

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

(21)(22) Заявка: 2015100257, 12.06.2013

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

13.06.2012 US 61/659,311;

15.03.2013 US 61/798,043

(43) Дата публикации заявки: 10.08.2016 Бюл. № 22

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 13.01.2015

(86) Заявка РСТ:

US 2013/045395 (12.06.2013)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO /2013/188528 (19.12.2013)

Адрес для переписки:

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

(71) Заявитель(и):

**ФРЕД ХАТЧИНСОН КЭНСЕР РИСЕРЧ
СЕНТЕР (US)**

(72) Автор(ы):

**РОТ Марк Б. (US),
МОРРИСОН Майкл Л. (US),
ИВАТА Акико (US)**(54) **КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ХАЛЬКОГЕНИДЫ, И СВЯЗАННЫЕ СПОСОБЫ**

(57) Формула изобретения

1. Способ получения стабильной композиции, содержащей восстановленную форму халькогенида, включающий смешивание халькогена или кислоты халькогена и восстановителя в среде с пониженным содержанием кислорода в условиях и в течение периода времени, достаточных для обеспечения окисления большей части восстановителя и восстановления большей части халькогена, с получением, таким образом, стабильной композиции, содержащей восстановленную форму халькогенида.

2. Способ по п. 1, в котором указанный халькоген представляет собой серу или селен.

3. Способ по п. 1, в котором указанная кислота халькогена представляет собой селенистую кислоту, или селенит натрия, или элементарный селен.

4. Способ по п. 1, в котором восстановитель имеет восстановительный потенциал (E°) меньше или равный приблизительно 0,4 V.

5. Способ по п. 1, в котором указанный восстановитель представляет собой борогидрид натрия (NaBH_4).

6. Способ по п. 1, в котором молярное отношение восстановителя к халькогену или к кислоте халькогена составляет от приблизительно 5:1 до приблизительно 0,5:1.

7. Способ по п. 6, в котором молярное отношение восстановителя к халькогену или к кислоте халькогена составляет приблизительно 2:1.

8. Способ по п. 1, в котором указанный восстановитель представляет собой борогидрид натрия, указанный халькоген представляет собой серу или селен и указанная кислота халькогена представляет собой селенистую кислоту.
9. Способ по п. 8, в котором указанный восстановитель представляет собой борогидрид натрия, указанный халькоген представляет собой селен, и указанное молярное отношение борогидрида натрия к селену составляет приблизительно 2:1.
10. Способ по п. 9, в котором указанный селен представлен в количестве приблизительно от 1 мМ до 1 М (от 79 мг/л до 79 г/л).
11. Способ по п. 9, в котором указанный борогидрид натрия представлен в 1 М растворе в воде.
12. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный способ осуществляют в бескислородной среде.
13. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный способ осуществляют в атмосфере азота.
14. Способ по п. 13, в котором указанный азот перфузируют в указанную среду с пониженным содержанием кислорода.
15. Способ по п. 14, в котором указанный азот перфузируют со скоростью приблизительно 100 см³/мин.
16. Способ по п. 1, в котором указанная среда с пониженным содержанием кислорода представляет собой контейнер, имеющий бескислородную среду.
17. Способ по п. 16, в котором указанный контейнер представляет собой пробирку или флакон.
18. Способ по п. 1, в котором указанный контейнер имеет закрываемое входное отверстие.
19. Способ по п. 18, в котором указанный контейнер представляет собой герметично закрытую пробирку, содержащую резиновую прокладку, например пробирку Хангейта.
20. Способ по п. 19, в котором перфузия азота в пробирку и из нее происходит с помощью двух игл, которые проходят через прокладку, где одну из двух игл используют в качестве отверстия для введения азота в пробирку и где вторую из двух игл используют для вывода азота из пробирки.
21. Способ по п. 1, в котором указанные условия включают температуру на уровне комнатной температуры.
22. Способ по п. 1, дополнительно включающий нагревание смеси после указанного периода времени.
23. Способ по п. 1, в котором период времени заканчивается, когда раствор смеси является явно прозрачным.
24. Способ по п. 22, в котором указанное нагревание продолжают до тех пор, пока не прекращается любое наблюдаемое образование пузырьков.
25. Способ по п. 22, дополнительно включающий охлаждение смеси после указанного нагревания.
26. Способ по п. 25, в котором указанное охлаждение осуществляют, помещая смесь на лед.
27. Способ по п. 25, в котором указанное охлаждение продолжают до образования осадка бората натрия в растворе смеси.
28. Способ по п. 27, дополнительно включающий центрифугирование указанного раствора смеси для отделения супернатанта от осажденного бората натрия и удаление указанного супернатанта.
29. Способ по п. 28, в котором указанный супернатант содержит стабильную композицию, содержащую восстановленный халькогенид.
30. Способ по п. 1, в котором по меньшей мере 90% указанного халькогенида

присутствует в восстановленной форме по меньшей мере в течение 1 ч.

31. Способ по п. 8, дополнительно включающий подкисление смеси кислотой, в котором указанная кислота является восстанавливающей и нелетучей, и пробулькивание через раствор газа селенида водорода, где указанный раствор имеет значение pH больше 3,9.

32. Способ по п. 31, в котором указанная кислота является фосфористой кислотой, и указанный раствор является забуференным фосфатом физиологическим раствором (PBS).

33. Способ по п. 1, в котором указанная восстановленная форма халькогенида находится в степени окисления минус 2.

34. Способ по п. 1, в котором восстановленная форма халькогенида представляет собой H_2Se , Na_2Se , $NaHSe$ или анион HSe^- .

35. Способ получения стабильной композиции, содержащей восстановленный халькогенид, включающий смешивание элементарного селена (Se) или серы (S) и гидрида натрия в растворе, содержащем минеральное масло или тетрагидрофуран (THF), с получением таким образом стабильной композиции, содержащей гидроселенид натрия или сульфид натрия.

36. Способ по п. 35, дополнительно включающий добавление воды к раствору смеси, с удалением, таким образом, гидрида натрия.

37. Способ по п. 35 или 36, в котором указанный раствор содержит минеральное масло, где указанный способ дополнительно включает удаление водной фазы раствора смеси, в котором восстановленный халькогенид представлен в указанной водной фазе.

38. Способ по п. 35 или 36, в котором указанный раствор содержит THF, где указанный способ дополнительно включает удаление указанного THF с помощью кипячения указанного раствора смеси приблизительно при 70°C.

39. Стабильная композиция, содержащая восстановленную форму халькогенида, где по меньшей мере 90% указанного халькогенида в указанной композиции представлено в указанной восстановленной форме в течение по меньшей мере 1 ч при хранении при комнатной температуре.

40. Стабильная композиция по п. 39, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

41. Стабильная композиция по п. 39 или 40, в которой указанная восстановленная форма халькогенида содержит халькоген в степени окисления -2, где указанная восстановленная форма халькогенида необязательно представляет собой H_2Se , Na_2Se , $NaHSe$ или анион HSe^- .

42. Стабильная композиция, содержащая восстановленную форму халькогенида, полученную с помощью способа по любому из п.п. 1-38.

43. Стабильная композиция по п. 39 или 42, где указанная стабильная композиция дополнительно содержит один или более из перечисленных компонентов: восстановитель, вещество, регулирующее тоничность, стабилизатор, сурфактант, лиопротектор, полиол, антиоксидант или консервант.

44. Стабильная композиция по п. 43, в которой указанный элементарный халькоген представляет собой селен или серу.

45. Стабильная композиция по п. 39 или 42, где указанная стабильная композиция дополнительно содержит растворитель.

46. Стабильная композиция по п. 45, где указанный растворитель представляет собой воду.

47. Устройство для сохранения соединения в восстановленной форме, указанное устройство содержит не проницаемый для кислорода контейнер.

48. Устройство по п. 47, в котором указанный контейнер является стеклянным.

49. Устройство по п. 47, в котором стенки указанного контейнера содержат не проницаемый для кислорода полимер.

50. Устройство по п. 49, в котором указанный полимер выбран из группы, состоящей из: силиконовой резины, натурального каучука, полиэтилена низкой плотности (LDPE), полистирола (PS), полиэтилена (PE), поликарбоната (PC), поливинилацетата (PVAc), аморфного полиэтилентерефталата (APET), поливинилхлорида (PVC), нейлона 6 (Ny6), поливинилфторида (PVF), поливинилиденхлорида (PVdC), полиацетонитрила (PAN), этиленвинилового спирта (EVOH) и поливинилового спирта (PVA).

51. Устройство по п. 49, в котором коэффициент пропускания кислорода указанного полимера составляет меньше 10^{-10} [см³ (STP)/см/ (см²+с+Па)].

52. Устройство по п. 47, в котором стенки указанного контейнера содержат несколько слоев одного или более полимеров, не проницаемых для кислорода.

53. Устройство по п. 47, в котором указанный контейнер содержит закрываемое входное отверстие.

54. Устройство по п. 47, в котором указанный контейнер содержит два или более закрываемых входных отверстия.

55. Устройство по п. 47, в котором указанный контейнер представляет собой бутылку, пакет, пробирку, пузырек или шприц.

56. Устройство по п. 55, в котором указанное устройство представляет собой пакет или шприц.

57. Устройство по п. 47, в котором указанный контейнер представляет собой герметично закрытую пробирку, содержащую резиновую прокладку, например, пробирку Хангейта.

58. Устройство по п. 47, в котором указанное устройство дополнительно содержит средство доставки, соединенное с контейнером с помощью закрываемого входного отверстия.

59. Устройство по п. 58, в котором указанное средство доставки имеют конфигурацию, предназначенную для внутривенной доставки раствора из контейнера индивиду, который в этом нуждается.

60. Устройство по п. 58, в котором средство доставки содержит иглу или канюлю.

61. Устройство по п. 58, в котором указанное средство доставки содержит среду с пониженным содержанием кислорода.

62. Устройство по п. 47, в котором указанное соединение представляет собой халькогенид.

63. Устройство по п. 62, в котором указанная восстановленная форма халькогенида представляет собой H₂Se, Na₂Se, NaHSe или анион HSe⁻.

64. Устройство по п. 47, в котором указанное устройство содержит стабильную композицию по любому из п.п. 39-46.

65. Способ уменьшения повреждения или лечения заболевания у индивида, включающий предоставление указанному субъекту стабильной композиции по любому из п.п. 39-46.

66. Способ по п. 65, в котором указанная стабильная композиция предоставлена указанному субъекту с помощью устройства по любому из п.п. 47-64.

67. Способ по п. 65, в котором указанное повреждение является результатом ишемии или реперфузии.

68. Способ по п. 65 или 66, в котором указанное повреждение является инфарктом, вызванным сердечным приступом, или инсультом.

69. Способ по п. 65 или 66, в котором указанное повреждение вызвано воспалением, сердечным приступом, операцией коронарного шунтирования, ишемией, ишемией кишечника, ишемией печени, ишемией почек, инсультом, черепно-мозговой травмой,

ишемией конечности, ишемией глаза, сепсисом, дымом, ожогом или острым повреждением легких.

70. Устройство для доставки лекарства, содержащее:

резервуар для содержания стабильной композиции по любому из п.п. 39-46 в восстановленной форме; и

жидкостной коммуникатор, сообщающийся с резервуаром с возможностью перемещения жидкости, где жидкостной коммуникатор имеет конфигурацию, приспособленную для сохранения по меньшей мере 90% композиции в восстановленной форме во время доставки пациенту.

71. Устройство по п. 70, в котором резервуар выполнен из не проницаемого для кислорода полимера.

72. Устройство по п. 71, в котором указанный полимер выбран из группы, состоящей из: силиконовой резины, натурального каучука, полиэтилена низкой плотности (LDPE), полистирола (PS), полиэтилена (PE), поликарбоната (PC), поливинилацетата (PVAc), аморфного полиэтилентерефталата (APET), поливинилхлорида (PVC), нейлона 6 (Ny6), поливинилфторида (PVF), поливинилиденхлорида (PVdC), полиацетонитрила (PAN), этиленвинилового спирта (EVOH) и поливинилового спирта (PVA).

73. Устройство по п. 71, в котором коэффициент пропускания кислорода указанного полимера составляет меньше 10^{-10} [см³ (STP)/см/(см²·с+Па)], где Па - паскаль; STP - стандартные температура и давление (25°C и давление 1 атмосфера) и с - секунды.

74. Устройство по п. 70, в котором резервуар включает несколько слоев не проницаемых для кислорода полимеров.

75. Устройство по п. 70, в котором указанный резервуар включает отверстие, которое можно повторно герметизировать.

76. Устройство по п. 70, в котором указанный резервуар включает несколько отверстий, которые можно повторно герметизировать.

77. Устройство по п. 70, в котором указанный резервуар представляет собой бутылку, пакет, пробирку, флакон или шприц.

78. Устройство по п. 77, в котором указанное устройство представляет собой пакет для внутривенного вливания или шприц.

79. Устройство по п. 70, в котором указанное резервуар представляет собой трубчатый элемент, трубчатый элемент имеет прокладку, приспособленную для герметичного закрывания трубчатого элемента.

80. Устройство по п. 79, в котором трубчатый элемент представляет собой пробирку Хангейта.

81. Устройство по п. 70, в котором указанный жидкостной коммуникатор имеет конфигурацию, приспособленную для соединения с резервуаром с возможностью перемещения жидкости с помощью отверстия, которое можно повторно герметизировать.

82. Устройство по п. 81, в котором указанный жидкостной коммуникатор имеет конфигурацию, предназначенную для внутривенной доставки композиции из резервуара индивиду, который в этом нуждается.

83. Устройство по п. 81, в котором указанный жидкостной коммуникатор включает по меньшей мере одно из указанного: игла и канюля.

84. Устройство по п. 81, в котором указанный жидкостной коммуникатор расположен в среде с пониженным содержанием кислорода или в бескислородной среде.

85. Устройство по п. 70, где указанная композиция содержит восстановленную форму халькогенида.

86. Устройство по п. 85, где указанная восстановленная форма халькогенида представляет собой H₂Se, Na₂Se или NaHSe.

87. Устройство по п. 70, отличающееся тем, что указанное устройство расположено в среде с пониженным содержанием кислорода или в бескислородной среде.

88. Устройство по п. 87, в котором указанная среда с пониженным содержанием кислорода или среда, не содержащая кислорода, находится внутри контейнера, где указанный контейнер необязательно представляет собой пакет.

89. Устройство по п. 88, в котором указанный контейнер содержит не проницаемый для кислорода полимер.

90. Устройство по п. 89, в котором указанный полимер выбран из группы, состоящей из: силиконовой резины, натурального каучука, полиэтилена низкой плотности (LDPE), полистирола (PS), полиэтилена (PE), поликарбоната (PC), поливинилацетата (PVAc), аморфного полиэтилентерефталата (APET), поливинилхлорида (PVC), нейлона 6 (Ny6), поливинилфторида (PVF), поливинилиденхлорида (PVdC), полиацетонитрила (PAN), этиленвинилового спирта (EVOH) и поливинилового спирта (PVA).

91. Устройство по п. 89 или 90, в котором коэффициент пропускания кислорода указанного полимера составляет меньше чем 10^{-10} [см³ (STP) /см/ (см²·с·Па)].

92. Устройство по п. 88, в котором стенки указанного контейнера содержат несколько слоев одного или более не проницаемых для кислорода полимеров.

93. Способ уменьшения повреждения у млекопитающего путем предоставления указанному млекопитающему стабильной композиции по любому из п.п. 39-46.

94. Способ по п. 93, в котором указанная стабильная композиция предоставлена указанному млекопитающему с помощью устройства по любому из п.п. 70-92.

95. Способ по п. 93 или 94, в котором указанное повреждение является результатом ишемии и реперфузии.

96. Способ по п. 93 или 94, в котором указанное повреждение представляет собой инфаркт, вызванный сердечным приступом или инсультом.

97. Способ по п. 93 или 94, в котором указанное повреждение вызвано воспалением.

98. Способ доставки стабильной терапевтической композиции в восстановленной форме пациенту, который в этом нуждается, включающий предоставление терапевтической композиции в резервуаре, имеющем конфигурацию, обеспечивающую сохранение терапевтической композиции в восстановленной форме; установление сообщения с возможностью перемещения жидкости между резервуаром и пациентом; доставку заданного объема терапевтической композиции из резервуара пациенту в среде, по существу не содержащей кислорода.

99. Способ по п. 1, в котором указанный способ включает смешивание глутатиона с халькогеном и восстановителем.

100. Способ по п. 1, в котором указанный способ включает добавление глутатиона к стабильной композиции.

101. Композиция, способ или устройство по любому из п.п. 1, 35, 39, 42, 47, 65, 70, 93 и 98, в которых стабильная композиция содержит глутатион в концентрации от приблизительно 1,5 мкМ до приблизительно 10 М, от приблизительно 15 мкМ до приблизительно 1 М, от приблизительно 150 мкМ до приблизительно 1 М, от приблизительно 1,5 мМ до приблизительно 1 М, от приблизительно 10 до приблизительно 500 мМ, от приблизительно 10 до приблизительно 250 мМ или приблизительно 100 мМ, приблизительно 120 мМ, приблизительно 150 мМ, приблизительно 170 мМ или приблизительно 200 мМ.