

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

(21)(22) Заявка: 2015141932, 13.03.2014

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
15.03.2013 US 61/790,833

(43) Дата публикации заявки: 26.04.2017 Бюл. № 12

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 15.10.2015(86) Заявка РСТ:  
US 2014/026766 (13.03.2014)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2014/151982 (25.09.2014)

Адрес для переписки:

123242, Москва, пл. Кудринская, д. 1, а/я 35,  
"Михайлюк, Сороколат и партнеры - патентные  
поверенные"

(71) Заявитель(и):

**ПОЛАРИС ГРУП (КУ)**

(72) Автор(ы):

**АЛМАШИ Роберт (US),  
ШОУОЛТЕР Ричард Э. (US),  
ТОМСОН Джеймс А. (US),  
СИССОН Уэс (US),  
ШАЙА Вэй-Чон (US),  
ЧЭНЬ Ли-Чан (US),  
ЛИ Дерек (US)**(54) **АРГИНИНДЕИМИНАЗА С ПОНИЖЕННОЙ ПЕРЕКРЕСТНОЙ РЕАКТИВНОСТЬЮ К  
АНТИТЕЛАМ ADI-PEG 20 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА**

## (57) Формула изобретения

1. Терапевтическая композиция, содержащая выделенную аргининдеиминазу или ее фрагмент, обладающий активностью ADI, и фармацевтически приемлемый носитель, отличающаяся тем, что выделенная аргининдеиминаза имеет пониженную перекрестную реактивность с анти-ADI-PEG 20 антителами пациента.

2. Терапевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что выделенная аргининдеиминаза не была получена из *M. hominis*.

3. Терапевтическая композиция по п. 2, отличающаяся тем, что выделенная аргининдеиминаза получена из организма, перечисленного в Таблице 1.

4. Терапевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что выделенная аргининдеиминаза имеет одно или несколько свойств, сопоставимых с, или лучших, чем у ADI-PEG 20.

5. Терапевтическая композиция по п. 4, отличающаяся тем, что одно или несколько свойств представляют собой  $K_{cat}$ ,  $K_m$ , оптимальный pH, стабильность, протеолитическую стабильность *in vivo* или отсутствие потребности в ионах или кофакторах, не присутствующих заранее в крови, или любую их комбинацию.

6. Терапевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что выделенная аргининдеиминаза имеет по меньшей мере 20 замен поверхностных остатков по сравнению с аргининдеиминазой *M. hominis*.

7. Терапевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что выделенная аргининдеиминаза имеет от 20 до 135 замен поверхностных остатков по сравнению с аргининдеиминазой *M. hominis*.
8. Терапевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что выделенная аргининдеиминаза имеет от 40 до 100 замен поверхностных остатков по сравнению с аргининдеиминазой *M. hominis*.
9. Терапевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что выделенная аргининдеиминаза имеет от 30 до 60 замен поверхностных остатков по сравнению с аргининдеиминазой *M. hominis*.
10. Терапевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что выделенная аргининдеиминаза имеет от 80 до 100 замен поверхностных остатков по сравнению с аргининдеиминазой *M. hominis*.
11. Терапевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что выделенная аргининдеиминаза имеет от 100 до 120 замен поверхностных остатков по сравнению с аргининдеиминазой *M. hominis*.
12. Терапевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что выделенная аргининдеиминаза получена из *M. arginini*, *M. arthritidis*, *M. phocicerebrale*, *M. gateae*, *M. phocidae*, *M. columbinum*, *M. iowae*, *M. crocodyli*, *M. alligatoris*, *H. orenii* или *M. bovis*.
13. Терапевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что выделенная аргининдеиминаза содержит аминокислотную последовательность, представленную любой из SEQ ID NO:2-32.
14. Терапевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что выделенная аргининдеиминаза была модифицирована для удаления по меньшей мере одного сайта пегилирования.
15. Терапевтически композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что по меньшей мере один остаток лизина был модифицирован путем замещения аминокислоты.
16. Терапевтическая композиция по п. 15, отличающаяся тем, что по меньшей мере 5 остатков лизина были модифицированы путем замещения аминокислоты.
17. Терапевтическая композиция по п. 15, отличающаяся тем, что по меньшей мере 10 остатков лизина были модифицированы путем замещения аминокислоты.
18. Терапевтическая композиция по п. 15, отличающаяся тем, что по меньшей мере 15 остатков лизина были модифицированы путем замещения аминокислоты.
19. Терапевтическая композиция по п. 15, отличающаяся тем, что по меньшей мере 20 остатков лизина были модифицированы путем замещения аминокислоты.
20. Терапевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что аргининдеиминаза ковалентно связана с помощью линкера с молекулой ПЭГ.
21. Терапевтическая композиция по п. 20, отличающаяся тем, что аргининдеиминаза ковалентно связана с более чем одной молекулой ПЭГ.
22. Терапевтическая композиция по п. 20, отличающаяся тем, что аргининдеиминаза ковалентно связана с от около 1 до около 10 молекул ПЭГ.
23. Терапевтическая композиция по п. 20, отличающаяся тем, что аргининдеиминаза ковалентно связана с от около 2 до около 8 молекул ПЭГ.
24. Терапевтическая композиция по п. 20, отличающаяся тем, что молекулы ПЭГ являются линейными или разветвленными молекулами ПЭГ.
25. Терапевтическая композиция по п. 20, отличающаяся тем, что ПЭГ имеет общий средневзвешенный молекулярный вес от около 1000 до около 40000.
26. Терапевтическая композиция по п. 20, отличающаяся тем, что ПЭГ имеет общий средневзвешенный молекулярный вес от около 10000 до около 30000.

27. Выделенная аргининдеиминаза по п. 20, отличающаяся тем, что линкер представляет собой сукцинильную группу, амидную группу, имидную группу, карбаматную группу, сложноэфирную группу, эпоксигруппу, карбоксильную группу, гидроксильную группу, углевод, группу тирозина, группу цистеина, группу гистидина, метиленовую группу или любые их комбинации.

28. Терапевтическая композиция по п. 27, отличающаяся тем, что источником сукцинильной группы является сукцинимидилсукцинат.

29. Выделенная аргининдеиминаза или ее фрагмент, обладающий активностью ADI, отличающаяся тем, что выделенная аргининдеиминаза имеет пониженную перекрестную реактивность с анти-ADI-PEG 20 антителами пациента.

30. Выделенная аргининдеиминаза по п. 29, отличающаяся тем, что выделенная аргининдеиминаза не была получена из *M. hominis*.

31. Выделенная аргининдеиминаза по п. 30, отличающаяся тем, что выделенная аргининдеиминаза получена из организма, перечисленного в Таблице 1.

32. Выделенная аргининдеиминаза по п. 29, отличающаяся тем, что выделенная аргининдеиминаза имеет одно или несколько свойств, сопоставимых с или лучших, чем у ADI-PEG 20.

33. Выделенная аргининдеиминаза по п. 32, отличающаяся тем, что одно или несколько свойств представляют собой Kcat, Km, оптимальный pH, стабильность, протеолитическую стабильность *in vivo* или отсутствие потребности в ионах или кофакторах, не присутствующих заранее в крови, или любую их комбинацию.

34. Выделенная аргининдеиминаза по п. 29, отличающаяся тем, что выделенная аргининдеиминаза имеет по меньшей мере 20 замен поверхностных остатков по сравнению с аргининдеиминазой *M. hominis*.

35. Выделенная аргининдеиминаза по п. 29, отличающаяся тем, что выделенная аргининдеиминаза имеет от 20 до 135 замен поверхностных остатков по сравнению с аргининдеиминазой *M. hominis*.

36. Выделенная аргининдеиминаза по п. 29, отличающаяся тем, что выделенная аргининдеиминаза имеет от 40 до 100 замен поверхностных остатков по сравнению с аргининдеиминазой *M. hominis*.

37. Выделенная аргининдеиминаза по п. 29, отличающаяся тем, что выделенная аргининдеиминаза имеет от 30 до 60 замен поверхностных остатков по сравнению с аргининдеиминазой *M. hominis*.

38. Выделенная аргининдеиминаза по п. 29, отличающаяся тем, что выделенная аргининдеиминаза имеет от 80 до 100 замен поверхностных остатков по сравнению с аргининдеиминазой *M. hominis*.

39. Выделенная аргининдеиминаза по п. 29, отличающаяся тем, что выделенная аргининдеиминаза имеет от 100 до 120 замен поверхностных остатков по сравнению с аргининдеиминазой *M. hominis*.

40. Выделенная аргининдеиминаза по п. 29, отличающаяся тем, что выделенная аргининдеиминаза получена из *M. arginini*, *M. arthritidis*, *M. phocicerebrale*, *M. gateae*, *M. phocidae*, *M. columbinum*, *M. iowae*, *M. crocodyli*, *M. alligatoris*, *H. orenii* или *M. bovis*.

41. Выделенная аргининдеиминаза по п. 29, отличающаяся тем, что выделенная аргининдеиминаза содержит аминокислотную последовательность, представленную любой из SEQ ID NO:2-32.

42. Выделенная аргининдеиминаза по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что выделенная аргининдеиминаза была модифицирована для удаления по меньшей мере одного сайта пегилирования.

43. Выделенная аргининдеиминаза по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что по меньшей мере один остаток лизина был модифицирован

путем замещения аминокислоты.

44. Выделенная аргининдеиминаза по п. 43, отличающаяся тем, что по меньшей мере 5 остатков лизина были модифицированы путем замещения аминокислоты.

45. Выделенная аргининдеиминаза по п. 43, отличающаяся тем, что по меньшей мере 10 остатков лизина были модифицированы путем замещения аминокислоты.

46. Выделенная аргининдеиминаза по п. 43, отличающаяся тем, что по меньшей мере 15 остатков лизина были модифицированы путем замещения аминокислоты.

47. Выделенная аргининдеиминаза по п. 43, отличающаяся тем, что по меньшей мере 20 остатков лизина были модифицированы путем замещения аминокислоты.

48. Выделенная аргининдеиминаза по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что аргининдеиминаза ковалентно связана с помощью линкера с молекулой ПЭГ.

49. Выделенная аргининдеиминаза по п. 48, отличающаяся тем, что аргининдеиминаза ковалентно связана с несколькими молекулами ПЭГ.

50. Выделенная аргининдеиминаза по п. 48, отличающаяся тем, что аргининдеиминаза ковалентно связана с от около 1 до около 10 молекул ПЭГ.

51. Выделенная аргининдеиминаза по п. 48, отличающаяся тем, что аргининдеиминаза ковалентно связана с от около 2 до около 8 молекул ПЭГ.

52. Выделенная аргининдеиминаза по п. 48, отличающаяся тем, что молекулы ПЭГ являются линейными или разветвленными молекулами ПЭГ.

53. Выделенная аргининдеиминаза по п. 48, отличающаяся тем, что ПЭГ имеет общий средневзвешенный молекулярный вес от около 1000 до около 40000.

54. Выделенная аргининдеиминаза по п. 48, отличающаяся тем, что ПЭГ имеет общий средневзвешенный молекулярный вес от около 10000 до около 30000.

55. Выделенная аргининдеиминаза по п. 48, отличающаяся тем, что линкер представляет собой сукцинильную группу, амидную группу, имидную группу, карбаматную группу, сложноэфирную группу, эпоксигруппу, карбоксильную группу, гидроксильную группу, углевод, группу тирозина, группу цистеина, группу гистидина, метиленовую группу или любые их комбинации.

56. Выделенная аргининдеиминаза по п. 55, отличающаяся тем, что источником сукцинильной группы является сукцинимидилсукцинат.

57. Полинуклеотид, кодирующий выделенную аргининдеиминазу по любому из предшествующих пунктов.

58. Вектор, содержащий полинуклеотид по п. 57.

59. Выделенная клетка-хозяин, содержащая вектор по п. 58.

60. Терапевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, дополнительно содержащая химиотерапевтический агент.

61. Терапевтическая композиция по п. 60, отличающаяся тем, что химиотерапевтический агент выбирают из группы, состоящей из доцетаксела, карбоплатина, циклофосфамида, гемцитабина, цисплатина, сорафениба, сунитиниба и эверолимуса.

62. Способ лечения, облегчения симптомов или ингибирования развития рака, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества терапевтической композиции по любому из предшествующих пунктов, тем самым осуществляя лечение, облегчение симптомов или ингибирование развития рака.

63. Способ по п. 62, отличающийся тем, что у нуждающегося в этом пациента было определено присутствие анти-ADI-PEG 20 антител.

64. Способ по п. 62 или 63, отличающийся тем, что рак выбирают из группы, состоящей из гепатоклеточной карциномы, меланомы, метастазирующей меланомы, рака поджелудочной железы, рака простаты, мелкоклеточного рака легкого,

мезотелиомы, лимфолейкоза, хронического миелогенного лейкоза, лимфомы, гепатомы, саркомы, лейкоза, острого миелоидного лейкоза, рецидивирующего острого миелоидного лейкоза, рака молочной железы, рака яичника, колоректального рака, желудочного рака, глиомы, мультиформной глиобластомы, немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), рака почки, рака мочевого пузыря, рака матки, рака пищевода, рака мозга, раков головы и шеи, рака шейки матки, рака яичка и рака желудка.

65. Способ лечения, облегчения симптомов или ингибирования развития рака, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей ADI-PEG 20 и, через некоторый период времени, введение пациенту терапевтической композиции по любому из предшествующих пунктов, тем самым осуществляя лечение, облегчение симптомов или ингибирование развития рака.

66. Способ по п. 65, отличающийся тем, что период времени определяют путем детектирования заданного уровня анти-ADI-PEG 20 антител у пациента, причем терапевтическая композиция вводится после детектирования предварительно заданного уровня указанных анти-ADI-PEG 20 антител.

67. Способ по п. 65, отличающийся тем, что период времени определяют путем детектирования активности ADI у пациента, причем терапевтическая композиция вводится после детектирования предварительно заданного или пониженного уровня активности ADI.

68. Применение выделенной аргининдеиминазы по любому из предшествующих пунктов в производстве лекарственных средств для лечения, облегчения симптомов или ингибирования развития рака.