

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

(21)(22) Заявка: 2012107542/15, 30.07.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

31.07.2009 ЕР 09167027.3;

29.10.2009 ЕР 09174525.7;

15.12.2009 ЕР 09179336.4;

18.12.2009 ЕР 09179818.1

(43) Дата публикации заявки: 10.09.2013 Бюл. № 25

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 29.02.2012

(86) Заявка РСТ:

ЕР 2010/061159 (30.07.2010)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2011/012718 (03.02.2011)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и Партнеры"

(71) Заявитель(и):

САНОФИ-АВЕНТИС ДОЙЧЛАНД ГМБХ
(DE)

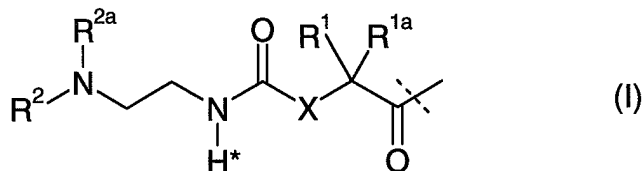
(72) Автор(ы):

РАУ Харальд (DE),**КЛЕЕМАНН Феликс (DE),****ХЕРЗЕЛЬ Ульрих (DE),****КАДЕН-ФАГТ Сильвия (DE),****ЛЕССМАНН Торбен (DE),****ВЕГГЕ Томас (DE)**(54) **ПРОЛЕКАРСТВА, СОДЕРЖАЩИЕ КОНЬЮГАТ ИНСУЛИНА И ЛИНКЕРА**

(57) Формула изобретения

1. Пролекарство или его фармацевтически приемлемая соль, содержащее конъюгат инсулин-линкер D-L, где

D представляет собой фрагмент инсулина; и

-L является биологически неактивным фрагментом линкера -L¹, представленным формулой (I),

где пунктирная линия указывает на место присоединения к одной из аминогрупп инсулина путем образования амидной связи;

X является C(R³R^{3a}) или N(R³);R^{1a}, R^{3a} независимо выбирают из группы, состоящей из H, NH(R^{2b}), N(R^{2b})C(O)R⁴ и C₁₋₄алкила;

$R^1, R^2, R^{2a}, R^{2b}, R^3, R^4$ независимо выбирают из группы, состоящей из H и C_{1-4} -алкила;

где L^1 замещен одним элементом L^2-Z и необязательно дополнительно замещен, при условии, что водород, отмеченный звездочкой в формуле (I), не заменен заместителем, и где

L^2 является простой химической связью или спейсером; и

Z означает гидрогель.

2. Пролекарство по п.1, где в формуле (I) группа R^2 заменена L^2-Z .

3. Пролекарство по п.1, где в формуле (I) группа R^1 заменена L^2-Z .

4. Пролекарство по любому из пп.1-3, где в формуле (I) группа X является $N(R^3)$.

5. Пролекарство по любому из пп.1-3, где в формуле (I) группа X является $C(R^3R^{3a})$ и R^{3a} является $N(R^{2b})C(O)R^4$.

6. Пролекарство по п.1, где X является $C(R^3R^{3a})$ и группа R^{3a} заменена L^2-Z .

7. Пролекарство по п.1, где X является $C(R^3R^{3a})$, R^{3a} является $N(R^{2b})-L^2-Z$.

8. Пролекарство по п.1, где L^1 также не замещен.

9. Пролекарство по п.1, где фрагмент инсулина присоединен к L^1 через азот $N^{\alpha A1}$.

10. Пролекарство по п.1, где инсулин является рекомбинантным человеческим инсулином.

11. Пролекарство по п.10, где рекомбинантный человеческий инсулин присоединен к L^1 через азот боковой цепи лизина фрагмента инсулина.

12. Пролекарство по п.1, где гидрогель Z является биоразрушаемым нерастворимым в воде гидрогелем, основанным на поли(этиленгликоле) (ПЭГ).

13. Пролекарство по п.1, где гидрогель состоит из каркасных фрагментов, взаимосвязанных гидролитически разрушаемыми связями.

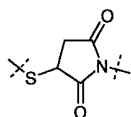
14. Пролекарство по п.13, где каркасные фрагменты имеют молекулярную массу в диапазоне от 1 кДа до 20 кДа.

15. Пролекарство по п.13, где каркасные фрагменты связаны вместе через фрагменты сшивающего реагента, каждый фрагмент сшивающего реагента оканчивается по меньшей мере двумя из гидролитически разрушаемых связей.

16. Пролекарство по п.15, где фрагменты сшивающего реагента имеют молекулярную массу в диапазоне от 0,5 кДа до 5 кДа.

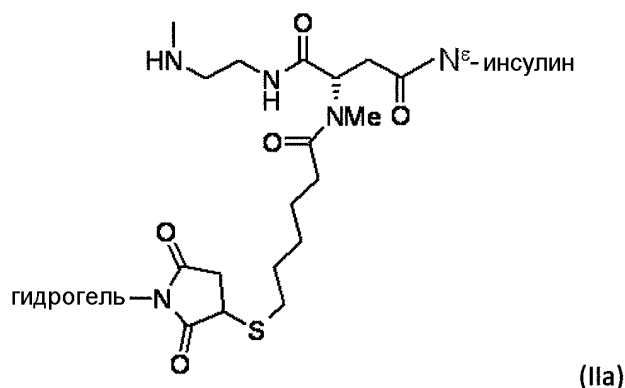
17. Пролекарство по п.13, где группа L^2 связана с каркасным фрагментом.

18. Пролекарство по п.1, где группа L^2 присоединена к Z через концевую группу, имеющую следующую структуру



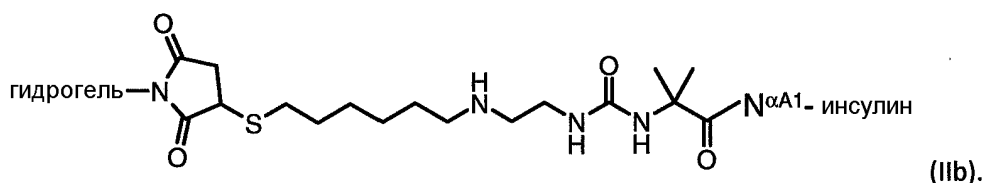
где пунктирные линии указывают на место присоединения к L^2 и Z соответственно.

19. Пролекарство по п.1 формулы (IIa)



где N^ε-инсулин относится к инсулину, соединенному через боковую цепь одного остатка лизина.

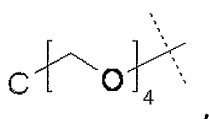
20. Пролекарство по п.1 или 2 формулы (IIb)



21. Пролекарство по п.19, где гидрогелем является биоразрушаемый нерастворимый в воде гидрогель, основанный на поли(этиленгликоле) (ПЭГ).

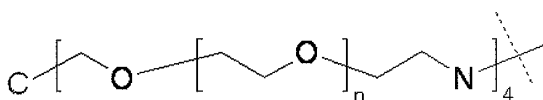
22. Пролекарство по п.19, где гидрогель состоит из каркасных фрагментов, взаимосвязанных гидролитически разрушаемыми связями.

23. Пролекарство по п.13 или 22, где каркасные фрагменты содержат ветвящуюся сердцевину следующей формулы:



где пунктирная линия указывает на место присоединения к остальной части каркасного фрагмента.

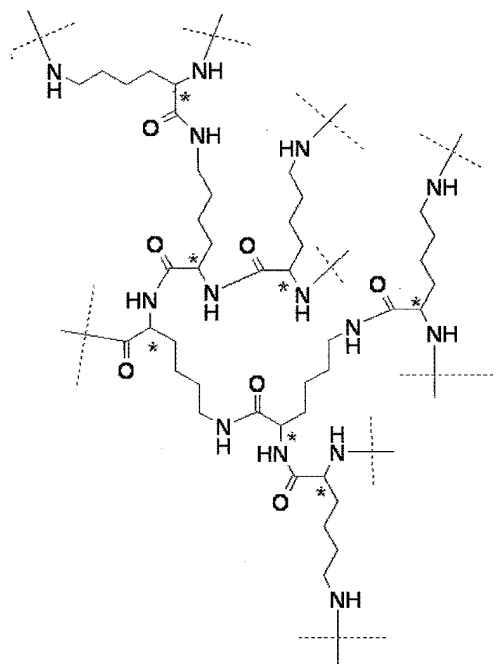
24. Пролекарство по п.13 или 22, где каркасные фрагменты включают структуру следующей формулы:



где n является целым числом от 5 до 50 и пунктирная линия указывает на место присоединения к остальной части молекулы.

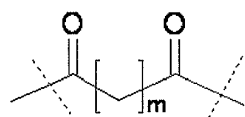
25. Пролекарство по п.13 или 22, где каркасный фрагмент включает гиперразветвленный фрагмент Нур.

26. Пролекарство по п.25, где каркасный фрагмент включает гиперразветвленный фрагмент Нур следующей формулы:



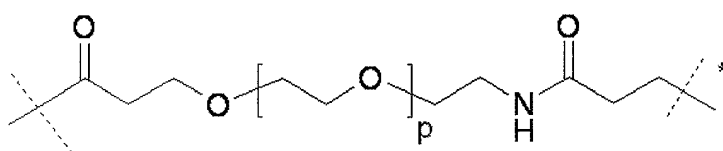
где пунктирные линии указывают на место присоединения к остальной части молекулы, и атомы углерода, отмеченные звездочками, указывают на S-конфигурацию.

27. Пролечарство по п.22, где каркасные фрагменты присоединены по меньшей мере к одному спейсеру следующей формулы:



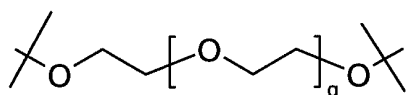
где одна из пунктирных линий указывает на место присоединения к гиперразветвленному фрагменту Нур и вторая пунктирная линия указывает на место присоединения к остальной части молекулы; где m является целым числом от 2 до 4.

28. Пролечарство по п.22, где каркасные фрагменты присоединены по меньшей мере к одному спейсеру следующей формулы:



где пунктирная линия, отмеченная звездочкой, указывает на связь между гидрогелем и N тиосукцинимидной группы по п.18, где другая пунктирная линия указывает на присоединение к Нур, и где p является целым числом от 0 до 10.

29. Пролечарство по п.15, где каркасные фрагменты связаны вместе посредством фрагментов сшивающего реагента, включающих следующую структуру:



где q является целым числом от 3 до 100.

30. Пролечарство по п.1 в виде микрочастиц.

31. Пролечарство по п.30, где микрочастицы имеют диаметр между 20 и 100 мкм.

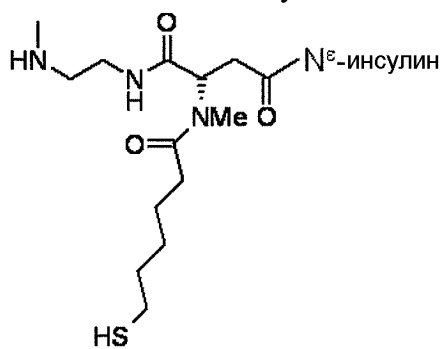
32. Пролечарство по п.30, где микрочастицы могут быть введены путем инъекции через иглу менее чем 0,6 мм внутреннего диаметра.

33. Пролечарство по п.30, где микрочастицы могут быть введены путем инъекции через иглу менее чем 0,3 мм внутреннего диаметра.

34. Пролечарство по п.30, где микрочастицы могут быть введены путем инъекции

через иглу менее чем 0,2 мм внутреннего диаметра.

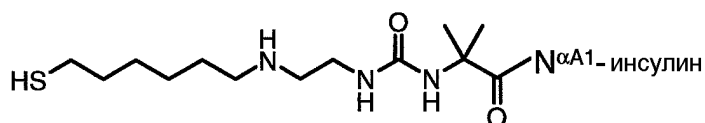
35. Конъюгат инсулин-линкер формулы (IIIa)



(IIIa),

где N^ε-инсулин относится к инсулину, соединенному через боковую цепь одного остатка лизина.

36. Конъюгат инсулин-линкер формулы (IIIb)



(IIIb).

37. Фармацевтическая композиция, содержащая пролекарство по любому из пп.1-34 или его фармацевтически приемлемую соль вместе с фармацевтически приемлемым наполнителем.

38. Фармацевтическая композиция по п.37, где фармацевтическая композиция является сухой.

39. Фармацевтическая композиция по п.38, где фармацевтическая композиция высушена посредством лиофилизации.

40. Фармацевтическая композиция по любому из пп.37-39, где пролекарство инсулин-гидрогель содержится в композиции в достаточной степени, чтобы доставить терапевтически эффективное количество инсулина по меньшей мере в течение трех дней в один прием.

41. Фармацевтическая композиция по любому из пп.37-39, где она является однократной композицией.

42. Фармацевтическая композиция по любому из пп.37-39, где она является композицией, состоящей из множества доз.

43. Фармацевтическая композиция по любому из пп.37-39, содержащая одно или более дополнительных биологически активных средств, или их свободная форма; в виде пролекарств, особенно в виде гидрогелевых пролекарств; и где одно или более дополнительных биологически активных средств выбирают из группы, состоящей из сульфонилмочевин, таких как, например, хлорпропамид, толазамид, толбутамид, глибурид, глипизид, глимепирид и тому подобное; меглитинидов, таких как, например, репаглинид; глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) и его миметиков, глюкозоинсулинотропного пептида (GIP) и его миметиков, эксендина и его миметиков, и ингибиторов протеазы дипептидилпептидазы (DPP-IV); бигуанидов, таких как, например, метформин; тиазолидиндионов, таких как, например, розиглитазон, пиоглитазон, троглитазон, изаглитазон (известный как MCC-555), 2-[2-[(2R)-4-гексил-3,4-дигидро-3-оксо-2H-1,4-бензоксазин-2-ил]этокси]бензолуксусная кислота и тому подобное; GW2570 и тому подобное; модуляторов рецептора ретиноида-X (RXR), таких как, например, таргретин, 9-цис-ретиноевая кислота и тому подобное; других инсулинсенситизирующих средств, таких как, например, INS-1, ингибиторы PTP-1B, ингибиторы GSK3, ингибиторы гликогенфосфорилазы, ингибиторы фруктозо-1,6-

бисфосфатазы и тому подобное; инсулинов, включающих инсулины регулярного или короткого действия, промежуточного действия и длительного действия инсулина, ингалируемый инсулин и аналоги инсулина, такие как молекулы инсулина с минорными различиями в природной последовательности аминокислот; малой молекулы, имитирующей инсулин, включающей, но не ограниченной ими, L-783281, TE-17411 и тому подобное; ингибиторов котранспортера Na-глюкозы, таких как T-1095, T-1095A, флоризин и тому подобное; агонистов амилина, которые включают, но не ограничиваются ими, прамлинтид и тому подобное; антагонистов глюкагона, таких как AY-279955, и тому подобное; антидиабетических средств, таких как орлистат, ингибитор панкреатической липазы; сибутрамина; норэпинефрина и дофамина; гормона роста, IGF-1, фактора, высвобождающего гормон роста; оксинтомодулина и модуляторов грелина; подавляющих аппетит средств, таких как бензфетамин, фенметразин, фентермин, диэтилпропион, мазиндол, сибутрамин, фенилпропаноламин или эфедрин; подавляющих аппетит средств, таких как квипазин, флуоксетин, сертралин, фенфлурамин или дексфенфлурамин; подавляющих аппетит средств, таких как апоморфин; подавляющих аппетит средств, таких как миметики гистамина, модуляторы рецепторов H3; усиливающих расход энергии средств, таких как агонисты бета-3 аденергических рецепторов и стимуляторы функции разобщающего белка; лептина и миметиков лептина (например, метрелептин); антагонистов нейропептида Y; модуляторов рецепторов меланокортина-1, 3 и 4; агонистов холецистокинина; миметиков глюкагоноподобного пептида-1 и аналогов, подобных, например, эксендину; андрогенов, таких как дегидроэпиандростерон и производные, такие как этиохоландион; тестостерона, анаболических стероидов, таких как оксандролон и стероидные гормоны; антагонистов рецептора галанина; цитокиновых средств, таких как цилиарный нейротрофический фактор; ингибиторов амилазы.

44. Контейнер, содержащий фармацевтическую композицию по пп.37-43.

45. Контейнер по п.44, где контейнер представляет собой двухкамерный шприц.

46. Суспензия, содержащая фармацевтическую композицию по пп.37 и 40-43.

47. Способ приготовления суспензии по п.46, включающий стадии восстановления сухой фармацевтической композиции по пп.38 или 39 путем добавления восстанавливающего раствора.

48. Набор, включающий иглу и контейнер, содержащий восстанавливающий раствор и сухую композицию по пп.38 или 39 для использования с иглой.

49. Набор по п.48, где контейнер представляет собой двухкамерный шприц и где одна из двух камер двухкамерного шприца содержит сухую фармацевтическую композицию и вторая камера указанного двухкамерного шприца содержит восстанавливающий раствор.

50. Пролечка по п.1 или фармацевтическая композиция по п.37 для применения в качестве лекарственного средства.

51. Пролечка по п.1 или фармацевтическая композиция по п.37, предназначенная для применения в способе лечения или предотвращения заболеваний или нарушений, которые можно лечить инсулином.

52. Способ ацилирования ϵ -аминогруппы инсулина или аналога инсулина, имеющего одну или более свободных α -аминогрупп и свободную ϵ -аминогруппу, ацилирующим средством, содержащим одну или более защищенных функциональных групп, который включает взаимодействие инсулина или аналога инсулина с растворимым ацилирующим средством, содержащим одну или более защищенных функциональных групп, при pH от 8,0 до ниже 9,0 в полярном растворителе.

53. Способ по п.52, где pH составляет от 8,0 до 8,9.

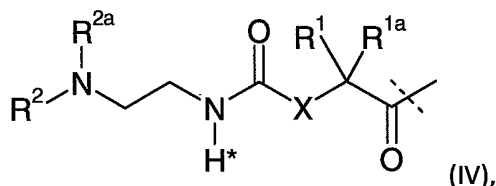
54. Соединение инсулина, отличающееся наличием ацильной группы, связанной с ϵ -

азота инсулина или аналога инсулина, и где такая ацильная группа имеет одну или более защищенных функциональных групп.

55. Реагент инсулин-линкер D-L*, где

D представляет собой фрагмент инсулина, и

L* является биологически неактивным линкерным реагентом, представленным формулой (IV)



где пунктирная линия указывает на место присоединения к одной из аминогрупп инсулина путем образования амидной связи;

X C(R³R^{3a}) или N(R³);

R^{1a}, R^{3a} независимо выбирают из группы, состоящей из H, NH(R^{2b}), N(R^{2b})C(O)R⁴ и C₁₋₄ алкила;

R¹, R², R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴ независимо выбирают из группы, состоящей из H и C₁₋₄ алкила;

где реагент L* замещен одной группой L^{2*} и необязательно дополнительно замещен, при условии, что водород, отмеченный звездочкой в формуле (IV), не заменен заместителем и где

L^{2*} является спейсером, соединенным с L* и содержащим химическую функциональную группу, предназначенную для конъюгирования с реакционноспособным биоразрушаемым гидрогелем.

56. Реагент инсулин-линкер по п.55, где в формуле (IV) R² заменен L^{2*}.

57. Реагент инсулин-линкер по п.56, где в формуле (IV) R¹ заменен L^{2*}.

58. Реагент инсулин-линкер по любому из пп.55-57, где в формуле (IV) X является N(R³).

59. Реагент инсулин-линкер по любому из пп.55-57, где в формуле (IV) X является C(R³R^{3a}) и R^{3a} является N(R^{2b})C(O)R⁴.

60. Реагент инсулин-линкер по п.55, где X является C(R³R^{3a}), и R^{3a} заменен L^{2*}.

61. Реагент инсулин-линкер по п.55, где X является C(R³R^{3a}), R^{3a} является N(R^{2b})-L^{2*}.

62. Реагент инсулин-линкер по любому из пп.55-57, где L* дополнительно не замещен.

63. Реагент инсулин-линкер по любому из пп.55-57, где L^{2*} содержит тиоловую группу.

64. Реагент инсулин-линкер по любому из пп.55-57, где L^{2*} содержит малеимидную группу.

65. Способ получения пролекарства по любому из пп.1-34 и 51, включающий стадии (а) контактирования водной суспензии, содержащей функционализированные малеимидом микрочастицы гидрогеля, с раствором, содержащим реагент инсулин-линкер по п.63, при температурах между комнатной температурой и 4°C в буферном водном растворе при pH 2-5, приводящего к образованию конъюгата инсулин-линкер-гидрогель;

(b) необязательно, обработки конъюгата инсулин-линкер-гидрогель со стадии (а) тиолсодержащим соединением молекулярной массы от 34 Да до 500 Да при температурах

между комнатной температурой и 4°C в буферном водном растворе при рН 2-5.

66. Способ получения пролекарства по любому из пп.1-34 и 51, включающий стадии

(а) контактирования водной суспензии, содержащей функционализированные тиолом микрочастицы гидрогеля, с раствором, содержащим реагент инсулин-линкер по п.64, при температурах между комнатной температурой и 4°C в буферном водном растворе при рН 2-5, что приводит к образованию конъюгата инсулин-линкер-гидрогель;

(b) необязательно, обработки конъюгата инсулин-линкер-гидрогель со стадии (а) малеимидсодержащим соединением молекулярной массы от 100 до 300 Да при температурах между комнатной температурой и 4°C в буферном водном растворе при рН 2-5.

67. Способ приготовления инъектируемого иглой пролекарства, включающий стадии

(а) получения пролекарства по п.30 в виде микрочастиц;

(b) просеивания микрочастиц;

(с) отбора фракции с диаметром шариков пролекарства между 25 и 80 мкм;

(d) суспендирования фракции шариков со стадии (с) в водном буферном растворе, подходящем для инъектирования.

68. Инъектируемое иглой пролекарство, приготовленное способом по п.67.

69. Пролекарство по п.68, инъектируемое посредством иглы с внутренним диаметром менее чем 300 мкм.

70. Пролекарство по п.68, инъектируемое посредством иглы с внутренним диаметром менее чем 225 мкм.

71. Пролекарство по п.68, инъектируемое посредством иглы с внутренним диаметром менее чем 175 мкм.

RU 20121012102 A

RU 20121012102 A