



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2012154576/10, 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 2011/041922 (25.06.2011)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/163647 (29.12.2011)Адрес для переписки:
190000, Санкт-Петербург, ВОХ-1125,
ПАТЕНТИКА

(71) Заявитель(и):

**ШИРХЬЮМАН ДЖЕНЕТИК ТЕРАПИС,
ИНК. (US)**

(72) Автор(ы):

НАТОЛИ Фарах (US),**ЧЖУ Гаочжун (US),****ТЕРЕВ Дженнифер (US),****ЦЗЯН Юань (US),****ЦУНГ Джеми (US),****ШАХРОКХ Захра (US),****ВЕРНАГЛИА Брайан (US),****ПАН Цзинь (US),****ПФАЙФЕР Ричард (US),****КАЛИАС Периклс (US)****(54) СПОСОБЫ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ДОСТАВКИ К ЦНС ГЕПАРАН-N-СУЛЬФАТАЗЫ****(57) Формула изобретения**

1. Стабильный состав для интратекального введения, содержащий белок гепаран-N-сульфатазы (HNS), соль, буферный агент и полисорбатное поверхностно-активное вещество.

2. Стабильный состав по п.1, отличающийся тем, что белок HNS присутствует в концентрации до примерно 100 мг/мл.

3. Стабильный состав по п.1, отличающийся тем, что белок HNS присутствует в концентрации до примерно 30 мг/мл.

4. Стабильный состав по п.1, отличающийся тем, что белок HNS присутствует в концентрации из диапазона примерно 10-20 мг/мл.

5. Стабильный состав по п.1, отличающийся тем, что белок HNS присутствует в концентрации в пределах примерно 15 мг/мл.

6. Стабильный состав по п.1, отличающийся тем, что указанный белок содержит последовательность аминокислот SEQ ID NO:1.

7. Стабильный состав по любому из пп.1-6, отличающийся тем, что соль представляет

собой NaCl.

8. Стабильный состав по п.7, отличающийся тем, что NaCl присутствует в концентрации из диапазона примерно 0-300 мМ.

9. Стабильный состав по п.8, отличающийся тем, что NaCl присутствует в концентрации примерно 100-200 мМ.

10. Стабильный состав по п.9, отличающийся тем, что NaCl присутствует в концентрации примерно 145 мМ.

11. Стабильный состав по любому из пп.1-6, отличающийся тем, что полисорбатное поверхностно-активное вещество выбрано из группы, состоящей из полисорбата 20, полисорбата 40, полисорбата 60, полисорбата 80 и их комбинации.

12. Стабильный состав по п.11, отличающийся тем, что полисорбатное поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 20.

13. Стабильный состав по п.12, отличающийся тем, что полисорбат 20 присутствует в концентрации из диапазона примерно 0-0,05%.

14. Стабильный состав по п.13, отличающийся тем, что полисорбат 20 присутствует в концентрации примерно 0,02%.

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

16. Стабильный состав по любому из пп.1-6, отличающийся тем, что буферный агент представляет собой фосфат.

17. Стабильный состав по п.16, отличающийся тем, что фосфат присутствует в концентрации не более 50 мМ.

18. Стабильный состав по п.16, отличающийся тем, что фосфат присутствует в концентрации не более 20 мМ.

19. Стабильный состав по п.17, отличающийся тем, что фосфат присутствует в концентрации примерно 5 мМ.

20. Стабильный состав по любому из пп.1-6, отличающийся тем, что состав имеет рН примерно 5,0-8,0.

21. Стабильный состав по п.20, отличающийся тем, что состав имеет рН примерно 6,5-7,5.

22. Стабильный состав по п.21, отличающийся тем, что состав имеет рН примерно 7,0.

23. Стабильный состав по любому из пп.1-6, 8-10, 12-15, 17-19, 21 или 22, отличающийся тем, что состав дополнительно содержит стабилизирующее вещество.

24. Стабильный состав по п.23, отличающийся тем, что стабилизирующее вещество выбрано из группы, состоящей из сахарозы, глюкозы, маннита, сорбита, ПЭГ 4000, гистидина, аргинина, лизина, фосфолипидов и их комбинации.

25. Стабильный состав по п.24, отличающийся тем, что стабилизирующее вещество представляет собой сахарозу.

26. Стабильный состав по п.25, отличающийся тем, что сахароза присутствует в концентрации из диапазона примерно 0-10%.

27. Стабильный состав по п.26, отличающийся тем, что сахароза присутствует в концентрации из диапазона примерно 0,5-2,0%.

28. Стабильный состав по п.23, отличающийся тем, что стабилизирующее вещество представляет собой глюкозу.

29. Стабильный состав по п.28, отличающийся тем, что глюкоза присутствует в концентрации из диапазона примерно 0,5-1,0%.

30. Стабильный состав по любому из пп.1-6, 8-10, 12-15, 17-19, 21, 22 или 24-29, отличающийся тем, что состав представляет собой жидкий состав.

31. Стабильный состав по любому из пп.1-6, 8-10, 12-15, 17-19, 21, 22 или 24-29,

отличающийся тем, что состав приготовлен в форме лиофилизированного сухого порошка.

32. Стабильный состав для интратекального введения, содержащий белок гепаран-N-сульфатазы (HNS) в концентрации до примерно 30 мг/мл, NaCl в концентрации примерно 100-200 мМ, полисорбат 20 в концентрации примерно 0,02%, фосфат в концентрации примерно 5 мМ и имеющий рН примерно 7,0.

33. Стабильный состав по п.32, отличающийся тем, что белок HNS присутствует в концентрации примерно 15 мг/мл.

34. Стабильный состав по п.32, отличающийся тем, что NaCl присутствует в концентрации примерно 145 мМ.

35. Стабильный состав по любому из пп.32-34, отличающийся тем, что состав дополнительно содержит сахарозу в концентрации примерно 0-10%.

36. Стабильный состав для интратекального введения, содержащий белок гепаран-N-сульфатазы (HNS) в концентрации до примерно 30 мг/мл, NaCl в концентрации примерно 145 мМ, полисорбат 20 в концентрации примерно 0,02%, фосфат в концентрации примерно 5 мМ, сахарозу в концентрации примерно 0,5-2% и имеющий рН примерно 7,0.

37. Стабильный состав для интратекального введения, содержащий белок гепаран-N-сульфатазы (HNS) в концентрации до примерно 30 мг/мл, NaCl в концентрации примерно 145 мМ, полисорбат 20 в концентрации примерно 0,02%, фосфат в концентрации примерно 5 мМ, глюкозу в концентрации примерно 0,5-1,0% и имеющий рН примерно 7,0.

38. Стабильный состав по п.36 или 37, отличающийся тем, что состав приготовлен в виде лиофилизированного сухого порошка.

39. Контейнер, содержащий лекарственную форму для однократного введения стабильного состава по любому из пп.1-38.

40. Контейнер по п.39, отличающийся тем, что контейнер выбран из ампулы, предварительно заполненного шприца, флакона, картриджа, шприца «lyo-ject», резервуара.

41. Контейнер по п.40, отличающийся тем, что контейнер представляет собой предварительно заполненный флакон.

42. Контейнер по любому из пп.39-41, отличающийся тем, что стабильный состав присутствует в объеме менее чем примерно 50 мл.

43. Контейнер по п.42, отличающийся тем, что стабильный состав присутствует в объеме менее чем примерно 5,0 мл.

44. Способ лечения синдрома Санфилиппо А, включающий стадию интратекального введения субъекту, нуждающемуся в лечении, состава по любому из пп.1-38.

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

46. Способ по п.45, отличающийся тем, что интратекальное введение не приводит к существенному адаптивному иммунному ответу, опосредованному Т-клетками, у субъекта.

47. Способ по п.44, отличающаяся тем, что интратекальное введение состава обеспечивает доставку белка HNS в одну или более тканей-мишеней головного мозга.

48. Способ по п.47, отличающийся тем, что одна или более тканей-мишеней выбрана из группы, состоящей из тканей серого вещества, белого вещества, перивентрикулярных областей, мягкой-паутинной оболочки, мозговых оболочек, неокортекса, мозжечка, глубоких тканей коры головного мозга, молекулярного слоя, дорсального стриатума, среднего мозга, глубинных областей моста или продолговатого мозга, и их комбинаций.

49. Способ по п.47, отличающийся тем, что белок HNS доставляют в нейроны,

глиальные клетки, периваскулярные клетки и/или менингеальные клетки.

50. Способ по п.44, отличающийся тем, что белок HNS также доставляют в нейроны спинного мозга.

51. Способ по п.44, отличающийся тем, что интратекальное введение состава также приводит к системной доставке белка HNS в периферические ткани-мишени.

52. Способ по п.51, отличающийся тем, что периферические ткани-мишени выбраны из печени, почек и/или сердца.

53. Способ по п.44, отличающийся тем, что интратекальное введение состава приводит к лизосомальной локализации в тканях-мишенях головного мозга, нейронах спинного мозга и/или периферических тканях-мишенях.

54. Способ по п.44, отличающийся тем, что интратекальное введение состава приводит к снижению лизосомного накопления в тканях-мишенях головного мозга, нейронах спинного мозга и/или периферических тканях-мишенях.

55. Способ по п.54, отличающийся тем, что лизосомное накопление 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.

56. Способ по любому из пп.44-55, отличающийся тем, что интратекальное введение состава приводит к снижению вакуолизации в нейронах.

57. Способ по п.56, отличающийся тем, что нейроны включают клетки Пуркинье.

58. Способ по любому из пп.44-53, отличающийся тем, что интратекальное введение состава приводит к повышению ферментативной активности HNS в тканях-мишенях головного мозга, нейронах спинного мозга и/или периферических тканях-мишенях.

59. Способ по п.58, отличающийся тем, что ферментативная активность HNS повышается, 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.

60. Способ по п.58, отличающийся тем, что повышенная ферментативная активность HNS 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.

61. Способ по п.58, отличающийся тем, что ферментативная активность HNS увеличивается в поясничной области.

62. Способ по п.61, отличающийся тем, что повышенная ферментативная активность HNS в поясничной области составляет, по меньшей мере, приблизительно 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 10000 нмоль/ч/мг.

63. Способ по любому из пп.44-55, отличающийся тем, что интратекальное введение состава приводит к уменьшению интенсивности, тяжести или частоты или задержке начала по меньшей мере одного из симптомов или признаков синдрома Санфилиппо А.

64. Способ по п.63, отличающийся тем, что по меньшей мере один из симптомов или признаков синдрома Санфилиппо А представляет собой потерю слуха, задержку развития речи, дефицит моторных навыков, гиперактивность, умственную отсталость, агрессивность и/или нарушение сна.

65. Способ по любому из пп.44-55, отличающийся тем, что интратекальное введение осуществляют один раз в две недели.

66. Способ по любому из пп.44-55, отличающийся тем, что интратекальное введение осуществляют один раз в месяц.

67. Способ по любому из пп.44-55, отличающийся тем, что интратекальное введение

осуществляют один раз в два месяца.

68. Способ по любому из пп.44-55, отличающийся тем, что интратекальное введение осуществляют в сочетании с внутривенным введением.

69. Способ по п.68, отличающийся тем, что внутривенное введение осуществляют не чаще одного раза в месяц.

70. Способ по п.68, отличающийся тем, что внутривенное введение осуществляют не чаще одного раза в месяц.

71. Способ по любому из пп.44-55, отличающийся тем, что интратекальное введение осуществляют в отсутствие внутривенного введения.

72. Способ по любому из пп.44-55, отличающийся тем, что интратекальное введение осуществляют в отсутствие сопутствующей иммуносупрессорной терапии.

RU 2012154576 A

RU 2012154576 A