



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК  
**A61K 47/48** (2006.01)

**(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**(21), (22) Заявка: **2008102878/04, 02.08.2006**(30) Конвенционный приоритет:  
**03.08.2005 IT PD2005A000242**(43) Дата публикации заявки: **10.09.2009** Бюл. № 25(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную  
фазу: **03.03.2008**(86) Заявка РСТ:  
**EP 2006/007717 (02.08.2006)**(87) Публикация РСТ:  
**WO 2007/014784 (08.02.2007)**Адрес для переписки:  
**191036, Санкт-Петербург, а/я 24,  
НЕВИНПАТ, пат.пов. А.В.Поликарпову**

(71) Заявитель(и):

**Фидия Фармачеутичи С.п.А. (ИТ)**

(72) Автор(ы):

**РЕНЬЕР Давиде (ИТ),  
БЕТТЕЛЛА Фабио (ИТ)****(54) ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ БИОКОНЬЮГАТЫ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ИЛИ ЕЕ  
ПРОИЗВОДНЫХ, ПОЛУЧЕННЫЕ НЕПРЯМОЙ ХИМИЧЕСКОЙ КОНЬЮГАЦИЕЙ****(57) Формула изобретения**

1. Химико-фармацевтические конъюгаты гиалуроновой кислоты и/или ее производных, полученные посредством непрямого связывания полисахарида и лекарственного средства с противоопухолевой активностью через молекулярный спейсер, который образует эфирную или амидную связь с карбоксильной группой гиалуроновой кислоты (НА) и/или ее производного, при условии, что указанный спейсер не является гидразидом или полипептидом.

2. Химико-фармацевтические конъюгаты по п.1, где лекарственное средство выбрано из следующих групп: нитрозомочевины, антиметаболиты, алкалоиды, антибиотики и продукты-аналоги, модификаторы биологического ответа, дитерпеноиды, синтетические гормоны и антигормоны.

3. Химико-фармацевтические конъюгаты по п.2, где лекарственное средство представляет собой антиметаболит, состоящий из продукта-аналога пиримидина, такого как фторурацил и Ага-С (1-β-D-арабинофуранозилцитозин).

4. Химико-фармацевтические конъюгаты по п.2, где лекарственное средство представляет собой алкалоид, такой как винкрестин, винбластин и активный метаболит иринотекана SN38.

5. Химико-фармацевтические конъюгаты по п.2, где лекарственное средство представляет собой антибиотик, такой как доксорубицин.

6. Химико-фармацевтические конъюгаты по п.2, где лекарственное средство представляет собой гормон, такой как экстрадиол.

7. Химико-фармацевтические конъюгаты по п.1, где степень замещения карбоксильных групп гиалуроновой кислоты и/или одного из ее производных находится в диапазоне от 1 до 100%.

8. Химико-фармацевтические конъюгаты по п.7, где лекарственное средство представляет собой доксорубин и степень замещения карбоксильных групп гиалуроновой кислоты спейсером, связанным с доксорубином, находится в диапазоне от 1 до 20%.

9. Химико-фармацевтические конъюгаты по п.7, где лекарственное средство представляет собой SN38 и степень замещения карбоксильных групп гиалуроновой кислоты спейсером, связанным с SN38, находится в диапазоне от 3 до 15%.

10. Химико-фармацевтические конъюгаты по п.1, где гиалуроновая кислота и/или одно из ее производных, имеет молекулярную массу в диапазоне от 400 до  $3 \cdot 10^6$  Да.

11. Химико-фармацевтические соединения по п.10, где гиалуроновая кислота предпочтительно имеет молекулярную массу в диапазоне от 5000 до  $1 \cdot 10^6$  Да.

12. Химико-фармацевтические соединения по п.11, где гиалуроновая кислота предпочтительно имеет молекулярную массу в диапазоне от 30000 до  $0,5 \cdot 10^6$  Да.

13. Химико-фармацевтические конъюгаты по п.1, где производное гиалуроновой кислоты представляет собой соль органического и/или неорганического основания.

14. Химико-фармацевтические конъюгаты по п.1, где производное гиалуроновой кислоты представляет собой эфир гиалуроновой кислоты со спиртами алифатического, арилифатического, циклоалифатического, ароматического, циклического и гетероциклического ряда с процентом этерификации не более 75%.

15. Химико-фармацевтические конъюгаты по п.1, где производное гиалуроновой кислоты представляет собой амид гиалуроновой кислоты с аминами алифатического, арилифатического, циклоалифатического, ароматического, циклического и гетероциклического ряда с процентом амидирования в диапазоне от 1 до 10%.

16. Химико-фармацевтические конъюгаты по п.1, где производное гиалуроновой кислоты представляет собой О-сульфатированное производное гиалуроновой кислоты со степенью сульфатации вплоть до 4.

17. Химико-фармацевтические конъюгаты по п.1, где производное гиалуроновой кислоты представляет собой внутренний эфир с процентом этерификации в диапазоне от 0,5 до 10%.

18. Химико-фармацевтические конъюгаты по п.1, где производное гиалуроновой кислоты получают деацетилированием N-ацетилглюкозаминового фрагмента с процентом деацетилирования в диапазоне от 0,1 до 30%.

19. Химико-фармацевтические конъюгаты по п.1, где производное гиалуроновой кислоты представляет собой перкарбоксилированное производное, полученное окислением первичного гидроксила N-ацетилглюкозаминового фрагмента, со степенью перкарбоксилирования в диапазоне от 0,1 до 100%.

20. Химико-фармацевтические конъюгаты по п.1, где спейсер состоит из алифатической, арилифатической, алициклической, гетероциклической цепи, линейной или разветвленной, возможно содержащей гетероатомы, содержащей гидроксильные, карбоксильные, карбонильные, аминные, эпоксидные группы, хлорангидриды, тиолы, нитрилы, галогены, ангидриды, изоцианаты и изотиоцианаты.

21. Химико-фармацевтические конъюгаты по п.20, где спейсер представлен карбоновыми кислотами с числом атомов углерода в диапазоне от 2 до 10.

22. Химико-фармацевтические конъюгаты по п.21, где спейсер представляет собой

бромпропионовую кислоту.

23. Химико-фармацевтические конъюгаты по п.21, где спейсер представляет собой броммасляную кислоту.

24. Фармацевтические композиции, содержащие один или более чем один химико-фармацевтический конъюгат по пп.1-23 в качестве действующего вещества.

25. Фармацевтические композиции по п.24 для перорального, внутривенного, внутриартериального, интратекального, внутримышечного, подкожного, внутрибрюшинного, внутрисуставного, местного, чрескожного введения или для непосредственного введения в место неоплазии.

26. Трехмерные биоматериалы по п.1, полученные в форме гидрогелей, нано- и микросфер, сплетенных или несплетенных скрученных волокон.

27. Применение химико-фармацевтических конъюгатов по пп.1-23 для получения фармацевтических композиций для применения в онкологической области.

28. Применение по п.26 для системного или местного лечения опухолей поджелудочной железы, молочной железы, колоноректальных опухолей, опухолей легкого и дыхательной системы в целом, головы и области шеи, печени, желудка, яичек, яичника, эндометрия, предстательной железы, мочевого пузыря, головного мозга, лейкемии, лимфом, меланомы, саркомы Капоши, остеосаркомы, нейробластомы и рака кожи.

29. Способ получения химико-фармацевтических конъюгатов по пп.1-23 путем непрямой конъюгации гиалуроновой кислоты или одного из ее производных и лекарственного средства, обладающего противоопухолевой активностью, посредством спейсера, который образует эфирную связь с карбоксильной группой гиалуроновой кислоты, согласно следующим альтернативным методикам а), б) или в):

Иа) функциональная группа от подходящим образом выбранного спейсера, также содержащего вторую уходящую группу, способную взаимодействовать с карбоксильной функциональной группой НА, взаимодействует с функциональной группой, принадлежащей выбранной противоопухолевой молекуле;

Па) для данного взаимодействия возможно может потребоваться активация одной из вовлеченных функциональных групп при помощи активирующего агента, такого как карбодиимиды;

Ша) на второй стадии соединение, состоящее из модифицированного лекарственного средства, взаимодействует при прямом контакте с тетраалкиламмониевой (предпочтительно тетрабутиламмониевой) солью НА в безводной среде, что приводит к нуклеофильному замещению уходящей группы на карбоксил НА с образованием эфирной связи между НА и спейсером;

Иб) карбоксильную группу гиалуроновой кислоты связывают путем нуклеофильного присоединения с подходящим спейсером, который затем связывают с функциональной группой противоопухолевой молекулы;

Ив) карбоксильную группу НА активируют при помощи активирующего агента и подвергают взаимодействию с гидроксильной функциональной группой подходящим образом выбранного спейсера, который предварительно или впоследствии связывают с данным лекарственным средством.

30. Способ получения химико-фармацевтических конъюгатов по пп.1-23 путем непрямой конъюгацией гиалуроновой кислоты или одного из ее производных и лекарственного средства, обладающего противоопухолевой активностью, посредством спейсера, который образует амидную связь с карбоксильной группой гиалуроновой кислоты согласно следующей методике:

карбоксильную группу гиалуроновой кислоты активируют при помощи активирующего агента и подвергают взаимодействию с аминной функциональной

группой подходящим образом выбранного спейсера, который предварительно или впоследствии связывают с данным лекарственным средством.

RU 2008102878 A

RU 2008102878 A