

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

(21)(22) Заявка: 2012154574/15, 25.06.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

25.06.2010 US 61/358,857;

01.07.2010 US 61/360,786;

29.09.2010 US 61/387,862;

24.01.2011 US 61/435,710;

11.02.2011 US 61/442,115;

15.04.2011 US 61/476,210;

09.06.2011 US 61/495,268

(43) Дата публикации заявки: 27.07.2014 Бюл. № 21

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 25.01.2013

(86) Заявка РСТ:

US 2011/041926 (25.06.2011)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2011/163650 (29.12.2011)

Адрес для переписки:

190000, Санкт-Петербург, ВОХ-1125,

ПАТЕНТИКА

(71) Заявитель(и):

**ШИР ХЬЮМАН ДЖЕНЕТИК ТЕРАПИС,
ИНК. (US)**

(72) Автор(ы):

САЛАМАТ-МИЛЛЕР Назила (US),**ТЭЙЛОР Кэтрин (US),****КАМПОЛИЕТО Пол (US),****ШАХРОКХ Захра (US),****ПАН Цзинь (US),****ЧАРНАС Лоуренс (US),****РАЙТ Тереса Леах (US),****КАЛИАС Периклс (US)**(54) **СПОСОБЫ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ДОСТАВКИ В ЦНС АРИЛСУЛЬФАТАЗЫ А**(57) **Формула изобретения**

1. Стабильный состав для интратекального введения, содержащий белок арилсульфатазу А (ASA), соль и поверхностно-активное вещество полисорбат.

2. Стабильный состав по п.1, отличающийся тем, что белок ASA присутствует в диапазоне концентраций приблизительно 0-100 мг/мл.

3. Стабильный состав по п.1, отличающийся тем, что белок ASA присутствует в концентрации, выбранной из 10 мг/мл, 30 мг/мл, 50 мг/мл или 100 мг/мл.

4. Стабильный состав по п.1, отличающийся тем, что белок ASA содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1.

5. Стабильный состав по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что белок ASA получен из линии клеток человека.

6. Стабильный состав по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что белок ASA получен из клеток CHO.

7. Стабильный состав по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что соль представляет собой NaCl.

8. Стабильный состав по п.7, отличающийся тем, что NaCl присутствует в диапазоне концентраций приблизительно 0-300 мМ.

9. Стабильный состав по п.7, отличающийся тем, что NaCl присутствует в диапазоне концентраций приблизительно 137-154 мМ.

10. Стабильный состав по п.9, отличающийся тем, что NaCl присутствует в концентрации приблизительно 154 мМ.

11. Стабильный состав по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что поверхностно-активное вещество полисорбат выбрано из группы, состоящей из полисорбата 20, полисорбата 40, полисорбата 60, полисорбата 80 и их комбинаций.

12. Стабильный состав по п.11, отличающийся тем, что поверхностно-активным веществом полисорбатом представляет собой полисорбат 20.

13. Стабильный состав по п.12, отличающийся тем, что полисорбат 20 присутствует в диапазоне концентраций приблизительно 0-0,2%.

14. Стабильный состав по п.13, отличающийся тем, что полисорбат 20 присутствует в концентрации приблизительно 0,005%.

15. Стабильный состав по п.14, отличающийся тем, что стабильный состав дополнительно содержит буферный агент.

16. Стабильный состав по п.15, отличающийся тем, что буферный агент выбран из группы, состоящей из фосфата, ацетата, гистидина, сукцината, цитрата, «Трис» и их комбинаций.

17. Стабильный состав по п.15, отличающийся тем, что буферный агент представляет собой фосфат.

18. Стабильный состав по п.17, отличающийся тем, что фосфат присутствует в концентрации не более 50 мМ.

19. Стабильный состав по п.17, отличающийся тем, что фосфат присутствует в концентрации не более 20 мМ.

20. Стабильный состав по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что стабильный состав имеет рН приблизительно 3-8,0.

21. Стабильный состав по п.20, отличающийся тем, что стабильный состав имеет рН приблизительно 6,0-6,5.

22. Стабильный состав по п.21, отличающийся тем, что стабильный состав имеет рН приблизительно 6,0.

23. Стабильный состав по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что указанный состав представляет собой жидкий состав.

24. Стабильный состав по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что состав выполнен в форме лиофилизированного сухого порошка.

25. Стабильный состав по п.17, отличающийся тем, что состав дополнительно содержит стабилизирующий агент.

26. Стабильный состав по п.25, отличающийся тем, что стабилизирующий агент выбран из группы, состоящей из сахарозы, глюкозы, маннитола, сорбитола, ПЭГ 4000, гистидина, аргинина, лизина, фосфолипидов и их комбинаций.

27. Стабильный состав для интратекального введения, содержащий белок арилсульфатазу А (ASA), соль и буферный агент.

28. Стабильный состав по п.27, отличающийся тем, что белок ASA присутствует в диапазоне концентраций приблизительно 0-100 мг/мл.

29. Стабильный состав по п.27, отличающийся тем, что буферный агент выбран из группы, состоящей из фосфата, ацетата, гистидина, сукцината, цитрата, буфера «Трис» и их комбинаций.

30. Стабильный состав по п.29, отличающийся тем, что буферный агент представляет собой фосфат.

31. Стабильный состав по п.30, отличающийся тем, что фосфат присутствует в концентрации не более приблизительно 20 мМ.

32. Стабильный состав по п.31, отличающийся тем, что фосфат присутствует в концентрации не более приблизительно 50 мМ.

33. Стабильный состав по любому из пп.27-31, отличающийся тем, что состав дополнительно содержит поверхностно-активное вещество полисорбат.

34. Стабильный состав по п.33, отличающийся тем, что поверхностно-активное вещество полисорбат выбрано из группы, состоящей из полисорбата 20, полисорбата 40, полисорбата 60, полисорбата 80 и их комбинаций.

35. Стабильный состав по п.33, отличающийся тем, что поверхностно-активное вещество полисорбат присутствует в диапазоне концентраций приблизительно 0-0,2%.

36. Стабильный состав по любому из пп.27-31, отличающийся тем, что состав имеет рН приблизительно 6,0-6,5.

37. Контейнер, содержащий дозированную лекарственную форму стабильного состава согласно любому из пп.1-36.

38. Контейнер по п.37, отличающийся тем, что контейнер выбран из ампулы, виалы, картриджа, резервуара, шприца «лю-ject» или предварительно наполненного шприца.

39. Контейнер по п.37, отличающийся тем, что контейнер представляет собой предварительно наполненный шприц.

40. Контейнер по п.39, отличающийся тем, что предварительно наполненный шприц выбран из группы, включающей шприцы из боросиликатного стекла с термически обработанным силиконовым покрытием, шприцы из боросиликатного стекла с нанесенным слоем силикона и пластиковые шприцы без силикона.

41. Контейнер по любому из пп.37-40, отличающийся тем, что стабильный состав присутствует в объеме менее приблизительно 50,0 мл.

42. Контейнер по любому из пп.37-40, отличающийся тем, что стабильный состав присутствует в объеме менее приблизительно 5,0 мл.

43. Способ лечения болезни метакроматической лейкоцистозии (МЛ), включающий этап интратекального введения нуждающемуся в этом субъекту состава согласно любому из пп.1-29.

44. Способ по п.43, отличающийся тем, что интратекальное введение состава не вызывает существенных побочных эффектов у субъекта.

45. Способ по п.44, отличающийся тем, что интратекальное введение состава не вызывает существенного адаптивного Т-клеточного иммунного ответа у субъекта.

46. Способ по п.43, отличающийся тем, что интратекальное введение состава вызывает доставку белка ASA к олигодендроцитам глубокого белого вещества головного мозга.

47. Способ по п.43, отличающийся тем, что белок ASA доставляют в нейроны, глиальные клетки, периваскулярные клетки и/или менингеальные клетки.

48. Способ по п.43, отличающийся тем, что белок ASA дополнительно доставляют в нейроны спинного мозга.

49. Способ по п.43, отличающийся тем, что интратекальное введение состава дополнительно обеспечивает системную доставку белка ASA в периферические ткани-мишени.

50. Способ по п.49, отличающийся тем, что периферические ткани-мишени выбраны из печени, почек и/или сердца.

51. Способ по п.43, отличающийся тем, что интратекальное введение состава приводит к лизосомальной локализации в тканях-мишенях головного мозга, нейронов спинного мозга и/или периферических тканях-мишенях.

52. Способ по п.43, отличающийся тем, что интратекальное введение состава приводит к уменьшению накопления сульфатидов в тканях-мишенях головного мозга, нейронах

спинного мозга и/или периферических тканях-мишенях.

53. Способ по п.52, отличающийся тем, что накопление сульфатидов снижается по меньшей мере на 20%, 40%, 50%, 60%, 80%, 90%, в 1 раз, в 1,5 раза или в 2 раза, по сравнению с контролем.

54. Способ по любому из пп.43-53, отличающийся тем, что интратекальное введение состава приводит к снижению прогрессирующей демиелинизации и потери аксонов в ЦНС и ПНС.

55. Способ по любому из пп.43-53, отличающийся тем, что интратекальное введение состава приводит к увеличению ферментативной активности ASA в тканях-мишенях головного мозга, нейронах спинного мозга и/или периферических тканях-мишенях.

56. Способ по п.56, отличающийся тем, что ферментативная активность ASA увеличивается по меньшей мере в 1 раз, в 2 раза, в 3 раза, в 4 раза, в 5 раз, в 6 раз, в 7 раз, в 8 раз, в 9 раз или в 10 раз, по сравнению с контролем.

57. Способ по п.55, отличающийся тем, что повышенная ферментативная активность ASA составляет по меньшей мере приблизительно 10 нмоль/ч/мг, 20 нмоль/ч/мг, 40 нмоль/ч/мг, 50 нмоль/ч/мг, 60 нмоль/ч/мг, 70 нмоль/ч/мг, 80 нмоль/ч/мг, 90 нмоль/ч/мг, 100 нмоль/ч/мг, 150 нмоль/ч/мг, 200 нмоль/ч/мг, 250 нмоль/ч/мг, 300 нмоль/ч/мг, 350 нмоль/ч/мг, 400 нмоль/ч/мг, 450 нмоль/ч/мг, 500 нмоль/ч/мг, 550 нмоль/ч/мг или 600 нмоль/ч/мг.

58. Способ по п.55, отличающийся тем, что ферментативная активность ASA увеличивается в люмбальной области.

59. Способ по п.58, отличающийся тем, что повышенная ферментативная активность ASA в люмбальной области составляет по меньшей мере приблизительно 500 нмоль/ч/мг, 600 нмоль/ч/мг, 700 нмоль/ч/мг, 800 нмоль/ч/мг, 900 нмоль/ч/мг, 1000 нмоль/ч/мг, 1500 нмоль/ч/мг, 2000 нмоль/ч/мг, 3000 нмоль/ч/мг, 4000 нмоль/ч/мг, 5000 нмоль/ч/мг, 6000 нмоль/ч/мг, 7000 нмоль/ч/мг, 8000 нмоль/ч/мг, 9000 нмоль/ч/мг, или 10.000 нмоль/ч/мг.

60. Способ по любому из пп.43-53, отличающийся тем, что интратекальное введение состава приводит к снижению интенсивности, тяжести или частоты, или замедлению проявления по меньшей одного симптома или признака болезни МЛД.

61. Способ по п.60, отличающийся тем, что по меньшей мере один симптом или признак болезни МЛД представляет собой повышенное внутричерепное давление, заместительную гидроцефалию, накопление сульфатированных гликолипидов в миелиновых оболочках в центральной и периферической нервной системе и во внутренних органах, прогрессирующую демиелинизацию и потерю аксонов в ЦНС и ПНС и/или двигательную и когнитивную дисфункцию.

62. Способ по любому из пп.43-53, отличающийся тем, что интратекальное введение осуществляют один раз каждые две недели.

63. Способ по любому из пп.43-53, отличающийся тем, что интратекальное введение проходит один раз каждый месяц.

64. Способ по любому из пп.43-53, отличающийся тем, что интратекальное введение осуществляют один раз каждые два месяца.

65. Способ по любому из пп.43-53, отличающийся тем, что интратекальное введение применяют в сочетании с внутривенным введением.

66. Способ по п.65, отличающийся тем, что внутривенное введение осуществляют не чаще, чем один раз в месяц.

67. Способ по п.65, отличающийся тем, что внутривенное введение является осуществляют не чаще, чем один раз в два месяца.

68. Способ по любому из пп.43-53, отличающийся тем, что интратекальное введение применяют в отсутствие внутривенного введения.

69. Способ по любому из пп.43-53, отличающийся тем, что интратекальное введение применяется в отсутствие сопутствующей иммуносупрессорной терапии.

RU 2012154574 A

A 4754512110 RU