

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

(21)(22) Заявка: 2012105579/10, 15.07.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
17.07.2009 GB 0912485.0

(43) Дата публикации заявки: 27.08.2013 Бюл. № 24

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 17.02.2012(86) Заявка РСТ:
GB 2010/001356 (15.07.2010)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/007148 (20.01.2011)Адрес для переписки:
127055, Москва, а/я 11, Н.К. Попеленскому

(71) Заявитель(и):

Политерикс Лимитед (GB)

(72) Автор(ы):

ГОДВИН Энтони (GB),
ПАВЛИШ Эстера (PL),
Чой Жи-Вон (KR)(54) СПОСОБ КОНЬЮГИРОВАНИЯ ПОЛИМЕРА С БЕЛКОМ, КОНЬЮГАТ, ПОЛУЧЕННЫЙ
УКАЗАННЫМ СПОСОБОМ, КОМПОЗИЦИЯ И ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО НА ЕГО ОСНОВЕ
И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ С ИХ ПОМОЩЬЮ

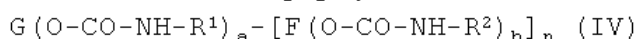
(57) Формула изобретения

1. Способ конъюгирования полимера с белком, включающий взаимодействие полимерного конъюгационного агента с указанным белком в водной среде в присутствии амфипатического полимера на основе сахаров.

2. Способ по п.1, в котором белок выбран из группы белков, включающей фактор VIIa, фактор VIII, фактор IX, ЭПО, G-CSF или бета-ИФН.

3. Способ по п.1, в котором полимер на основе сахаров содержит неполярные гидрофобные заместители, выбранные из группы заместителей, включающей алкильные группы, имеющие от 1 до 25 атомов углерода, алкенильные и алкинильные группы, имеющие от 2 до 25 атомов углерода, галоалкильные группы, имеющие от 1 до 25 атомов углерода, циклоалкильные группы, имеющие от 3 до 9 атомов углерода, арильные группы, имеющие от 6 до 14 атомов углерода, аралкильные группы, содержащие алкильные группы, включающие алкильные группы, имеющие от 1 до 25 атомов углерода, которые замещены 1 или более арильными группами, имеющими от 6 до 14 атомов углерода, группами жирных кислот, имеющими от 2 до 25 атомов углерода, и полиолами, имеющими от 1 до 25 атомов углерода.

4. Способ по п.1 или 3, в котором полимер на основе сахаров представляет собой соединение общей формулы



где G представляет собой концевое глюкозидовое звено, в котором по меньшей мере одна из его гидроксильных групп может быть замещена группой формулы (O-CO-NH-R¹);

R¹ представляет собой гидрокарбиловую группу, выбранную из группы гидрокарбиловых групп, включающей алкильные группы, алкенильные группы, алкинильные группы, галоалкильные группы, циклоалкильные группы, арильные группы и аралкильные группы, и, когда на глюкозидовом звене находится по меньшей мере одна группа (O-CO-NH-R¹), все группы R¹ могут быть одинаковыми или разными; а означает целое число от 0 до 4;

F представляет собой фруктозидовое звено, в котором по меньшей мере одна из его гидроксильных групп может быть замещена группой формулы (O-CO-NH-R²);

R² представляет собой гидрокарбиловую группу, выбранную из группы гидрокарбиловых групп, включающей алкильные группы, алкенильные группы, алкинильные группы, галоалкильные группы, циклоалкильные группы, арильные группы и аралкильные группы, и, когда на фруктозидовом звене находится по меньшей мере одна группа (O-CO-NH-R²), все группы R² могут быть одинаковыми или разными;

b означает целое число от 0 до 3 и от 0 до 4 для концевого фруктозидового звена;

n означает целое число от 2 до 499, предпочтительно от 2 до 249, 2-99, 2-49, 9-49, 14-39, 19-29 или 19-24,

каждое звено формулы F(O-CO-NH-R²)_b может быть одинаковым или отличным от любого другого звена формулы F(O-CO-NH-R²)_b; и

средняя степень замещения на глюкозидовое или фруктозидовое звено составляет от 0,01 до 3,0.

5. Способ по п.1, в котором полимер на основе сахаров представляет собой незаряженное производное полифруктозы молекулярной массы приблизительно 5 кД, имеющее неразветвленный углеводный скелет, и гидрофильные модификации.

6. Способ по п.1 или 3, в котором белок имеет низкую растворимость или тенденцию к агрегации в водной среде или представляет собой белок, у которого снижается растворимость или который проявляет повышенную тенденцию к агрегации в ходе реакции конъюгирования в водной среде в отсутствие полимера на основе сахаров.

7. Способ по п.6, в котором белок выбран из группы белков, включающей фактор VIIa, фактор VIII, фактор IX, ЭПО, G-CSF или бета-ИФН.

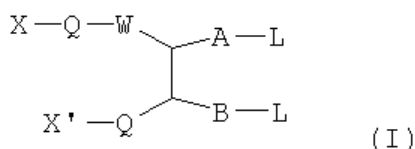
8. Способ по п.1 или 3, в котором полимер представляет собой гомополимер или сополимер полиалкиленгликоля, поливинилпирролидон, полиакрилат, полиметакрилат, полиоксазолин, поливиниловый спирт, полиакриламид, полиметакриламид, сополимер гидроксипропил метакрилата, полиэфир, полиацеталь, полиортоэфир, поликарбонат, полииминокарбонат, полиамид, сополимер дивиниловый эфир-малеиновый ангидрид и стирол-малеиновый ангидрид, полисахарид или полиглутаминовую кислоту.

9. Способ по п.8, в котором полимер представляет собой полиэтиленгликоль.

10. Способ по п.1 или 3, в котором полимерный конъюгационный агент представляет собой агент, который конъюгирует с тиоловыми группами.

11. Способ по п.1 или 3, в котором восстанавливают дисульфидную связь белка в водной среде в присутствии амфипатического полимера на основе сахаров и осуществляют взаимодействие восстановленного продукта с полимерным конъюгационным агентом.

12. Способ по п.11, в котором полимерный конъюгационный агент представляет собой соединение общей формулы



где одно из X и X' представляет собой полимер, а другое представляет собой атом водорода;

Q представляет собой связывающую группу;

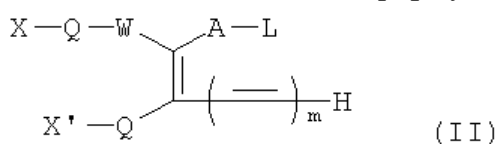
W представляет собой группу, удаляющую электрон, например кетогруппу, сложноэфирную группу -O-CO- или сульфоновую группу -SO₂-; или, если X' представляет собой полимер, X-Q-W совместно могут представлять собой группу, удаляющую электрон;

A представляет собой C₁₋₅ алкиленовую или алкениленовую цепь;

B представляет собой связь или C₁₋₄ алкиленовую или алкениленовую цепь; и

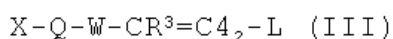
каждое L независимо представляет собой уходящую группу;

или соединение общей формулы



где X, X', Q, W, A и L имеют значения, приведенные для общей формулы I, и, кроме того, если X представляет собой полимер, X' и удаляющая электрон группа W вместе с находящимися между ними атомами могут формировать цикл, и m представляет собой целое число от 1 до 4;

или соединение общей формулы



где X, Q и W имеют значения, приведенные для общей формулы I, и либо R³ представляет собой атом водорода, либо C₁₋₄ алкильная группа и L представляют собой уходящую группу, либо R³ и L вместе представляют собой связь, и R⁴ представляет собой атом водорода, или C₁₋₄ алкильную группу.

13. Способ по п.12, который дополнительно включает восстановление удаляющей электрон группы W после завершения конъюгирования.

14. Способ по п.12 или 13, в котором Q представляет собой связь, алкиленовую группу или необязательно замещенную арильную или гетероарильную группу, причем любая из указанных групп может заканчиваться или содержать внутри цепи по меньшей мере один атом кислорода, атом серы, фрагмент -NR, в котором R представляет собой атом водорода или алкильную, арильную или алкил-арильную группу, одну кетогруппу, группу -O-CO-, группу -CO-O-, -O-CO-O-, -O-CO-NR-, -NR-CO-O-, -CO-NR- и/или -NR.CO-.

15. Способ по п.12 или 13, в котором W представляет собой кетогруппу CO, сложноэфирную группу -O-CO- или сульфоновую группу -SO₂-, или, если X-Q-W- совместно представляют собой группу, удаляющую электрон, цианогруппу.

16. Способ по п.12 или 13, в котором уходящая группа L представляет собой -SR, -SO₂R, -OSO₂R, -N⁺R³, -N⁺HR₂, -N⁺H₂R, галоген или O ∅, где R представляет собой атом водорода или алкильную, арильную либо алкил-арильную группу, и ∅ представляет собой замещенную арильную группу, содержащую по меньшей мере один заместитель, удаляющий электрон.

17. Конъюгат белка с полимером, полученный способом по любому из пп.1-16.

18. Фармацевтическая композиция, включающая конъюгат по п.17 и фармацевтически

приемлемый носитель.

19. Применение конъюгата по п.17 в качестве лекарственного средства.

20. Способ лечения пациента, включающий введение пациенту фармацевтически эффективного количества конъюгата по п.17 или фармацевтической композиции по п.18.

21. Применение амфипатического полимера на основе сахаров в качестве вспомогательного средства для получения конъюгата полимера и белка, при котором проводят реакцию полимерного конъюгационного агента с указанным белком в водной среде.

RU 2012105579 A

RU 2012105579 A