

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

(21)(22) Заявка: 2012144555/15, 28.04.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
30.04.2010 GB 1007357.5

(43) Дата публикации заявки: 10.06.2014 Бюл. № 16

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 30.11.2012(86) Заявка РСТ:
GB 2011/000662 (28.04.2011)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/135307 (03.11.2011)Адрес для переписки:
190000, Санкт-Петербург, ВОХ-1125,
ПАТЕНТИКА

(71) Заявитель(и):

**КАНТАБ БИОФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ПЭТЕНТС ЛИМИТЕД (МТ)**

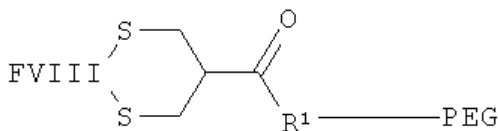
(72) Автор(ы):

ГЕНРИ Вильям (GB)(54) **КОНЬЮГИРОВАННЫЙ ФАКТОР СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ FVIII**

(57) Формула изобретения

1. Конъюгат фактор FVIII-полиэтиленгликоль, в котором одна или более групп полиэтиленгликоля конъюгированы с FVIII посредством линкерной группы, связывающей атомы серы двух остатков цистеина, которые формировали дисульфидную связь в FVIII,

отличающийся тем, что конъюгат имеет структуру



где заместитель R^1 представляет собой непосредственную связь, алкиленовую группу (предпочтительно C_{1-10} алкиленовую группу) либо возможно замещенную арильную или гетероарильную группу; причем арильные группы включают фенил, бензоил и нафтил группы; при этом подходящие гетероарильные группы включают пиридин, пиррол, фуран, пиран, имидазол, пиразол, оксазол, пиридазин, пиримидин и пурин; при этом связь с указанным полимером является гидролитически лабильной связью или нелабильной связью.

2. Конъюгат фактор FVIII-полиэтиленгликоль по п.1, отличающийся тем, что полиэтиленгликоль имеет молекулярную массу около 5-100 кДа.

3. Фармацевтическая композиция, содержащая конъюгат фактор FVIII-

полиэтиленгликоль по любому из предыдущих пунктов.

4. Фармацевтическая композиция по п.3, отличающаяся тем, что композиция содержит фармацевтически приемлемый разбавитель, адъювант или носитель.

5. Фармацевтическая композиция по п.3 дополнительно включающая другой фармацевтически активный агент.

6. Фармацевтическая композиция по любому из пп.3-5, которая предназначена для парентерального введения.

7. Фармацевтическая композиция по любому из пп.3-5, которая предназначена для внутрикожных, подкожных и внутримышечных инъекций и внутривенных или внутрикостных инфузий.

8. Фармацевтическая композиция по любому из пп.3-5 в виде раствора, суспензии или эмульсии.

9. Фармацевтическая композиция по любому из пп.3-5, отличающаяся тем, что конъюгат FVIII имеет более длительный период полужизни по сравнению с немодифицированным FVIII.

10. Фармацевтическая композиция по любому из пп.3-5, отличающаяся тем, что конъюгат FVIII имеет большую AUC по сравнению с немодифицированным FVIII.

11. Фармацевтическая композиция по любому из пп.3-5, отличающаяся тем, что конъюгат FVIII имеет более высокую биодоступность по сравнению с немодифицированным FVIII.

12. Фармацевтическая композиция по любому из пп.3-5, отличающаяся тем, что конъюгат FVIII имеет более низкую иммуногенность по сравнению с немодифицированным FVIII.

13. Способ лечения заболевания свертывания крови или травмы, включающий введение фармацевтической композиции по любому из пп.3-12 нуждающемуся в этом пациенту.

14. Способ лечения по п.13, отличающийся тем, что болезнь свертывания крови это гемофилия А или гемофилия В.

15. Способ снижения риска гемартроза, кровотечения, желудочно-кишечного кровотечения и меноррагии у млекопитающего с гемофилией А, гемофилией В или травмой, включающий введение нуждающемуся пациенту фармацевтической композиции, содержащей конъюгат FVIII по любому из пп.3-12.

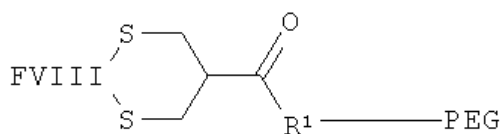
16. Способ по п.13, отличающийся тем, что композицию вводят подкожно.

17. Способ по п.13, отличающийся тем, что композицию вводят внутривенно.

18. Способ по п.13, отличающийся тем, что композицию вводят один раз с интервалом от одного до четырнадцати дней.

19. Конъюгат фактор FVIII-полиэтиленгликоль по п.1 или 2 для применения в лечении заболевания свертывания крови, характеризующегося потерей функции фактора VIII, или для использования в лечении травм.

20. Способ получения следующего конъюгата фактор FVIII-полиэтиленгликоль



согласно которому R¹ является заместителем, который представляет собой непосредственную связь, алкиленовую группу (предпочтительно C₁₋₁₀ алкиленовую группу) либо возможно замещенную арильную или гетероарильную группу; причем арильные группы включают фенил, бензоил и нафтил группы; при этом подходящие гетероарильные группы включают пиридин, пиррол, фуран, пиран, имидазол, пиразол, оксазол, пиридазин, пиримидин и пурин; причем связь с указанным полимером является

гидролитически лабильной связью или нелабильной связью, и при этом указанный способ включает:

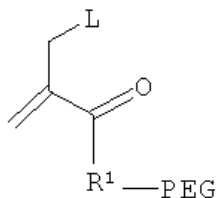
(а) восстановление природной дисульфидной связи между двумя остатками цистеина в FVIII с образованием двух свободных тиоловых групп;

(б) первую реакцию присоединения к тиоляту конъюгирующего реагента, содержащего сопряженную двойную связь и уходящую группу;

(в) удаление уходящей группы с образованием сопряженной двойной связи, а также

(г) вторую реакцию присоединения к тиоляту с образованием 3-углеродного мостика между двумя атомами серы.

21. Способ по п.20, отличающийся тем, что конъюгирующий реагент имеет формулу



где заместитель R^1 представляет собой непосредственную связь, алкиленовую группу (предпочтительно C_{1-10} алкиленовую группу) либо возможно замещенную арильную или гетероарильную группу; причем арильные группы включают фенил, бензоил и нафтил группы; при этом подходящие гетероарильные группы включают пиридин, пиррол, фуран, пиран, имидазол, пиразол, оксазол, пиридазин, пиримидин и пурин; причем связь с указанным полимером является гидролитически лабильной связью или нелабильной связью, а L представляет собой замещаемую группу.