNYAFLHATDLLPACDGERPTLAFLQDVM
NILLQYVVKSFDRSTKVIDFHYPNELLQEYNWELADQPQNLEEILMHCQTTLKYAIKTG
HPRYFNQLSTGLDMVGLAADWLTSTANTNMFTYEIAPVFLLEYVTLKKMREIIGWPG
GSGDGIFSPGGAISNMYAMMIARFKMFPEVKEKGMALPRLIAFTSEHSFSLKKGAAA
LGIGTDSVILIKCDERGMIPSDLERRILEAKQKGFVPFLVSATAGTTVYGAFDPLLAVA
DICKKYKIWMHVDAAWGGLLMSRKHKWKLSGVERANSVTWNPHKMMGVPLQCSA
LLVREEGLMQNCNQMHASYLFQQDKHYDLSYDTGDKALQCGRHVDVFKLWLMWRA
KGTTFGEAHVDKCLELAEYLYNIIKNREGYEMVFDGKQPHTNVCFWYIPPSLRTLEDNE
ERMSRLSKVAPVIKARMMEYGTMMVSYQPLGDKVNFFRMVISNPAATHQDIDFLIEEIE
RLGQDL (SEQ ID NO: 2).

[0179] IGRP, включающий в себя экзогенно полученную форму, применимую в композициях в соответствии с настоящим раскрытием, имеет следующую последовательность (UNIPROT QN9QR9):

MDFLHRNGVLIIQHLQKDYRAYYTFLNFMSNVGDPRNIFFIYFPLCFQFNQTVGTKMIW
VAVIGDWLNLIFKWILFGHRPYWWVQETQIYPNHSSPCLEQFPPTTCETGPGSPSGHAMG
ASCVWYVMVTAALSHTVCGMDKFSITLHRLTWSFLWSVFWLIQISVCISRVIATHFPH
QVILGVIGGMJVAEAFEHTPGIQTASLGTYLKTNLFLFLFAVGFYLLLRVLNIDLLWSVPI
AKKWCANPDWIHIDTTPFAGLVRNLGVLFGLGFAINSEMFLSCRGGNNYTLFRLLCA
LTSLTILQLYHFLQIPTHEEHLFYVLSFCKSASIPLTVVAFIPYSVHMLMKQSGKKSQ
(SEQ ID NO: 3).

[0180] Согласно нескольким вариантам осуществления человеческого проинсулин, включающий в себя экзогенно полученную форму, применимую в толерогенных композициях в соответствии с настоящим раскрытием, имеет следующую последовательность:

FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAEDLQVGQVELGGGPGAGSLQPLALEGSLQKRGIVEQCCTSICSLYQLENYCN (SEQ ID NO: 4).

[0181] В зависимости от варианта осуществления пептиды/эпитопы, применимые в толерогенных композициях в соответствии с настоящим раскрытием для лечения сахарного диабета 1 типа, включают в себя некоторые или все из следующих последовательностей, индивидуально в толерогенной композиции или вместе в коктейле толерогенных композиций:

человеческий проинсулин 1-70:

FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAEDLQVGQVELGGGPGAGSLQPLALEGSLQKRGIVEQ (SEQ ID NO: 5);

человеческий проинсулин 9-70:

SHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAEDLQVGQVELGGGPGAGSLQPLALEGSLQKRGIVEQ (SEQ ID NO: 6);

человеческий проинсулин 9-38: SHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAEDLQ (SEQ ID NO: 7);

человеческий проинсулин 1-38:

FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAEDLQ (SEQ ID NO: 8);

человеческий проинсулин 9-23: SHLVEALYLVCGERG (SEQ ID NO: 9);

человеческий проинсулин 45-71 (C13-A6): GGGPGAGSLQPLALEGSLQKRGIVEQC (SEQ ID NO: 10);

человеческий проинсулин C24-A1: LALEGLSLQKRG (SEQ ID NO: 11);

человеческий проинсулин C19-A3: GSLQPLALEGSLQKRGIV (SEQ ID NO: 12);

человеческий проинсулин C13-32: GGGPGAGSLQPLALEGSLQK (SEQ ID NO: 13);

человеческий проинсулин B9-C4: SHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAED (SEQ ID NO: 14);

человеческий проинсулин C22-A5: QPLALEGSLQKRGIVEQ (SEQ ID NO: 15);

человеческий IA-2 718-782:

AYQAEPNTCATAQGEGNIKKNRHPDFLPYDHARIKLVESPPSRSDYINASPIEHDPMPAYIA (SEQ ID NO: 16);

человеческий IA-2 785-819: GPLSHTIADFWQMVWESGCTVIVMJITPLVEDGVKQ (SEQ ID NO: 17);

человеческий IA-2 828-883:

GASLYHVYEVNLVSEHIWCEDFLVRSFYLNQVQTQETRSLTQFHFLSWPAEGTPAS (SEQ ID NO: 18);

человеческий IA-2 943-979:

EHVRDQRPGLVRSKDQFEFALTAVAEEVNAILKALPQCG (SEQ ID NO: 19).

[0182] При аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы, включающих в себя тиреодит Хашимото и болезнь Грейвса, основные антигены включают в себя без ограничения тиреоглобулин (TG), тиродпероксидазу (TPO) и рецептор тиреотропина (TSHR); другие антигены включают в себя симпортер йодида натрия (NIS) и мегалин. При офтальмопатии и дермопатии, ассоциированной со щитовидной железой, в дополнение к аутоантигенам щитовидной железы, включающим в себя TSHR, антигеном является рецептор инсулиноподобного фактора роста 1. При гипопаратиреозе основным антигеном является рецептор, чувствительный к кальцию.

[0183] При болезни Аддисона основные антигены включают в себя без ограничения 21-гидроксилазу, 17 α -гидроксилазу и фермент расщепления боковой цепи P450 (P450_{sc}); другие антигены включают в себя рецептор АСТН, P450c21 и P450c17.

[0184] При преждевременной недостаточности яичников основные антигены включают в себя без ограничения рецептор FSH и α -энолазу.

[0185] При аутоиммунном гипофизите или аутоиммунном заболевании гипофиза основные антигены включают в себя без ограничения специфический белковый фактор гипофиза (PGSF) 1a и 2; другой антиген представляет собой йодтирониндейодиназу 2 типа.

[0186] При множественном склерозе основные антигены включают в себя без ограничения основной миелиновый белок («MBP»), миелиновый олигодендроцитарный гликопротеин («MOG») и миелиновый протеолипидный белок («PLP»).

[0187] MBP, включающий в себя экзогенно полученную форму, применимую в композициях в соответствии с настоящим раскрытием, имеет следующую последовательность (UNIPROT P02686):

MGNHAGKRELNAEKASTNSETNRGESEKRNGLGELSRTTSEDNEVFGEADANQNGTSSQDTAVTDSKRTADPKNAWQDAHPADPGSRPHLIRLFSRDAPGREDNTFKDRPSEDELQTIQEDSAATSESLDVMASQKRPSQRHGSKYLATASTMDHARHGFLPRHRDTGILDSIGRFFGGDRGAPKRGSGKDSHHPARTAHYGSLPQKSHGRTQDENPVVHFFKNIVTPRTPPPSQGKGRGLSLSRFSWGAEGQRPGFGYGGRASDYKSAHKGFKGVDAQGTLSKIFKLGGRDSRSGSPMARR (SEQ ID NO: 20).

[0188] MOG, включающий в себя экзогенно полученную форму, применимую в композициях в соответствии с настоящим раскрытием, имеет следующую последовательность (UNIPROT Q16653):

MASLSRPSLPSCLCSFLLLLLLQVSSSYAGQFRVIGPRHPIRALVGDEVELPCRISPGKNATGMEVGVWYRPPFSRVVHLYRNGKDQDGDQAPEYRGRTELLKDAIGEGKVTLRIRNVRFSDGEGFTCFFRDHSYQEEAAMELKVEDPFYWVSPGVLVLLAVLPVLLLQITVGLIFLCLQ

YRLRGKLR AEIENLHRT FDPHF LRVPCWKITL FVIVPVLGPLVALI ICYNWLHRRLAGQF
LEELRNPF (SEQ ID NO: 21).

[0189] PLP, включающий в себя экзогенно полученную форму, применимую в композициях в соответствии с настоящим раскрытием, имеет следующую последовательность (UNIPROT P60201):

MGLLECCARCLVGAPFASLVATGLCFFGVALFCGCGHEALTGTEKLIETYFSKNYQDYE
YLINVIHAFQYVIYGTASFFFLYGALLLAEGFYTTGAVRQIFGDYKTTICGKGLSATVTG
GQKGRGSRGQHQAHS LERVCHCLGKWLGH PDKFVGITYALTVVWLLVFACSAVPVYI
YFNTWTTCQSI AFPSKTSASIGSLCAD ARMYGVLPWNAFPGK VCGSNLLSICKTAEFQM
TFHLFIAAFVGA AATLVSL LTFMIAATYNFAVLKLMGRGTKF (SEQ ID NO: 22).

[0190] Пептиды/эпитопы, применимые в композициях в соответствии с настоящим раскрытием для лечения множественного склероза, включают в себя некоторые или все из следующих последовательностей, индивидуально в толерогенной композиции, как раскрывается в настоящем документе, или вместе в комбинации (например, в коктейле) толерогенных композиций:

MBP 13-32: KYLATASTMDHARHGFLPRH (SEQ ID NO: 23);

MBP 83-99: ENPWHFFKNIVTPRTP (SEQ ID NO: 24);

MBP 111-129: LSRFSWGAEGQRPGFGYGG (SEQ ID NO: 25);

MBP 146-170: AQGTL SKIFKLGGRDSRSGSPMARR (SEQ ID NO: 26);

MOG 1-20: GQFRVIGPRHPIRALVGDEV (SEQ ID NO: 27);

MOG 35-55: MEVGWYRPPFSRWHL YRNGK (SEQ ID NO: 28);

PLP 139-154: HCLGKWLGH PDKFVGI (SEQ ID NO: 29);

MOG 30-60: KNATGMEVGWYRSPFSRVVHL YRNGKDQDAE (SEQ ID NO: 30);

MBP 83-99: ENPVVHFFKNIVTPRTP (SEQ ID NO: 31);

MOG 35-55: MEVGWYRPPFSRVVHL YRNGK (SEQ ID NO: 32);

MBP 82-98: DENPVVHFFKNIVTPRT (SEQ ID NO: 33);

MBP 82-99: DENPVVHFFKNIVTPRTP (SEQ ID NO: 34);

MBP 82-106: DENPVVHFFKNIVTPRTPPPSQGKG (SEQ ID NO: 35);

MBP 87-106: VHFFKNIVTPRTPPPSQGKG (SEQ ID NO: 36);

MBP 131-155: ASDYKSAHKGLKGVDAQGTL SKIFK (SEQ ID NO: 37);

PLP 41-58: GTEKLIETYFSKNYQDYE (SEQ ID NO: 38);

PLP 89-106: GFYTTGAVRQIFGDYKTT (SEQ ID NO: 39);

PLP 95-116: AVRQIFGDYKTTICGKGLSATV (SEQ ID NO: 40);

PLP 178-197: NWTTCQSI AFPSKTSASIG (SEQ ID NO: 41);

PLP 190-209: SKTSASIGSLCAD ARMYGVL (SEQ ID NO: 42);

MOG 11-30: PIRALVGDEVELPCRISPGK (SEQ ID NO: 43);

MOG 21-40: ELPCRISPGKNATGMEVGWY (SEQ ID NO: 44);

MOG 64-86: EYRGRTELLKDAIGEGKVTLRIR (SEQ ID NO: 45);

MOG 1-62:

GQFRVIGPRHPIRALVGDEVELPCRISPGKNATGMEVGWYRPPFSRVVHLYRNGKDQDGDQA (SEQ ID NO. 46);

MBP 76-136:

SHGRTQDENPVVHFFKNIVTPRTPPPSQGKGRGLSLSRFSWGAEGQRPFGYGGRASDYKSCG (SEQ ID NO: 47).

[0191] При ревматоидном артрите основные антигены включают в себя без ограничения коллаген II, связывающий иммуноглобулин белок, фрагмент кристаллизующейся области иммуноглобулина G, двухнитевую ДНК, а также природные и циркулинированные формы белков, участвующих в патологии ревматоидного артрита, включающих в себя фибрин/фибриноген, виментин, коллаген I и II и альфа-энолазу.

[0192] При аутоиммунном гастрите основным антигеном является H⁺, K⁺-АТФаза.

[0193] При пернициозной ангине основным антигеном является внутренний фактор.

[0194] При целиакии основные антигены включают в себя без ограничения тканевую трансглутаминазу, а также природные и дезамидированные формы глютена или глютенopodobных белков, таких как альфа-, гамма- и омега-глиадин, глютенин, гордеин, секалин и авенин. Специалистам в данной области будет понятно, например, что, хотя основным антигеном при целиакии является альфа-глиадин, альфа-глиадин становится более иммуногенным в организме за счет дезамидирования тканевой глутаминазой, превращающей глутамины альфа-глиадина в глутаминовую кислоту. Таким образом, хотя альфа-глиадин изначально является чужеродным пищевым антигеном, после того как он был модифицирован в организме, чтобы стать более иммуногенным, его можно охарактеризовать как аутоантиген в зависимости от варианта осуществления.

[0195] При витилиго основным антигеном является тирозиназа и родственный тирозиназе белок 1 и 2.

[0196] MART1, распознаваемый Т-клетками антиген меланомы 1, Melan-A, включающий в себя экзогенно полученную форму, применимую в композициях в соответствии с настоящим раскрытием, имеет следующую последовательность (UNIPROT Q16655):

MPREDAHFYGYPKKGHGHSYTTAEAAAGIGILTVILGVLLLIGCWYCRRRNGYRALMDKSLHVGTVQCALTRRCPQEGFDHRDSKVSLSQEKNCPEVVPNAPPAYEKLSAEQSPPPYSP (SEQ ID NO: 48).

[0197] Тирозиназа, включающая в себя экзогенно полученную форму, применимую в композициях в соответствии с настоящим раскрытием, имеет следующую последовательность (UNIPROT P14679):

MJLAVLYCLLWSFQTSAGHFPRACVSSKNLMEKECCPPWSGDRSPCGQLSGRGSCQNI
 LLSNAPLGPQFPFTGVDDRESWPSVFYNRTCQCSGNFMGFNCGNCKFGFWGPNCTERR
 LLVRRNIFDLSAPEKDKFFAYLTLAKHTISSDYVIPIGTYGQMKNGSTPMFNDINIYDLFV
 WMHYYVSM DALLGGSEIWRDIDFAHEAPAFLPWHRLFLLRWEQEIQKLTGDENFTIPY
 WDWRDAEKCDICTDEYMGQHPNPNLLSPASFFSSWQIVCSRLEEYN SHQSLCNGTPE
 GPLRRNPGNHDKSRTPRLPSSADVEFCLSLTQYESGSM DKAANFSFRNTLEGFASPLTGI
 ADASQSSMHNALHIYMNGTMSQVQGSANDPIFLHHA FVDSIFEQWLRRHRPLQEYYP
 EANAPIGHNRESYMPFIPLYRNGDFFISSKDLGYDYSYLQSDPDSFQDYIKSYLEQAS
 RIWSWLLGAAMVGAVLTALLAGLVSLLCRHKR KQLPEEKQPLLMEKEDYHSLYQSHL
 (SEQ ID NO: 49).

[0198] Меланоцитарный белок PMEL, gp100, включающий в себя экзогенно полученную форму, применимую в композициях в соответствии с настоящим раскрытием, имеет следующую последовательность (UNIPROT P40967):

MDLV LKRCLLHLAVIGALLAVGATKVP RNQDWLGVSRQLRTKAWNRQLYPEWTEAQ
 RLDCWRGGQVSLKVSNDGPTLIGANASFIALNFP GSQKVLPDGQVIWVNNTIINGSQV
 WGGQPVPYPQETDDACIFPDGGPCPSGSWSQKRSFVYVWKTWGQYWQVLGGPVSGLSI
 GTGRAMLJGTHTMEVTVYHRRGSR SYVPLAHSSSAFTITDQVPFSVSVSQLRALDGGNK
 HFLRNQPLTFALQLHDPSGYLAEADLSYTWDFGDSSGTLISRALVVTHTYLEPGPVTAQ
 VVLQAAIPLTSCGSSPVPGT TDGHRPTAEAPNTTAGQVPTTEVVGTTTPGQAPTAEPSGTT
 SVQVPTTEVISTAPVQMPTAESTGMTPEKVPVSEVMGTTLAEMSTPEATGMTPAEVSIV
 VLSGTTAAQVTTTEWVETTARELPIPEPEGPDASSIMSTESITGSLGPLLDGTATLRLVKR
 QVPLDCVLYRYGSFSVTLDIVQGIESAEILQAVPSGEGDAFELTVSCQGGLPKEACMEISS
 PGCQPPAQRLCQPVLPSACQLVLHQILKGGSGTYCLNVSLADTNSLAVVSTQLIMPGQ
 EAGLGQVPLIVGILLVLM AVVLASLIYRRRLMKQDFSVPQLPHSSSHWLRLPRIFCSCPIG
 ENSPLLSGQQV (SEQ ID NO: 50).

[0199] При миастении гравис основным антигеном является рецептор ацетилхолина.

[0200] При пузырчатке обыкновенной и ее вариантах основные антигены включают в себя без ограничения десмоглеин 3, 1 и 4; другие антигены включают в себя пемфаксин, десмоколлины, плакоглобин, перплакин, десмоплакины и рецептор ацетилхолина.

[0201] При буллезном пемфигоиде основные антигены включают в себя BP180 и BP230; другие антигены включают в себя плектин и ламинин 5.

[0202] При герпетиформном дерматите Дюринга основные антигены включают в себя

без ограничения эндомизий и тканевую трансглутаминазу.

[0203] При приобретенном буллезном эпидермолизе основным антигеном является коллаген VII.

[0204] При системном склерозе основные антигены включают в себя без ограничения матриксную металлопротеиназу 1 и 3, коллаген-специфический молекулярный шаперонный белок теплового шока 47, фибриллин-1 и рецептор PDGF; другие антигены включают в себя Scl-70, U1 RNP, Th/To, Ku, Jo1, NAG-2, центромерные белки, топоизомеразу I, ядрышковые белки, РНК-полимеразу I, II и III, РМ-Slc, фибрилларин и В23.

[0205] При смешанном заболевании соединительной ткани основным антигеном является U1snRNP.

[0206] При синдроме Шегрена основные антигены включают в себя без ограничения ядерные антигены SS-A и SS-B; другие антигены включают в себя фодрин, поли(АДФ-рибозу) полимеразу и топоизомеразу, мускариновые рецепторы и рецептор Fc-гамма IIIb.

[0207] При системной красной волчанке основные антигены включают в себя ядерные белки, включающие в себя «антиген Смита», SS-A, блок 1 группы высокой подвижности (HMGB1), нуклеосомы, гистоновые белки и двухнитевую ДНК (против которой вырабатываются аутоантитела в процессе болезни).

[0208] При синдроме Гудпасчера основные антигены включают в себя без ограничения белки базальной мембраны клубочков, включающие в себя коллаген IV.

[0209] При ревматическом заболевании сердца основным антигеном является миозин сердца.

[0210] При аутоиммунном полиэндокринном синдроме 1 типа антигены включают в себя декарбоксилазу ароматической L-аминокислоты, гистидиндекарбоксилазу, декарбоксилазу цистеинсульфиновой кислоты, триптофангидроксилазу, тирозингидроксилазу, фенилаланингидроксилазу, печеночные цитохромы P4501A2 и 2A6, SOX-9, SOX-10, белок рецептора, чувствительный к кальцию, и интерфероны 1 типа, интерферон альфа, бета и омега.

[0211] При нейромиелите зрительного нерва основным антигеном является AQP4.

[0212] Аквапорин-4, включающий в себя экзогенно полученную форму, применимую в композициях в соответствии с настоящим раскрытием, имеет следующую последовательность (UNIPROT P55087):

MSDRPTARRWGKCGPLCTRENIMVAFKGVWTQAFWKAVTAEFLAMLIFVLLSLGSTIN
WGGTEKPLPVDMLVLSLCFGLSIATMVQCFCGHISGGHINPAVTVMVCTRKISIAKSVFY
IAAQCLGAPGAGILYLVTTPSVVGGGLGVTMVHGNLTAGHGLLVELLITFQLVFTIFASCD

SKRTDVTGSIALAIGFSVAIGHLFAINYTGASMNPARSFGPAVIMGNWENHWIYWVGPPI
GAVLAGGLYEYVFCPDVEFKRRFKEAFSKAAQQTGKSYMEVEDNRSQVETDDLILKPG
VVHVIDVDRGEEKKKGKDQSGEVLSSV (SEQ ID NO: 51).

[0213] При увеите основные антигены включают в себя ретинальный S-антиген или «S-аррестин» и межфоторецепторный ретиноид-связывающий белок (IRBP) или ретинол-связывающий белок 3.

[0214] S-аррестин, включающий в себя экзогенно полученную форму, применимую в композициях в соответствии с настоящим раскрытием, имеет следующую последовательность (UNIPROT P10523):

MAASGKTSKSEPNHVIFKKISRDKSVTIYLGNRDYIDHVSQVQPVDGVVLDVDPDLVKGK
KVYVTLTCAFRYGQEDIDVIGLTFRRDLYFSRVQVYPPVGAASTPTKLQESLLKKGKLSNT
YPFLLTFPDYLPSCVMLQAPAPQDSGKSCGVDFEVKAFATDSTDAEEDKIPKKSSVRLIR
KVQHAPLEMGPQPRAEAAWQFFMSDKPLHLAVSLNKEIYFHGEPIPVTVTVTNTEKTV
KKIKAFVEQVANVLYSSDYVVKPVAMEEAQEKVPPNSTLTKLTLLPLLANNRERRGI
ALDGKIKHEDTNLASSTIIEGIDRTVLGILVSYQIKVKLTVSGFLGELTSSEVATEVPFRL
MHPQPEDPAKESYQDANLVFEFARHNLKDAGEAEEGKRDKNDVDE (SEQ ID NO: 52).

[0215] IRBP, включающий в себя экзогенно полученную форму, применимую в композициях в соответствии с настоящим раскрытием, имеет следующую последовательность (UNIPROT P10745):

MMREWVLLMSVLLCGLAGPHTLFPQSLVLDMAKVLLDNYCFPENLLGMQEAIIQQAIS
HEILSISDPQTLASVLTAGVQSSLNDPRLVISYEPSTPEPPPQVPALTSLEEELAWLQRG
LRHEVLEGNVGYLRVDSVPGQEVLSMMGEFLVAHVWGNLMGTSALVLDLRHCTGGQ
VSGIPIIISYLHPGNTILHVDTIYNRPSNTTTEIWTLQPVLGERYGADKDVVLTSSQTRG
VAEDIAHILKQMRRAIVVGERTGGGALDLRKLKRGESDFFFTVPVSRSLGPLGGGSQTWE
GSGVLPVCGTPAEQALEKALAILTLRSALPGVVHCLQEVLDKDYITLVDRVPTLLQHLAS
MDFSTVVSEEDLVTKLNAGLQAASEDPRLVRAIGPTETPSWPAPDAAAEDSPGVAPEL
PEDEAIRQALVDSVFQVSVLPGNVGYLRFDSFADASVLGVLAPYVLRQVWEPLQDTEH
LIMDLRHNPGGPSSAVPLLLSYFQGPEAGPVHLFTTYDRRTNITQEHFHSMELPGPRYST
QRGVYLLTSHRTATAAEFAFLMQSLGWATLVGEITAGNLLHTRTVPLLDTPEGSLALT
VPVLTFFIDNHGEAWLGGGVVPDAIVLAEALDKAQEVLEFHQSLGALVEGTGHLLEAH
YARPEVVGQTSALLRAKLAQGAYRTAVDLESLASQLTADLQEVSGDHRLLVFHSPGEL
VVEEAPPPPAVPSPEELTYLIEALFKTEVLPGQLGYLRFDAMAELETVKA VGPQLVRLV
WQQLVDTAALVIDLRYNPGSYSTAIPLLCSYFFEAEPQHLYSVFDRATSKVTEVWTLV
QVAGQRYGSHKDLIYLSHTSGSAAEFAHTMQDLQRATVIGEPTAGGALS VGIYQVG
SSPLYASMPTQMAMSATTGKAWDLAGVEPDITVPMSEALSIAQDIVALRAKVPTVLQT

AGKLVADNYASAELGAKMATKLSGLQSRYSRVTSSEVALAEILGADLQMJSGDPHLKA
AHIPENAKDRIPGIVPMQIPSPVEFEELIKFSFHTNVLEDNIGYLRFDMMFGDGELLTQVSR
LVEHIWKKIMHTDAMIIDMRFNIGGPTSSIPILCSYFFDEGPPVLLDKIYSRPDDSVSELWT
HAQVVGERYGSKKSMVILTSSVTAGTAEFEFTYIMKRLGRALVIGEVTSGGCQPPQTYHV
DDTNLYLTIPTARSVGASDGSSWEGVGVTPHVVPAAEEALARAKEMLQHNQLRVKRSP
GLQDHL (SEQ ID NO: 53).

[0216] Согласно вариантам осуществления, если толерогенный антиген представляет собой чужеродный антиген, против которого может вырабатываться нежелательный иммунный ответ, такой как пищевые антигены, специфические антигены включают в себя без ограничения из арахиса: конарахин (Ara h 1), аллерген II (Ara h 2), агглютинин арахиса, конглоутин (Ara h 6); конарахин, например, имеет последовательность, идентифицированную как UNIPROT Q6PSU6; из яблока: 31 кДа гомолог основного аллергена/белка устойчивости к заболеванию (Mal d 2), предшественник белка-переносчика липидов (Mal d 3), основной аллерген Mal d 1.03D (Mal d 1); из молока: α -лактальбумин (ALA), лактоферрин; из киви: актинидин (Act c 1, Act d 1), фитоцистатин, тауматиноподобный белок (Act d 2), кивеллин (Act d 5); из яичных белков: овомукоид, овальбумин, овотрансферрин и лизоцим; из яичных желтков: ливетин, аповитиллин и восветин; из горчицы: 2S альбумин (Sin a 1), 11S глобулин (Sin a 2), белок-переносчик липидов (Sin a 3), профилин (Sin a 4); из сельдерея: профилин (Ari g 4), высокомолекулярный гликопротеин (Ari g 5); из креветок: аллерген Pen a 1 (Pen a 1), аллерген Pen m 2 (Pen m 2), тропомиозин быстрых скелетных мышц; из пшеницы и/или других злаков: высокомолекулярный глютен, низкомолекулярный глютен, альфа-, гамма- и омега-глиадин, гордеин, секалин и/или авенин; при этом пептиды/эпитопы, применимые в композициях в соответствии с настоящим раскрытием для лечения целиакии, включают в себя некоторые или все из следующих последовательностей, индивидуально в композиции формулы 1 или вместе в коктейле композиций формулы 1:

DQ-2 релевантный, альфа-глиадин, «33-мерный», нативный:

LQLQFPQPQLPYPQPQLPYPQPQLPYPQPQP (SEQ ID NO: 54);

DQ-2 релевантный, альфа-глиадин, «33-мерный», деамидированный:

LQLQFPQPPELPYPQPELPYPQPELPYPQPQP (SEQ ID NO: 55);

DQ-8 релевантный, альфа-глиадин:

QQYPSGQGSFQPSQQNPQ (SEQ ID NO: 56);

DQ-8 релевантный, омега-глиадин (пшеница, U5UA46):

QFPQPPELPYPQP (SEQ ID NO: 57);

альфа-глиадин, «15-мерный» фрагмент: ELQFPQPPELPYPQP (SEQ ID NO: 58);

глиадиновый линкер: GCRGGGPQPQPFPSQQPY (SEQ ID NO: 59);

глиадин, удлиненный:

GCRGGGPQPQPFPSQQPYLQLQFPQPQLPYPQPQLPYPQPQLPYPQPQPF (SEQ ID NO: 60);

глиадин, деамидированный, удлиненный:

GCRGGGPQPQPFPSQQPYLQLQFPQPQLPYPQPQLPYPQPQLPYPQPQPF (SEQ ID NO: 61); из земляники: основной аллерген земляники Fra a 1-E (Fra a 1); и из банана: профилин (Mus xp 1).

[0217] Согласно вариантам осуществления, если антиген представляет собой чужеродный антиген, против которого вырабатывается нежелательный иммунный ответ, такой как животные, растительные и антигены окружающей среды, специфическими антигенами могут быть антигены, например, кошки, мыши, собаки, лошади, пчелы, пыли, дерева и золотарника, включая следующие полученные из сорняков белки или пептиды (в том числе аллергены амброзии amb a 1, 2, 3, 5 и 6 и Amb t 5; амаранта Che a 2 и 5; и аллергены других сорняков Par j 1, 2 и 3, а также Par o 1); травы (в том числе основные аллергены Cyn d 1, 7 и 12; Dac g 1, 2 и 5; Hol I 1.01203; Lol p 1, 2, 3, 5 и 11; Mer a 1; Pha a 1; Roa p 1 и 5); пыльцы амброзии и других сорняков (в том числе щавеля курчавого, мари белой, амаранта, подорожник, щавеля малого и полыни), травы (в том числе злака пальчатого, джонсоновой травы, мятлика лугового, ежи обыкновенной, пахучеколосника и тимофеевки луговой) и деревьев (в том числе катальпы, вяза, гикори, оливы, пекана, платана и грецкого ореха); пыли (в том числе основные аллергены вида *Dermatophagoides pteronyssinus*, такие как Der p 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 14, 15, 18, 20, 21 и 23; вида *Dermatophagoides farinae*, такие как Der f 1, 2, 3, 6, 7, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 18, 22 и 24; вида *Blomia tropicalis*, такие как Blo t 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 13, 19 и 21; также аллергены Eur m 2 из *Euroglyphus maynei*, Tug p 13 из *Tyrophagus putrescentiae* и аллергены Bla g 1, 2 и 4; Per a 1, 3 и 7 таракана); домашних животных (в том числе кошек, собак, грызунов и сельскохозяйственных животных; при этом основные аллергены кошек включают в себя Fel d 1–8, кошачий IgA, BLa g 2 и кошачий альбумин; основные аллергены собак включают в себя Can f 1–6 и собачий альбумин); укусов пчел, включающие в себя основные аллергены Api m 1–12; и грибков, включающие в себя аллергены, происходящие от видов *Aspergillus* и *Penicillium*, а также видов *Alternaria alternata*, *Davidiella tassiana* и *Trichophyton rubrum*.

[0218] При болезни Паркинсона, основным антигеном является альфа синуклеин. Альфа синуклеин, включающий в себя экзогенно полученную форму, применимую в толерогенных композициях в соответствии с настоящим раскрытием, имеет следующую последовательность (UNIPROT P37840):

MDVFMKGLSKAKEGVVAAAEEKTKQGVAAEAGKTKEGVLYVGSKTKEGVVHGVATV
AEKTKEQVTNVGGAVVTGVTAVAQKTVEGAGSIAAATGFVKKDQLGKNEEGAPQEGI
LEDMPVDPDNEAYEMPSEEGYQDYEP EA. (SEQ ID NO: 62).

[0219] Антиген может представлять собой полный белок, часть полного белка, пептид или т. п., а может быть дериватизирован (как обсуждается выше) для присоединения к линкеру и/или маннозилирующему фрагменту, может быть вариантом и/или может включать в себя консервативные замены, особенно поддерживающие идентичность последовательностей, и/или может быть десилированным.

Г. Примеры

[0220] Следующие примеры включены для демонстрации неограничивающих вариантов осуществления настоящего изобретения, раскрываемого в настоящем документе. Специалистам в данной области будет понятно, что методики, раскрываемые в примерах, которые следуют далее, представляют собой методики, разработанные автором настоящего изобретения, для реализации на практике вариантов осуществления настоящего изобретения. Однако специалисты в данной области в свете настоящего раскрытия должны принять во внимание то, что многие изменения могут быть внесены в конкретные раскрытые варианты осуществления, с получением при этом аналогичного или подобного результата без отклонения от сути и объема вариантов осуществления настоящего изобретения, раскрываемого в настоящем документе.

Пример 1

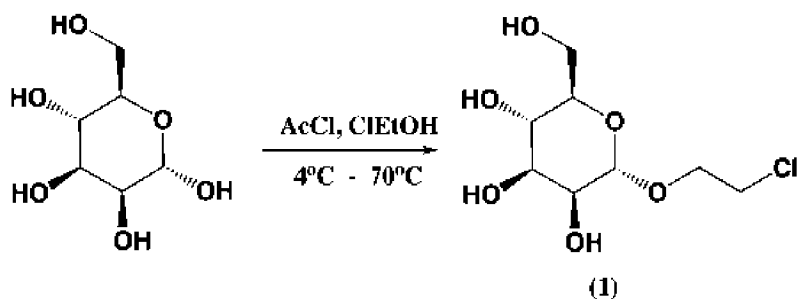
Синтез полимера и конъюгата

[0221] Все реакции проводили при комнатной температуре, если не указано иное. Если не указано иное, химические вещества были чистыми для анализа и приобретались в компании Sigma–Aldrich (Saint Louis, MO, USA). Эксклюзионную хроматографию размеров выполняли на системе очистки белка ÄKTA (General Electric Healthcare Lifesciences) с использованием колонки Superdex 200 10/300 (General Electric Healthcare Lifesciences). Все спектры ЯМР собирали на NMR Bruker Avance-II 400 МГц, если не указано иное, а спектры ЯМР анализировали с помощью Mnova NMR (Mestrelab). Эксклюзионную хроматографию размеров высокого давления проводили на Dionex Ultimate 3000 UHPLC (Thermo Fisher Scientific). Гели визуализировали с использованием системы Biorad Universal Hood Gel Doc 2000 (Biorad). Антигены, конъюгированные с полимерами, как раскрыто в примерах, являются неограничивающими примерами толерогенных антигенов согласно вариантам осуществления, раскрываемым в настоящем документе, включающим в себя варианты

осуществления с использованием иммуногенных фрагментов антигенов.

Соединение 1: 1-(2-хлорэтил)- α -D-манноза

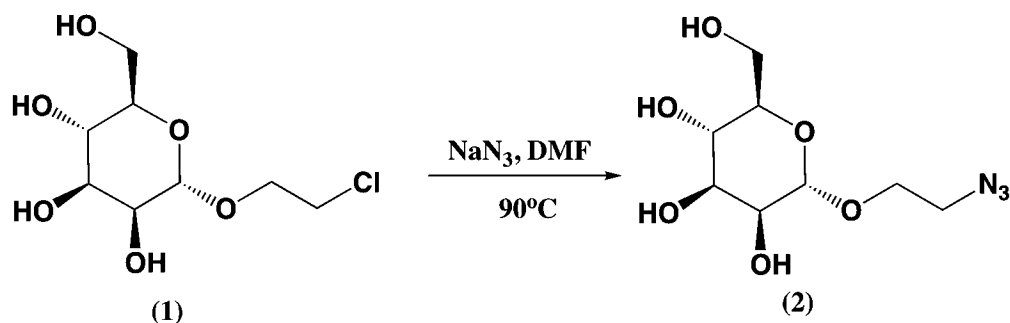
[0222] Ацетил хлорид (4,35 мл, 61,05 ммоль) добавляли каплями в охлажденный до температуры льда раствор D-маннозы (10,0 г, 55,51 ммоль) в хлорэтаноле (40 мл, 413,68 ммоль). Смесь взбалтывали в течение 15 минут при 4°C, а затем переносили в масляную баню при 70°C. Затем реакционную смесь взбалтывали в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры темно-коричневый раствор выливали в 400 мл раствора этилацетата и DCM (3:1, объем/объем) для удаления избытка хлорэтанола. Смесь помещали при -20°C на 30 минут, а затем собирали темно-коричневый липкий осадок из надосадочной жидкости. Осадок растворяли в безводном этаноле и добавляли 3 ложки активированного угля. Суспензию смешивали в течение 1,5 часа, а затем фильтровали через целит и промывали этанолом. На последней стадии этанол выпаривали на роторном выпаривателе с обеспечением 12,8 г (95,24%) продукта: C₈H₁₅ClO₆, ESI-MS [M+Na]⁺_{теор.} = масса/заряд 265,0455, [M+Na]⁺_{найден.} = масса/заряд 265,0458; ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 4,86 (s, C1, 1H), 3,92 (dd, C2, 1H), 3,62-3,85 (множественные сигналы из 7H: C3, C4, C5, C6, C6', этоксигруппа); ¹³C ЯМР (100 МГц, D₂O) δ 99,84, 76,32, 72,94, 70,52, 69,94, 69,65, 67,76, 66,75, 60,96, 43,39.



Соединение 2: 1-(2-азидоэтил)- α -D-манноза

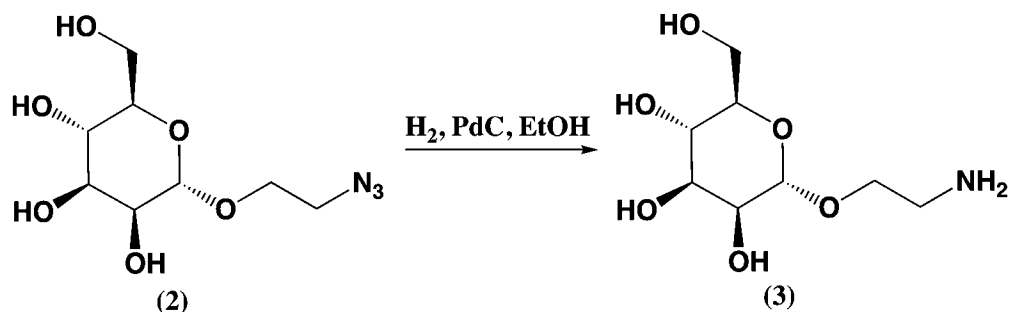
[0223] Соединение 1 (12,7 г, 52,48 ммоль) растворяли в 15 мл N,N-диметилформамида. К этому раствору добавляли азид натрия (5,0 г, 76,92 ммоль), суспензию помещали в масляную баню и взбалтывали на протяжении ночи при 90°C. Через 16 часов реакционную смесь фильтровали через целит, а затем растворитель удаляли на роторном выпаривателе с обеспечением маслянистого коричневого вещества. Остаток абсорбировали на силикагеле и очищали с использованием флэш-хроматографии (DCM:MeOH 92:8, объем/объем) с получением 5,6 г (42,86%) чистого продукта: C₈H₁₅N₃O₆, ESI-MS [M+Na]⁺_{теор.} = масса/заряд 272,2578, [M+Na]⁺_{найден.} = масса/заряд 272,0850; ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 4,84 (s, C1, 1H), 3,91 (dd, C2, 1H), 3,39-3,87 (множественные сигналы из 7H: C3, C4, C5, C6, C6',

этоксигруппа); ^{13}C ЯМР (100 МГц, D_2O) δ 99,85, 72,94, 70,44, 69,98, 66,73, 66,34, 50,24.



Соединение 3: 1-(2-аминоэтил)- α -D-манноза

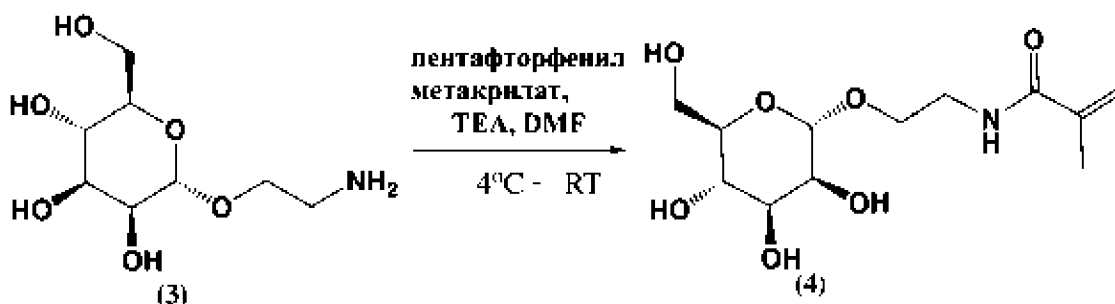
[0224] Суспензию соединения 2 (5,5 г, 22,09 ммоль) и 10% палладия на угле (одна ложка, приблизительно 500 мг) в 10 мл этанола гидрогенизировали в колбе Шленка с начальным давлением 2 бар газообразного водорода. Процесс восстановления контролировали с помощью TLC. Через 3 часа реакцию завершали и суспензию фильтровали через целит. Растворитель выпаривали в вакууме с получением 4,9 г (99,48%) продукта: $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}_6$, ESI-MS $[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{теор.}} = \text{масса/заряд } 246,0954$, $[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{найден.}} = \text{масса/заряд } 246,0955$; ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 4,80 (s, C1, 1H), 3,89 (dd, C2, 1H), 3,83-3,44 (множественные сигналы из 7H: C3, C4, C5, C6, C6', этоксигруппа); ^{13}C ЯМР (100 МГц, D_2O) δ 99,87, 72,74, 70,55, 70,03, 68,82, 66,81, 60,97, 39,94.



Соединение 4: N-[2-(α -D-манноза)этил]метациламид

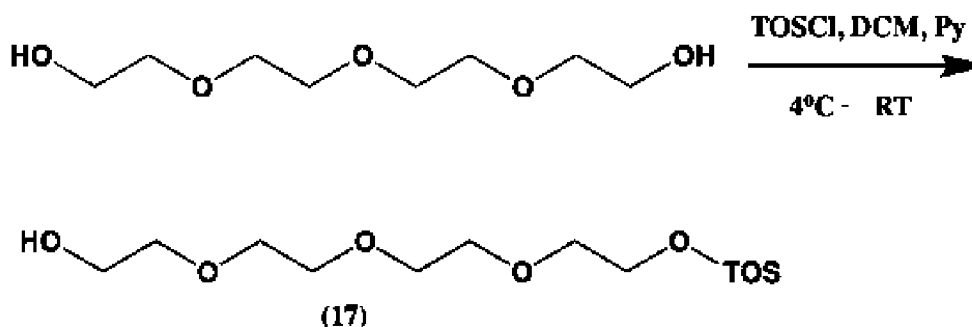
[0225] Соединение 3 (4,5 г, 20,17 ммоль) растворяли в 10 мл N,N-диметилформамида. В этом раствор добавляли триэтиламин (3 мл, 22,28 ммоль) и смесь охлаждали до 4°C . Затем каплями добавляли пентафторфенилметакрилат (4,38 мл, 24,21 ммоль) при постоянном взбалтывании. Через 30 минут ледяную баню удаляли и обеспечивали взбалтывание реакционной смеси при комнатной температуре в течение следующих 4 часов. Затем растворитель выпаривали и остаток абсорбировали на силикагеле. Очистка неочищенного материала с использованием флэш-хроматографии (DCM:MeOH 95:5, объем/объем) обеспечивала 3,8 г (64,73%) мономера маннозы: $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_7$, ESI-MS $[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{теор.}} = \text{масса/заряд } 314,1216$, $[\text{M}+\text{Na}]^+_{\text{найден.}} = \text{масса/заряд } 314,1208$; ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 5,6

(s, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 3,84 (s, C2, 1H), 3,77-3,34 (множественные сигналы из 7H: C3, C4, C5, C6, C6', этоксигруппа), 1,85 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (100 МГц, D_2O) δ 172,06, 139,06, 121,00, 99,63, 72,78, 70,47, 69,99, 66,58, 65,73, 60,78, 39,04, 17,68.



Соединение 17: 2-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)этил-4-метилбензолсульфонат

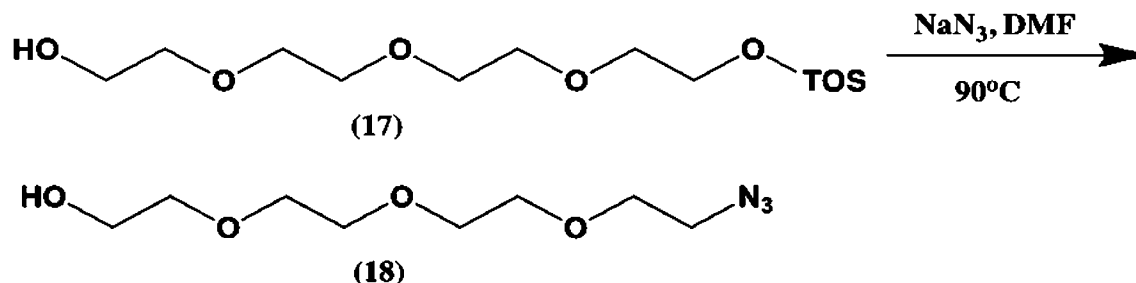
[0226] Тетраэтиленгликоль (2,5 г, 12,9 ммоль) и пиридин (1,0 г, 12,6 ммоль) добавляли в 50 мл DCM и взбалтывали в течение 20 минут при 0°C . В этот раствор медленно добавляли п-толуолсульфонилхлорид (2,37 г, 10 ммоль) в 15 мл DCM. Затем реакционную смесь взбалтывали в течение 2 часов при 0°C , а затем 4 часа при комнатной температуре. После этого растворитель выпаривали и неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (этилацетат:гексан 6:4, объем/объем). Конечный выход составлял 1,95 г (72,22%): $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_7\text{S}$, ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ _{теор.} = масса/заряд 349,1321, $[\text{M}+\text{H}]^+$ _{найден.} = масса/заряд 349,1325; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,68 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 4,00-4,12 (m, 2H), 3,42-3,70 (m, 14H), 2,89 (t, 1H), 2,33 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 144,68, 132,76, 129,68, 127,73, 72,34, 70,46, 70,41, 70,22, 70,10, 69,17, 68,44, 61,40, 21,41.



Соединение 18: 2-(2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этокси)этан-1-ол

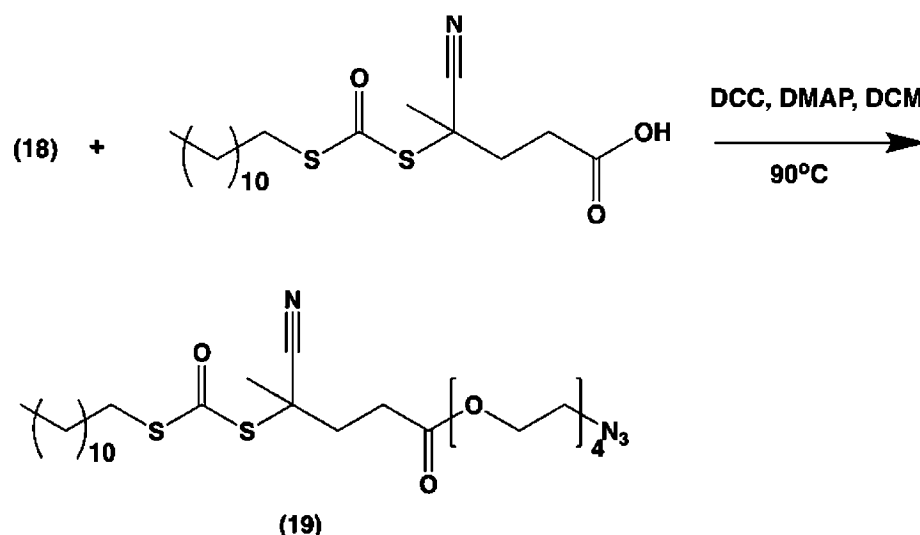
[0227] Азид натрия (1,5 г, 23,1 ммоль) добавляли в раствор соединения 17 (1,5 г, 4,3 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (75 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь взбалтывали на протяжении ночи при 90°C . Затем реакционную смесь фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Затем полученную в результате вязкую жидкость очищали

с помощью колоночной флэш-хроматографии (этилацетат:гексан 6:4, объем/объем) с получением чистого продукта (1,25 г, 83%): $C_8H_{17}N_3O_4$, ESI-MS $[M+Na]^+_{теор.} = \text{масса/заряд}$ 242,1117, $[M+Na]^+_{найден.} = \text{масса/заряд}$ 242,1171; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 3,49-3,65 (m, 14H), 3,30 (t, 2H), 2,91 (t, 1H); ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d6) δ 72,43, 70,56, 70,52, 70,46, 70,21, 69,91, 61,51, 50,54.



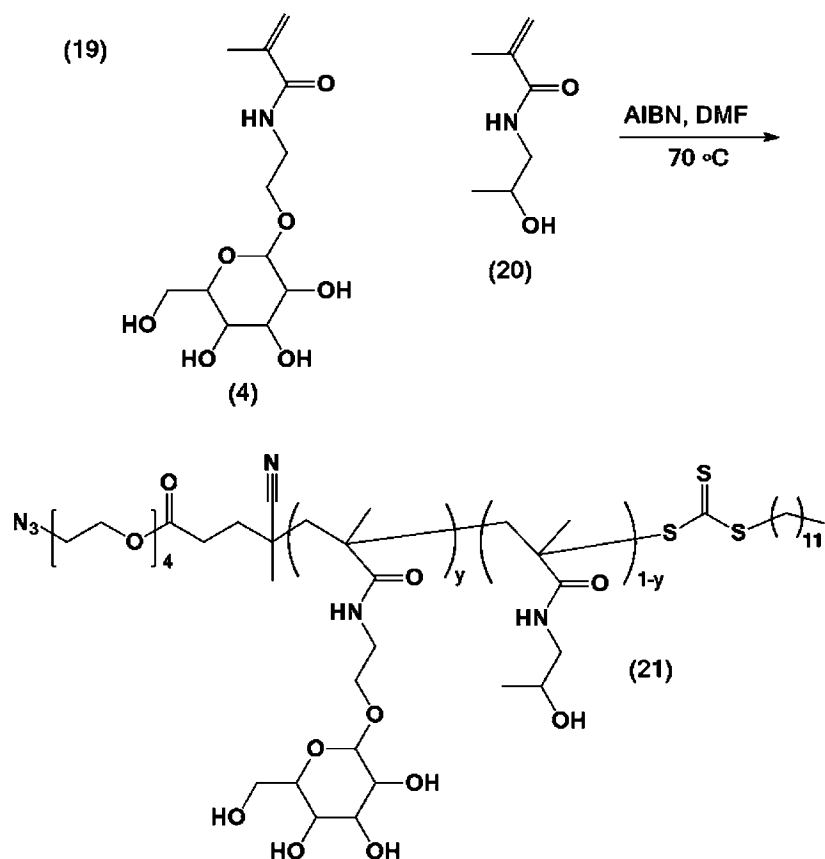
Соединение 19: 2-(2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этокси)этил-4-циано-4(((додecilтио)карбонтиоил)тио)пентаноат

[0228] 4-Циано-4-[(додecilсульфанилтиокарбонил)сульфанил]пентановую кислоту (500 мг, 1,24 ммоль), соединение 18 (226 мг, 1,03 ммоль) и DCC (255 мг, 1,24 ммоль) растворяли в 4 мл DCM. Раствор помещали в ледяную баню и обеспечивали взбалтывание в течение 30 минут. После этого каплями добавляли 4-диметиламинопиридин (12,6 мг, 0,10 ммоль), растворенный в 1 мл DCM. Раствор взбалтывали при 0°C в течение 2 часов, а затем при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции DCM выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (DCM:этилацетат 97:3, объем/объем) с получением 300 мг (88,57%) чистого продукта: $C_{27}H_{48}N_4O_5S_3$, ESI-MS $[M+H]^+_{теор.} = \text{масса/заряд}$ 604,2865 $[M+H]^+_{найден.} = \text{масса/заряд}$ 604,2862; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,26 (t, 2H), 3,76-3,65 (m, 12H), 3,39 (t, 2H), 3,33 (t, 2H), 2,66 (dd, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,88 (s, 3H), 1,69 (dt, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,26 (s, 16H), 0,88 (t, 3H); ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$) δ 216,92, 171,46, 119,00, 70,72, 70,68, 70,61, 70,07, 68,96, 64,16, 50,69, 46,35, 37,06, 33,81, 31,91, 29,71, 29,62, 29,54, 29,42, 29,34, 29,07, 28,93, 27,68, 24,84, 22,69, 14,13.



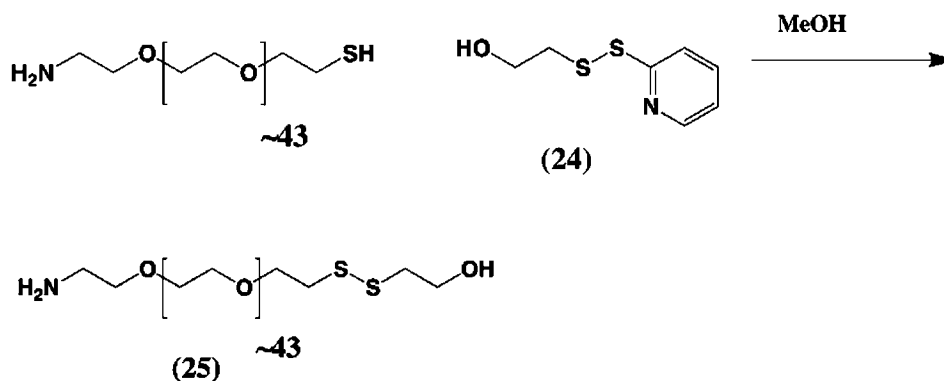
Соединение 21: р(Man)

[0229] Мономер маннозы (4) (150,0 мг, 0,51 ммоль) и (20) (130,0 мг, 1,03 ммоль) растворяли в 600 мкл безводного DMF и добавляли в сосуд Шленка. Затем добавляли средство RAFT (19) (18,5 мг, 0,03 ммоль) в 100 мкл DMF и AIBN (1 мг, 0,006 ммоль) в 10 мкл DMF в сосуд Шленка. Сосуд дегазировали путем четырех циклов охлаждения-откачка-нагревание, а затем погружали в масляную баню, предварительно нагретую при 70°C, для инициации полимеризации. Реакционную смесь оставляли взбалтываться в течение 14 часов. После этого полимер осаждали путем переноса его вязкого раствора в 20 мл холодного ацетона. Светло-желтую суспензию помещали в морозильную камеру на 30 минут. Затем осадок центрифугировали и повторно суспендировали в свежем ацетоне. Обработку повторяли 3 раза. На конечной стадии полученный в результате гликополимер (150 мг, 47,6%) сушили в вакуумной печи при пониженном давлении и характеризовали посредством ¹H ЯМР и GPC. Используемый в биологических исследованиях р(HPMA-TLR7) имел среднечисловую молекулярную массу 15,425 Да, как определяли с помощью эксклюзионной хроматографии размеров с использованием декстранового стандарта, степень полимеризации 82,1, и состоял из манноза:HPMA в молярном отношении 1:2,2, как определено с помощью ¹H ЯМР.



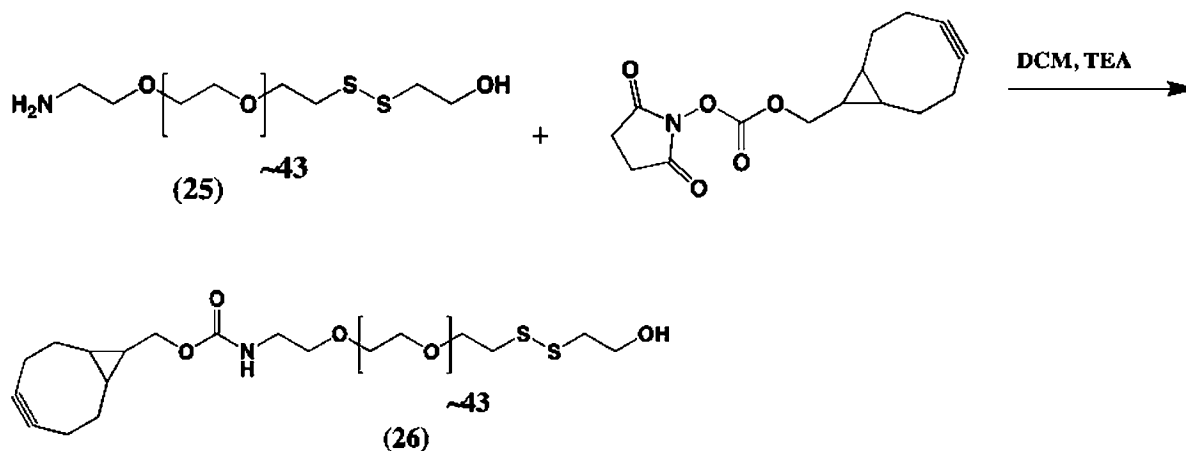
Соединение 25: этанолдисульфанилполиэтиленгликольамин

[0230] Раствор тиолполиэтиленгликольамин (JenKem Technology, USA) (1,0 г, 0,5 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли каплями во взбалтываемый раствор 2-(2-пиридинилдитио)этанола (24) (467,5 мг, 2,5 ммоль) в MeOH (3 мл). Раствор взбалтывали при комнатной температуре в течение 10 часов, затем приблизительно половину растворителя удаляли на роторном выпаривателе. Затем оставшийся неочищенный продукт декантировали в охлажденные до температуры льда гексаны (40 мл) и помещали при -20°C на 4 часа. Смесь осадка и растворителя центрифугировали при 2000 g в течение 3 минут. Затем растворитель декантировали и удаляли избыток растворителя из осажденного осадка при пониженном давлении. Затем неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (65% выход неочищенного продукта). Конечную структуру характеризовали с помощью ^1H ЯМР и хроматографии с обращенной фазой.



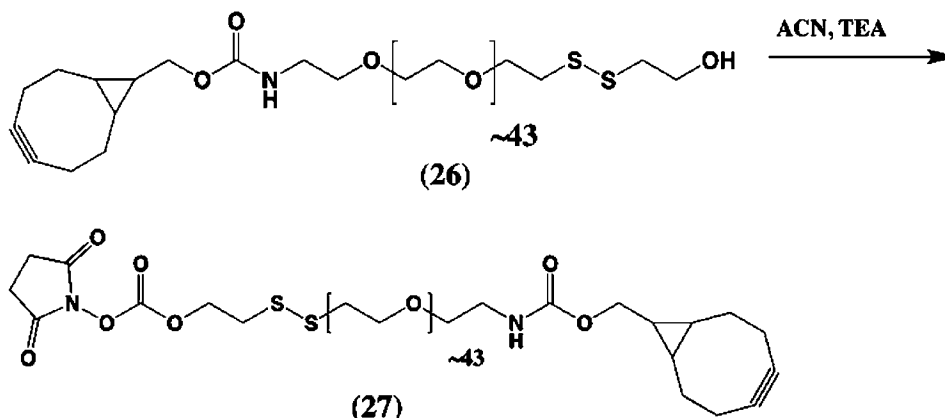
Соединение 26: этанолдисульфанилполиэтиленгликоль-(1*R*,8*S*,9*s*)-бицикло[6.1.0]нон-4-ин-9-илметилкарбамат

[0231] Раствор (1*R*,8*S*,9*s*)-бицикло[6.1.0]нон-4-ин-9-илметил-*N*-сукцинимидилкарбоната (90 мг, 0,30 ммоль) в DCM (0,5 мл) добавляли каплями в охлажденный до температуры льда взбалтываемый раствор этанолдисульфанилполиэтиленгликолямина 25 (0,5 г, 0,24 ммоль) и триметиламина (48 мг, 48 ммоль) в DCM (5 мл). После добавления (1*R*,8*S*,9*s*)-бицикло[6.1.0]нон-4-ин-9-илметил-*N*-сукцинимидилкарбоната обеспечивали достижение реакционной смесью комнатной температуры и взбалтывали еще в течение 6 часов. Затем реакционную смесь выливали в охлажденные до температуры льда гексаны (40 мл) и помещали при -20°C на 4 часа. Смесь осадка и растворителя центрифугировали при 2000 г в течение 3 минут. Затем растворитель декантировали и избыток растворителя удаляли из осажденного осадка при пониженном давлении. Затем неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (75% выход неочищенного продукта). Конечную структуру характеризовали с помощью 1H ЯМР и хроматографии с обращенной фазой.



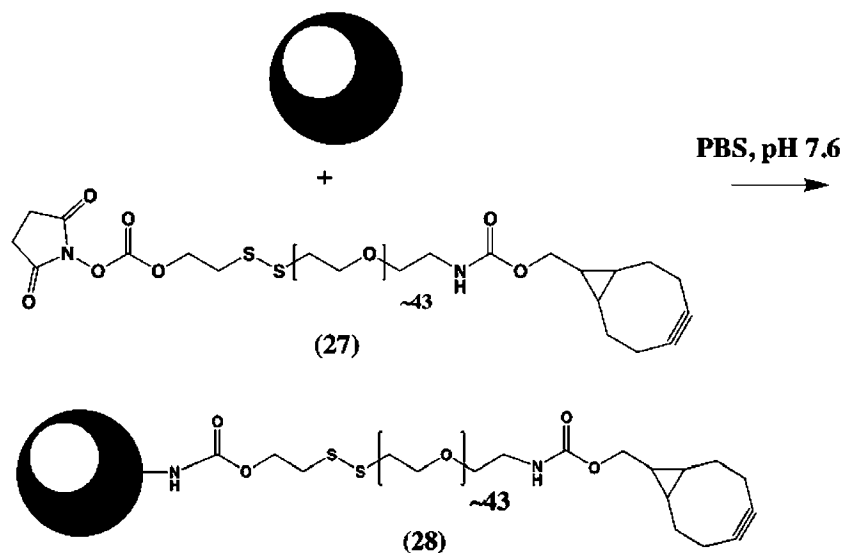
Соединение 27: *N*-сукцинимидилкарбаматэтанолдисульфанилполиэтиленгликоль-(1*R*,8*S*,9*s*)-бицикло[6.1.0]нон-4-ин-9-илметилкарбамат (саморасщепляющийся линкер)

[0232] Раствор этанолдисульфанилполиэтиленгликоль-(1*R*,8*S*,9*s*)-бицикло[6.1.0]нон-4-ин-9-илметилкарбамата (300 мг, 0,13 ммоль) в безводном ацетонитриле (ACN) (1,5 мл) добавляли каплями во взбалтываемый раствор *N,N'*-дисукцинимидилкарбоната 26 (0,5 г, 0,24 ммоль) и триметиламина (48 мг, 48 ммоль) в безводном ACN (5 мл). Реакционную смесь взбалтывали на протяжении ночи, а затем выливали в охлажденные до температуры льда гексаны (40 мл) и помещали при -20°C на 4 часа. Смесь осадка и растворителя центрифугировали при 2000 g в течение 3 минут. Затем растворитель декантировали и избыток растворителя удаляли из осажденного осадка при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле через тонкую прокладку оксида кремния DCM:MeOH (85:15) (выход: 43%, 129 мг). Конечную структуру характеризовали с помощью ¹H ЯМР и хроматографией с обращенной фазой.



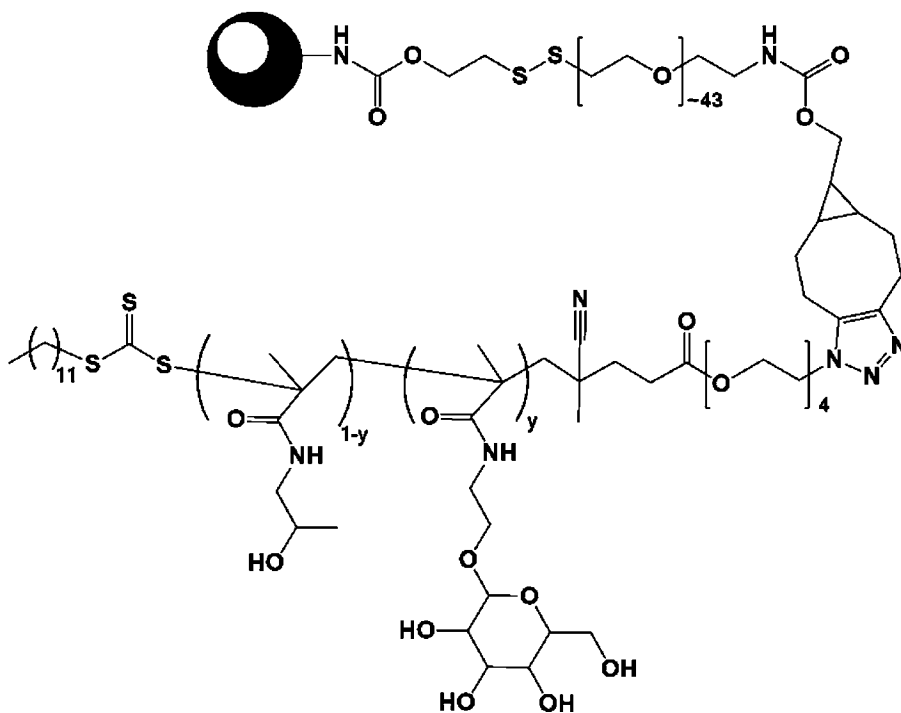
Соединение 28: общая процедура для конъюгатов OVA-, аспарагиназа-саморасщепляющийся линкер

[0233] Овальбумин EndoGrade® (OVA) (Hyglos) (10 мг, 222,2 нмоль), рекомбинантную аспарагиназу (7,2 мг, 222,2 нмоль) и саморасщепляющийся линкер (27) (5 мг) добавляли в пробирку, не содержащую эндотоксин. В пробирку добавляли фосфатный буфер при pH 7,7 (200 мкл) и пробирку взбалтывали в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем реакцию смесь фильтровали (0,22 мкМ) и конъюгаты очищали с помощью Zeba Spin Desalting Column пределом пропускания 30 кДа (Thermo Fisher). Химическую конъюгацию подтверждали с помощью электрофореза в геле и эксклюзионной хроматографии размеров высокого давления.



Соединение 29

[0234] Соединение 28 в PBS, полученное, как описывается выше, добавляли в пробирку, не содержащую эндотоксин, добавляли р(Man) (21) (30 мг) и реакцию смесь взбалтывали в течение 30 минут при комнатной температуре. Затем реакцию смесь фильтровали (0,22 мкМ) и конечный продукт очищали с помощью эксклюзионной хроматографии размеров. Химическую конъюгацию подтверждали с помощью электрофореза в геле и эксклюзионной хроматографии размеров высокого давления.



Пример 2

Модель сенсibilизации OTI/OTII для толерантности

[0235] Мышей BLK6 обрабатывали солевым раствором или 10 мкг OVA (в качестве неограничивающего примера иммуногенного антигена) в форме OVA или конъюгированного с OVA p(Man) (OVA-p(Man)) через одни сутки и 7 суток после адоптивного переноса $7,0 \times 10^5$ OTI и OTII Т-клеток. Этим мышам сенсibilизировали внутрикожной инъекцией LPS и OVA через 14 суток после начального переноса OTI и OTII Т-клеток, а затем оценивали иммунный ответ в дренирующих лимфатических узлах (dLN) в сутки 19 и сравнивали с таковым мышам, которых обрабатывали солевым раствором, но не сенсibilизировали с помощью LPS и OVA (без сенсibilизации).

[0236] Значительная толерантность индуцировалась в компартменте CD4⁺ Т-клеток, как показано на **фиг. 1-2**. Что касается общих частот клеток, оба режима введения дозы обоим OVA-p(Man) приводили к эквивалентно низким уровням OTII клеток после сенсibilизации, что статистически ниже, чем при обработке OVA (* означает $p < 0,05$, ** означает $p < 0,01$), как показано на **фиг. 1**. Когда оставшиеся клетки анализировали с помощью проточной цитометрии на присутствие фактора транскрипции FoxP3 и рецептора CD25, количество FoxP3+CD25⁺ клеток (маркеров регуляторных Т-клеток) было статистически значимо повышено по сравнению с таковым при обработке только OVA, как показано на **фиг. 1**. Кроме того, селезенки животных, обрабатываемых OVA-p(Man), содержали более низкий процент Т-фолликулярных хелперных клеток (Tfh) по сравнению с другими группами, которые сенсibilизировали с помощью LPS и OVA. Когда оставшиеся клетки анализировали с помощью проточной цитометрии на предмет экспрессии IFN- γ после воздействия антигена OVA, частота CD4⁺ Т-клеток, экспрессирующих этот воспалительный цитокин, снижалась в группах, получавших OVA-p(Man), как показано на **фиг. 2**.

[0237] Значительная толерантность также индуцировалась в компартменте CD8⁺ Т-клеток, как показано на **фиг. 1**. Что касается общих частот клеток, OVA-p(Man) приводил к эквивалентно низким уровням OTII клеток после сенсibilизации, что статистически ниже, чем при обработке OVA (* означает $p < 0,05$, ** означает $p < 0,01$), как показано на **фиг. 1**. Когда оставшиеся клетки анализировали с помощью проточной цитометрии на предмет экспрессии IFN- γ после воздействия антигена SIINFЕКLE, частота CD8⁺ Т-клеток, экспрессирующих этот воспалительный цитокин, снижалась в группах, получавших OVA-p(Man), как показано на **фиг. 2**.

Пример 3

Индукция толерантности к внутривенно вводимой аспарагиназе

[0238] Пяти мышам BALB/c на группу вводили инъекцией 2,5 мкг аспарагиназы (в качестве неограничивающего примера иммуногенного антигена), составленной в виде свободной аспарагиназы (ASNase) или конъюгированной с р(Man) (ASNase-р(Man)), один раз в неделю в течении 3 недель, а затем на неделе 4 переключали на 15 мкг ASNase i.v. один раз в неделю в течении 8 недель. На протяжении начальных 3 недель ASNase-р(Man) вводили либо i.v., либо подкожной инъекцией. У мышей отбирали сыворотку и контролировали еженедельно на присутствие α ASNase.

[0239] После внутривенных инъекций ASNase на неделе 4 у животных, обрабатываемых солевым раствором и подкожно вводимым ASNase-р(Man), наблюдали быстрое повышение в сыворотке IgG против α ASNase (фиг. 3), у животных, обрабатываемых i.v. вводимым ASNase-р(Man), не происходило повышение в сыворотке IgG против α ASNase на протяжении эксперимента. Кроме того, после 38 суток обработки у животных, обрабатываемых ASNase-р(Man) путем внутривенной инфузии, наблюдали значительно более низкие титры подкласса IgG против α ASNase (фиг. 3).

[0240] На неделе 22 (3 недели толеризации, 8 недель обработки ASNase и 11 недель после последней дозы ASNase) животных, обрабатываемых солевым раствором и ASNase-р(Man) путем внутривенной инфузии, умерщвляли, собирали селезенки, печени и костный мозг этих животных и перерабатывали в одноклеточные суспензии. Клетки из этих органов стимулировали *in vitro* лишенной активности рекомбинантной ASNase в течение 3 суток. Через трое суток клетки анализировали с помощью проточной цитометрии на предмет наличия продуцирующих α ASNase клеток (плазматических клеток) и продуцирующих IL-10 регуляторных В-клеток. Результаты показывают, что костный мозг животных, обрабатываемых ASNase-р(Man), имел меньше продуцирующих α ASNase плазматических клеток, чем у животных, которых обрабатывали с помощью ASNase (фиг. 4). Напротив, селезенки животных, обрабатываемых с помощью ASNase-р(Man), имели больший процент продуцирующих IL-10 регуляторных В-клеток.

Пример 4

Эффект в отношении гуморального иммунного ответа на аспарагиназу (антител против ASNase)

[0241] Для оценивания способности конъюгатов р(Man)-белок предупреждать гуморальный иммунный ответ против аспарагиназы (против ASNase) и, таким образом,

избегать потери эффективности, которая является результатом быстрого опосредованного антителами клиренса биологических терапевтических средств из сыворотки, мышей обрабатывали в сутки -21, -14 и -7 солевым раствором или 2,5 мкг ASNase, конъюгированной с p(Man) (p(Man)-ASNase), путем i.v. инфузии (n = 5 животных на группу). Затем через 7 суток мышей обрабатывали еженедельно i.v. инфузиями 15 мкг ASNase дикого типа в течение 4 недель. Затем мышей обрабатывали 15 мкг ASNase дикого типа в сутки 49. В сутки 70 мышей, которых обрабатывали солевым раствором в сутки -21, -14, -7, 0, 14, 21 и 49, обрабатывали 15 мкг ASNase дикого типа для оценивания эффективности ASNase у неполучавших лечение мышей (**фиг. 6**). В сутки 70 мышам, получивших солевой раствор или p(Man)-ASNase с последующей обработкой ASNase дикого типа, также вводили 15 мкг ASNase дикого типа. Оценивали концентрацию аспарагина в сыворотке каждого животного в сутки 71, 73 и 76.

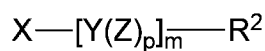
[0242] Результаты показывают, что через одни сутки после обработки с помощью ASNase животные в каждой группе характеризовались аналогичной концентрацией аспарагина в сыворотке. Однако через трое суток после введения аспарагина в сутки 7 животные, обрабатываемые только солевым раствором или p(Man)-ASNase, характеризовались значительно более низкой концентрацией аспарагина в сыворотке по сравнению с животными, которых обрабатывали солевым раствором, а затем вводили ASNase дикого типа в сутки 0, 7, 14, 21 и 49 (**фиг. 7A**). Кроме того, животные, обрабатываемые с помощью p(Man)-ASNase, характеризовались значительно более низкими концентрациями аспарагина в сыворотке в сутки 76, чем животные в других группах. При нанесении концентрации аспарагина в сыворотке на график против титра антител против ASNase для каждого животного в исследовании, становится очевидной сильная корреляция ($r = 0,8$) между концентрацией аспарагина в сыворотке и титром антител против ASNase (**фиг. 7B**). Эти результаты демонстрируют, что p(Man)-ASNase ингибирует потерю эффективности, связанную с иммунным ответом против ASNase.

[0243] Все способы и композиции, раскрываемые и заявляемые в настоящем документе, могут быть созданы и выполнены без излишнего экспериментирования в свете настоящего раскрытия. Хотя композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением были описаны в терминах предпочтительных вариантов осуществления, для специалистов в данной области будет очевидно, что различные вариации могут быть применены к способам и устройствам, а также к стадиям или последовательности стадий способов, описываемых в настоящем документе, без отклонения от концепции, сути и объема настоящего изобретения. Более конкретно, будет очевидно, что определенные средства,

которые являются как химически, так и физиологически родственными, могут быть заменены средствами, описываемыми в настоящем документе, при этом могут быть достигнуты такие же или подобные результаты. Все такие подобные замены и модификации, очевидные для специалистов в данной области, считаются находящимися в пределах сути, объема и концепции настоящего изобретения, как это определено прилагаемой формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы 1:



формула 1,

в которой

X включает в себя антиген, его толерогенную часть или его миметик;

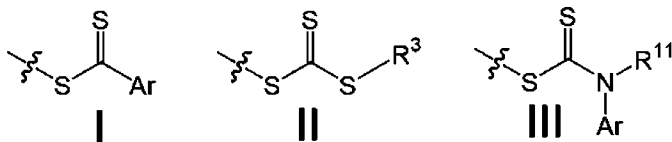
Y включает в себя линкерный фрагмент;

Z включает в себя фрагмент, который специфически нацеливается на рецептор маннозы;

p представляет собой целое число от 2 до 250;

m представляет собой целое число от 1 до 100;

R² представляет собой любую из функциональных групп I-III:



в которых Ar представляет собой замещенную или незамещенную ароматическую группу,

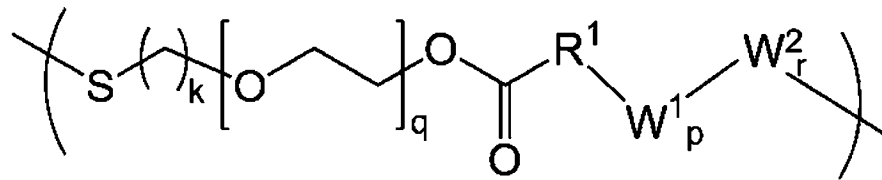
R³ представляет собой любой содержащий углерод линейный или гетероциклический фрагмент, и R¹¹ представляет собой водород или алкильную группу.

2. Соединение по п. 1, в котором фрагмент, который специфически нацеливается на рецептор маннозы, выбран из группы, состоящей из α-связанной маннозы, β-связанной маннозы, замещенной маннозы, манноза-6-фосфата, N-ацетилманнозамина и маннана с β(1-4), α(1-6), α(1-2) и/или α(1-3) связями.

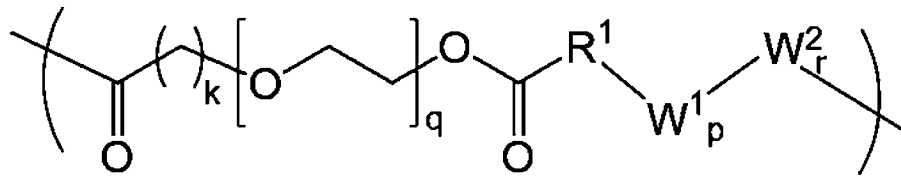
3. Соединение по п. 1, в котором Y представляет собой линкер, полученный в результате реакции по меньшей мере одного из N-гидроксисукцинамидильного линкера, малеимидного линкера, PEG линкера, винилсульфонового линкера, пиридил-ди-тиол-поли(этиленгликолевого) линкера, пиридил-ди-тиольного линкера, н-нитрофенилкарбонатного линкера, NHS-сложноэфирного линкера и нитрофенокси-поли(этиленгликоль)-сложноэфирного линкера.

4. Соединение по п. 3, в котором Y является ковалентно связанным с X.

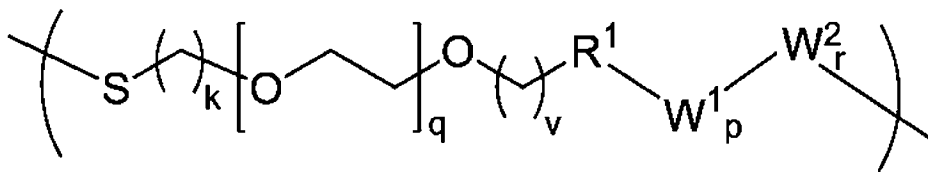
5. Соединение по п. 1, в котором -[Y(Z)_p]- представлен одной из формул Ya - Yr:



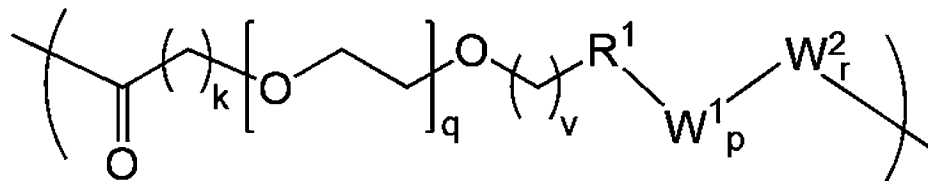
Ya



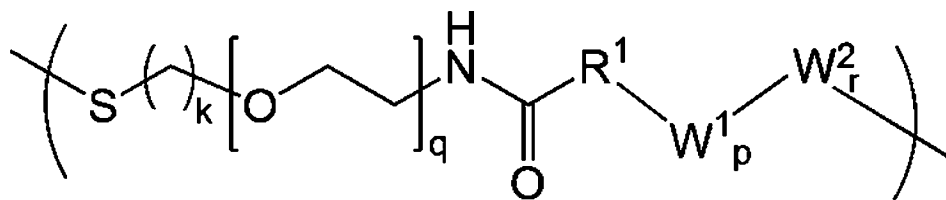
Yb



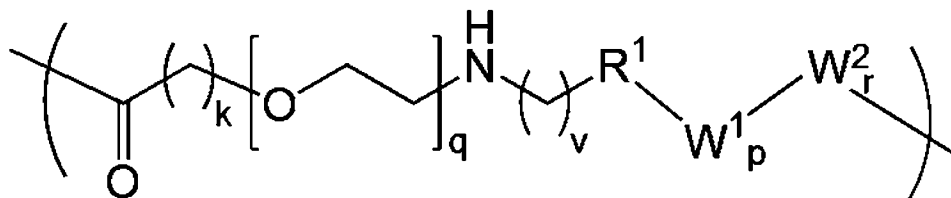
Yc



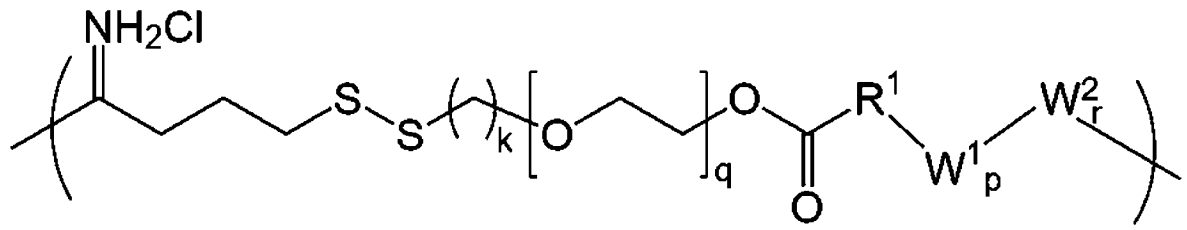
Yd



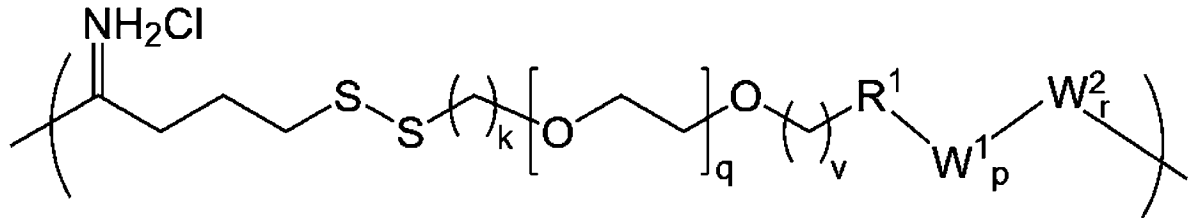
Ye



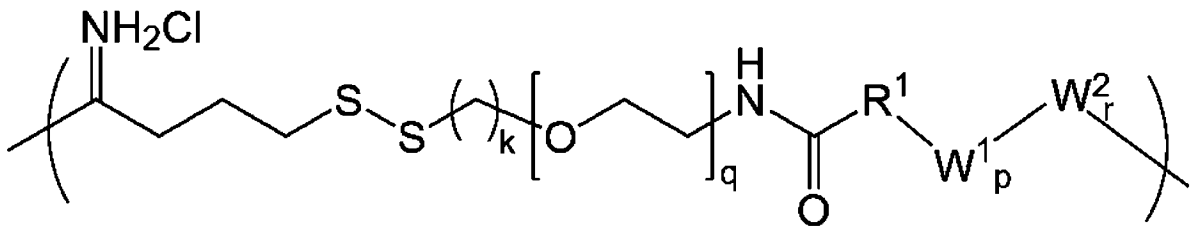
Yf



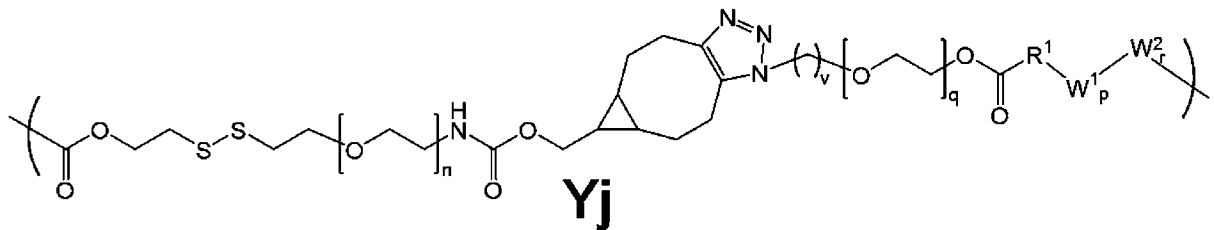
Yg



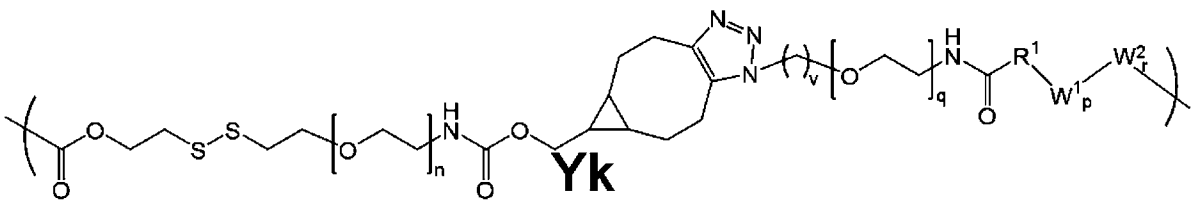
Yh



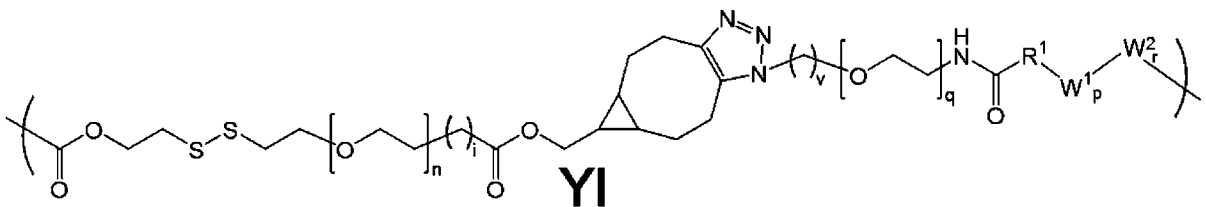
Yi



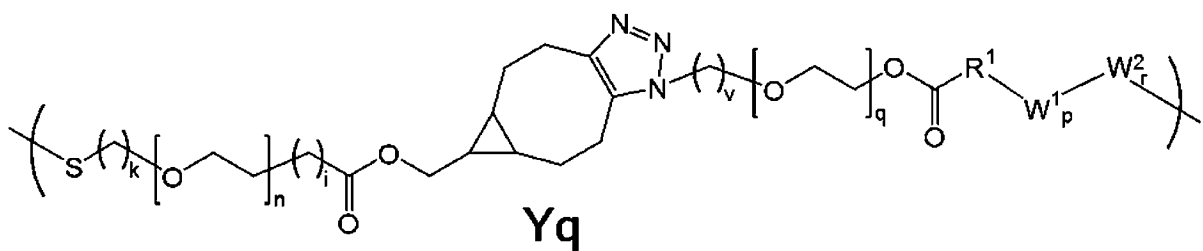
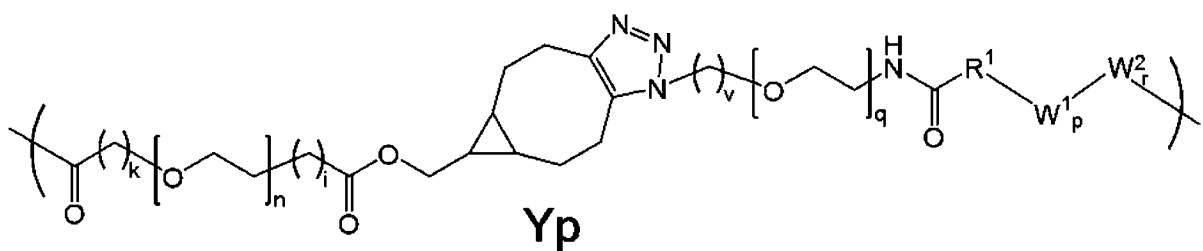
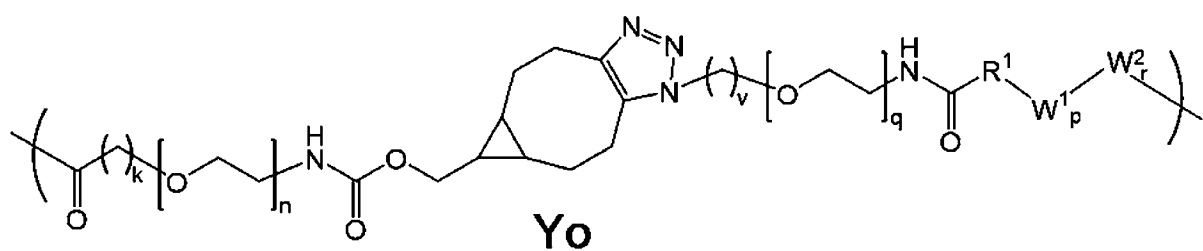
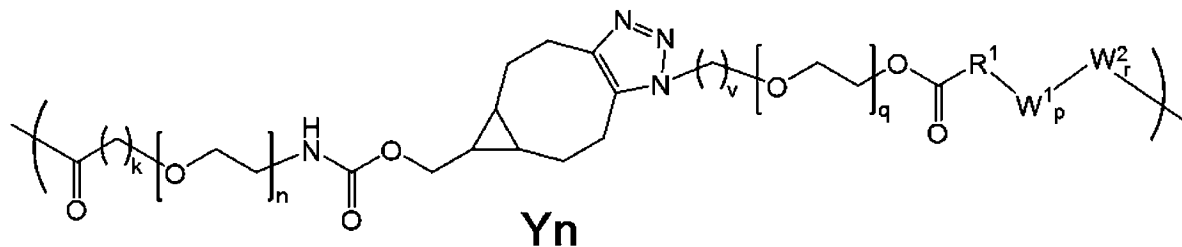
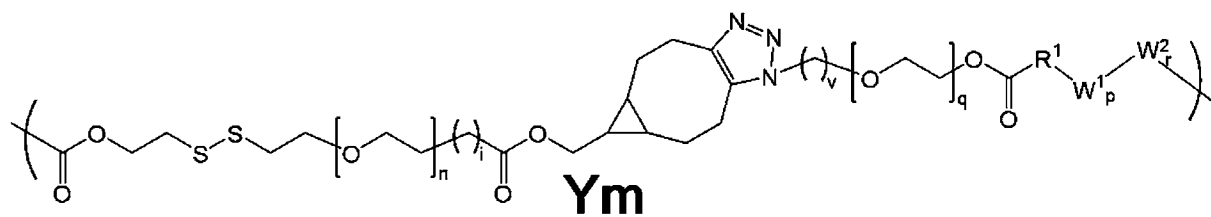
Yj



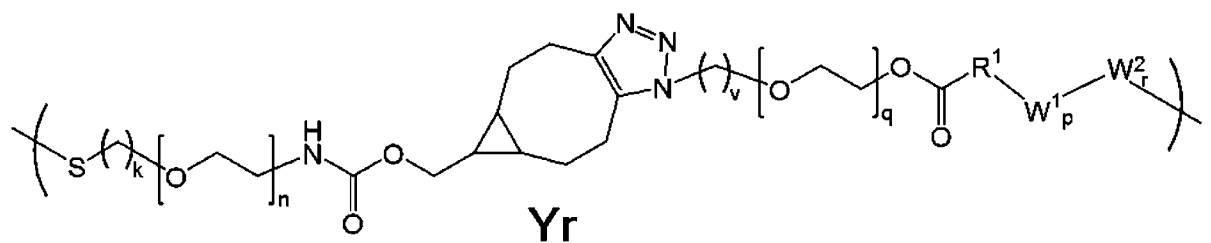
Yk



Yl



и



в которых

n представляет собой целое число от 1 до 100;

q представляет собой целое число от 1 до 44;

k представляет собой целое число от 1 до 12;

i представляет собой целое число от 0 до 20;

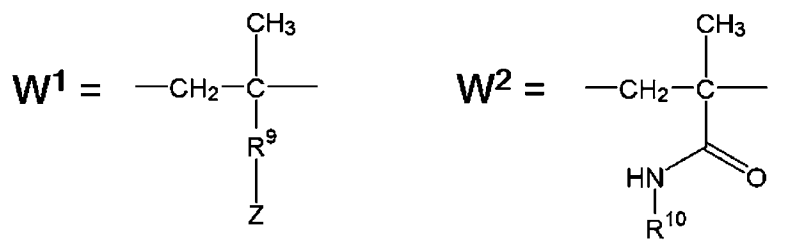
v представляет собой целое число от 1 до 4;

r представляет собой целое число от 2 до 250;

g представляет собой целое число от 0 до 250;

R_1 представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CN})-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ или $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$;

W^1 и W^2 определены ниже:



R^9 представляет собой прямую связь, $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ (этилацетиамидогруппу или «EtAcN») или $-(\text{CH}_2)_2-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_t-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ (пегилированную этилацетиамидогруппу или «Et-PEGt-AcN»);

t представляет собой целое число от 1 до 5;

Z представляет собой маннозу или нацеливающийся на рецептор маннозы фрагмент; и

R^{10} представляет собой алифатическую группу, спирт, алифатическую содержащую амин группу или алифатический спирт.

6. Соединение по п. 1, в котором Y представляет собой антитело, фрагмент антитела, пептид или другой лиганд, который связывается с X .

7. Соединение по п. 1, в котором X представляет собой антиген, в отношении которого у больного может вырабатываться или выработался нежелательный иммунный ответ.

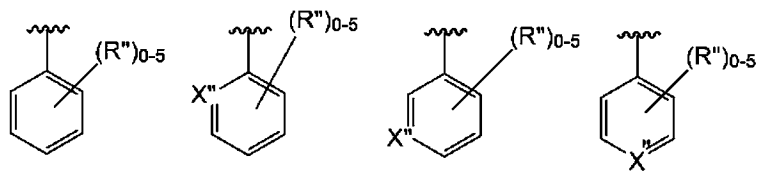
8. Соединение по п. 7, в котором антиген представляет собой антиген чужеродного трансплантата, аллоантиген, аутоиммунный антиген, пищевой антиген, животный антиген, растительный антиген, антиген окружающей среды, терапевтический антиген, синтетический аутоантиген или его толерогенную часть.

9. Соединение по п. 8, в котором X представляет собой антиген аспарагиназу или антиген овальбумин.

10. Соединение по п. 1, при этом рецептор маннозы представляет собой рецептор манноза-6-фосфата.

11. Соединение по п. 1, в котором Y и X соединены посредством связи, способной расщепляться при достижении соединением целевого участка.

12. Соединение по п. 1, в котором Ag выбран из:



при этом в каждом случае R'', если присутствуют, независимо выбран из необязательно замещенного C₁₋₆-алкила, необязательно замещенного C₁₋₆-алкокси, необязательно замещенного amino, OH или галогена, и при этом X'' представляет собой гетероатом.

13. Соединение по п. 12, в котором X'' представляет собой N.

14. Соединение по п. 1, в котором R¹¹ представляет собой C₁₋₆-алкил.

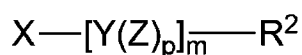
15. Соединение по п. 1, в котором R¹¹ представляет собой –CH₃.

16. Соединение по п. 1, в котором R³ представляет собой C₁₋₆-алкил.

17. Композиция, включающая в себя соединение по любому из пп. 1-16.

18. Применение соединения по любому из пп. 1-16 для индуцирования толерантности к антигену, его толерогенной части или его миметику.

19. Способ индуцирования иммунологической толерантности к целевому антигену, предусматривающий введение субъекту композиции формулы 1:



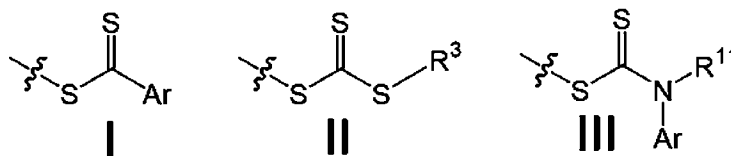
формула 1,

в которой

X включает в себя антиген, его толерогенную часть или его миметик;

Y включает в себя линкерный фрагмент;

Z включает в себя фрагмент, который специфически нацеливается на рецептор маннозы;
 p представляет собой целое число от 2 до 250;
 m представляет собой целое число от 1 до 100;
 R² представляет собой любую из функциональных групп I-III:



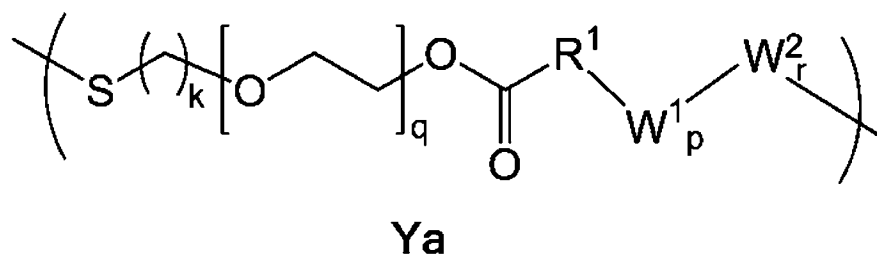
при этом Ar представляет собой замещенную или незамещенную ароматическую группу, R³ представляет собой любой содержащий углерод линейный или гетероциклический фрагмент, и R¹¹ представляет собой водород или алкильную группу.

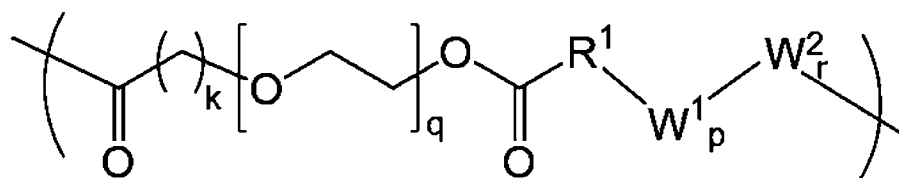
20. Способ по п. 19, при этом фрагмент, который специфически нацеливается на рецептор маннозы выбран из группы, состоящей из α-связанной маннозы, β-связанной маннозы, замещенной маннозы, манноза-6-фосфата, N-ацетилманнозамина и маннана с β(1-4), α(1-6), α(1-2) и/или α(1-3) связями.

21. Способ по пп. 19 или 20, при этом Y представляет собой линкер, полученный в результате реакции по меньшей мере одного из N-гидроксисукцинамидильного линкера, малеимидного линкера, PEG линкера, винилсульфонового линкера, пиридил-ди-тиол-поли(этиленгликолевого) линкера, пиридил-ди-тиольного линкера, н-нитрофенилкарбонатного линкера, NHS-сложноэфирного линкера и нитрофеноксиполи(этиленгликоль)-сложноэфирного линкера.

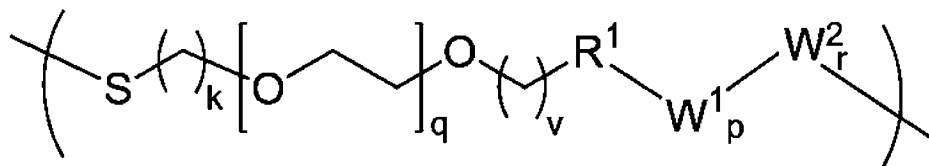
22. Способ по любому из пп. 19-21, при этом Y является ковалентно связанным с X.

23. Способ по любому из пп. 19-22, при этом $-[Y(Z)_p]-$ представлен одной из формул Ya - Yr:

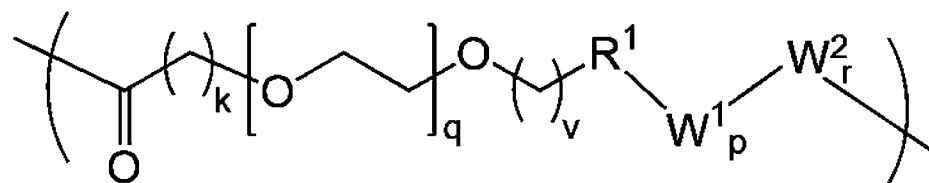




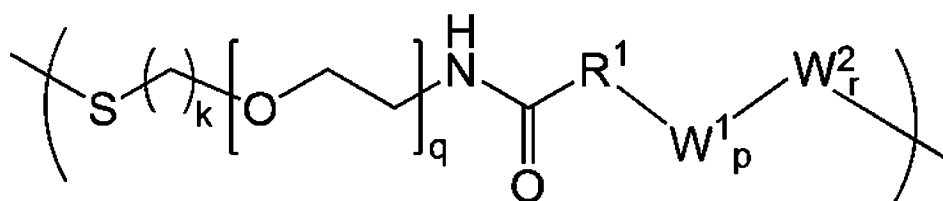
Yb



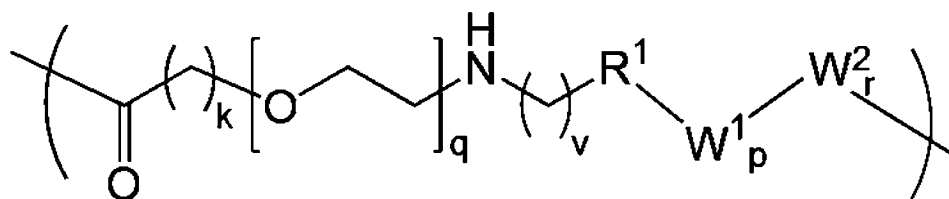
Yc



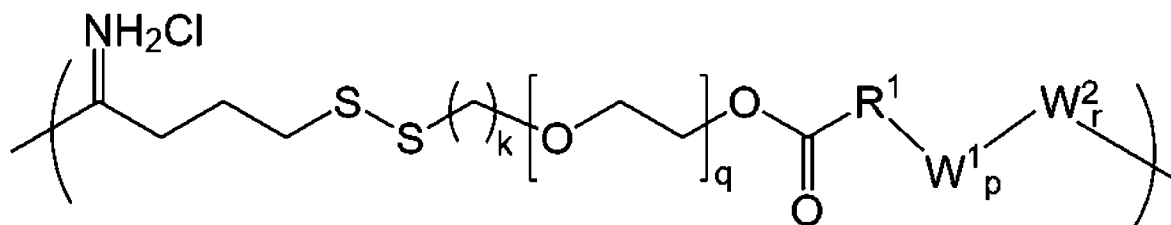
Yd



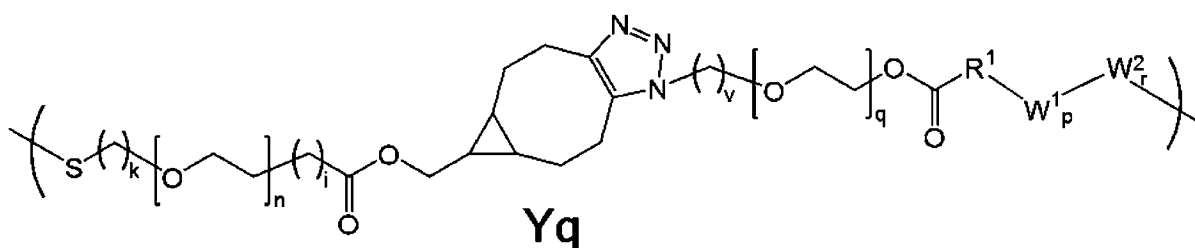
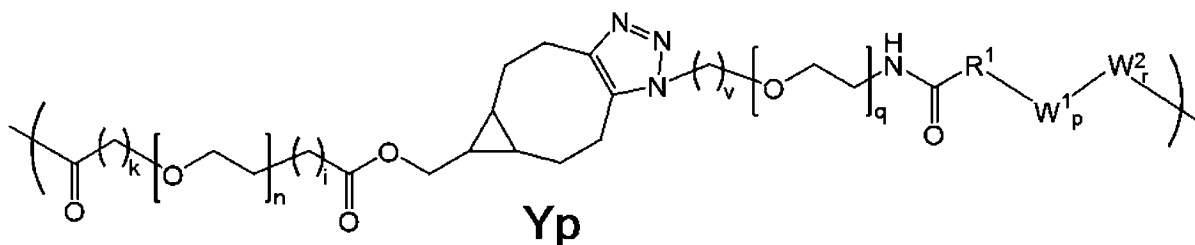
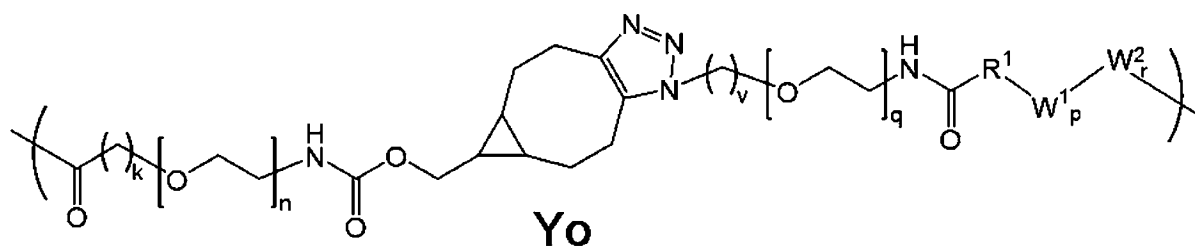
Ye



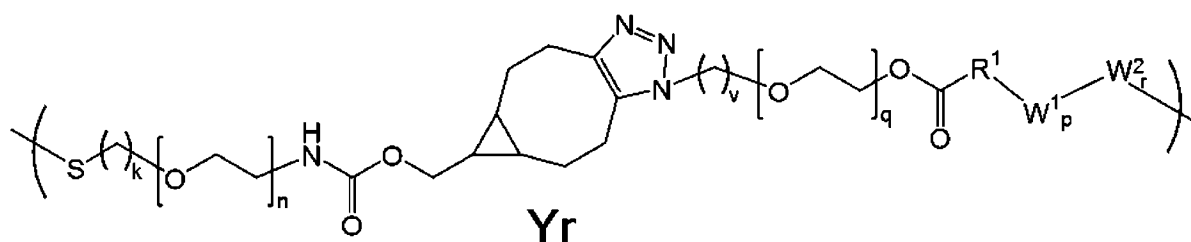
Yf



Yg



и



в которых

n представляет собой целое число от 1 до 100;

q представляет собой целое число от 1 до 44;

k представляет собой целое число от 1 до 12;

i представляет собой целое число от 0 до 20;

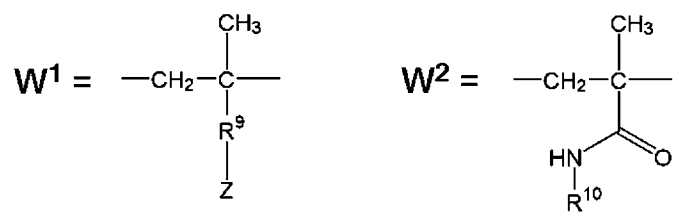
v представляет собой целое число от 1 до 4;

p представляет собой целое число от 2 до 250;

r представляет собой целое число от 0 до 250;

R₁ представляет собой -CH₂-, -(CH₂)₂-C(CH₃)(CN)-, -(CH₂)₂-C(CH₃)(CH₃)-, -(CH₂)₂-CH(CH₃)- или -CH(CH₃)-;

W¹ и W² определены ниже:



R^9 представляет собой прямую связь, $-(\text{CH}_2)_2\text{-NH-C(O)-}$ (этилацетамидогруппу или «EtAcN») или $-(\text{CH}_2)_2\text{-(O-CH}_2\text{-CH}_2)_t\text{-NH-C(O)-}$ (пэгилированную этилацетамидогруппу или «Et-PEG_t-AcN»);

t представляет собой целое число от 1 до 5;

Z представляет собой маннозу или нацеливающийся на рецептор маннозы фрагмент; и

R^{10} представляет собой алифатическую группу, спирт, алифатическую содержащую амин группу или алифатический спирт.

24. Способ по пп. 19 или 20, при этом Y представляет собой антитело, фрагмент антитела, пептид или другой лиганд, который связывается с X .

25. Способ по любому из пп. 19-24, при этом X представляет собой антиген, в отношении которого у больного может вырабатываться или выработался нежелательный иммунный ответ.

26. Способ по любому из пп. 19-25, при этом антиген представляет собой антиген чужеродного трансплантата, аллоантиген, аутоиммунный антиген, пищевой антиген, животный антиген, растительный антиген, антиген окружающей среды, терапевтическое средство, синтетический аутоантиген или его толерогенную часть.

27. Способ по любому из пп. 19-26, при этом антиген содержится в везикуле, клеточном фрагменте или клетке.

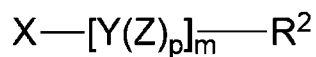
28. Способ по любому из пп. 19-27, при этом X представляет собой антиген аспарагиназу или антиген овальбумин.

29. Способ по любому из пп. 19-28, при этом рецептор маннозы представляет собой рецептор манноза-6-фосфата.

30. Способ по любому из пп. 19-29, при этом связь между X и Y способна

расщепляться по целевому сайту у субъекта.

31. Способ лечения или предупреждения нежелательного иммунного ответа в отношении антигена, предусматривающий введение композиции, включающей в себя соединение формулы 1:



формула 1,

в которой

X включает в себя антиген, его толерогенную часть или его миметик;

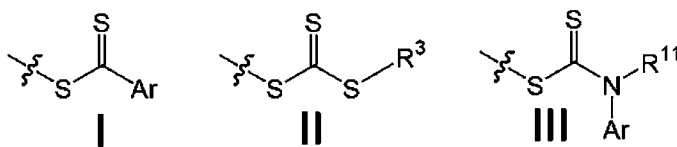
Y включает в себя линкерный фрагмент;

Z включает в себя фрагмент, который специфически нацеливается на рецептор маннозы;

p представляет собой целое число от 2 до 250;

m представляет собой целое число от 1 до 100;

R² представляет собой любую из функциональных групп I-III:



при этом Ar представляет собой замещенную или незамещенную ароматическую группу,

R³ представляет собой любой содержащий углерод линейный или гетероциклический фрагмент, и R¹¹ представляет собой водород или алкильную группу;

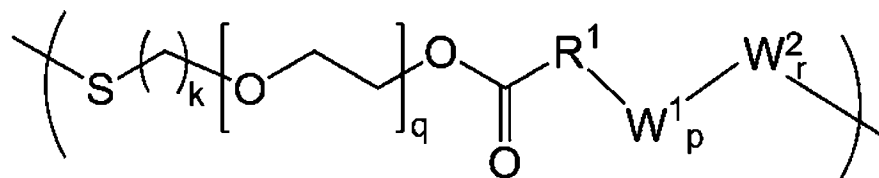
субъекту при необходимости подавления иммунного ответа в отношении антигена.

32. Способ по п. 31, при этом фрагмент, который специфически нацеливается на рецептор маннозы, выбран из группы, состоящей из α-связанной маннозы, β-связанной маннозы, замещенной маннозы, манноза-6-фосфата, N-ацетилманнозамина и маннана с β(1-4), α(1-6), α(1-2) и/или α(1-3) связями.

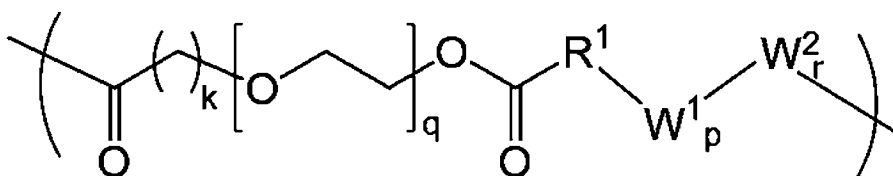
33. Способ по пп. 31 или 32, при этом Y представляет собой линкер, полученный в результате реакции по меньшей мере одного из N-гидроксисукцинамидильного линкера, малеимидного линкера, PEG линкера, винилсульфонового линкера, пиридил-ди-тиол-поли(этиленгликолевого) линкера, пиридил-ди-тиольного линкера, н-нитрофенилкарбонатного линкера, NHS-сложноэфирного линкера и нитрофенокси-поли(этиленгликоль)-сложноэфирного линкера.

34. Способ по любому из пп. 31-33, при этом Y является ковалентно связанным с X.

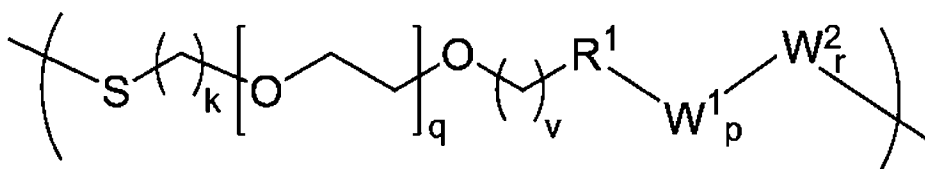
35. Композиция по любому из пп. 31-34, в которой $-[Y(Z)_p]-$ представлен одной из формул Ya-Yf:



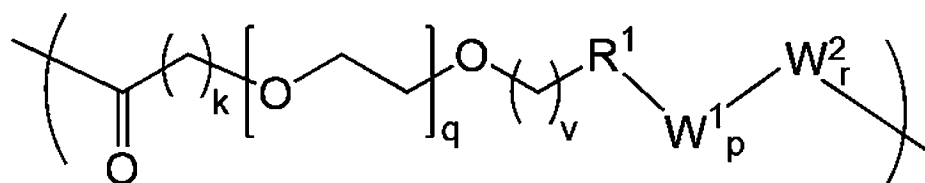
Ya



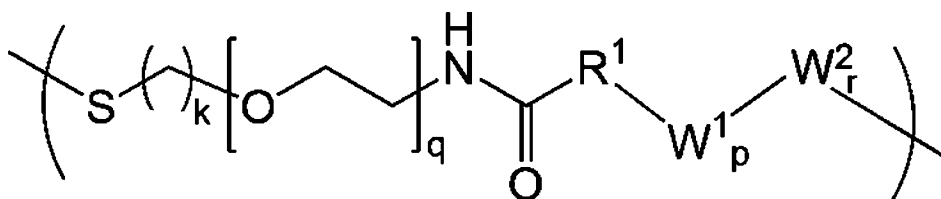
Yb



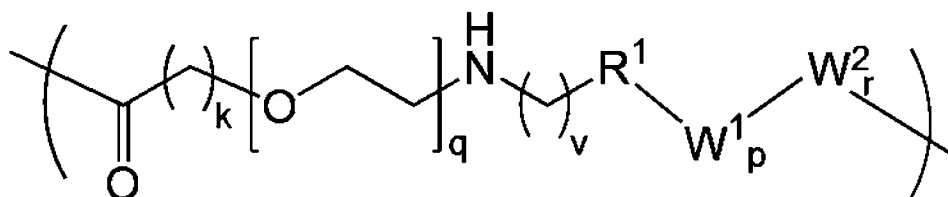
Yc



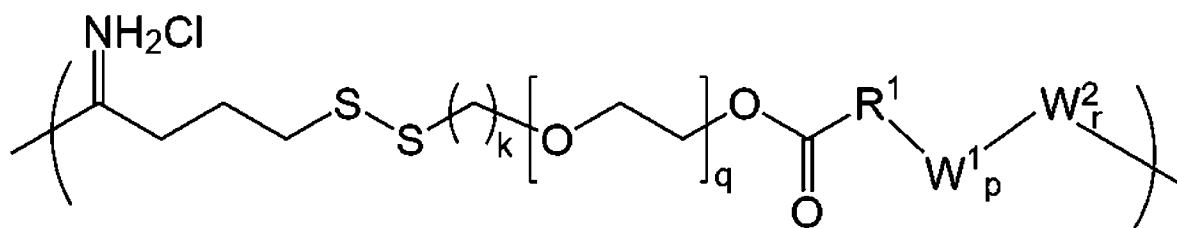
Yd



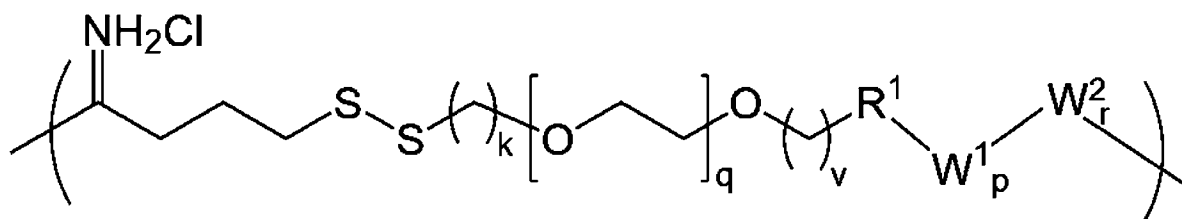
Ye



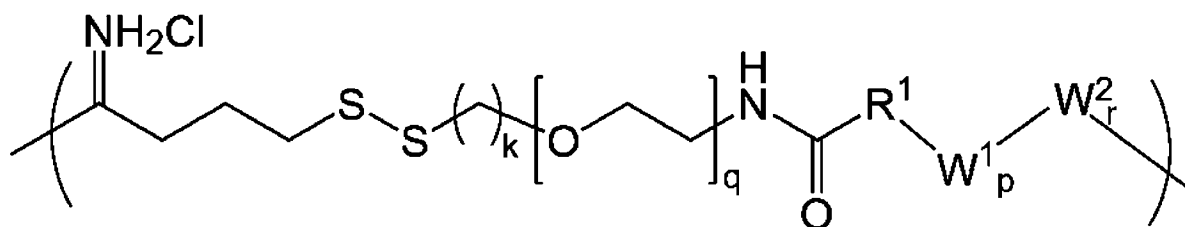
Yf



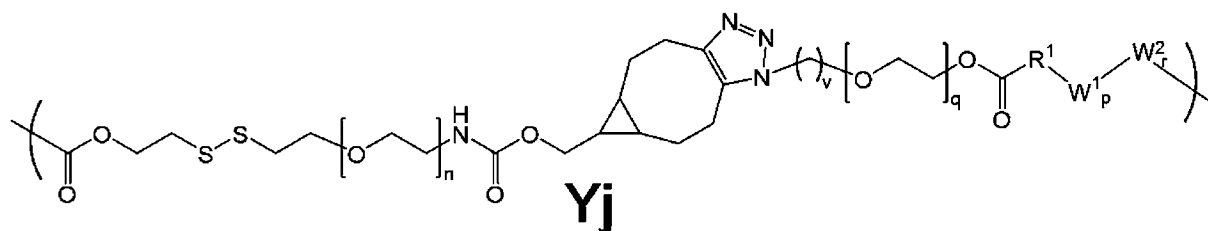
Yg



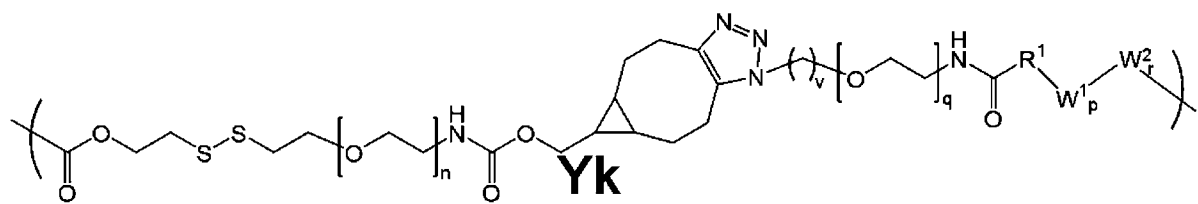
Yh



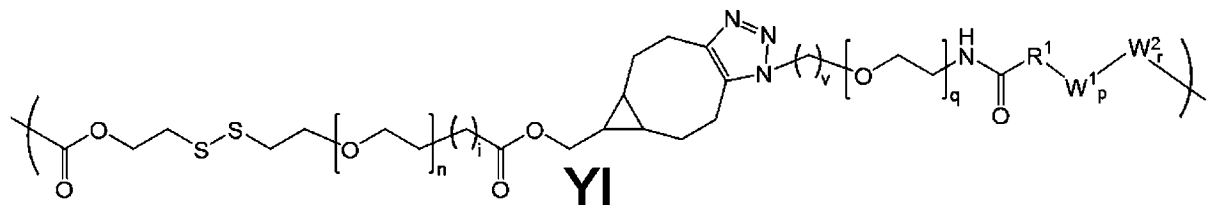
Yi



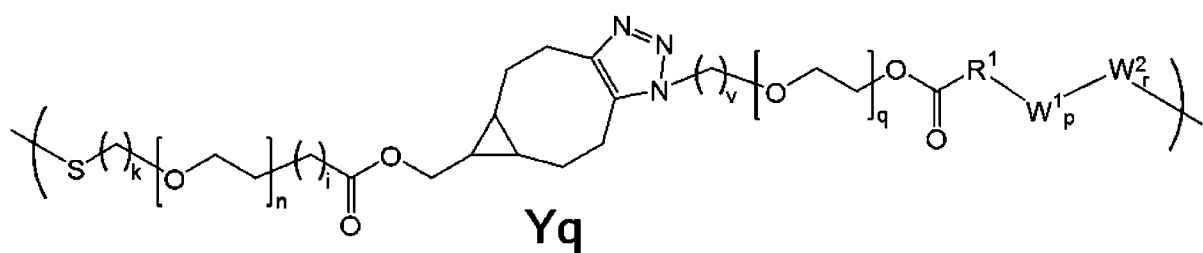
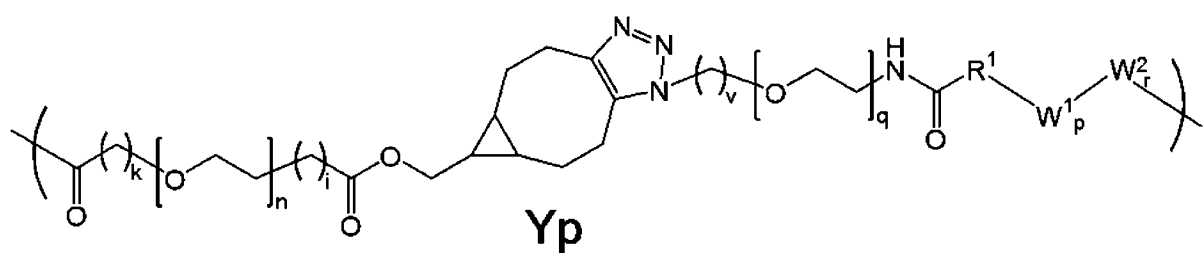
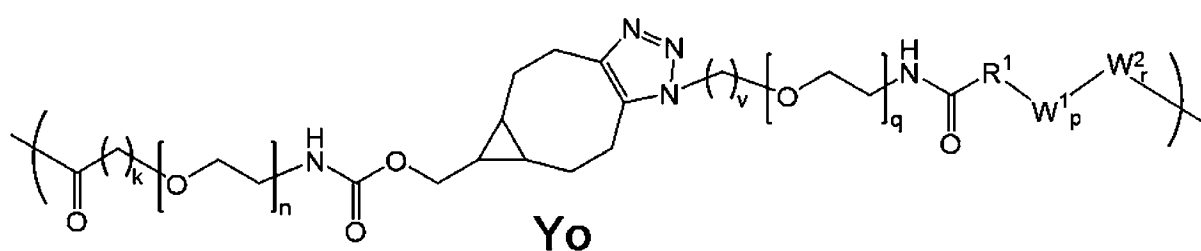
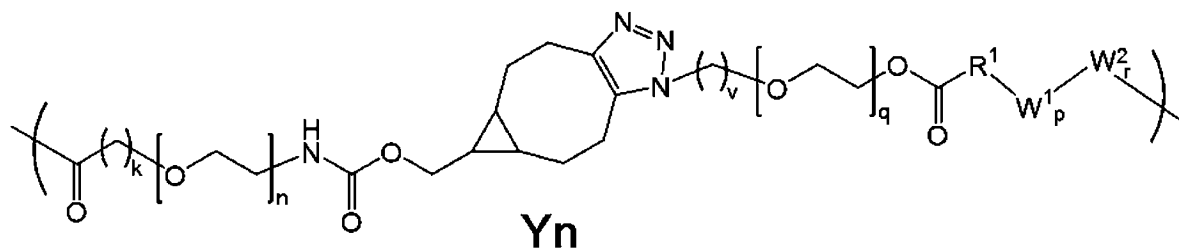
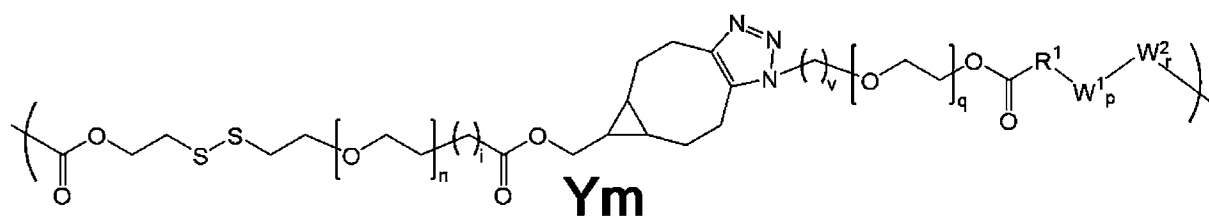
Yj



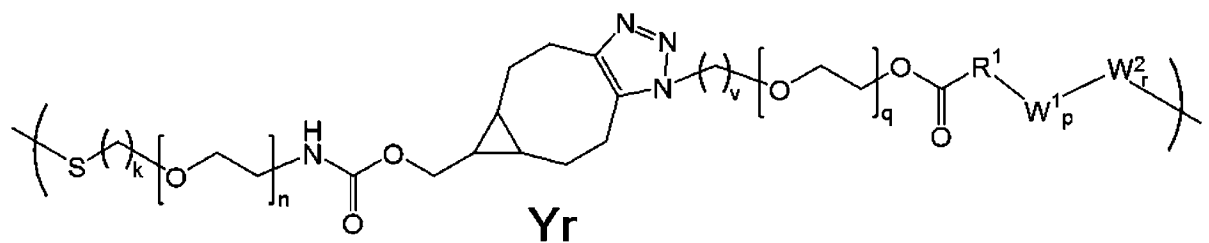
Yk



Yl



и



в которых

n представляет собой целое число от 1 до 100;

q представляет собой целое число от 1 до 44;

k представляет собой целое число от 1 до 12;

i представляет собой целое число от 0 до 20;

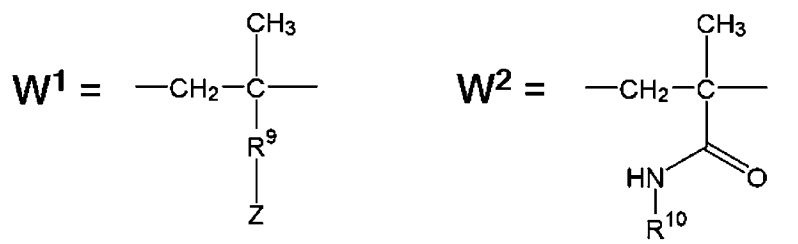
v представляет собой целое число от 1 до 4;

p представляет собой целое число от 2 до 250;

g представляет собой целое число от 0 до 250;

R_1 представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CN})-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ или $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$;

W^1 и W^2 определены ниже:



R^9 представляет собой прямую связь, $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ (этилацетидамидогруппу или «EtAcN») или $-(\text{CH}_2)_2-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_t-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ (пэгилированную этилацетидамидогруппу или «Et-PEGt-AcN»);

t представляет собой целое число от 1 до 5;

Z представляет собой маннозу или нацеливающийся на рецептор маннозы фрагмент; и

R^{10} представляет собой алифатическую группу, спирт, алифатическую содержащую амин группу или алифатический спирт.

36. Способ по любому из пп. 31-35, при этом Y представляет собой антитело, фрагмент антитела, пептид или другой лиганд, который связывается с X .

37. Способ по любому из пп. 31-36, при этом X представляет собой антиген, в отношении которого у больного может вырабатываться или выработался нежелательный иммунный ответ.

38. Способ по любому из пп. 31-37, при этом антиген представляет собой антиген чужеродного трансплантата, аллоантиген, аутоиммунный антиген, пищевой антиген, животный антиген, растительный антиген, антиген окружающей среды, терапевтическое средство, синтетический аутоантиген или его толерогенную часть.

39. Способ по любому из пп. 31-38, при этом антиген содержится в везикуле, клеточном фрагменте или клетке.

40. Способ по любому из пп. 31-39, при этом X представляет собой антиген аспарагиназу или антиген овальбумин.

41. Способ по любому из пп. 31-40, при этом рецептор маннозы представляет собой рецептор манноза-6-фосфата.

42. Способ по любому из пп. 31-41, при этом Y и X соединены посредством связи, способной расщепляться при достижении соединением целевого участка.

43. Соединение по любому из пп. 1-8 и 10-16, в котором антиген включает в себя по меньшей мере один аутоиммунный антиген или его толерогенную часть.

44. Соединение по п. 43, в котором по меньшей мере один аутоиммунный антиген включает в себя по меньшей мере один из иммуногенного фрагмента или фрагментов основного миелинового белка (MPB), иммуногенного фрагмента или фрагментов миелинового олигодендрогликопротеина (MOG), иммуногенного фрагмента или фрагментов миелинового протеолипидного белка (PLP), G или PLP.

45. Соединение по п. 44, в котором по меньшей мере один аутоиммунный антиген включает в себя по меньшей мере один из SEQ ID NO 23-47.

46. Соединение по п. 44, в котором по меньшей мере один аутоиммунный антиген включает в себя по меньшей мере один из SEQ ID NO 24, 25, 27, 28, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 43, 44, 45, 46 и 47.

47. Соединение по п. 46, дополнительно включающее в себя по меньшей мере один из SEQ ID NO 29, 38, 39, 40, 41 и 42.

48. Соединение по любому из пп. 43-47 для применения в лечении множественного склероза.

49. Способ лечения или предупреждения множественного склероза, предусматривающий введение субъекту, имеющему или предположительно имеющему множественный склероз, композиции, включающей в себя соединение по любому из пп. 43-47.

50. Соединение по п. 43, в котором по меньшей мере один аутоиммунный антиген включает в себя по меньшей мере одно из инсулина, проинсулина, препроинсулина, декарбоксилазы глутаминовой кислоты-65 (GAD-65 или глутаматдекарбоксилазы 2), GAD-67, глюкоза-6-фосфатазы 2, специфического для островковых клеток родственного каталитической субъединице глюкоза-6-фосфатазы белка (IGRP), ассоциированного с инсулиномой белка 2 (IA-2), ассоциированного с инсулиномой белка 2 β (IA-2 β), ICA69, ICA12 (SOX-13), карбоксипептидазы H, Imogen 38, GLIMA 38, хромогранина-A, HSP-60, карбоксипептидазы E, периферина, транспортера глюкозы 2, ассоциированного с гепатокарциномой-кишечником-поджелудочной железой/панкреатитом белка, S100 β , глиального фибриллярного кислого белка, регенерирующего гена II, панкреатического дуоденального гомеобокса 1, киназы гена миотонической дистрофии и связанных с G-белком SST рецепторов 1-5 или иммуногенного фрагмента любого из этих антигенов.

51. Соединение по п. 50, в котором по меньшей мере один аутоиммунный антиген включает в себя по меньшей мере один из SEQ ID NO 1-19 или иммуногенный фрагмент любого из SEQ ID NO 1-19.

52. Соединение по п. 50, в котором по меньшей мере один аутоиммунный антиген включает в себя по меньшей мере один из SEQ ID NO 4-19.

53. Соединение по любому из пп. 50-52 для применения в лечении сахарного диабета 1 типа.

54. Способ лечения или предупреждения сахарного диабета 1 типа, предусматривающий введение субъекту, имеющему или предположительно имеющему сахарный диабет 1 типа, композиции, включающей в себя соединение по любому из пп. 50-52.

55. Соединение по любому из пп. 1-8 и 10-16, в котором антиген включает в себя пищевой антиген или его толерогенную часть.

56. Соединение по п. 55, в котором антиген включает в себя по меньшей мере одно из тканевой трансглутаминазы, высокомолекулярного глютенина, низкомолекулярного глютенина, глютена, альфа-глиадина, гамма-глиадина, омега-глиадина, гордеина, секалина,

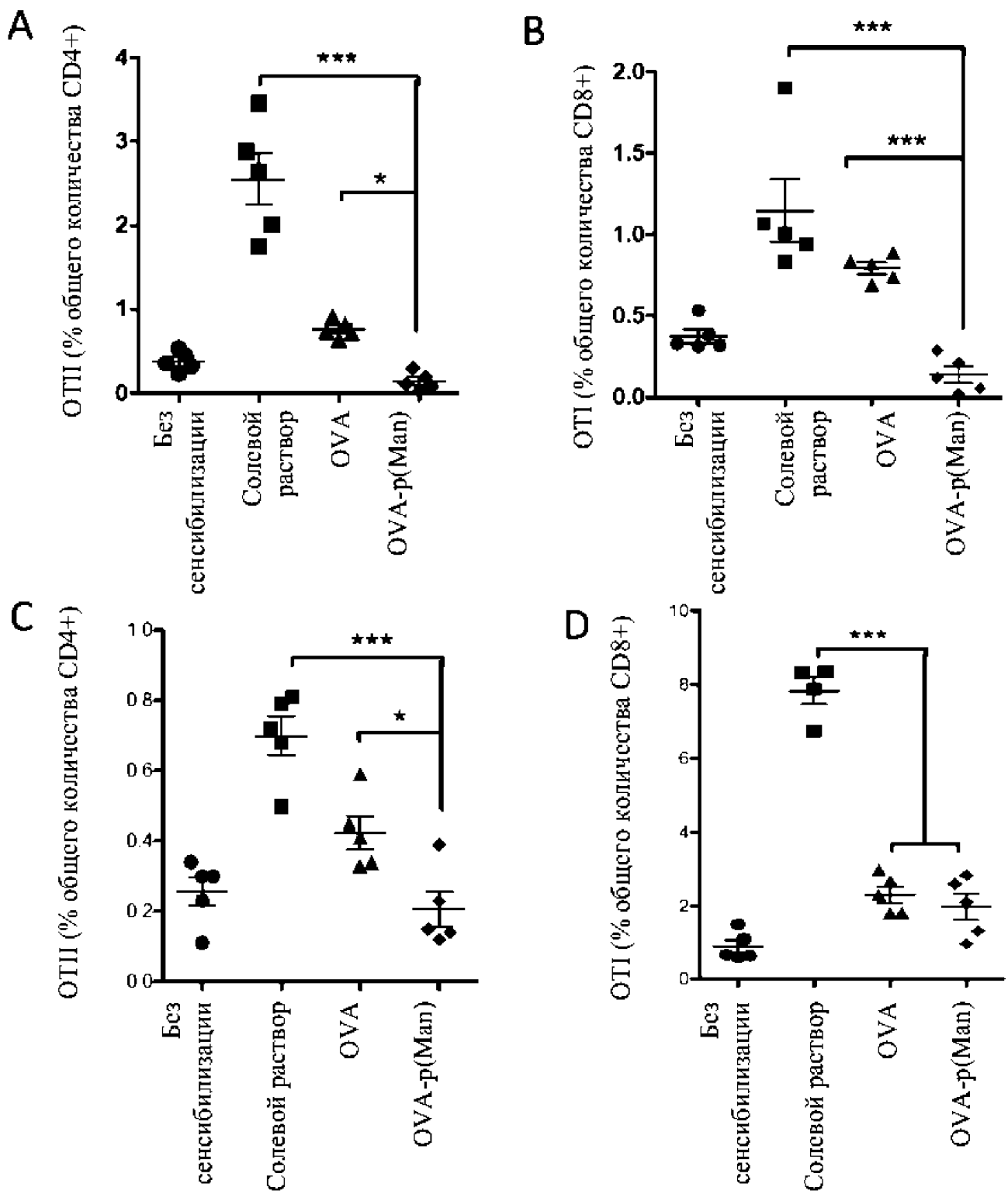
авенина и их деамидированных форм.

57. Соединение по п. 55, в котором антиген включает в себя толерогенную часть по меньшей мере одного из тканевой трансглутаминазы, высокомолекулярного глютенина, низкомолекулярного глютенина, глютена, альфа-глиадина, гамма-глиадина, омега-глиадина, гордеина, секалина, авенина и их деамидированных форм.

58. Соединение по п. 57, в котором антиген включает в себя по меньшей мере один из SEQ ID NO 54-61.

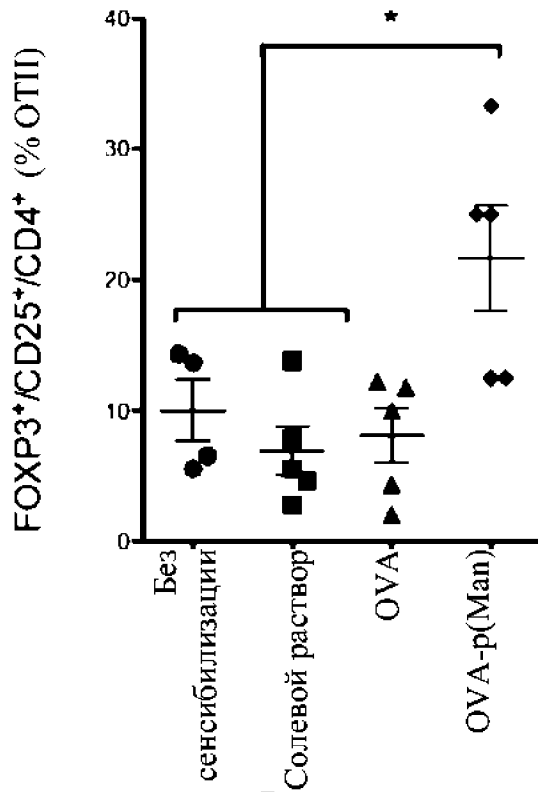
59. Соединение по любому из пп. 55-58 для применения в лечении целиакии.

60. Способ лечения или предупреждения целиакии, предусматривающий введение субъекту, имеющему или предположительно имеющему целиакию, композиции, включающей в себя соединение по любому из пп. 55-58.

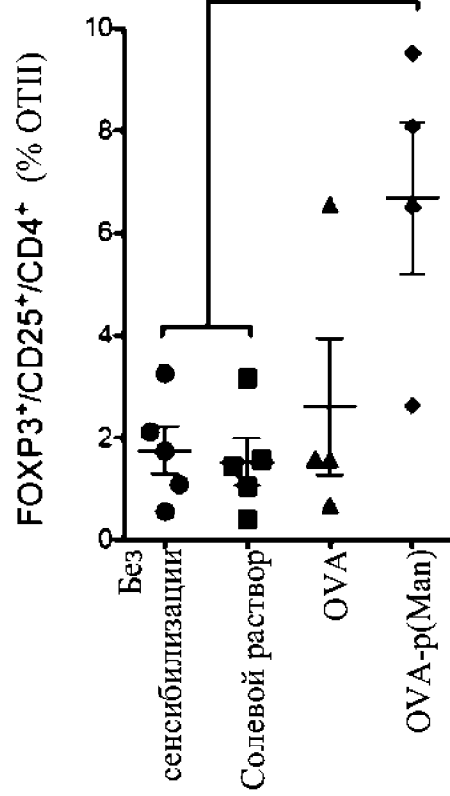


ФИГ. 1A-D

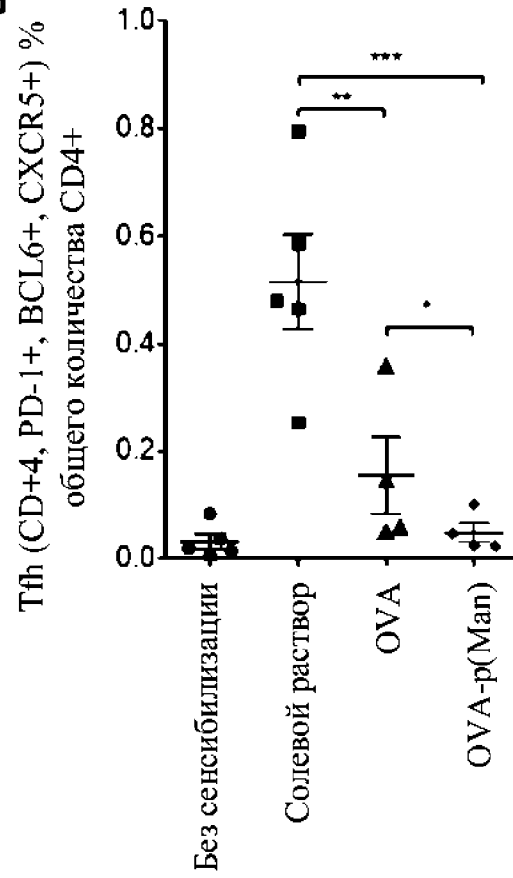
E



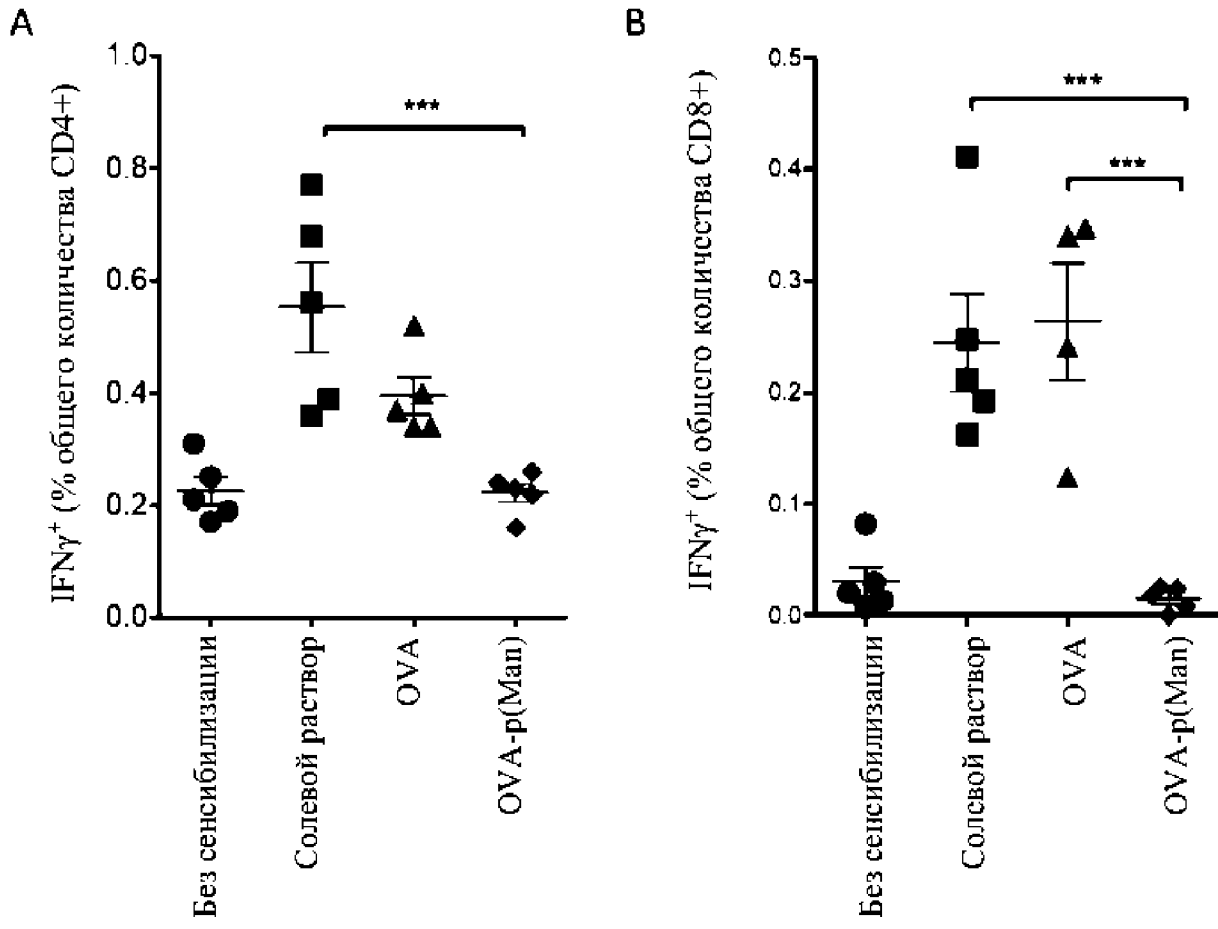
F



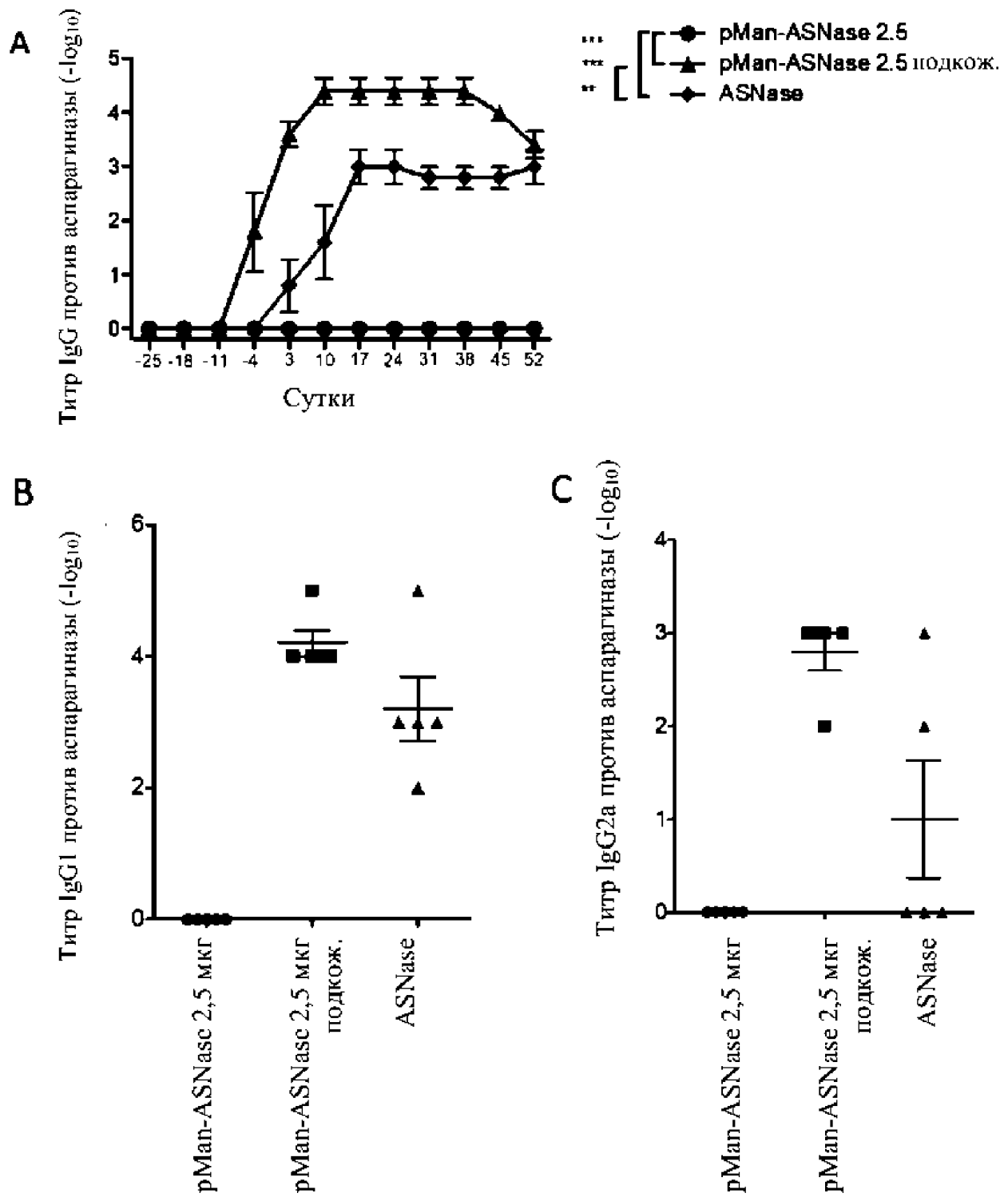
G



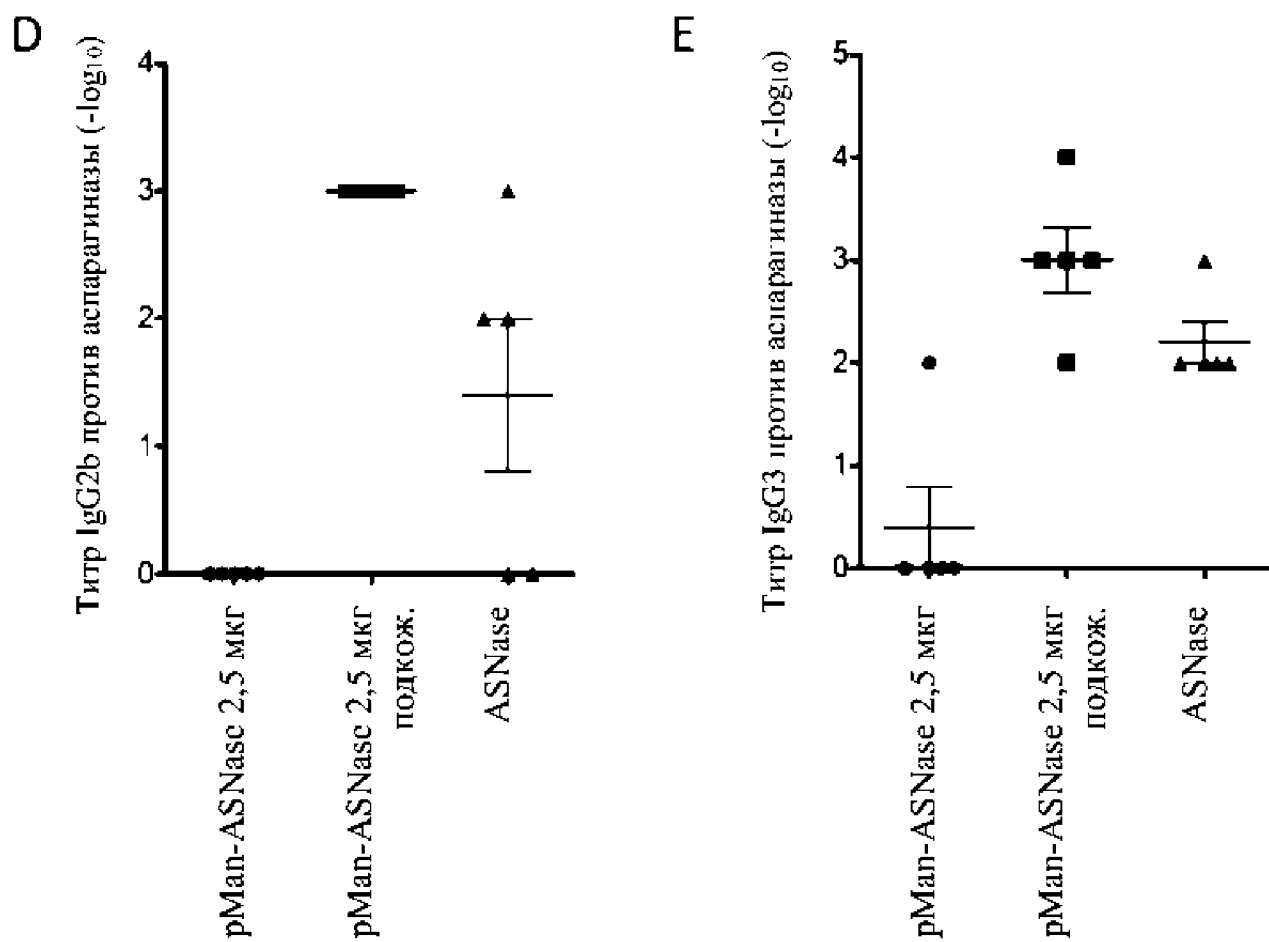
ФИГ. 1E-G



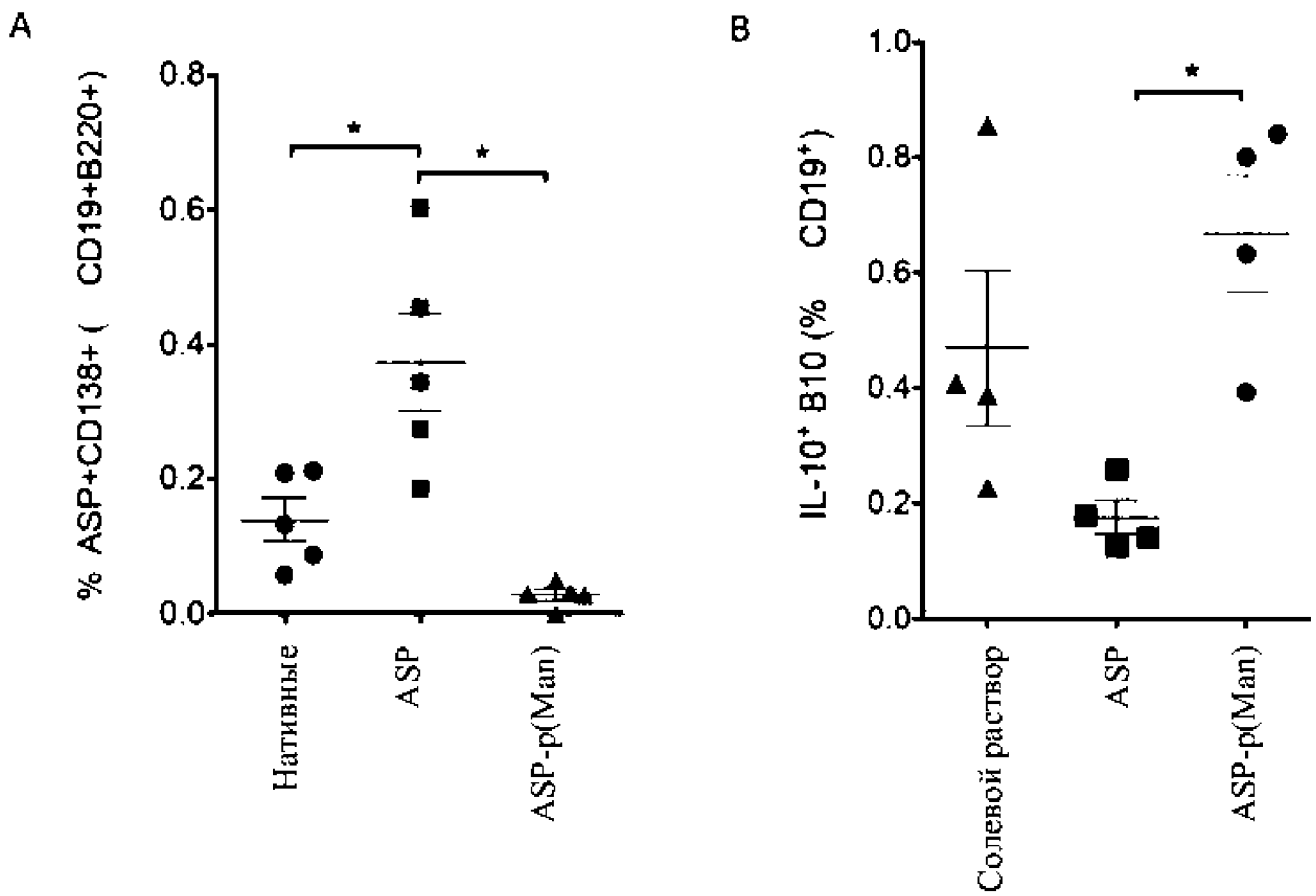
ФИГ. 2А-В



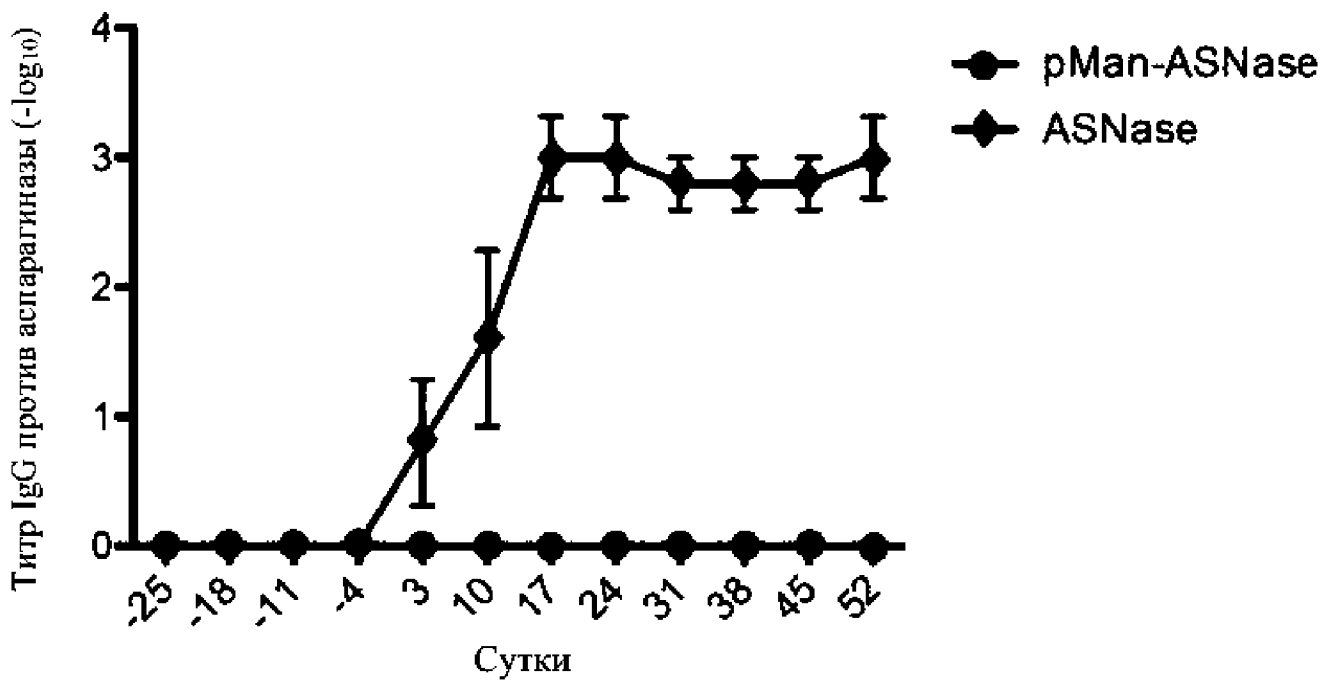
ФИГ. 3А-С



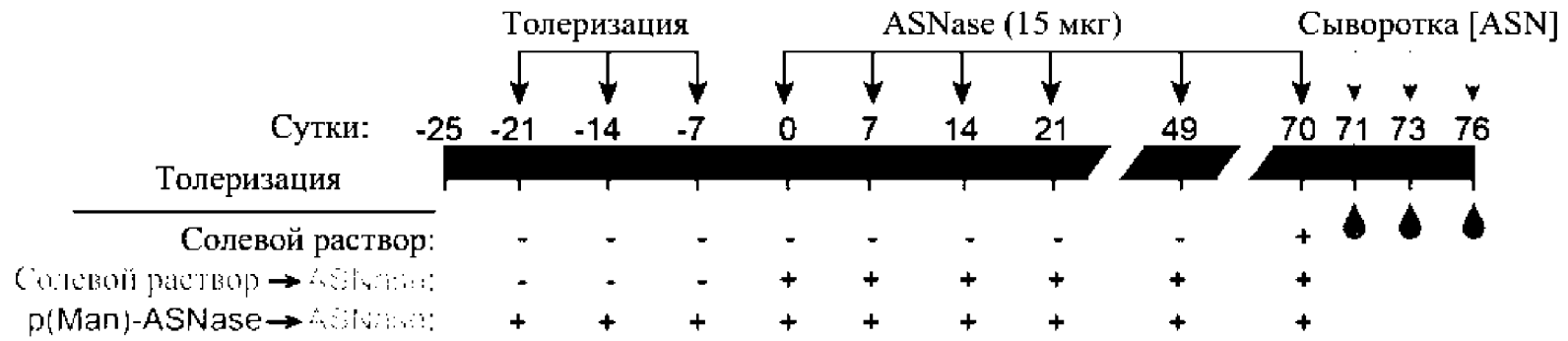
ФИГ. 3D-E



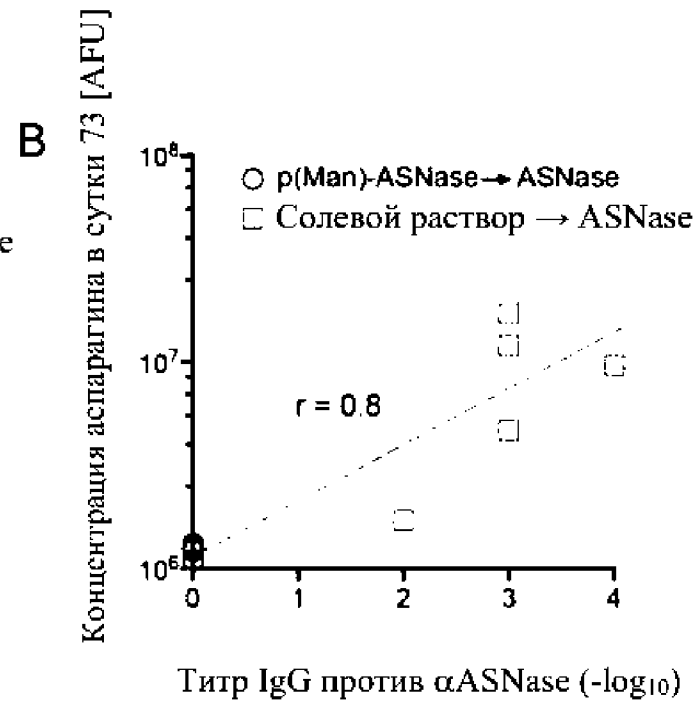
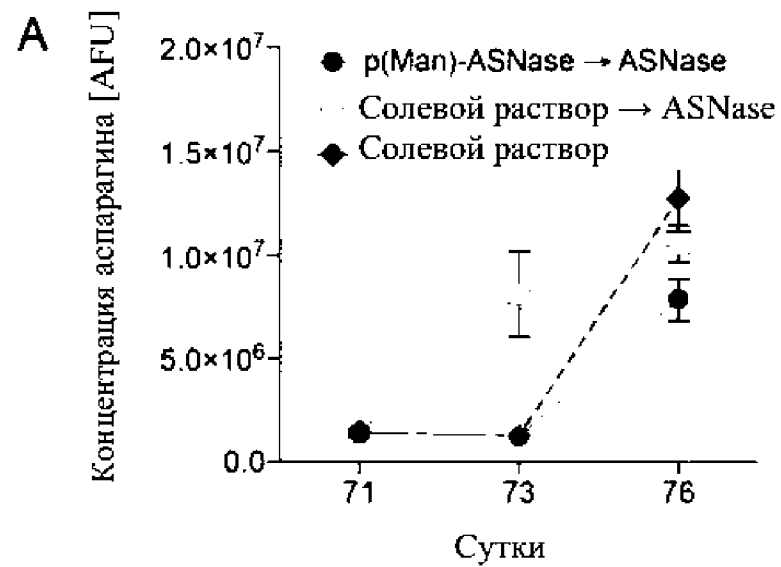
ФИГ. 4А-В



ФИГ. 5



ФИГ. 6



ФИГ. 7А-В