

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

(21)(22) Заявка: 2010131189/10, 19.12.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
27.12.2007 US 61/009,263

(43) Дата публикации заявки: 10.02.2012 Бюл. № 4

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 27.07.2010(86) Заявка РСТ:
EP 2008/010925 (19.12.2008)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2009/083187 (09.07.2009)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. А.В.Мишу, рег.№ 364

(71) Заявитель(и):

**БАКСТЕР ИНТЕРНЭШНЛ ИНК. (US),
БАКСТЕР ХЕЛТКЭР С.А. (CH)**

(72) Автор(ы):

**ТУРЕЦЕК Петер (АТ),
ШАЙФЛИНГЕР Фридрих (АТ)**(54) **ХИМИЧЕСКИ МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ФАКТОР IX**

(57) Формула изобретения

1. Фактор коагуляции крови IX (FIX) с областью активации пептида (область AP) FIX, где указанная область AP содержит ковалентно присоединенный водорастворимый гидрофильный полимер, где указанный полимер отсутствует в биологически продуцированном FIX.

2. FIX по п.1, где указанный FIX представляет собой рекомбинантный человеческий FIX (rhFIX).

3. FIX по п.2, где указанный rhFIX экспрессируют в клетках, полученных из CHO или HEK293.

4. FIX по любому из пп.1-3, где Tyr-155 FIX является сульфатированным и/или Ser-158 FIX является фосфорилированным.

5. FIX по п.1, где указанный водорастворимый гидрофильный полимер представляет собой гидроксиэтиловый крахмал (HES), полиэтиленгликоль (ПЭГ), декстран или полисиаловую кислоту (PSA).

6. FIX по п.1, где указанный водорастворимый гидрофильный полимер присоединен к FIX посредством Asn-157 и/или Asn-167 FIX.

7. FIX по п.6, где указанный водорастворимый гидрофильный полимер представляет собой HES или PSA.

8. FIX по п.1, где указанный водорастворимый гидрофильный полимер присоединен

к FIX посредством Ser-158, Thr-159, Thr-163, Thr-169, Ser-171, Thr-172, Ser-174 или Thr-179, особенно посредством Ser-158, Thr-163, Ser-171 или Ser-174 FIX.

9. FIX по п.8, где указанный водорастворимый гидрофильный полимер представляет собой ПЭГ.

10. FIX по п.1, где указанный водорастворимый гидрофильный полимер присоединен к FIX посредством высвобождаемого линкера, особенно поддающегося гидролизу линкера.

11. Фармацевтическая композиция, содержащая FIX по любому из пп.1-10 и фармацевтически приемлемый носитель.

12. Композиция по п.11, где FIX обладает специфической активностью по меньшей мере 100 международных единиц (IU) FIX на мг белка FIX, особенно, по меньшей мере, 200 IU FIX на мг белка FIX.

13. Композиция по п.11 или 12, где указанный фармацевтически приемлемый носитель представляет собой аминокислоту, предпочтительно L-гистидин или глицин, углевод, предпочтительно сахарозу, тенсид, предпочтительно полисорбат, особенно полисорбат 80, или их смеси.

14. Композиция по п.11, где композиция представлена в лиофилизированной форме.

15. Способ лечения нарушения с повышенной кровоточивостью, где способ включает стадию введения эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп.11-14 нуждающемуся в этом пациенту.

16. Способ по п.15, где указанным нарушением с повышенной кровоточивостью является гемофилия В.

17. Способ получения фактора коагуляции крови IX (FIX) с областью активации пептида FIX (область AP), где указанная область AP содержит ковалентно присоединенный водорастворимый гидрофильный полимер по любому из пп.1-10, включающий следующие стадии:

получение молекулы FIX, содержащей область активации пептида (область AP) FIX, ковалентное присоединение смеси водорастворимого гидрофильного полимера к указанной области AP и

выделение FIX с ковалентно присоединенным водорастворимым гидрофильным полимером в указанной области AP.

18. Способ по п.17, где указанный FIX представляет собой рекомбинантный человеческий FIX (rhFIX).

19. Способ по п.18, где указанный rhFIX экспрессируют в клетках, полученных из CHO или HEK293.

20. Способ по любому из пп.17-19, где Tug-155 FIX является сульфатированным и/или Ser-158 FIX является фосфорилированным.

21. Способ по п.17, где указанный водорастворимый гидрофильный полимер представляет собой гидроксиэтиловый крахмал (HES), полиэтиленгликоль (ПЭГ), декстран или полисиаловую кислоту (PSA).

22. Способ по п.17, где указанный водорастворимый гидрофильный полимер присоединен к FIX посредством Asn-157 и/или Asn-167 FIX.

23. Способ по п.22, где указанный водорастворимый гидрофильный полимер представляет собой HES или PSA.

24. Способ по п.17, где указанный водорастворимый гидрофильный полимер присоединен к FIX посредством Ser-158, Thr-159, Thr-163, Thr-169, Ser-171, Thr-172, Ser-174 или Thr-179, особенно посредством Ser-158, Thr-163, Ser-171 или Ser-174 FIX.

25. Способ по п.24, где указанный водорастворимый гидрофильный полимер представляет собой ПЭГ.

26. Способ по п.17, где указанный водорастворимый гидрофильный полимер

присоединен к FIX посредством высвобождаемого линкера, особенно поддающегося гидролизу линкера.

RU 2010131189 A

RU 2010131189 A