

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
24 décembre 2003 (24.12.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/105907 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷ :

A61K 47/48

(74) Mandataires : **BREESÉ, Pierre** etc.; Breesé-Majerowicz,
3, avenue de l'Opéra, F-75001 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR03/01864

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Date de dépôt international : 18 juin 2003 (18.06.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

02/07493 18 juin 2002 (18.06.2002) FR

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) :
SYNT:EM [FR/FR]; Allée Charles Babbage, Parc Scientifique Georges Besse, F-30900 Nîmes (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : **TEM-SAMANI, Jamal** [MA/FR]; 370, rue Etienne Ozi, F-30900 Nîmes (FR). **REES, Anthony, R.** [GB/FR]; Mas de la Font, Castelnau Valence, F-30190 Saint-Chaptes (FR). **ROUSSELLE, Christophe** [FR/FR]; 15, rue de Belfort, F-75011 Paris (FR).

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: COMPOSITIONS FOR THE TRANSPORT OF THERAPEUTIC MOLECULES INTO THE LUNGS AND USE THEREOF FOR THE TREATMENT OF LUNG CANCERS AND PULMONARY DISEASES

(54) Titre : COMPOSITIONS POUR LE TRANSPORT DE MOLECULES THERAPEUTIQUES DANS LES POUMONS ET LEUR UTILISATION POUR LE TRAITEMENT DES CANCERS DU POUMON ET DES MALADIES PULMONAIRES

(57) Abstract: The invention relates to a composition comprising at least one therapeutic molecule for the treatment of lung cancers or pulmonary diseases and at least one peptide vector which may augment the bioavailability of said molecule within the lungs, selected from the group Ala-Trp-Ser-Phe-Arg-Val-Ser-Tyr-Arg-Gly-Ile-Ser-Tyr-Arg-Arg-Ser-Arg (SynB4) and Arg-Gly-Gly-Arg-Leu-Ser-Tyr-Ser-Cit-Cit-Cit-Phe-Ser-Thr-Ser-Thr-Gly-Arg (SynB6). The invention further relates to pharmaceutical compositions comprising said compounds, useful for the treatment of lung cancers or pulmonary diseases.

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet un composé constitué d'au moins une molécule thérapeutique destinée au traitement des cancers du poumon ou de maladies pulmonaires et d'au moins un peptide vecteur capable d'augmenter la biodisponibilité de ladite molécule au niveau des poumons choisi dans le groupe constitué par Ala-Trp-Ser-Phe-Arg-Val-Ser-Tyr-Arg-Gly-Ile-Ser-Tyr-Arg-Arg-Ser-Arg (SynB4) et Arg-Gly-Gly-Arg-Leu-Ser-Tyr-Ser-Cit-Cit-Cit-Phe-Ser-Thr-Ser-Thr-Gly-Arg (SynB6). L'invention concerne aussi les compositions pharmaceutiques contenant ces composés, utiles pour le traitement des cancers du poumon ou des maladies pulmonaires.



WO 03/105907 A2

COMPOSITIONS POUR LE TRANSPORT DE MOLÉCULES
THÉRAPEUTIQUES DANS LES POUMONS ET LEUR UTILISATION POUR LE
TRAITEMENT DES CANCERS DU POUMON ET DES MALADIES
PULMONAIRES.

5

La présente invention se rapporte à
l'utilisation de peptides vecteurs pour le transport de
substances actives destinées au traitement de maladies qui
atteignent les poumons telles que les cancers du poumon et
les maladies respiratoires. Ainsi, l'invention a pour objet
un composé constitué d'au moins une molécule thérapeutique
et d'au moins un peptide vecteur capable d'augmenter la
biodisponibilité de ladite molécule au niveau des poumons.
L'invention concerne aussi la préparation de ces composés
et les compositions pharmaceutiques les comprenant utiles
pour le traitement des cancers du poumon et les maladies
pulmonaires.

Conséquence inévitable de l'augmentation du
tabagisme, le cancer du poumon est devenu la première cause
de mortalité par cancer aux Etats-Unis et est en passe de
suivre la même voie en France. Globalement, le taux de
survie de ce cancer à cinq ans dépasse à peine 10 %. Si la
chirurgie seule peut apporter la guérison dans les rares
cas de cancers dits "à petites cellules" ou lorsque la
tumeur est découverte à un stade très limité, pour les
tumeurs plus évoluées, les espoirs reposent sur
l'association de différents traitements. En diminuant
l'intensité des symptômes, la chimiothérapie améliore la
qualité de vie des malades atteints de cancer du poumon.
Mais en dépit des progrès réalisés dans les modalités
d'administration des combinaisons thérapeutiques, le
traitement de ces tumeurs reste très difficile.

Le traitement des cancers du poumon par la
chimiothérapie est limité principalement par la toxicité et
la faible biodisponibilité des agents anticancéreux. En

35

conséquence, la plupart des anticancéreux doivent être administrés à des doses très importantes pour atteindre les poumons mais au prix d'effets secondaires importants.

5 Les bronchites et l'emphysème sont des maladies également associées au tabagisme. Les bronchites comme de nombreuses maladies pulmonaires et respiratoires telles que la pneumonie et la fibrose cystique sont souvent accompagnées par l'accumulation de sécrétions pouvant
10 provoquer des détresses respiratoires et même conduire dans certains cas à la mort.

La fibrose cystique (ou mucoviscidose) est une maladie génétique héréditaire autosomique et récessive affectant les enfants. La mutation du gène CFTR responsable
15 du transport des ions chlore conduit à l'obstruction des voies respiratoires par accumulation de mucus.

Ces maladies y compris l'emphysème sont aggravées par l'invasion de colonies bactériennes favorisée par l'accumulation des sécrétions dans les voies
20 respiratoires.

Des produits destinés à aider la protéine CFTR à atteindre la surface des cellules ou des produits capables de stimuler ou d'entraver d'autres canaux ioniques, ou l'introduction d'acides gras déficients dans
25 les cellules, ou l'administration d'antibiotiques destinés à combattre les bactéries n'ont conduit jusqu'à présent qu'à des résultats décevants. En effet, la toxicité sur l'organisme des produits administrés en quantité suffisante pour atteindre les poumons limite considérablement leur
30 usage.

D'autre part, indépendamment des maladies citées ci-dessus, les infections broncho-pulmonaires d'origine virales et bactériennes sont nombreuses. Beaucoup
35 d'entre elles sont devenues très graves et difficiles à

combattre en raison de la résurgence de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques. On citera à titre d'exemple des maladies comme la tuberculose causée par *Mycobacterium tuberculosis* et la pneumonie dont les agents pathogènes ont pour origine essentiellement des bactéries opportunistes du genre *Pseudomonas*.

C'est pourquoi, l'emploi de nouveaux composés et d'une nouvelle méthode pour traiter les maladies du poumon et des voies respiratoires constitue une avancée significative dans l'état de l'art.

La Demanderesse a mis en évidence que des vecteurs peptidiques linéaires, tels que les peptides linéaires dérivés de peptides naturels comme la Protégrine et la Tachyplésine peuvent transporter des molécules actives à travers les membranes biologiques et améliorent les propriétés pharmacologiques de ces molécules. Les travaux et résultats concernant ces peptides linéaires et leur utilisation comme vecteurs de molécules actives ont été décrits dans la demande de brevet français N° 98/15074 déposée le 30 Novembre 1998 et dans la demande de brevet français N° 99/02938 déposée le 26 Novembre 1999.

La Demanderesse a maintenant cherché à définir d'autres séquences d'acides aminés capables de servir de vecteur d'internalisation et d'adressage spécifique de substances actives dans un organe spécifique qui est le poumon. Les travaux de la Demanderesse ont notamment montré que les séquences peptidiques suivantes :

Ala-Trp-Ser-Phe-Arg-Val-Ser-Tyr-Arg-Gly-Ile-Ser-Tyr-Arg-Arg-Ser-Arg (SynB4) (SEQ ID NO: 1 dans la liste de séquences en annexe),

Arg-Gly-Gly-Arg-Leu-Ser-Tyr-Ser-Cit-Cit-Cit-Phe-Ser-Thr-Ser-Thr-Gly-Arg (SynB6) (SEQ ID NO: 2 dans la liste de séquences en annexe)

5 sont capables d'adresser spécifiquement des substances actives au niveau du poumon et permettent l'internalisation desdites substances actives dans cet organe.

10 La présente invention a donc pour objet un composé constitué d'au moins une molécule thérapeutique destinée au traitement des cancers du poumon ou de maladies pulmonaires et d'au moins un peptide vecteur capable d'augmenter la biodisponibilité de ladite molécule au niveau des poumons.

15 L'invention envisage, tout particulièrement, comme peptide vecteur capable d'augmenter la biodisponibilité de ladite molécule au niveau des poumons, un peptide choisi dans le groupe constitué par :

20 Ala-Trp-Ser-Phe-Arg-Val-Ser-Tyr-Arg-Gly-Ile-Ser-Tyr-Arg-Arg-Ser-Arg (SynB4) (SEQ ID NO: 1 dans la liste de séquences en annexe),
Arg-Gly-Gly-Arg-Leu-Ser-Tyr-Ser-Cit-Cit-Cit-Phe-Ser-Thr-Ser-Thr-Gly-Arg (SynB6) (SEQ ID NO: 2 dans la liste de
25 séquences en annexe).

30 A titre d'exemples de molécules thérapeutiques destinées au traitement des cancers du poumon mises en œuvre dans les composés de l'invention, on peut citer les agents anticancéreux tels que le Paclitaxel, la doxorubicine, etc.

35 A titre d'exemples de molécules thérapeutiques destinées au traitement des maladies pulmonaires mises en œuvre dans les composés de l'invention, on peut citer : des antibiotiques et des peptides antimicrobiens. A titre

d'exemples et de façon non limitative, les antibiotiques utilisables dans le cadre de la présente invention peuvent être le benzylpenicilline, l'erythromycine, l'amoxycilline, etc.... Les peptides antimicrobiens utilisables dans le cadre de la présente invention sont tels que le peptide antimicrobien trachéal humain (hTAP) et les peptides décrits dans les brevets US N° 5,202,420 et US N° 5,459,235. Ces exemples ne sont donnés qu'à titre indicatif et l'homme du métier pourra utiliser, dans le cadre de la présente invention, tout type de molécules thérapeutiques destinées au traitement des maladies pulmonaires.

Dans les composés de l'invention, les molécules thérapeutiques destinées au traitement des cancers du poumon ou de maladies pulmonaires peuvent être liées directement ou indirectement aux peptides vecteurs.

La liaison entre la molécule thérapeutique destinée au traitement des cancers du poumon ou des maladies pulmonaires et le peptide vecteur linéaire dans les composés de l'invention est choisie parmi une liaison covalente, une liaison hydrophobe, une liaison ionique, une liaison clivable ou une liaison non clivable dans les milieux physiologiques ou à l'intérieur des cellules.

Cette liaison peut être réalisée par l'intermédiaire d'un bras de liaison (linker) entre la molécule thérapeutique et le peptide vecteur au niveau d'un groupe fonctionnel naturellement présent ou introduit soit sur le peptide, soit sur la molécule thérapeutique, soit sur les deux. Ce bras de liaison, s'il est présent, doit être acceptable compte tenu de la nature chimique et de l'encombrement tant du peptide que de la molécule thérapeutique. Comme exemples non exhaustifs de bras de liaison pouvant être utilisés dans le cadre de la présente invention, nous pouvons mentionner les agents bi- ou multifonctionnels contenant un alkyl, aryl, alkylaryl ou

des groupes peptidiques, esters, amides, amines, alkyl ou aryl ou alkylaryl aldéhydes ou acides, anhydrides, sulfhydriles ou des groupes carboxyles tels que les dérivés d'acide maleymil benzoïque, d'acide maleymil propionique et les dérivés succinimidyles, groupes dérivés de bromure ou chlorure de cyanogène, carbonyldiimidazole, esters, phosgène, esters de succinimide ou halogénures sulfoniques.

Comme groupes fonctionnels, on peut citer : -OH, -SH, -COOH, ou -NH₂. Ainsi, la molécule thérapeutique peut être liée par des liaisons covalentes au niveau des extrémités N-terminale ou C-terminale ou bien au niveau des chaînes latérales du peptide.

Des modes de réalisation additionnels de l'invention fournissent des composés comprenant une molécule thérapeutique destinée au traitement des cancers du poumon ou de maladies pulmonaires liée à plusieurs peptides vecteurs capables d'augmenter la biodisponibilité de ladite molécule au niveau des poumons ou à plusieurs molécules thérapeutiques, identiques ou différentes, destinées au traitement des cancers du poumon ou de maladies pulmonaires liées à un vecteur peptidique capable d'augmenter la biodisponibilité de ladite molécule au niveau des poumons. L'invention mentionne des polymères de tels composés.

Un autre sujet de la présente invention est l'utilisation d'un composé tel que défini ci-dessus pour la préparation d'une composition pharmaceutique utile pour le traitement ou la prévention des cancers du poumon et des maladies pulmonaires, consistant à administrer à un sujet souffrant d'une telle maladie une quantité efficace d'un composé décrit précédemment. L'invention concerne donc une composition pharmaceutique pour le traitement des cancers des poumons et des maladies pulmonaires comprenant à titre d'agent actif au moins un composé décrit précédemment.

De préférence, ladite composition pharmaceutique se présente sous une forme appropriée pour une administration par voie systémique, par voie parentérale, par voie orale, par voie rectale, par voie nasale, par voie transdermique, par voie pulmonaire, par voie centrale.

Comme indiqué précédemment, les peptides linéaires mis en œuvre dans le cadre des composés de l'invention sont remarquables en ce qu'ils sont capables de transporter de façon sélective la molécule thérapeutique dans les poumons après administration systémique et ainsi de permettre de délivrer une grande quantité de la substance active au niveau du site d'action, permettant ainsi d'augmenter leur efficacité et de réduire les effets secondaires.

L'invention a donc tout spécialement pour objet l'utilisation d'un peptide linéaire défini précédemment pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et/ou à la prévention des cancers du poumon ou de maladies pulmonaires, ledit peptide étant lié dans ledit médicament à au moins une molécule active pour transporter celle-ci de façon spécifique dans les poumons.

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront à la lecture des exemples qui suivent concernant la préparation de composés constitués de la doxorubicine et de peptides linéaires. Il sera fait référence aux dessins en annexe dans lesquels :

- la figure 1 représente schématiquement la synthèse chimique d'un composé vectorisé de la doxorubicine,

- la figure 2 illustre une comparaison des pharmacocinétiques/biodistribution de la doxorubicine libre et de la doxorubicine couplée à SynB4 et SynB6.

5 I - Synthèse chimique de la doxorubicine vectorisée.

1) Synthèse des peptides vecteurs.

Les peptides SynB4 de séquence Ala-Trp-Ser-Phe-Arg-Val-Ser-Tyr-Arg-Gly-Ile-Ser-Tyr-Arg-Arg-Ser-Arg (SEQ ID NO: 1 dans la liste de séquences en annexe) et SynB6 de séquence Arg-Gly-Gly-Arg-Leu-Ser-Tyr-Ser-Cit-Cit-Cit-Phe-Ser-Thr-Ser-Thr-Gly-Arg (SEQ ID NO: 2 dans la liste de séquences en annexe) sont assemblés sur phase solide selon une stratégie Fmoc/tBu, clivés et déprotégés par l'acide trifluoroacétique, puis purifiés par chromatographie haute pression préparative en phase inverse et lyophilisés. La figure 1 schématise ce procédé de préparation. Leur pureté (>95%) et leur identité sont confirmées par HPLC analytique et par spectrométrie de masse.

20

2) Couplage de la doxorubicine sur les peptides vecteurs

a) Préparation des peptides couplés à la doxorubicine.

25 Le couplage de la doxorubicine sur les peptides par l'intermédiaire du maillon succinique est effectué en 3 étapes.

30 Au chlorhydrate de doxorubicine (1 eq) solubilisé dans diméthylformamide (DMF) en présence de diisopropyléthylamine (DIEA, 2 eq) est ajouté l'anhydride succinique (1,1 eq, dissous dans DMF). Après une incubation de 20 min à température ambiante, l'hémisuccinate de doxorubicine ainsi formé est ensuite activé par addition de PyBOP Benzotriazol-1-yl-oxopyrrolidinephosphonium

Hexafluorophosphate (1,1 eq) dans DMF et DIEA (2 eq). Ce second mélange réactionnel est incubé 20 min. Le peptide (1,2 eq dans DMF) est ensuite ajouté au mélange réactionnel, et se couple spontanément sur l'hémisuccinate de doxorubicine activé au cours d'une incubation
5 supplémentaire de 20 min.

Le produit de couplage est ensuite purifié sur HPLC (Chromatographie Liquide Haute Pression) préparative, puis lyophilisé.

10 Chacune des étapes, ainsi que le produit final sont contrôlés par HPLC analytique et spectrométrie de masse.

15 b) Marquage radioactif des peptides couplés à la doxorubicine.

La préparation et la purification des produits radioactifs a été faite comme décrit au dessus à part que la doxorubicine a été remplacée par de la doxorubicine radioactive ($[^{14}\text{C}]$ -doxorubicine (activité spécifique 55 Ci/mmol, 2.04 TBq/mol ; Amersham, Les Ulis, France)).
20 L'activité spécifique des produits dox-SynB4 et dox-SynB6 à la fin des réactions était de 55 Ci/mmol (soit 2.04 TBq/mol) et leur pureté radiochimique était >98%.

25 II - Composés testés.

Les composés testés sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1

Composé	
Composé 1 (dox)	doxorubicine
Composé 2 (SynB4-dox)	AWSFRVSYRGISYRRSR-succ-dox
Composé 3 (SynB6-dox)	RGGRLSYS-Cit-Cit-Cit-FSTSTGR-succ-dox

III – Injections Intraveineuses.

Les souris sont injectées par voie intraveineuse avec la doxorubicine vectorisée (composés 2 et 3) ou la doxorubicine seule (composé 1) à une dose de 1 mg/Kg (équivalent en doxorubicine). Environ 0,6-1 microcurie est injectée par animal. La doxorubicine est marquée au carbone 14 (activité spécifique 55 mCi/mmol). Après les temps indiqués (1, 5, 15, 30, 60 min), les souris sont sacrifiées. Les organes (poumon, foie, cerveau, reins, etc) et le plasma sont ensuite prélevés et comptés. La quantité de radioactivité dans chaque organe est ensuite exprimée en quantité de produit par gramme d'organe. Dans cette étude, cinq souris ont été utilisées à chaque temps.

IV – Résultats.

Après injection de la doxorubicine ou de la doxorubicine vectorisée, nous avons comparé les pharmacocinétiques/ biodistribution des produits dans le plasma et différents organes. La quantité de chaque produit a été estimée en pourcentage de produit par organe.

Tableau 2 : Pourcentage de doxorubicine (composé 1)
après injection intraveineuse.

Temps (min)	Plasma	Cerveau	Cœur	Poumons	Reins	Foie
1	1,84	0,06	0,58	1,30	3,37	17,81
5	0,53	0,03	0,52	1,24	5,58	23,02
15	0,34	0,03	0,54	1,14	5,24	20,22
30	0,19	0,02	0,45	1,03	4,48	19,70
60	0,18	0,02	0,36	0,85	2,43	17,80

5

Tableau 3 : Pourcentage de dox-SynB4 (composé 2)
après injection intraveineuse.

Temps (min)	Plasma	Cerveau	Cœur	Poumons	Reins	Foie
1	1,07	0,07	0,47	33,3	2,3	18,4
5	0,7	0,05	0,41	46,9	2,0	25,7
15	0,32	0,04	0,33	16,0	1,3	35,7
30	0,19	0,04	0,26	11,0	1,0	35,1
60	0,12	0,04	0,35	16,4	1,1	37,2

10

Tableau 4 : Pourcentage de dox-SynB6 (composé 3)
après injection intraveineuse.

Temps (min)	Plasma	Cerveau	Cœur	Poumons	Reins	Foie
1	1,60	0,20	0,50	60,0	2,6	10,9
5	0,80	0,08	0,24	68,5	2,2	16,1
15	0,46	0,07	0,15	46,6	2,1	15,7
30	0,35	0,06	0,15	50,6	1,8	21,8
60	0,18	0,07	0,11	38,2	1,8	23,9

Ces résultats démontrent que le couplage de la doxorubicine avec SynB6 ou SynB4 améliore de façon significative sa biodistribution dans les poumons. Cette augmentation est spécifique des poumons puisque la
5 biodistribution dans les autres organes n'a pas changé significativement après vectorisation. La figure 2 présente la comparaison de la biodistribution dans les poumons de la doxorubicine libre et de la doxorubicine vectorisée.

REVENDICATIONS

1) Composé constitué d'au moins une molécule thérapeutique destinée au traitement des cancers du poumon ou de maladies pulmonaires et d'au moins un peptide vecteur capable d'augmenter la biodisponibilité de ladite molécule au niveau des poumons choisi dans le groupe constitué par :
- Ala-Trp-Ser-Phe-Arg-Val-Ser-Tyr-Arg-Gly-Ile-Ser-Tyr-Arg-Arg-Ser-Arg (SynB4) (SEQ ID NO: 1 dans la liste de séquences en annexe),
- Arg-Gly-Gly-Arg-Leu-Ser-Tyr-Ser-Cit-Cit-Cit-Phe-Ser-Thr-Ser-Thr-Gly-Arg (SynB6) (SEQ ID NO: 2 dans la liste de séquences en annexe).

2) Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la molécule thérapeutique destinée au traitement des cancers du poumon est choisie parmi les agents anticancéreux tels que le Paclitaxel et la doxorubicine.

3) Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la molécule thérapeutique destinée au traitement des maladies pulmonaires est choisie parmi les antibiotiques et les peptides antimicrobiens.

4) Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que ladite molécule thérapeutique destinée au traitement des cancers du poumon ou de maladies pulmonaires est liée directement ou indirectement audit peptide vecteur.

5) Composé selon la revendication 4, caractérisé en ce que la liaison entre la molécule thérapeutique destinée au traitement des cancers du poumon ou des maladies pulmonaires et le peptide vecteur est

choisie parmi une liaison covalente, une liaison hydrophobe, une liaison ionique, une liaison clivable ou une liaison non clivable dans les milieux physiologiques ou à l'intérieur des cellules.

5

6) Composé selon l'une quelconque des revendications 4 ou 5, caractérisé en ce que la liaison entre la molécule thérapeutique destinée au traitement des cancers du poumon ou des maladies pulmonaires et le peptide vecteur est réalisée par l'intermédiaire d'un bras de liaison (linker) entre la molécule thérapeutique et le peptide vecteur au niveau d'un groupe fonctionnel naturellement présent ou introduit soit sur le peptide, soit sur la molécule thérapeutique, soit sur les deux.

15

7) Composé selon la revendication 6, caractérisé en ce que le bras de liaison est choisi parmi les agents bi- ou multifonctionnels contenant un alkyl, aryl, alkylaryl ou des groupes peptidiques, esters, amides, amines, alkyl ou aryl ou alkylaryl aldéhydes ou acides, anhydrides, sulfhydriles ou des groupes carboxyles tels que les dérivés d'acide maleymil benzoïque, d'acide maleymil propionique et les dérivés succinimidyles, groupes dérivés de bromure ou chlorure de cyanogène, carbonyldiimidazole, esters, phosgène, esters de succinimide et halogénures sulfoniques.

20

25

8) Composition pharmaceutique pour le traitement des cancers du poumon ou de maladies pulmonaires comprenant à titre d'agent actif au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7.

30

9) Utilisation d'un peptide linéaire choisi dans le groupe constitué par :

- Ala-Trp-Ser-Phe-Arg-Val-Ser-Tyr-Arg-Gly-Ile-Ser-Tyr-Arg-Arg-Ser-Arg (SynB4) (SEQ ID NO: 1 dans la liste de séquences en annexe),

5 - Arg-Gly-Gly-Arg-Leu-Ser-Tyr-Ser-Cit-Cit-Cit-Phe-Ser-Thr-Ser-Thr-Gly-Arg (SynB6) (SEQ ID NO: 2 dans la liste de séquences en annexe)

10 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et/ou à la prévention des cancers du poumon ou de maladies pulmonaires, ledit peptide étant lié dans ledit médicament à au moins une molécule active pour transporter celle-ci de façon spécifique dans les poumons.

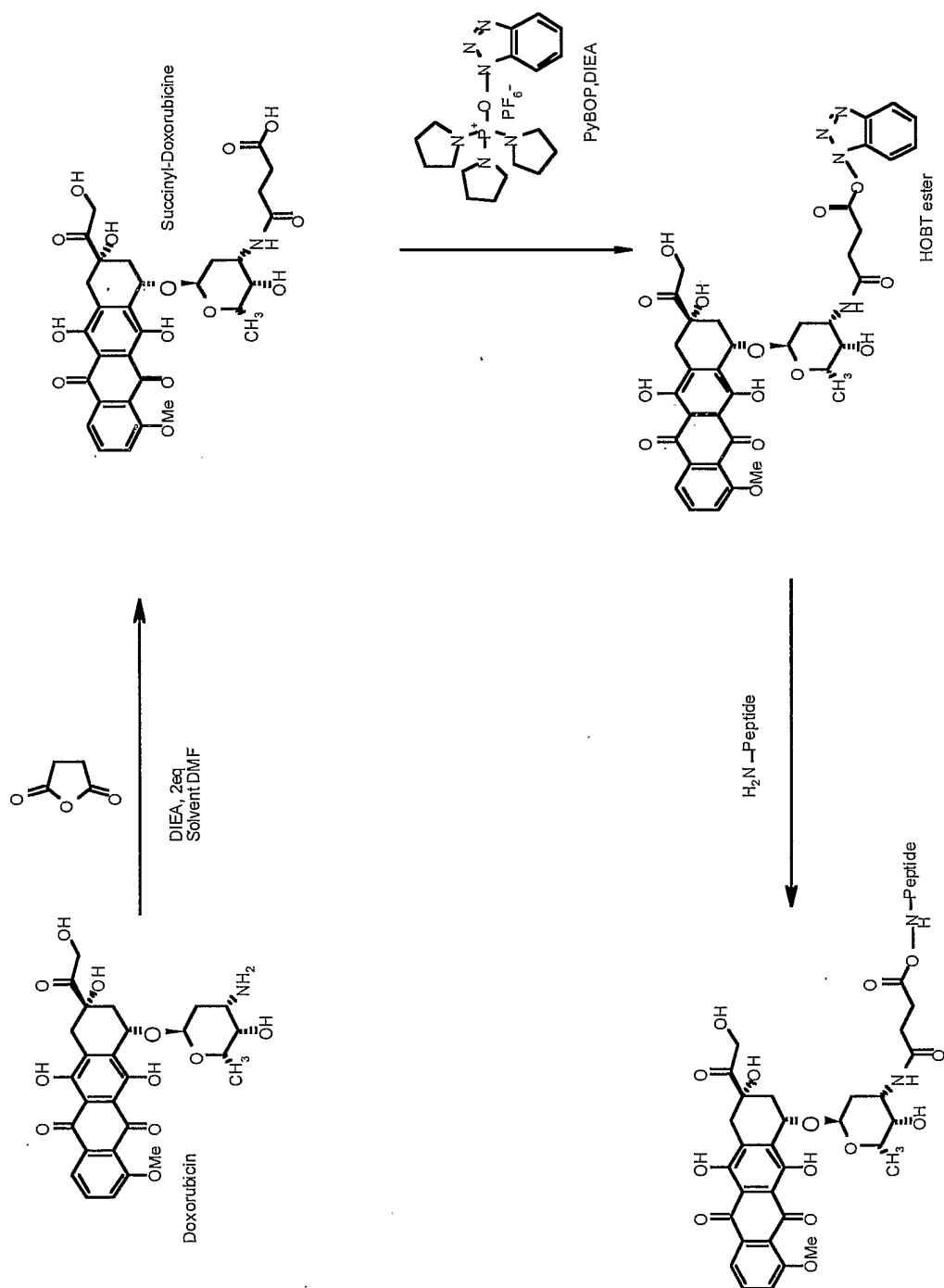
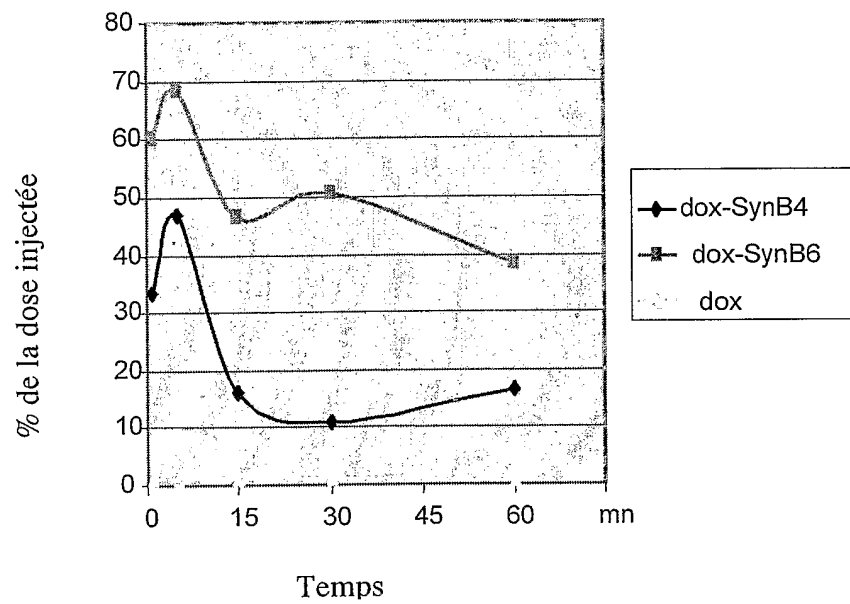


Figure 1

2/2
Figure 2



SEQUENCE LISTING

<110> SYNT:EM

<120> Compositions pour le transport de molécules thérapeutiques dans les poumons et leur utilisation pour le traitement des cancers du poumon et des maladies pulmonaires

<130> 27621/PCT

<140> PCT/FR03/XXXXXX

<141> 2003-06-18

<150> FR02/07493

<151> 2002-06-18

<160> 2

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 17

<212> PRT

<213> unidentified

<220>

<221> Peptide

<222> (1)..(17)

<223> SynB4

<400> 1

Ala Trp Ser Phe Arg Val Ser Tyr Arg Gly Ile Ser Tyr Arg Arg Ser
 1 5 10 15

Arg

<210> 2

<211> 18

<212> PRT

<213> unidentified

<220>

<221> Peptide

<222> (1)..(18)

<223> SynB6

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(11)

<223> Résidus citrulline en position 9 à 11

<400> 2

Arg Gly Gly Arg Leu Ser Tyr Ser Xaa Xaa Xaa Phe Ser Thr Ser Thr
 1 5 10 15

Gly Arg