РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2011 135 730** (13) **A**

(51) МПК
C07K 14/62 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: **2011135730/04, 27.01.2010**

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
28.01.2009 US 61/147,878;
12.03.2009 US 61/159,643;
20.03.2009 US 61/162,107;
25.03.2009 US 61/163,084;
24.06.2009 US 61/219,896;
24.06.2009 US 61/219,897;
07.07.2009 US 61/223,572;
19.10.2009 US 61/252,857

(43) Дата публикации заявки: **10.03.2013** Бюл. № **7**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **29.08.2011**

(86) Заявка PCT:
US 2010/022277 (27.01.2010)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2010/088300 (05.08.2010)

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

(71) Заявитель(и):
СМАРТСЕЛЛЗ, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):
ЗИОН Тодд К. (US),
ЛАНКАСТЕР Томас М. (US)

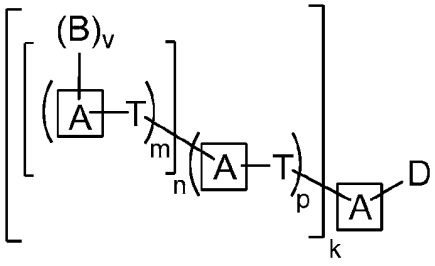
RU 2011135730 A

RU 2011135730 A

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ИНСУЛИН-КОНЬЮГАТЫ

(57) Формула изобретения

1. Кристаллический инсулин-конъюгат формулы (I):



I

в которой:

каждый случай $\left[\left(\boxed{A}\text{—}T\right)\right]$ представляет собой потенциальную цепь в конъюгате;

каждый случай $\left(\boxed{A}\text{—}T\right)$ представляет собой потенциальное повторяющееся звено в

цепи конъюгата;

каждый случай [A] независимо представляет собой ковалентную связь, атом углерода, гетероатом или необязательно замещенную группу, выбранную из группы, состоящей из ацила, алифатической группы, гетероалифатической группы, арила, гетероарила и гетероциклической группы;

каждый случай T независимо представляет собой ковалентную связь или дивалентную, нормальную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную, необязательно замещенную C_{1-30} углеводородную цепь, в которой одно или более метиленовых звеньев T необязательно и независимо заменяют -O-, -S-, -N(R)-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -N(R)SO_2-, -SO_2N(R)-, гетероциклической группой, арильной группой или гетероарильной группой;

каждый случай R независимо представляет собой водород, подходящую защитную группу, или ацильную группу, арилалкильную группу, алифатическую группу, арильную группу, гетероарильную группу или гетероалифатическую группу;

-B представляет собой -T-L^B-X;

каждый случай X независимо представляет собой лиганд, который содержит сахарид;

каждый случай L^B независимо представляет собой ковалентную связь или группу, полученную в результате ковалентного конъюгирования T с X;

-D представляет собой -T-L^D-W^I;

W^I представляет собой молекулу инсулина;

каждый случай L^D независимо представляет собой ковалентную связь или группу, полученную в результате ковалентного конъюгирования T с W^I;

k представляет собой целое от 1 до 12, включительно;

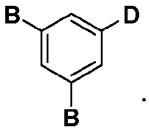
каждый случай p независимо представляет собой целое от 1 до 5, включительно; и

каждый случай n независимо представляет собой целое от 0 до 5, включительно; и

каждый случай m независимо представляет собой целое от 1 до 5, включительно; и

каждый случай v независимо представляет собой целое от 0 до 5, включительно, при условии, что в каждой k-цепи, по меньшей мере, один случай $n \geq 1$ и, по меньшей мере, один случай $v \geq 1$.

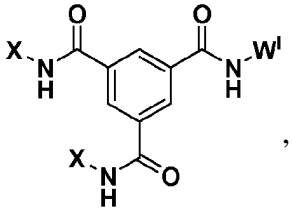
2. Кристаллический инсулин-конъюгат по п.1, в котором конъюгат имеет формулу (IIIa):



.

IIIa

3. Кристаллический инсулин-конъюгат по п.2, в котором конъюгат имеет формулу (IIIa-1):

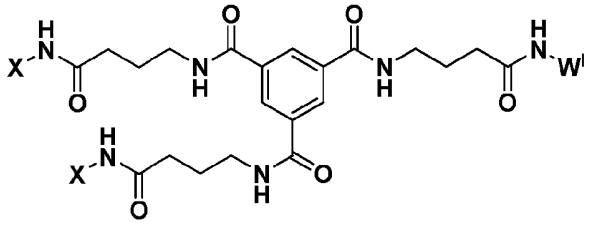


,

IIIa-1

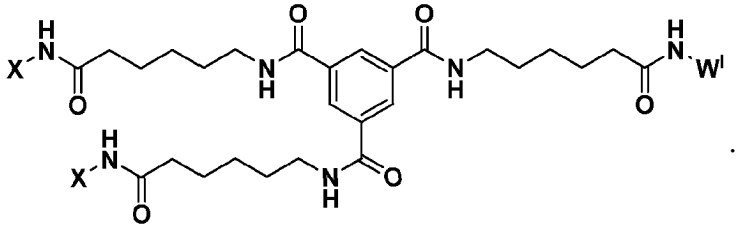
RU 2011135730 A

RU 2011135730 A



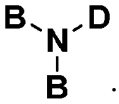
или

IIIa-2



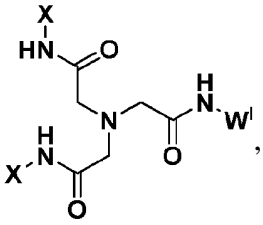
IIIa-3

4. Кристаллический инсулин-конъюгат по п.1, в котором конъюгат имеет формулу (IIIb):

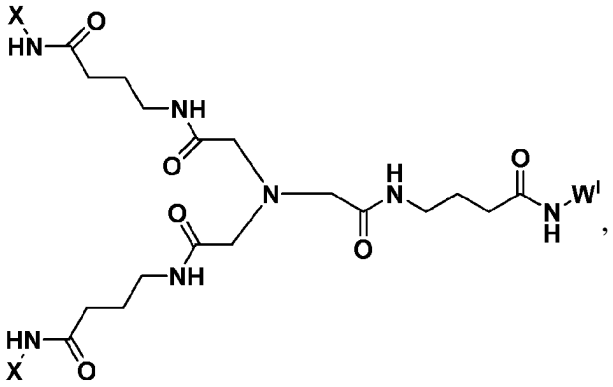


IIIb

5. Кристаллический инсулин-конъюгат по п.4, в котором конъюгат имеет формулу (IIIb-1):



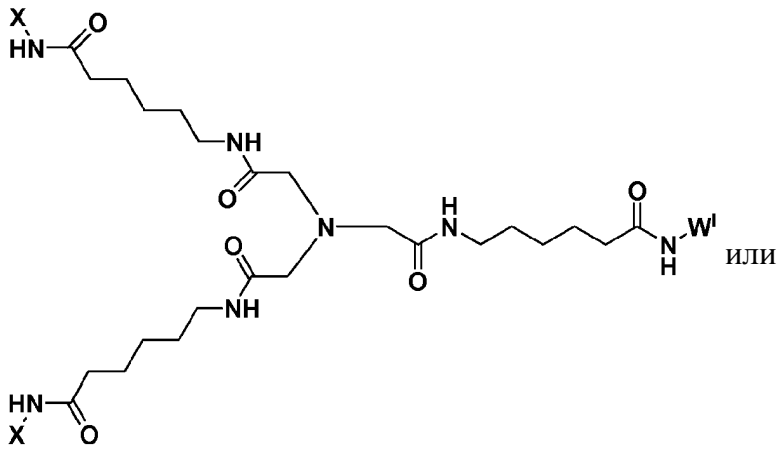
IIIb-1



IIIb-2

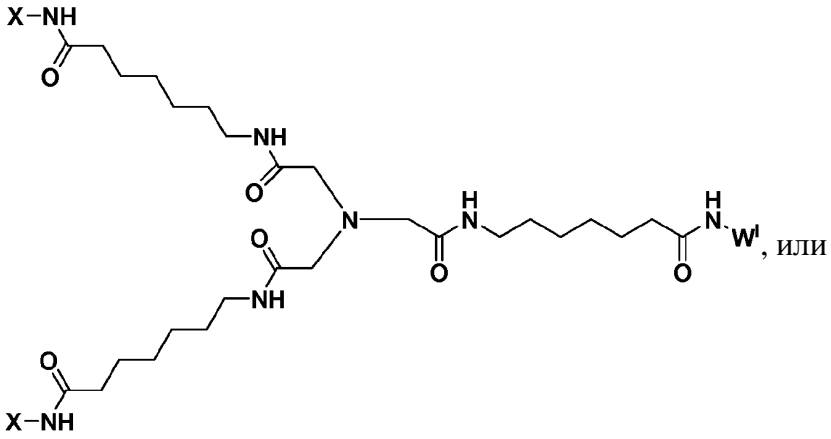
RU 2011135730 A

RU 2011135730 A



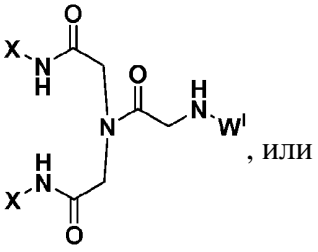
или

IIIb-3



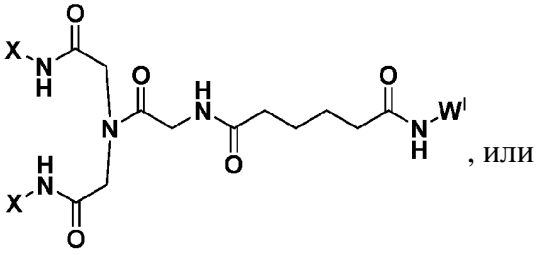
, или

IIIb-4



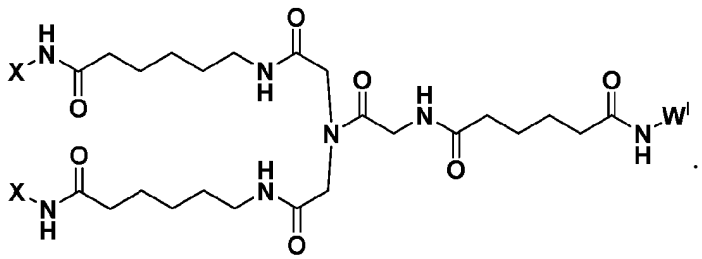
, или

IIIb-5



, или

IIIb-6



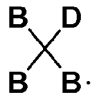
.

IIIb-7

6. Кристаллический инсулин-конъюгат по п.1, в котором конъюгат имеет формулу

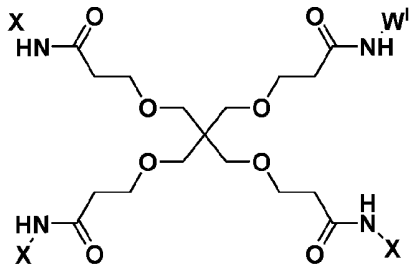
RU 2011135730 A

(IIIc):



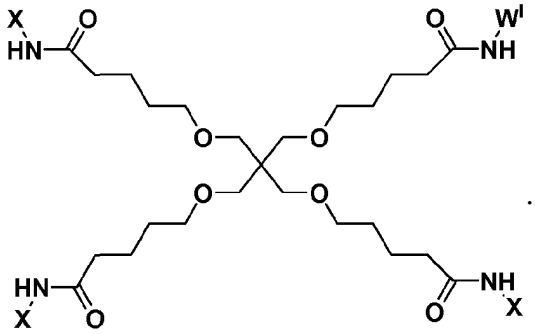
IIIc

7. Кристаллический инсулин-конъюгат по п.6, в котором конъюгат имеет формулу (IIIc-1):



или

IIIc-1



IIIc-2

8. Кристаллический инсулин-конъюгат по п.1, в котором молекулу инсулина выбирают из группы, состоящей из инсулина лизпро, инсулина аспарт и инсулина глулизин.

9. Кристаллический инсулин-конъюгат по п.1, в котором молекула инсулина представляет собой инсулин гларгин или инсулин детемир.

10. Кристаллический инсулин-конъюгат по п.1, в котором молекулу инсулина конъюгируют через эпсилон-аминогруппу Lys^{B29}.

11. Кристаллический инсулин-конъюгат по п.1, в котором каждый случай X представляет собой лиганд, который содержит биманнозу, триманнозу, разветвленную триманнозу или линейную маннозу.

12. Кристаллический инсулин-конъюгат по п.1, в котором каждый случай X независимо представляет собой лиганд, который содержит аминоэтилглюкозу (AEG), аминоэтилманнозу (AEM), аминоэтилбиманнозу (AEBM) или аминоэтилтриманнозу (AETM).

13. Кристаллический инсулин-конъюгат по п.1, в котором каждый случай X представляет собой лиганд, который содержит сахарид, который конъюгирован через аномерный атом углерода.

14. Кристаллический инсулин-конъюгат по п.13, в котором аномерный атом углерода представляет собой альфа-аномер.

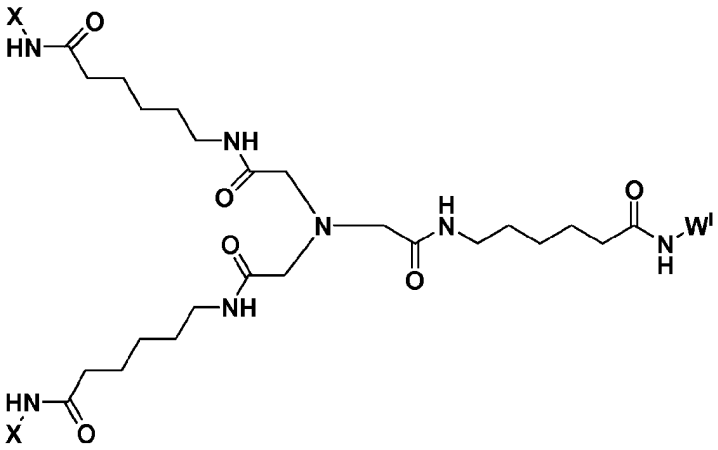
15. Кристаллический инсулин-конъюгат по п.1, в котором каждый случай X представляет собой аминоэтилтриманнозу (AETM), конъюгированную с конъюгатным остовом через альфа-аномерный атом углерода; и W^I представляет собой молекулу инсулина, конъюгированную с конъюгатным остовом через эпсилон-аминогруппу

RU 2011135730 A

RU 2011135730 A

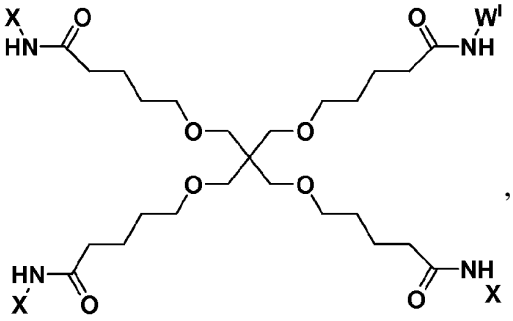
Lys^{B29}.

16. Кристаллический инсулин-конъюгат формулы (IIIb-3):



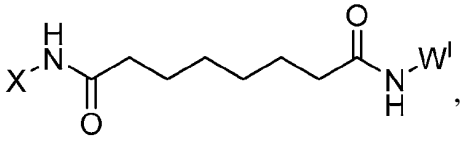
или

IIIb-3



, или

IIIc-2



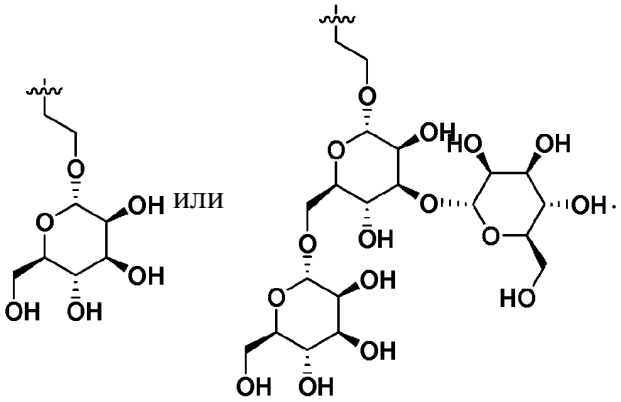
,

IIId-1

в которой

W^I представляет собой молекулу инсулина; и

каждый случай -X представляет собой

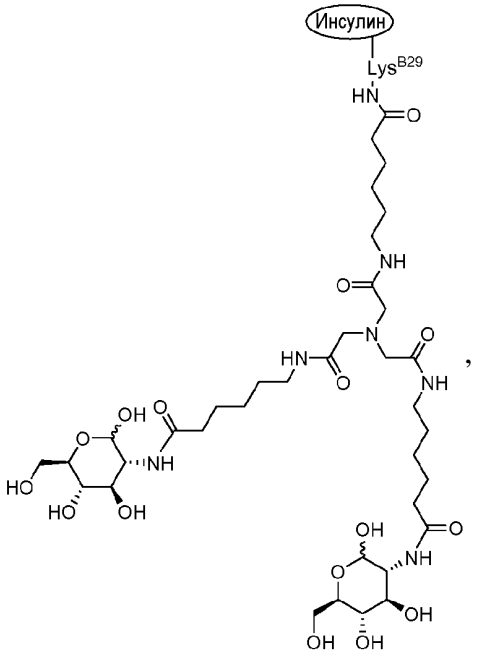


или

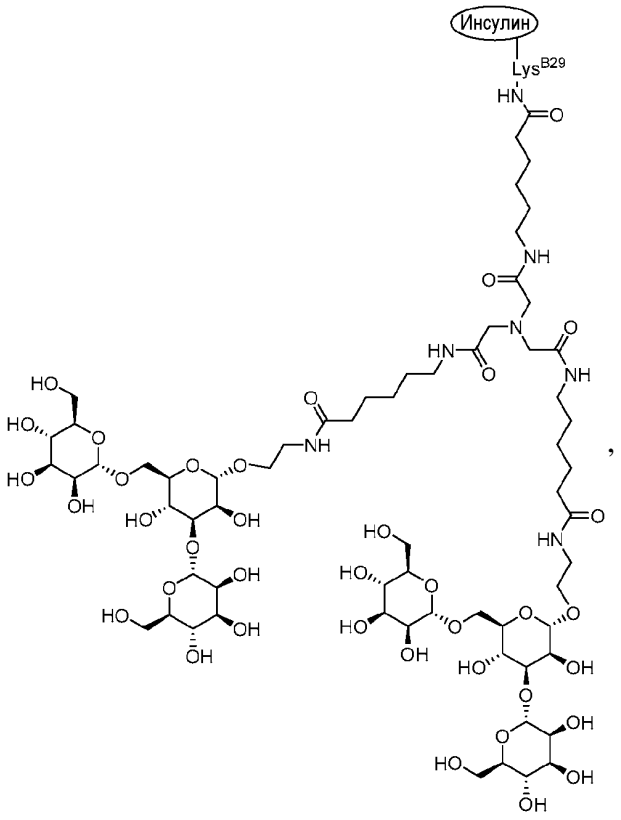
17. Кристаллический инсулин-конъюгат формулы, выбранной из группы, состоящей из:

RU 2011135730 A

RU 2011135730 A

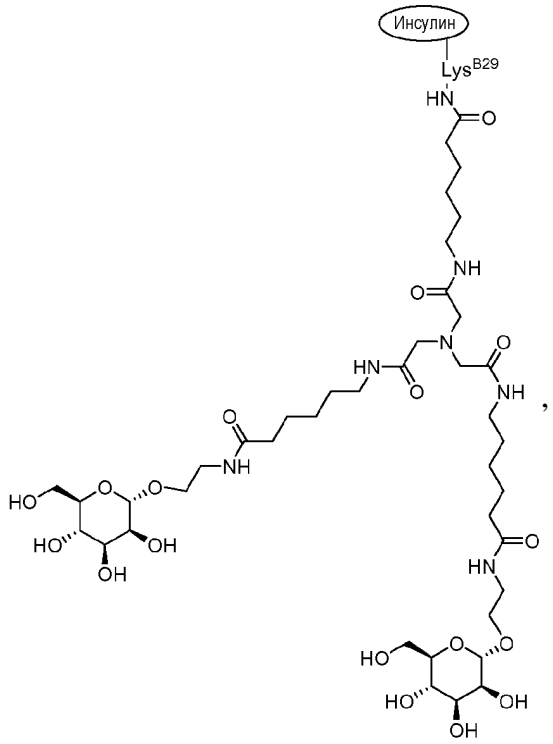


I-5

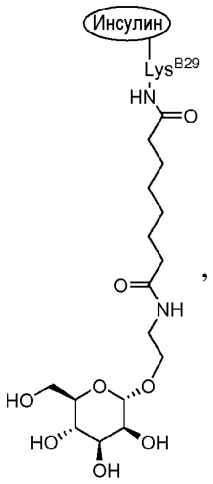


I-6

RU 2011135730 A

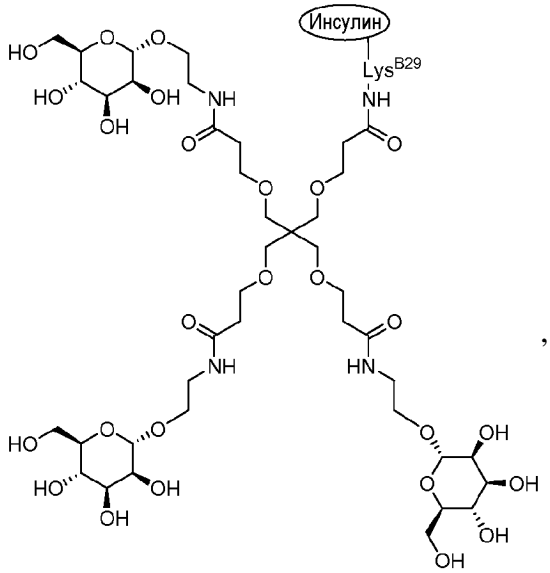


I-7

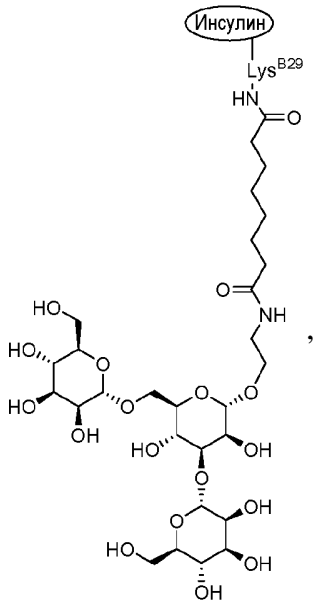


I-8

RU 2011135730 A



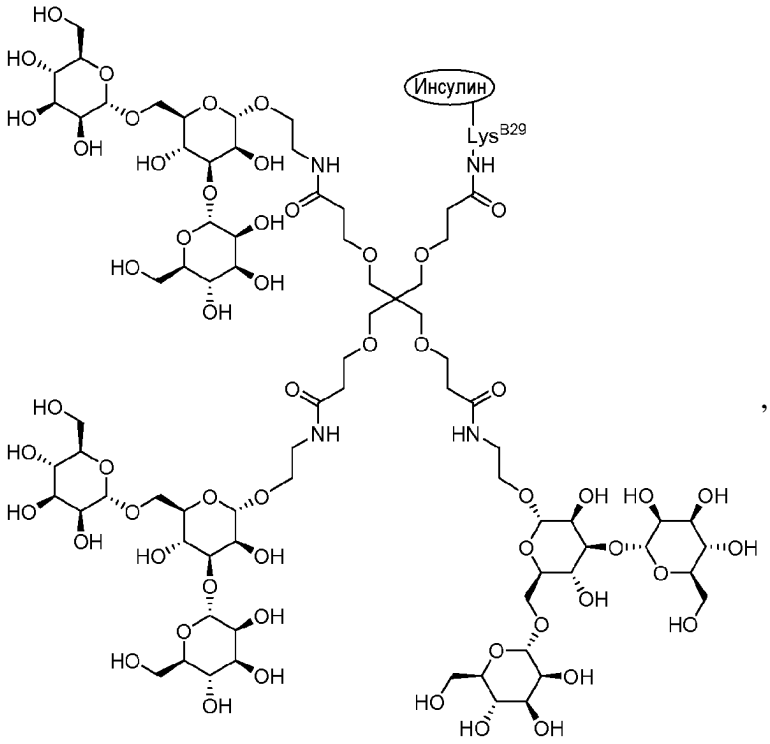
I-9



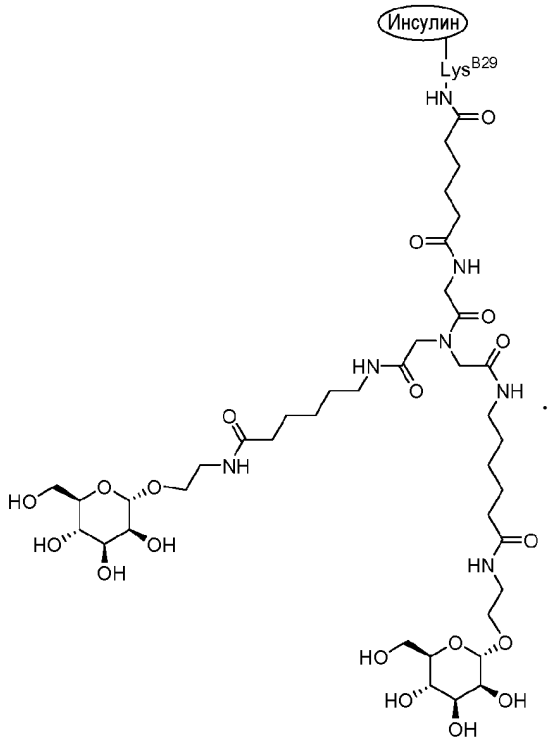
I-10

RU 2011135730 A

RU 2011135730 A



I-11



I-17

18. Состав с замедленным высвобождением, содержащий кристаллический инсулин-конъюгат по любому одному из предшествующих пунктов.

19. Состав по п.18, в котором состав содержит протамин.

20. Насосная система для доставки, содержащая суспензию кристаллического инсулин-конъюгата по любому одному из пп.1-17, в которой насосная система для доставки осуществляет вливание суспензии кристаллического инсулин-конъюгата млекопитающему.

21. Кристаллический инсулин-конъюгат или содержащий его состав по любому одному из пп.1-17 для лечения гипергликемии.

RU 2011135730 A

RU 2011135730 A