



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2012149936/10, 23.04.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

23.04.2010 US 61/343,177;

26.05.2010 US 61/396,376;

09.09.2010 US 61/403,011;

29.10.2010 US 61/456,014;

13.01.2011 US 61/432,372

(43) Дата публикации заявки: 27.05.2014 Бюл. № 15

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 23.11.2012

(86) Заявка РСТ:

US 2011/033699 (23.04.2011)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2011/133960 (27.10.2011)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО

"Юридическая фирма Городиский и Партнеры"

(71) Заявитель(и):

**СИНАДЖЕВА БАЙОФАРМА КОРП (US)**

(72) Автор(ы):

**КВИНН Энтони (US),****ХАРВИ Алекс Дж. (US)**(54) **ФЕРМЕНТ ЛИЗОСОМАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ**

## (57) Формула изобретения

1. Композиция, включающая выделенную рекомбинантную лизосомальную кислотную липазу человека (рчЛКЛ), включающая одну или более N-гликановых структур, при этом рчЛКЛ является N-присоединенным гликозилированным в положении Asn<sup>15</sup>, Asn<sup>80</sup>, Asn<sup>140</sup>, Asn<sup>252</sup> и Asn<sup>300</sup> последовательности SEQ ID NO:2.

2. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что ЛКЛ включает N-гликановую структуру, включающую фосфорилированную маннозу в положении Asn<sup>80</sup>, Asn<sup>140</sup> или Asn<sup>252</sup> последовательности SEQ ID NO:2.

3. Композиция по п. 2, отличающаяся тем, что ЛКЛ включает N-гликановую структуру, включающую фосфорилированную маннозу в положении Asn<sup>80</sup>.

4. Композиция по п. 3, отличающаяся тем, что по меньшей мере 30% N-гликановой структуры, связанной с Asn<sup>80</sup>, содержат фосфорилированную маннозу.

5. Композиция по п. 2, отличающаяся тем, что ЛКЛ включает N-гликановую структуру, включающую бифосфорилированную маннозу в положении Asn<sup>80</sup>.

6. Композиция по п. 2, отличающаяся тем, что ЛКЛ включает N-гликановую

А  
9  
3  
6  
6  
4  
1  
2  
1  
0  
2  
0  
1  
2  
1  
4  
9  
9  
3  
6  
А  
R  
U

R  
U  
2  
0  
1  
2  
1  
4  
9  
9  
3  
6  
А

структуру, включающую фосфорилированную маннозу(М6Р) в положении Asn<sup>140</sup>.

7. Композиция по п. 6, отличающаяся тем, что от примерно 10% до примерно 50% N-гликановых структур, ассоциированных с Asn<sup>140</sup>, включают М6Р.

8. Композиция по п. 2, отличающаяся тем, что ЛКЛ включает N-гликановую структуру, включающую фосфорилированную маннозу(М6Р) в положении Asn<sup>252</sup>.

9. Композиция по п. 8, отличающаяся тем, что, по меньшей мере, 50% N-гликановых структур в положении Asn<sup>252</sup> включают М6Р.

10. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что ЛКЛ включает N-гликановую структуру, включающую высокоманнозную группу в положении Asn<sup>80</sup> или Asn<sup>252</sup>.

11. Композиция по п. 10, отличающаяся тем, что высокоманнозная группа включает 6, 7, 8, 9 или 10 манноз.

12. Композиция по п. 11, отличающаяся тем, что ЛКЛ включает N-гликановую структуру, включающую 7, 8 или 9 манноз в положении Asn<sup>80</sup>.

13. Композиция по п. 11, отличающаяся тем, что ЛКЛ включает N-гликановую структуру, включающую 7, 8 или 9 манноз в положении Asn<sup>252</sup>.

14. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что ЛКЛ включает N-гликановую структуру, включающую терминальную галактозу в положении Asn<sup>15</sup>, Asn<sup>140</sup> или Asn<sup>300</sup>.

15. Композиция по п. 14, отличающаяся тем, что от примерно 2% до примерно 10% N-гликановых структур, ассоциированных с Asn<sup>15</sup>, включают терминальную галактозу.

16. Композиция по п. 15, отличающаяся тем, что, по меньшей мере, 5% N-гликановых структур, связанных с Asn<sup>140</sup>, содержат терминальную галактозу.

17. Композиция по п. 16, отличающаяся тем, что ЛКЛ включает терминальную галактозу в положении Asn<sup>300</sup>.

18. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что положение Asn<sup>51</sup> негликозилировано.

19. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что ЛКЛ включает N-гликановые структуры, не содержащие ксилозу, и менее чем 15% N-гликановых структур содержат сиалиновую кислоту.

20. Композиция по п. 19, отличающаяся тем, что ЛКЛ включает N-гликановые структуры, не содержащие ксилозу, и менее чем 10% N-гликановых структур содержат сиалиновую кислоту.

21. Композиция по п. 20, отличающаяся тем, что ЛКЛ включает N-гликановые структуры, не содержащие ксилозу, и менее чем 5% N-гликановых структур содержат сиалиновую кислоту.

22. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что ЛКЛ не содержит сиалиновую кислоту или ксилозу.

23. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что ЛКЛ не содержит фукозы.

24. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что ЛКЛ включает следующий N-связанный профиль гликозилирования:

- а. в положении Asn<sup>15</sup>, GlcNAc4Man3GlcNAc2, или Gal1GlcNAc4Man3GlcNAc2;
- б. в положении Asn<sup>80</sup>, Phos2Man7GlcNAc2;
- в. в положении Asn<sup>140</sup>, Phos1Man6GlcNAc2, GlcNAc1Phos1Man6GlcNAc2, Man3GlcNAc2, GlcNAc2Man3GlcNAc2;

GlcNAc3Man3GlcNAc2;  
 GlcNAc4Man3GlcNAc2, или  
 Gal1GlcNAc4Man3GlcNAc2;

г. в положении Asn<sup>252</sup>, Man7GlcNAc2,  
 Man8GlcNAc2,  
 Man9GlcNAc2,  
 Phos1Man8GlcNAc2, или  
 Phos1Man9GlcNAc2; и

д. в положении Asn<sup>300</sup>, GlcNAc2Man3GlcNAc2,  
 GlcNAc3Man3GlcNAc2,  
 GlcNAc4Man3GlcNAc2,  
 Gal1GlcNAc4Man3GlcNAc2,  
 GlcNAc5Man3GlcNAc2,  
 Gal1GlcNAc5Man3GlcNAc2,  
 GlcNAc6Man3GlcNAc2, или  
 Gal1GlcNAc6Man3GlcNAc2,  
 при этом Man = манноза,  
 GlcNAc= N-ацетилглюкозамин

Phos = фосфат

Gal = галактоза.

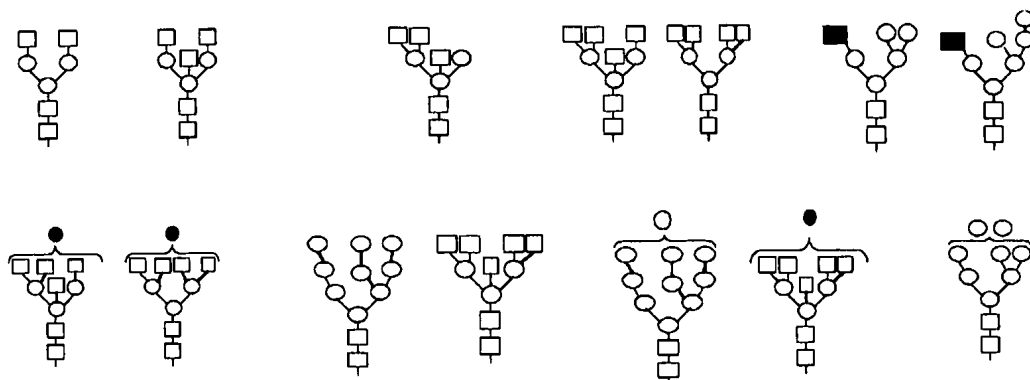
25. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что ЛКЛ получают из зародышевой линии трансгенных птиц.

26. Композиция по п. 25, отличающаяся тем, что ЛКЛ получают из клеток яйцевода зародышевой линии трансгенных птиц.

27. Композиция по п.26, отличающаяся тем, что птица представлена цыпленком.

28. Композиция, включающая смесь рекомбинантной лизосомальной кислой липазы человека (ЛКЛ), и такая смесь включает, по меньшей мере, две ЛКЛ человека, выбираемых из группы, состоящей из SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4 и SEQ ID NO: 19.

29. Композиция по п. 28, отличающаяся тем, что смесь ЛКЛ человека включает N-гликаны, выбираемые из следующих структур:



Квадрат = N-ацетилглюкозамин

Черный квадрат =маннозо-6-фосфат

Круг = манноза

Черный круг = галактоза

Черный треугольник = фукоза

30. Способ получения гликозилированной лизосомальной кислой липазы человека

(ЛКЛ), включающий получение зародышевой линии трансгенных птиц с трансгеном, кодирующим ЛКЛ человека, который функционально связан с промотором и экспрессирует ЛКЛ человека в клетке яйцевода, при этом ЛКЛ гликозилируется в клетке яйцевода и депонируется на скорлупе яйца, откладываемого трансгенной птицей; а также получение ЛКЛ из яичного белка.

31. Трансгенная птица, вырабатывающая гликозилированную кислую липазу человека (ЛКЛ) по п. 1 или 28.

32. Яйцо, отложенное трансгенной птицей согласно п. 31.

33. Фармацевтическая композиция, включающая композицию по п. 1 или 28 в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или вспомогательным веществом.

34. Фармацевтическая композиция по п. 33, отличающаяся тем, что композиция включает, по меньшей мере, один агент, выбираемый из группы, состоящей из тринатрия цитрат дегидрата, лимонной кислоты и человеческого сывороточного альбумина.

35. Фармацевтическая композиция по п. 34, отличающаяся тем, что композиция представлена в водном растворе с поддерживаемым уровнем рН от примерно 5,6 до примерно 6,2.

RU 2012149936 A

RU 2012149936 A