



(51) МПК
A61K 35/12 (2015.01)
A61K 35/22 (2015.01)
A61P 13/12 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: **2019105592**, **29.07.2016**

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: **29.07.2016**

(43) Дата публикации заявки: **28.08.2020** Бюл. № 25

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: **28.02.2019**

(86) Заявка РСТ:
US 2016/044866 (29.07.2016)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2018/022108 (01.02.2018)

Адрес для переписки:

**129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,
 ООО "Юридическая фирма Городиский и
 Партнеры"**

(71) Заявитель(и):

**ДЖАИН, Дипак (US),
 БЕРТРАМ, Тимоти А. (KY)**

(72) Автор(ы):

**ДЖАИН, Дипак (US),
 БЕРТРАМ, Тимоти А. (KY)**

(54) БИОАКТИВНЫЕ ПОЧЕЧНЫЕ КЛЕТКИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения хронической болезни почек, включающий введение чрескожной инъекцией в корковый слой почки по меньшей мере одной почки пациента, страдающего указанной хронической болезнью почек, терапевтически эффективного количества композиции, содержащей популяцию биоактивных почечных клеток (БПК).

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что инъекцию выполняют с использованием лапароскопического метода.

3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что направляющую канюлю, введенную чрескожно, используют для прокалывания почечной капсулы перед инъекцией композиции в почку пациента.

4. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что композицию вводят одной инъекцией.

5. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что композицию вводят двумя инъекциями.

6. Способ по п. 5, отличающийся тем, что первую и вторую инъекции выполняют с интервалом по меньшей мере 6 месяцев между ними.

7. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что композицию вводят инъекцией в одну почку пациента.

8. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что композицию вводят инъекцией в обе почки пациента.

9. Способ по любому из пп. 1-8, отличающийся тем, что используют по меньшей мере две точки входа для инъекции композиции в почку пациента.

10. Способ по любому из пп. 1-9, отличающийся тем, что инъекцию выполняют вдоль выпуклой продольной оси почки.

11. Способ по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что пациент получает дозу $3,0 \times 10^6$ СПК/г МП^{расс}.

12. Способ по п. 1, при этом у пациента также диагностирован сахарный диабет 2 типа.

13. Способ по п. 1, при этом основополагающей причиной хронической болезни почек является диабетическая нефропатия.

14. Способ по п. 1, при этом хроническую болезнь почек у пациента определяют на основании показателя расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) в диапазоне от 15 до 60 мл/мин.

15. Способ по п. 1, при этом у пациента с хронической болезнью почек имеет место микроальбуминурия, которую определяют на основании соотношения альбумин/креатинин в разовой порции мочи (МСАК) ≥ 30 мг/г или показателя экскреции альбумина с мочой ≥ 30 мг/сутки в собранной за 24 часа моче.

16. Способ по любому из пп. 1 и 12-15, при этом в результате лечения функция почек у пациента улучшается.

17. Способ по п. 16, при этом об улучшении функции почек свидетельствует уменьшение скорости снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ).

18. Способ по п. 16, при этом об улучшении функции почек свидетельствует уменьшение скорости возрастания уровня сывороточного креатинина (сКр).

19. Способ по п. 16, при этом об улучшении функции почек свидетельствует увеличение толщины коркового слоя почки.

20. Способ по п. 16, при этом об улучшении функции почек свидетельствует улучшение одного или более показателей в Таблице 8.

21. Способ по п. 16, при этом улучшение функции почек определяют на основании визуализации почек.

22. Способ по п. 21, при этом способ визуализации почек выбирают из ультразвукового исследования, МРТ и сцинтиграфии почек.

23. Способ по п. 1, отличающийся тем, что популяцию биоактивных почечных клеток получают после воздействия гипоксических условий культивирования.

24. Способ по п. 1, отличающийся тем, что популяция биоактивных почечных клеток представляет собой популяцию селективных почечных клеток (СПК), полученную после разделения в градиенте плотности размноженных почечных клеток.

25. Способ по п. 24, при этом СПК имеют плавучую плотность выше примерно 1,0419 г/мл.

26. Способ по п. 1 или 24, при этом БПК или СПК содержат большую процентную долю одной или более популяций клеток и лишены, или содержат недостаточно, одной или более других популяций клеток, в сравнении с исходной популяцией почечных клеток.

27. Способ по п. 26, отличающийся тем, что морфологию клеток контролируют в процессе размножения клеток путем сравнения внешнего вида культур с изображениями в библиотеке изображений.

28. Способ по п. 26, отличающийся тем, что кинетику роста клеток контролируют при каждом пересеве клеток.

29. Способ по п. 26, отличающийся тем, что количество и жизнеспособность клеток контролируют с помощью теста на исключение трипанового синего и анализа метаболизма с использованием реагента PrestoBlue.

30. Способ по п. 26, отличающийся тем, что БПК или СПК характеризуют по фенотипической экспрессии СК18 и GGT1.

31. Способ по п. 26, отличающийся тем, что метаболизм PrestoBlue и продуцирование VEGF и KIM-1 используют в качестве маркеров наличия жизнеспособных и функциональных БПК или СПК.

32. Способ по п. 26, отличающийся тем, что функциональность БПК или СПК дополнительно устанавливают путем определения профиля генной экспрессии или измерения ферментативной активности.

33. Способ по п. 32, отличающийся тем, что измерение ферментативной активности проводят для LAP и/или GGT.

34. Способ по п. 1 или 24, отличающийся тем, что БПК или СПК получают из образца естественной аутологичной или аллогенной почки.

35. Способ по п. 1 или 24, отличающийся тем, что БПК или СПК получают из образца не аутологичной почки.

36. Способ по п. 34 или 35, отличающийся тем, что образец получают путем биопсии почки.

37. Способ по п. 1 или 24, отличающийся тем, что БПК или СПК формулируют в биологическом материале.

38. Способ по п. 37, отличающийся тем, что биологический материал представляет собой желатиновый гидрогель.

39. Способ по п. 38, отличающийся тем, что желатин присутствует в препарате в количестве от примерно 0,5% до примерно 1% (масс/об).

40. Способ по п. 38, отличающийся тем, что желатин присутствует в препарате в количестве от примерно 0,8% до примерно 0,9% (масс/об).

41. Способ по п. 37, отличающийся тем, что биологический материал представляет собой термочувствительный стабилизирующий клетки биологический материал.

42. Способ по п. 41, отличающийся тем, что термочувствительный стабилизирующий клетки биологический материал имеет

(i) по существу твердое состояние при температуре примерно 8°C или ниже, и
(ii) по существу жидкое состояние при температуре около температуры окружающей среды или выше.

43. Способ по п. 42, отличающийся тем, что биологический материал имеет переходное состояние из твердого тела в жидкость при температуре от примерно 8°C до температуры около температуры окружающей среды или выше.

44. Способ по п. 42, отличающийся тем, что по существу твердое состояние представляет собой состояние геля.

45. Способ по п. 37, отличающийся тем, что биоактивные клетки по существу однородно распределены по всему объему стабилизирующего клетки биологического материала.