

TÍTULO DE PATENTE NO. 331346

Titular(es): SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES, INC.
Domicilio: 700 Main Street, Cambridge, Massachusetts, 02139, E.U.A.
Denominación: COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA TRATAR ENFERMEDAD DE GAUCHER.
Clasificación: Int.Cl.8: A61K38/47; G01N33/68
Inventor(es): PETER F. DANIEL; MICHAEL W. HEARTLEIN

Número:

MX/a/2012/001268

SOLICITUD

Fecha de presentación internacional:

28 de Julio de 2010

PRIORIDAD

Fecha:

28 de julio de 2009
10 de febrero de 2010
25 de marzo de 2010
11 de mayo de 2010
28 de junio de 2010

Número:

61/229,195
61/303,044
61/317,513
61/333,372
61/359,338

País:

US
US
US
US
US

Vigencia: Veinte años

Fecha de Vencimiento: 28 de julio de 2030

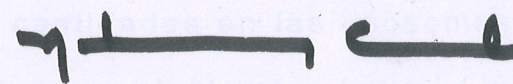
La patente de referencia se otorga con fundamento en los artículos 1º, 2º fracción V, 6º fracción III, y 59 de la Ley de la Propiedad Industrial.

De conformidad con el artículo 23 de la Ley de la Propiedad Industrial, la presente patente tiene una vigencia de veinte años improrrogables, contada a partir de la fecha de presentación de la solicitud internacional y estará sujeta al pago de la tarifa para mantener vigentes los derechos.

Quien suscribe el presente título lo hace con fundamento en lo dispuesto por los artículos 6º fracciones III y 7º bis 2 de la Ley de la Propiedad Industrial (Diario Oficial de la Federación (D.O.F.) 27/06/1991, reformada el 02/08/1994, 25/10/1996, 26/12/1997, 17/05/1999, 26/01/2004, 16/06/2005, 25/01/2006, 06/05/2009, 06/01/2010, 18/06/2010, 28/06/2010, 27/01/2012 y 09/04/2012); artículos 1º, 3º fracción V inciso a), 4º y 12º fracciones I y III del Reglamento del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (D.O.F. 14/12/1999, reformado el 01/07/2002, 15/07/2004, 28/07/2004 y 7/09/2007); artículos 1º, 3º, 4º, 5º fracción V inciso a), 16 fracciones I y III y 30 del Estatuto Orgánico del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (D.O.F. 27/12/1999, reformado el 10/10/2002, 29/07/2004, 04/08/2004 y 13/09/2007); 1º, 3º y 5º inciso a) del Acuerdo que delega facultades en los Directores Generales Adjuntos, Coordinador, Directores Divisionales, Titulares de las Oficinas Regionales, Subdirectores Divisionales, Coordinadores Departamentales y otros subalternos del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial. (D.O.F. 15/12/1999, reformado el 04/02/2000, 29/07/2004, 04/08/2004 y 13/09/2007).

Fecha de expedición: 6 de julio de 2015

LA DIRECTORA DIVISIONAL DE PATENTES

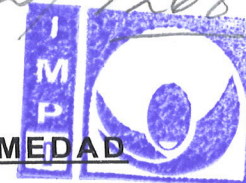


NAHANNY CANAL REYES



331346 - Pcl
28-07-30

2012/1268



Instituto
Mexicano
de la Propiedad
Industrial

COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA TRATAR ENFERMEDAD
DE GAUCHER

Referencia Cruzada con Solicitudes Relacionadas

5 La presente solicitud reclama la prioridad de la Serie
Norteamericana No. 61/229,195, presentada el 28 de Julio de
2009, Serie Norteamericana No. 61/303,044, presentada el 10
de Febrero del 2010, Serie Norteamericana No. 61/317,513,
presentada el 25 de Marzo del 2010, Serie Norteamericana No.
10 61/333,372, presentada el 11 de Mayo del 2010, y Serie
Norteamericana No. 61/359,338, presentada el 28 de Junio de
2010. Los contenidos de las solicitudes antes mencionadas
están incorporados en su totalidad a la presente invención como
referencia.

15 **Antecedentes de la Invención**

La enfermedad de Gaucher es un trastorno de
almacenamiento lisosomal recesivo autosomal, caracterizado
por una deficiencia en la enzima lisosomal, glucocerebrosidasa
(GCB). GCB hidroliza el glucocerebrosida de glucolípido que se
20 forma después de la degradación de glucoesfingolípidos en las
membranas de los glóbulos blancos y glóbulos rojos. La
deficiencia en esta enzima origina que la glucocerebrosida se
acumule en grandes cantidades en las lisosomas de las células
fagocíticas localizadas en el hígado, bazo y médula ósea de
25 pacientes de Gaucher. La acumulación de estas moléculas



origina un rango de manifestaciones clínicas incluyendo esplenomegalía, hepatomegalía, trastorno esquelético, trombocitopenia y anemia. (Beutler y asociados, enfermedad de Gaucher; En: Bases Metabólicas y Moleculares de Enfermedad

5 Heredada (McGraw-Hill, Inc, Nueva York, 1995) pp. 2625-2639)

Los tratamientos para pacientes que padecen de esta enfermedad, incluyen administración de analgésicos de liberación para el dolor de huesos, transfusiones de sangre y plaquetas y en algunos casos, esplenectomía. El reemplazo de articulación algunas veces es necesario para pacientes que experimentan erosión de huesos.

La terapia con reemplazo de enzima con GCB ha sido utilizada como un tratamiento para enfermedad de Gaucher. El tratamiento actual de pacientes con enfermedad de Gaucher incluye administración de un GCB remodelado por carbohidrato derivado de placenta humana o células de ovario de hámster Chino (CHO) transfectadas con una construcción de expresión GCB y conocida como alglucerasa o imiglucerasa, respectivamente.

20 **Breve Descripción de la Invención**

La presente descripción se basa, en parte, en el descubrimiento de que la velaglucerasa, provoca menos respuesta inmune (por ejemplo, menos producción de anticuerpo neutralizante) que la imiglucerasa al momento de la administración a un sujeto (por ejemplo, un sujeto con



enfermedad de Gaucher). La presente invención se refiere, *inter*

alia, a composiciones y métodos para seleccionar un

tratamiento para un sujeto con enfermedad de Gaucher,

seleccionar sujetos para el tratamiento con velaglucerasa (por

5 ejemplo, sólo o en combinación con otra terapia), métodos para

reducir la reacción en el sitio de inyección en sujetos que pasan

por tratamiento para enfermedad de Gaucher, y métodos para

tratar enfermedad de Gaucher. La presente invención también

se refiere, *inter alia*, a métodos para determinar la producción

10 de anticuerpos, por ejemplo, producción de anticuerpo

neutralizante, en un sujeto que está siendo tratado para

enfermedad de Gaucher.

En algunos aspectos, la presente descripción presenta un

método para tratar un sujeto con enfermedad de Gaucher (por

15 ejemplo, enfermedad de Gaucher tipo I), en donde el método

comprende:

administrar una terapia de reemplazo de enzima de

glucocerebrosidasa (por ejemplo, velaglucerasa, imiglucerasa, o

upliso) mediante infusión intravenosa al sujeto durante un

20 período menor a 2 horas, por ejemplo, 90 minutos, 80 minutos,

70 minutos, 60 minutos, 50 minutos o 45 minutos, para tratar de

esta forma al sujeto.

En algunas modalidades, la terapia de reemplazo de

enzima de glucocerebrosidasa (por ejemplo, velaglucerasa,

25 imiglucerasa, upliso) se administra más de una vez y cada dosis

Allowed Claims

1. A pharmaceutical composition comprising velaglycerase, a lyoprotectant, a buffer salt, and a stabilizing agent.
2. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein the lyoprotectant comprises a carbohydrate.
3. The pharmaceutical composition of claim 2, wherein the carbohydrate is sucrose.
4. The pharmaceutical composition of any one of claims 1-3, wherein the buffer salt comprises citrate, citrate acid, or both.
5. The pharmaceutical composition of claim 4, wherein the citrate is sodium citrate.
6. The pharmaceutical composition of any one of claims 1-5, wherein the stabilizing agent comprises polysorbate.
7. The pharmaceutical composition of claim 6, wherein the polysorbate is polysorbate 20.
8. The pharmaceutical composition of any one of claims 1-7, wherein the composition is a lyophilized composition.
9. The pharmaceutical composition of claim 8, wherein the moisture content of the lyophilized composition is 1% to 6%.
10. The pharmaceutical composition of claim 8, wherein the moisture content of the lyophilized composition is 3% to 5%.
11. The pharmaceutical composition of any one of claims 1-7, wherein the composition is a liquid composition.
12. The pharmaceutical composition of any one of claims 1-11, comprising velaglycerase, citric acid, polysorbate 20, sodium citrate, and sucrose.
13. The pharmaceutical composition of any one of claims 1-7 or 11-12, wherein the composition is a reconstituted solution.

14. The pharmaceutical composition of claim 13, comprising about 2.5 mg/mL or about 40 U/mL of velaglucerase, about 50 mg/mL sucrose, about 12.9 mg/mL sodium citrate dihydrate, about 1.3 mg/mL citric acid monohydrate, and about 0.11 mg/mL polysorbate 20.

15. The pharmaceutical composition of claim 13 or 14, wherein the composition is reconstituted with Sterile Water for Injection.

16. The pharmaceutical composition of claim 15, further comprising sodium chloride.

17. The pharmaceutical composition of any one of claims 1-16, wherein the composition is compatible with parenteral administration.

18. The pharmaceutical composition of claim 17, wherein the parenteral administration is intravenous, intradermal, or subcutaneous administration.

19. The pharmaceutical composition of any one of claims 1-18, comprising one or more of a sterile diluent, an antibacterial or antifungal agent, an antioxidant agent, a chelating agent, a buffer, or an agent for the adjustment of tonicity.

20. The pharmaceutical composition of claim 19, wherein the sterile diluent is selected from the group consisting of Sterile Water for Injection, a saline solution, a fixed oil, polyethylene glycol, glycerine, and propylene glycol.

21. The pharmaceutical composition of claim 19 or 20, wherein the antibacterial or antifungal agent is selected from the group consisting of benzyl alcohol, methyl paraben, chlorobutanol, phenol, ascorbic acid, and thimerosal.

22. The pharmaceutical composition of any one of claims 19-21, wherein the antioxidant agent comprises ascorbic acid or sodium bisulfite.

23. The pharmaceutical composition of any one of claims 19-22, wherein the chelating agent comprises ethylenediaminetetraacetic acid.

24. The pharmaceutical composition of any one of claims 19-23, wherein the buffer comprises acetate, citrate, or phosphate.

25. The pharmaceutical composition of any one of claims 19-24, wherein the agent for the adjustment of tonicity comprises sodium chloride or dextrose.

26. The pharmaceutical composition of any one of claims 1-25, comprising a solvent or dispersion medium.

27. The pharmaceutical composition of claim 26, wherein the solvent or dispersion medium comprises water, ethanol, polyol, or a suitable mixture thereof.

28. The pharmaceutical composition of any one of claims 1-27, comprising lecithin or a surfactant.

29. The pharmaceutical composition of any one of claims 1-28, comprising a pharmaceutically acceptable carrier selected from the group consisting of Sterile Water for Injection, physiological saline, bacteriostatic water, CREMOPHOR EL™, and phosphate buffered saline (PBS).

30. The pharmaceutical composition of any one of claims 1-29, comprising an isotonic agent.

31. The pharmaceutical composition of claim 30, wherein the isotonic agent is a sugar, a polyalcohol, or sodium chloride.

32. The pharmaceutical composition of claim 31, wherein the sugar is sucrose.

33. The pharmaceutical composition of claim 30 or 31, wherein the polyalcohol is mannitol or sorbitol.

34. The pharmaceutical composition of any one of claims 1-33, comprising an agent that delays absorption.

35. The pharmaceutical composition of claim 34, wherein the agent that delays absorption is aluminum monostearate or gelatin.

36. A pharmaceutical composition comprising velaglucerase, citric acid, polysorbate 20, sodium citrate, and sucrose.