

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**(21)(22) Заявка: **2010145529/15**, **12.09.2008**

Приоритет(ы):

Дата отзыва заявки: **13.09.2011**(30) Конвенционный приоритет:
10.04.2008 US 61/044,006(43) Дата публикации заявки: **20.05.2012** Бюл. № 14(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: **10.11.2010**(86) Заявка РСТ:
US 2008/076179 (12.09.2008)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2009/126175 (15.10.2009)

Адрес для переписки:

**129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. А.В.Мишу, рег.№ 364**

(71) Заявитель(и):

АБРАКСИС БАЙОСАЙЕНС ЭлЭлСи (US)

(72) Автор(ы):

**ДИСЭЙ Нейл П. (US),
ТАО Чуньлинь (US),
ДЕ Тапас (US),
ЦЫ Шерри Сяопэй (US),
ЧИЕУ Вуонг (US)**(54) **КОМПОЗИЦИИ ГИДРОФОБНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТАКСАНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

(57) Формула изобретения

1. Композиция, содержащая наночастицы, в которой наночастицы содержат гидрофобное производное таксана и белок-носитель.

2. Композиция по п.1, где гидрофобное производное таксана представляет собой пролекарство таксана.

3. Композиция по п.1 или 2, где белок-носитель представляет собой альбумин.

4. Композиция по п.3, где альбумин представляет собой сывороточный альбумин человека.

5. Композиция по п.1, где указанная композиция содержит белок-носитель как в форме наночастиц, так и в форме не наночастиц, и где примерно менее 25% белка-носителя находится в форме наночастиц.

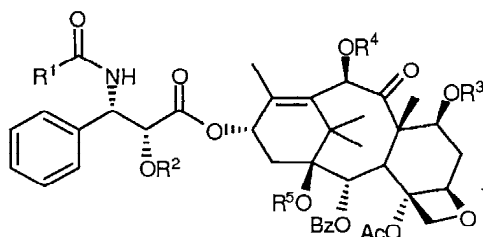
6. Композиция по п.1, где средний диаметр наночастиц в композиции составляет примерно менее 200 нм.

7. Композиция по п.1, где средний диаметр наночастиц в композиции составляет примерно менее 100 нм.

8. Композиция по п.1, где более 80% наночастиц в композиции имеют диаметр примерно менее 100 нм.

9. Композиция по п.1, где более 90% наночастиц в композиции имеют диаметр примерно менее 100 нм.

10. Композиция по п.1, где гидрофобное производное таксана представляет собой соединение формулы:



где R^1 представляет собой фенил или -OtBu;

R^2 , R^3 , R^4 и R^5 независимо представляют собой H или гидрофобную группу;

и где по меньшей мере один из R^2 , R^3 , R^4 и R^5 не является H;

при условии, что когда R^1 представляет собой фенил и R^2 , R^3 и R^5 каждый представляет собой H, тогда R^4 не является ацильной группой; или его фармацевтически приемлемая соль, изомер или сольват.

11. Композиция по п.10, где гидрофобная группа представляет собой $-C(O)R^6$; и каждый R^6 независимо представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкил-алкила, арила, гетероарила, аралкила.

12. Композиция по п.11, где R^1 представляет собой фенил.

13. Композиция по п.11, где R^1 представляет собой -OtBu.

14. Композиция по любому из пп.11-13, где каждый R^6 независимо представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из $-C_1-C_{15}$ алкила, $-C_1-C_{15}$ алкенила, $-C_1-C_{15}$ алкинила, $-C_1-C_{15}$ циклоалкила, $-C_1-C_{15}$ циклоалкил-алкила, арила, 5-7 членного гетероарила, аралкила и гетероаралкила.

15. Композиция по любому из пп.11-13, где каждый R^6 независимо представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из $-C_1-C_{15}$ алкила, $-C_1-C_{15}$ алкенила и арила.

16. Композиция по любому из пп.11-13, где каждый R^6 независимо представляет собой замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный $-C_1-C_{15}$ алкил.

17. Композиция по любому из пп.11-13, где каждый R^6 независимо представляет собой незамещенный арил или незамещенный $-C_1-C_{15}$ алкил.

18. Композиция по любому из пп.11-13, где каждый R^6 независимо представляет собой незамещенный фенил или незамещенный метил.

19. Композиция по любому из пп.11-13, где каждый R^6 независимо представляет собой незамещенный арил.

20. Композиция по любому из пп.11-13, где каждый R^6 независимо представляет собой незамещенный фенил.

21. Композиция по любому из пп.11-13, где каждый R^6 независимо представляет собой незамещенный $-C_1-C_{15}$ алкил.

22. Композиция по любому из пп.11-13, где каждый R^6 независимо представляет собой незамещенный $-C_1-C_{10}$ алкил.

23. Композиция по любому из пп.11-13, где каждый R^6 представляет собой $-CH_3$.

24. Композиция по любому из пп.11-13, где каждый R^6 представляет собой $-CH_2CH_3$.

25. Композиция по любому из пп.11-13, где каждый R^6 представляет собой - $(CH_2)_2CH_3$.

26. Композиция по любому из пп.11-13, где каждый R^6 представляет собой - $(CH_2)_3CH_3$.

27. Композиция по любому из пп.11-13, где каждый R^6 представляет собой - $(CH_2)_4CH_3$.

28. Композиция по любому из пп.11-13, где каждый R^6 представляет собой - $(CH_2)_5CH_3$.

29. Композиция по любому из пп.11-13, где каждый R^6 представляет собой - $(CH_2)_6CH_3$.

30. Композиция по любому из пп.11-13, где каждый R^6 представляет собой - $(CH_2)_7CH_3$.

31. Композиция по любому из пп.11-13, где каждый R^6 представляет собой - $(CH_2)_8CH_3$.

32. Композиция по любому из пп.11-13, где только один из R^2 , R^3 , R^4 и R^5 не является H.

33. Композиция по любому из п.п.11-13, где R^2 не является H.

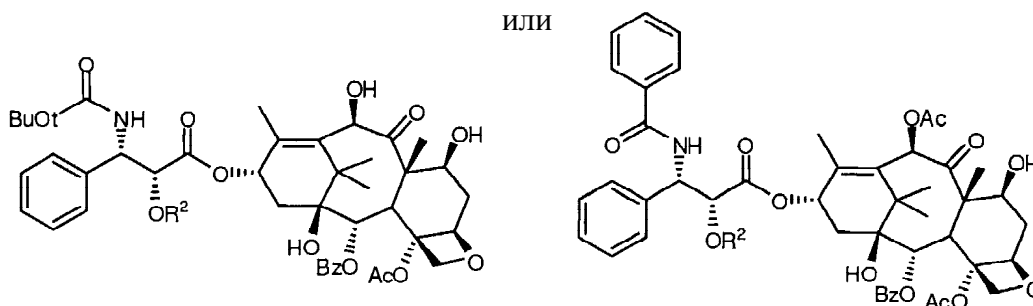
34. Композиция по любому из пп.11-13, где R^3 не является H.

35. Композиция по любому из пп.11-13, где R^4 не является H.

36. Композиция по любому из пп.11-13, где R^5 не является H.

37. Композиция по любому из пп.11-13, где R^4 представляет собой ацетильную группу и только один из R^2 , R^3 и R^5 не является H.

38. Композиция по п.1, где гидрофобное производное таксана представляет собой соединение формулы:



где R^2 представляет собой $-C(O)R^6$;

и R^6 независимо представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкил-алкила, арила, гетероарила, аралкила и гетероаралкила;

или его фармацевтически приемлемая соль, изомер или сольват.

39. Композиция по п.38, где R^6 представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из $-C_1-C_{15}$ алкила, $-C_1-C_{15}$ алкенила и арила.

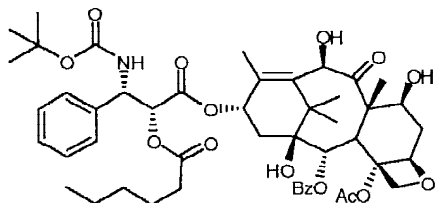
40. Композиция по п.38, где R^6 представляет собой замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный $-C_1-C_{15}$ алкил.

41. Композиция по п.38, где R^6 представляет собой незамещенный арил или незамещенный $-C_1-C_{15}$ алкил.

42. Композиция по п.38, где R^6 представляет собой незамещенный фенил или незамещенный метил.

43. Композиция по п.38, где R^6 представляет собой незамещенный арил.

44. Композиция по п.38, где R⁶ представляет собой незамещенный фенил.
45. Композиция по п.38, где R⁶ представляет собой незамещенный -C₁-C₁₅ алкил.
46. Композиция по п.38, где R⁶ представляет собой незамещенный -C₁-C₁₀ алкил.
47. Композиция по п.38, где R⁶ представляет собой -(CH₂)₃CH₃.
48. Композиция по п.38, где R⁶ представляет собой -(CH₂)₄CH₃.
49. Композиция по п.38, где R⁶ представляет собой -(CH₂)₅CH₃.
50. Композиция по любому из пп.5-10, где гидрофобное производное таксана представляет собой соединение формулы:



или его фармацевтически приемлемая соль, изомер или сольват.

51. Композиция по любому из пп.5-10, где наночастицы имеют размер примерно более 20 нм при концентрации 10 мкг/мл в исследовании растворения в 5% HSA при 37° с помощью ВЭЖХ.

52. Композиция по любому из пп.5-10, где наночастицы имеют размер примерно более 30 нм при концентрации 50 мкг/мл в исследовании растворения в 5% HSA при 37° с помощью ВЭЖХ.

53. Композиция по любому из пп.5-10, где наночастицы демонстрируют один или несколько следующих профилей растворения, при изменении в 5% HSA при 37° с помощью ВЭЖХ: а) примерно более 50 нм при концентрации 200 мкг/мл; б) примерно более 40 нм при концентрации 100 мкг/мл; и с) примерно более 20 нм при концентрации 10 мкг/мл.

54. Композиция по любому из пп.5-10, где наночастицы демонстрируют один или несколько следующих профилей растворения, при изменении в 5% HSA при 37° с помощью ВЭЖХ: а) примерно более 60 нм при концентрации 400 мкг/мл; б) примерно более 50 нм при концентрации 200 мкг/мл; с) примерно более 40 нм при концентрации 100 мкг/мл; d) примерно более 20 нм при концентрации 10 мкг/мл; e) примерно более 20 нм при концентрации 5 мкг/мл.

55. Композиция по любому из пп.5-10, где EC₅₀ профиля растворения при измерении в 5% HSA при 37°C составляет примерно менее 25% от EC₅₀ для немодифицированного таксана в той же композиции наночастиц.

56. Композиция по любому из пп.5-10, где композиция наночастиц при введении приматам демонстрирует Стах в крови примерно от 0,05 ч примерно до 0,3 ч после введения.

57. Композиция по любому из пп.5-10, где композиция наночастиц при введении приматам демонстрирует разрушение в крови с конечным периодом полувыведения примерно от 1 ч примерно до 5 ч.

58. Способ лечения пролиферирующего заболевания у индивидуума, предусматривающий введение указанному индивидууму эффективного количества композиции, описанной в любом из предыдущих пунктов.

59. Способ по п.58, где пролиферативное заболевание представляет собой злокачественное заболевание.

60. Способ по п.59, где злокачественное заболевание представляет собой солидную опухоль.

61. Способ по п.59, где злокачественное заболевание выбрано из группы, состоящей

из множественной миеломы, почечно-клеточной карциномы, рака предстательной железы, рака легких, меланомы, рака толстой кишки, рака яичников и рака груди.

62. Способ по п.59, где злокачественное заболевание представляет собой рак груди.

63. Способ по п.59, где злокачественное заболевание представляет собой рак яичников.

64. Способ по п.59, где злокачественное заболевание представляет собой рак толстой кишки.

65. Способ по любому из пп.58-64, где композицию вводят парентерально.

66. Способ по п.65, где композицию вводят внутривенно.

67. Эмульсия, содержащая гидрофобное производное таксана, указанная эмульсия содержит: (а) первую фазу, содержащую нанокапли, содержащие по меньшей мере часть гидрофобного производного таксана, растворенного в органическом растворителе для гидрофобного производного таксана, и спиртовой растворитель для гидрофобного производного таксана, и (b) вторую фазу, содержащую воду и биосовместимый полимер, где указанная эмульсия по существу свободна от поверхностно-активных веществ.