

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038984**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.11.18

(21) Номер заявки
201990142

(22) Дата подачи заявки
2017.06.15

(51) Int. Cl. **A61K 47/32** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C08F 222/10 (2006.01)

(54) **РАСЩЕПЛЯЕМЫЕ КОНЪЮГАТЫ ПОЛИМЕРА И ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА**(31) **1611405.0**(32) **2016.06.30**(33) **GB**(43) **2019.06.28**(86) **PCT/IB2017/053567**(87) **WO 2018/002761 2018.01.04**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**РС АРАСТИРМА ЭГИТИМ
ДАНИСМАНЛИК ИЛАДЖ САНАЙИ
ТИДЖАРЕТ АНОНИМ СИРКЕТИ
(TR)**

(72) Изобретатель:
**Саньял Рана, Саньял Амитав, Арслан
Мехмет, Сумер Болу Бурджу, Гок
Озгул, Карадживы Мерве, Кага
Садик (TR)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A2-2007028347
WO-A1-2010091650
КОРЕСЕК J. ET AL.: "HPMA copolymer-
anticancer drug conjugates: design, activity, and
mechanism of action", EUROPEAN JOURNAL

OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS,
ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V.,
AMSTERDAM, NL, vol. 50, no. 1, 3 July
2000 (2000-07-03), pages 61-81, XP004257180, ISSN:
0939-6411, DOI: 10.1016/S0939-6411(00)00075-8 the
whole document

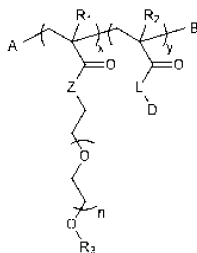
ANDREA SEEHUBER ET AL.: "Poly(acrylic
acid)-Poly(ethylene glycol) Layers on Positively Charged
Surface Coatings: Molecular Structure, Protein Resistance,
and Application to Single Protein Deposition",
LANGMUIR, vol. 28, no. 23, 12 June 2012 (2012-06-12),
pages 8700-8710, XP055098947, ISSN: 0743-7463, DOI:
10.1021/la2050652 abstract

KUSCH P. ET AL.: "Characterization of
copolymers of methacrylic acid with poly(ethylene glycol)
methyl ether methacrylate macromonomers by analytical
pyrolysis s-gas chromatography/mass spectrometry (Py-GC/
MS)", JOURNAL OF ANALYTICAL AND APPLIED
PYROLYSIS, vol. 113, 10 March 2015 (2015-03-10), pages
412-418, XP002774788, figure 1b)

SCHMOLKE H.: "Poly(acrylic acid)-graft-
poly(ethylene glycol) preparation and adsorption on
polyelectrolyte multilayers (PEMs) for custom-made
antiadhesive surfaces", PHYSICA STATUS SOLIDI A, vol.
208, no. 6, 11 May 2011 (2011-05-11), pages 1290-1300,
XP002774789, figure 1

KRIEG A. ET AL.: "Dual hydrophilic polymers
based on (meth)acrylic acid and poly(ethylene glycol)
- synthesis and water uptake behavior", POLYMER
CHEMISTRY, vol. 1, 8 September 2010 (2010-09-08), pages
1669-1676, XP002774790, figure 7

(57) Это изобретение относится к конъюгатам 'полимер-лекарственное средство' формулы (значения радикалов указаны в формуле изобретения):



формула I

включающим полимерную основную цепь на основе (мет)акрилата по меньшей мере с двумя типами боковых цепей, где одна из боковых цепей представляет собой цепь PEG, а другая боковая цепь включает по меньшей мере один терапевтический агент (D), ковалентно связанный

B1**038984****038984****B1**

с расщепляемым линкером (L), к способам получения упомянутых конъюгатов 'полимер-лекарственное средство' и их применению для лечения заболеваний, таких как рак.

038984 B1

038984 B1

Это изобретение относится к конъюгатам полимера и лекарственного средства согласно формуле I, способам получения упомянутых конъюгатов 'полимер-лекарственное средство' и к их применению в лечении заболеваний, таких как рак.

Уровень техники изобретения

Химиотерапевтические агенты, используемые для лечения рака, в большинстве случаев являются цитотоксическими. Эти агенты могут накапливаться в тканях тела в дополнение к целевой зоне, что в свою очередь обуславливает сниженный терапевтический эффект и нежелательное распределение лекарственного средства по всем здоровым тканям организма. Неконтролируемое распределение этих агентов по всему телу вызывает тяжелые побочные эффекты у пациента.

Вследствие распределения химиотерапевтических агентов по всему организму, включая здоровую ткань, количество химиотерапевтического агента, достигающего опухолевую ткань, является очень низким, несмотря на высокую общую токсичность, обусловленную данной дозой. Такая ситуация приводит к низкому терапевтическому эффекту для пациента. Кроме того, химиотерапевтические агенты имеют низкую растворимость, что затрудняет приготовление составов с ними и введение их пациенту.

Для решения вышеупомянутых проблем, разработаны системы доставки лекарственных средств, которые могут доставлять лекарственное средство в целевые зоны организма. Например, в некоторых подходах лечения рака, эти системы предусматривают использование повышенного эффекта проницаемости и удержания (EPR), что означает, что носители лекарственных средств, имеющие высокую молекулярную массу и большой гидродинамический объем, накапливаются в твердых опухолях, и это, в свою очередь, приводит к пассивному целенаправленному воздействию молекулы лекарственного средства на опухолевую ткань и минимизированию разрушающего воздействия химиотерапевтических агентов на здоровую ткань.

Область техники, к которой относится изобретение

Существует целый ряд полимеров, которые могут быть использованы для получения конъюгатов 'полимер-лекарственное средство'.

US 6310039 раскрывает конъюгаты трансферрина, альбумина и полиэтиленгликоля и цитостатических соединений, таких как доксорубин, даунорубин, эпирубин и так далее. В этом документе, молекулы лекарственного средства прикрепляют к концевым группам полиэтиленгликольного полимера. Одним недостатком этих систем является то, что они имеют ограниченные функциональные группы для образования конъюгата с лекарственным средством, в результате чего они имеют низкое процентное содержание лекарственного средства в конечном конъюгате 'лекарственное средство-полимер'. Кроме того, образование агрегатов представляет собой еще один феномен, который затрудняет работу с конъюгатами 'полимер-лекарственное средство' такого типа.

Например, WO 1998/056424 раскрывает конъюгат 'полимер-лекарственное средство', где декстрин образует основную цепь (каркас) полимера, а молекулы лекарственного средства либо непосредственно, либо ковалентно связаны с полимерной основной цепью.

Другой пример представляет международная публикация WO 2007/028347, которая раскрывает способ получения полимерного конъюгата доксорубина, который является молекулой противоракового лекарственного средства. Документ предоставляет идею использования N-(2-гидроксипропил)метакриламидного (HPMA) мономера для получения полимера.

US 2003/0215395 раскрывает катионный полимер, такой как поли(L-лицин), полиэтиленимин и хитозан, конъюгированный с лекарственным средством посредством линкера.

В вышеупомянутых системах применяются молекулы лекарственного средства, прикрепленные к полимерной основной цепи посредством линкера, в целях обеспечения расщепления линкера после того, как конъюгат 'полимер-лекарственное средство' достигнет своей целевой ткани, и посредством этого высвобождения молекулы лекарственного средства в целевом месте. Однако недостаток таких систем состоит в том, что расщепляемый линкер между лекарственным средством и полимером расщепляется в кровяном русле и высвобождает молекулу лекарственного средства до того, как он достигнет своей целевой ткани.

В свете вышеупомянутого известного уровня техники, существует потребность в новом конъюгате 'полимер-лекарственное средство', который является менее токсичным и имеет желательный фармакокинетический профиль.

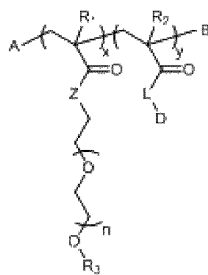
Другой задачей настоящего изобретения является обеспечение конъюгата 'полимер-лекарственное средство', который устранит проблему отщепления лекарственного средства до достижения конъюгатом 'полимер-лекарственное средство' своей целевой ткани.

Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что конъюгат 'полимер-лекарственное средство' согласно настоящему изобретению имеет значительно более длительный период времени нахождения в кровотоке, обеспечивает селективное распределение активного агента по целевым тканям, имеет более низкий объем распределения, более медленное выведение (клиренс) из организма, и более высокую максимальную концентрацию (C_{max}) и более высокие значения площади под кривой (общая AUC).

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение относится к конъюгату 'полимер-лекарственное средство' для доставки те-

рапевтических агентов, включающему полимерную основную цепь на основе (мет)акрилата, отличающемуся тем, что полимер содержит по меньшей мере два типа боковых цепей, где одна из боковых цепей представляет собой цепь PEG, как например, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OR}_3$, где n означает натуральное число между 1-200, и R_3 выбирают из группы, содержащей H или $-\text{CH}_3$, а другая боковая цепь включает, по меньшей мере, один терапевтический агент, ковалентно связанный с расщепляемым линкером, как показано в формуле I



формула I

Другими словами, изобретение относится к конъюгату 'полимер-лекарственное средство' формулы I, где

R_1 и R_2 независимо выбирают из H или $-\text{CH}_3$;

R_3 выбирают из -H или $-\text{CH}_3$;

x означает натуральное число между 1-140;

y означает натуральное число между 1-40;

n означает натуральное число между 1-200; и

L представляет собой расщепляемый линкер; и

D представляет собой по меньшей мере один терапевтический агент;

Z выбирают из -O или -NH;

A представляет собой концевую группу, которая необязательно является инициатором полимеризации или его фрагментом, или A может отсутствовать;

B представляет собой концевую группу, которая необязательно является инициатором полимеризации или его фрагментом, или B может отсутствовать;

Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что в дополнение к преодолению недостатков систем доставки лекарственных средств известного уровня техники, содержащих конъюгаты 'полимер-лекарственное средство'; полимер настоящего изобретения снизил накопление в других органах благодаря присутствию биоразлагаемых боковых цепей PEG. Это, в свою очередь, обеспечивает конъюгат 'полимер-лекарственное средство', который имеет более низкую токсичность.

Подробное описание изобретения

Термин "конъюгат 'полимер-лекарственное средство'" относится к полимерной структуре, имеющей терапевтический агент, прикрепленный к полимеру.

Термины "полимерная основная цепь" и "основная цепь полимера" могут быть использованы взаимозаменяемо и относятся к полимерной цепи, имеющей боковые цепи или пendants группы. Например, боковая цепь может иметь олигоэтиленгликолевое звено, и пendants группа может нести один терапевтический агент или любую другую группу, которая может быть использована для прикрепления терапевтического и/или диагностического агента, или направляющую группу.

Термин "акрилат" относится к производным акриловых кислот. Эти производные включают исходную кислоту ($\text{CH}_2\text{CHCO}_2\text{H}$) и сложные эфиры, а значит и термин "на основе акрилата" определяет функциональные группы, имеющие любое из вышеупомянутых акрилатных производных.

Термин "метакрилат" относится к производным метакриловых кислот. Эти производные включают исходную кислоту ($\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$) и сложные эфиры. Соответственно термин "на основе метакрилата" определяет функциональные группы, имеющие любое из вышеупомянутых метакрилатных производных.

Термин "(мет)акрилат" относится к терминам "акрилат" и "метакрилат". Таким образом, термин "(мет)акрилат" может быть использован взаимозаменяемо с терминами "акрилат" и "метакрилат" и охватывает все признаки этих терминов, которые описаны выше. Термин "(мет)акрилат" следует рассматривать как означающий "метакрилат и/или акрилат".

На протяжении всего текста, термин "конъюгат 'полимер-лекарственное средство' по изобретению" следует рассматривать как означающий "конъюгат 'полимер-лекарственное средство' согласно формуле I" или "конъюгат 'полимер-лекарственное средство' формулы I" или "формула I", и эти термины могут быть использованы взаимозаменяемо.

Термин "PEG" относится к полиэфирному соединению, имеющему структуру $\text{H}-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_n-\text{OR}_3$, где n означает натуральное число между 1-200, и R_3 выбирается из H или $-\text{CH}_3$. PEG определяют как олигомер или полимер этиленоксида. Термины "PEG", "полиэтиленгликоль", "полиэтиленоксид", "PEO", "полиоксиэтилен" и "POE" относятся к одной и той же структуре и могут быть использованы взаимозаменяемо в пределах текста.

Как показано формулой I, конъюгат 'полимер-лекарственное средство' по изобретению боковые цепи PEG. Боковые цепи обеспечивают важные физикохимические свойства конъюгату 'полимер-лекарственное средство' по изобретению и дают в результате конъюгат 'полимер-лекарственное средство', который имеет более хорошие физикохимические свойства в сравнении с конъюгатами, которые не имеют упомянутых боковых цепей.

Как упомянуто выше "L" в формуле I означает расщепляемый линкер. Термин "Расщепляемый линкер" относится к группе, которая пространственно отделяет лекарственное средство или направляющую группу от молекулы носителя. Термины "линкер", "L" и "расщепляемый линкер" относятся к одной и той же структурной единице и может быть использован взаимозаменяемо.

В данном документе, термин "короткий пептид" следует рассматривать как означающий пептидную цепь, содержащую 1-50 аминокислот, предпочтительно 2-40 аминокислот и наиболее предпочтительно 2-30 аминокислот.

В одном варианте осуществления $R_1=H$, $R_2=H$, $R_3=H$; В другом варианте осуществления $R_1=H$, $R_2=H$, $R_3=-CH_3$. В другом варианте осуществления $R_1=H$, $R_2=-CH_3$, $R_3=H$; В еще одном варианте осуществления $R_1=H$, $R_2=-CH_3$, $R_3=-CH_3$; В другом варианте осуществления $R_1=-CH_3$, $R_2=H$, $R_3=H$; В другом варианте осуществления $R_1=-CH_3$, $R_2=H$, $R_3=-CH_3$; В еще одном варианте осуществления $R_1=-CH_3$, $R_2=-CH_3$, $R_3=H$; В еще одном варианте осуществления $R_1=-CH_3$, $R_2=-CH_3$, $R_3=-CH_3$.

Термин "статистический сополимер" относится к сополимеру, где мономеры, образующие сополимер, следуют в любом порядке. Термин "блоксополимер" относится к сополимеру, где все мономеры одного типа сгруппированы вместе, и все мономеры другого типа сгруппированы вместе. Конъюгаты 'полимер-лекарственное средство' по изобретению могут находиться в форме блоксополимеров или статистических сополимеров. Конъюгаты 'полимер-лекарственное средство' по изобретению находятся в форме статистического сополимера.

Линкеры расщепляются таким образом, что терапевтический агент может быть высвобожден, например, в условиях восстановления, условиях окисления или в результате гидролиза сложного эфира, амида, гидразида или подобного мостика, который образует ковалентную связь между линкером и терапевтическим агентом. Кроме того, определенный тип линкера может позволить нарастить аспект селективной цитотоксичности (и, соответственно, улучшить терапевтический индекс) в результате обеспечения селективного высвобождения терапевтического агента в непосредственной близости от клетки или внутри клетки.

Упомянутый расщепляемый линкер может представлять собой любое соединение на основе углеводорода или замещенного углеводорода, которое может диссоциировать в условиях физиологической среды. В предпочтительном варианте осуществления линкер может быть выбран из соединений, которые расщепляются в условиях кислой среды опухоли (таких как любой замещенный C_1-C_{10} -углеводород, содержащий ацетальную или сложноэфирную группу) или при помощи сверхэкспрессируемых ферментов, присутствующих в межклеточном или внутриклеточном матриксе опухолевых клеток.

Линкер может представлять собой структурную единицу любого типа, которая может связываться как с полимерной основной цепью, так и с лекарственным средством, такую как поли(этиленгликоль), аминокислота, поли(аминокислота) (например, пептид или олигопептид), или полипептид (например, белок), таким образом, что один конец ее может образовывать ковалентную связь полимерной основной цепью, а другой конец ее может образовывать ковалентную связь с терапевтическим агентом. Линкеры также могут включать короткие пептиды с конкретными пептидными последовательностями, которые распадаются по действию катепсина В, такие как Gly-Phe-Leu-Gly (SEQ ID №: 1), также обозначаемая как GFLG, или Val-Cit или Phe-Lys или Val-Ala или Ala-Leu-Ala-Leu (SEQ ID №: 2).

Линкер также может представлять собой C_1-C_{10} -углеводород или замещенный или гетерозамещенный C_1-C_{10} -углеводород, из условия, чтобы он содержал функциональную группу, которая диссоциирует в условиях физиологической среды, такую как ацеталь, сложный эфир, имин, амид, дисульфид, карбонат, карбамат, гидразон.

Термин " C_1-C_{10} -углеводород" относится к углеводородной цепи, имеющей от 1 до 10 атомов углерода в основной цепи.

Термин "замещенный C_1-C_{10} -углеводород" относится к углеводородной цепи, имеющей от 1 до 10 атомов углерода в основной цепи, где один или более из его атомов водорода заменен(-ы) атомами групп из других элементов, таких как спирт, амин, карбоксил, тиол и так далее.

Термин "гетерозамещенный C_1-C_{10} -углеводород" относится к углеводородной цепи, имеющей от 1 до 10 атомов в основной цепи, где, по меньшей мере, один из атомов С замещен атомом, отличающимся от С, таким как атом азота, кислорода, фосфора, серы или галогена. Эти заместители включают низшую алкоксигруппу, такую как метоксигруппа, этоксигруппа, бутоксигруппа; простые эфиры; ацетали; кетали; сложные эфиры; гетероарил; гетероциклическую группу; гидроксил; защищенный гидроксил; ацил; ацилоксигруппу; аминогруппу; иминогруппу, дисульфид, карбонат, карбамат, гидрозон, гидразин, но не ограничиваются этим.

В некотором варианте осуществления изобретения линкер (L) представляет собой GFLG. В некотором варианте осуществления изобретения линкер представляет собой Val-Cit. В некотором варианте

осуществления изобретения линкер представляет собой Phe-Lys. В некотором варианте осуществления изобретения линкер представляет собой Val-Ala. В некотором варианте осуществления изобретения, линкер представляет собой Ala-Leu-Ala-Leu.

В некотором варианте осуществления изобретения линкер представляет собой гетерозамещенный C₁-C₁₀-углеводород, содержащий по меньшей мере одну дисульфидную функциональную группу. В некотором варианте осуществления изобретения линкер представляет собой гетерозамещенный C₁-C₁₀-углеводород, содержащий по меньшей мере одну ацетальную функциональную группу. В некотором варианте осуществления изобретения линкер представляет собой гетерозамещенный C₁-C₁₀-углеводород, содержащий по меньшей мере одну сложноэфирную функциональную группу. В некотором варианте осуществления изобретения линкер представляет собой гетерозамещенный C₁-C₁₀-углеводород, содержащий по меньшей мере одну функциональную иминогруппу. В некотором варианте осуществления изобретения линкер представляет собой гетерозамещенный C₁-C₁₀-углеводород, содержащий по меньшей мере одну функциональную амидогруппу. В некотором варианте осуществления изобретения линкер представляет собой гетерозамещенный C₁-C₁₀-углеводород, содержащий по меньшей мере одну карбоксильную функциональную группу. В некотором варианте осуществления изобретения линкер представляет собой гетерозамещенный C₁-C₁₀-углеводород, содержащий по меньшей мере одну карбаматную функциональную группу. В некотором варианте осуществления изобретения линкер представляет собой гетерозамещенный C₁-C₁₀-углеводород, содержащий по меньшей мере одну функциональную группу гидразона.

В другом варианте осуществления изобретения линкер может включать гетерозамещенный C₁-C₁₀-углеводород, содержащий две или более функциональных групп, выбранных из группы, состоящей из ацетала, сложного эфира, имида, амида, дисульфида, карбоната, карбамата, гидразона.

В еще одном варианте осуществления изобретения линкер может представлять собой комбинацию замещенного C₁-C₁₀-углеводорода, содержащего по меньшей мере одну функциональную группу, выбранную из группы, состоящей из ацетала, сложного эфира, имида, амида, дисульфида, карбоната, карбамата, гидразона, и пептидной цепи, выбранной из группы, состоящей из GFLG, Val-Cit или Phe-Lys или Val-Ala или Ala-Leu-Ala-Leu.

Термин "терапевтический агент" относится к любому соединению, которое подходит для применения в лечении заболевания. Термины "терапевтический агент", "химиотерапевтическое средство", "противораковое средство" и "антинеопластическое средство" все относятся к соединениям, подходящим для применения в лечении заболевания, и эти термины могут быть использованы взаимозаменяемо. В одном варианте осуществления заболевание представляет собой рак.

Кроме того, "терапевтический агент" также относится к любому агенту, который подходит для применения в лечении заболевания, например, рака. Может быть использован любой терапевтический агент, который может быть непосредственно или косвенно прикреплен к конъюгату 'полимер-лекарственное средство' по изобретению. Патент США № 66342221 также описывает агенты, связанные с противораковыми средствами, и этот документ включен в данный документ посредством ссылки. Противораковые средства могут классифицироваться как химиотерапевтические средства, цитотоксины, антиметаболиты, алкилирующие агенты, ингибиторы протеинкиназы, антрациклины, антибиотики, антимитотические средства (например, антитубулиновые вещества), кортикостероиды, радиофармацевтические вещества, и белки (например, цитокины, ферменты или интерфероны), но не ограничиваются этим. Конкретные примеры противораковых средств включают, например, доцетаксел, гемцитабин, иматиниб, 5-фторурацил, 9-аминокамптотецин, модифицированный амином гелданамицин, доксорубицин, паклитаксел, прокарбазин, гидроксимочевину, мезозамещенный е-хлорин, цисплатин и радионуклиды (например, I-131, Y-90, In-111, и Tc-99m). Существует много других противораковых средств, известных в данной области, и многие находятся на стадии разработки, где все те средства также включены в объем данного изобретения.

Терапевтический(-ие) агент(-ы) также могут быть выбраны из подгруппы, состоящей из нуклеозидных аналогов, антифолатов, других метаболитов, ингибиторов топоизомеразы I, антрациклинов, подофиллотоксинов, таксанов, алкалоидов барвинка, алкилирующих агентов, соединений платины, антигормонов, радиофармацевтических веществ, моноклональных антител, ингибиторов тирозинкиназы, ингибиторов мишени рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR), ретиноидов, иммуномодулирующих агентов, ингибиторов гистондеацетилазы и других агентов, но не ограничивающейся этим.

Нуклеозидные аналоги могут быть выбраны из группы, состоящей из азациитидина, кладрибина, цитарабина, децитабина, флоксуридина, флударабина, фторурацила (5-FU), гемцитабина, меркаптопурина, неларабина, пентостатина, тиогуанина, трифлуридина, типирацила, но не ограничивающейся этим.

Антифолаты могут быть выбраны из группы, состоящей из метотрексата, пеметрекседа, пралатрекседа, ралитрекседа, но не ограничивающейся этим. Другие метаболиты могут быть выбраны из группы, состоящей из гидроксикарбамида, но не ограничивающейся этим. Ингибиторы топоизомеразы I могут быть выбраны из группы, состоящей из иринотекана и топотекана, но не ограничивающейся этим. Антрациклины могут быть выбраны из группы, состоящей из даунорубицина, доксорубицина, эпирубицина, идарубицина, митоксантрона, валрубицина, но не ограничивающейся этим. Подофиллотоксины могут

быть выбраны из группы, состоящей из этопозида и тенипозида, но не ограничивающейся этим. Таксаны могут быть выбраны из группы, состоящей из кабазитаксела, доцетаксела, паклитаксела, но не ограничивающейся этим. Алкалоиды барвинка могут быть выбраны из группы, состоящей из винбластина, винкристина, виндезина, винфлунина, винорелбина, но не ограничивающейся этим. Алкилирующие агенты могут быть выбраны из группы, состоящей из бендамустина, хлорамбуцила, дакарбазина, мелфалана, стрептозотоцина, трабектедина, но не ограничивающейся этим. Соединения антигормоны могут быть выбраны из группы, состоящей из абиратерона, бикалутамида, ципротерона, дегареликса, экземестана, фулвестранта, гозерелина, хистрелина, лейпролида, мифепристона, трипторелина, но не ограничивающейся этим. Ингибиторы тирозинкиназы могут быть выбраны из группы, состоящей из афатиниба, акситиниба, бозутиниба, кобиметиниба, кризотиниба, дазатиниба, эрлотиниба, gefитиниба, иматиниба, лапатиниба, нилотиниба, осимертинита, пазопаниба, руксолитиниба, сунитиниба, вандетаниба, но не ограничивающейся этим. Ингибиторы мишени рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR) могут быть выбраны из группы, состоящей из эверолимуса, темсиролимуса, но не ограничивающейся этим. Ретиноиды могут быть выбраны из группы, состоящей из алитретиноина, бексаротена, изотретиноина, тамибаротена, третиноина, но не ограничивающейся этим.

Иммуномодулирующие агенты могут быть выбраны из группы, состоящей из леналидомида, помалидомида, талидомида, но не ограничивающейся этим. Ингибиторы гистондеацетилазы могут быть выбраны из группы, состоящей из белиноста, панобиноста, валпроата, вориноста, но не ограничивающейся этим. Другие агенты могут быть выбраны из группы, состоящей из анагрелида, церитиниба, дабрафениба, идеалалисиба, ибрутиниба, палбоциклиба, вемурафениба, блеомицина, бортезомиба, дактиномицина, эрибулина, эстрамустина, иксабепилона, митомицина, прокарбазина, алектиниба, флуксиместерона, иобенгуана, имиквимода, интерферона, иксазомиба, ланреотида, лентинана, октреотида, омацетаксина, тегафура, гимерасила, отерацила, урацила, комбретастатина, хлорохина, но не ограничивающейся этим.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения терапевтический(-ие) агент(-ы) выбирают из таксанов, антифолатов, ингибиторов тирозинкиназы, антрациклинов, нуклеозидных аналогов или других агентов. Наиболее предпочтительно терапевтический(-ие) агент(-ы) выбирают из группы, состоящей из доцетаксела, пеметрекседа, хлорохина, комбретастатина, гемцитабина, доксорубина, фторурацила (5-FU), 5'-деокси-5-фторцитидина (5'-DFCR), лапатиниба и любых терапевтических агентов, приведенных выше в качестве таких терапевтических агентов.

В данном документе термин "агент(-ы)" относится по меньшей мере к одному или более терапевтическим агентам.

В некотором варианте осуществления изобретения терапевтический агент представляет собой доцетаксел. В некотором варианте осуществления изобретения терапевтический агент представляет собой пеметрексед. В некотором варианте осуществления изобретения терапевтический агент представляет собой хлорохин. В некотором варианте осуществления изобретения терапевтический агент представляет собой комбретастатин. В некотором варианте осуществления изобретения терапевтический агент представляет собой гемцитабин. В некотором варианте осуществления изобретения терапевтический агент представляет собой доксорубин. В некотором варианте осуществления изобретения терапевтический агент представляет собой 5-FU. В некотором варианте осуществления изобретения терапевтический агент представляет собой 5'-деокси-5-фторцитидин (5'-DFCR). В некотором варианте осуществления изобретения терапевтический агент представляет собой лапатиниб.

В некотором варианте осуществления изобретения терапевтический агент представляет собой комбинацию из двух или более терапевтических агентов, выбранных из группы, состоящей из доцетаксела, пеметрекседа, хлорохина, комбретастатина, гемцитабина, доксорубина, 5-FU, 5'-деокси-5-фторцитидина (5'-DFCR) и лапатиниба и любых других агентов, приведенных выше. По сути терапевтический(-ие) агент(-ы), которые являются комбинацией из двух или более терапевтических агентов, может(гут) выбран(-ы) из основных групп или конкретных членов основных групп, приведенных выше.

Терапевтический агент может присутствовать в количестве от 1 до 40% по массе относительно конъюгата 'полимер-лекарственное средство', предпочтительно в количестве от 2 до 35% по массе относительно конъюгата 'полимер-лекарственное средство' и наиболее предпочтительно в количестве от 3 до 30% по массе относительно конъюгата 'полимер-лекарственное средство'. Терапевтический агент может присутствовать в количестве, находящемся в диапазоне, например, от 4 до 25%, или от 5 до 24%, или от 6 до 23%, или от 7 до 22%, или от 8 до 20% по массе относительно конъюгата 'полимер-лекарственное средство'.

Термин "концевая группа" относится к функциональным группам или составным элементарным звеньям, которые находятся в концевой части молекулы полимера. Концевые группы, показанные как А и В, могут быть идентичными или могут отличаться друг от друга.

А и В необязательно могут представлять собой инициатор полимеризации или его фрагмент. В частности, в том случае, когда инициатор используют в реакции полимеризации, фрагмент инициатора может оставаться в качестве концевой группы полимера. Инициатор в контексте данного документа может представлять собой любое вещество, подходящее для иницирования реакции полимеризации, из-

вестное в данной области.

В одном варианте осуществления, А и/или В выбирают из группы, состоящей из 4,4'-азобис(4-циановалериановой кислоты), 1,1'-азобис(циклогексанкарбонитрила), 2,2'-азобис(2-метилпропионамидин)дигидрохлорида, 2,2'-азобис(2-метилпропионитрила)(также известного как AIBN), аммония персульфата, дигидрата моновалериановой соли гидроксиметансульфиновой кислоты, калия персульфата, натрия персульфата, трет-бутилгидропероксида, трет-бутилперацетата, куменгидропероксида, 2,5-ди(трет-бутилперокси)-2,5-диметил-3-гексина, дикумилпероксида, 2,5-бис(трет-бутилперокси)-2,5-диметилгексана, 1,1-бис(трет-бутилперокси)-3,3,5-триметилциклогексана, 1,1-бис(трет-амилперокси)циклогексана, бензоилпероксида, 2-бутанонпероксида, трет-бутилпероксида, ди-трет-амилпероксида, лауроилпероксида, трет-бутилпероксибензоата, трет-бутилперокси-2-этилгексилкарбоната, трет-бутилгидропероксида, 2-азидоэтил-2-бромизобутирата, бис[2-(2-бромизобутирокси)ундецил]дисульфида, бис[2-(2'-бромизобутирокси)этил]дисульфида, сложного эфира N-гидроксисукцинимиды 2-бромизомасляной кислоты, 2-бромизомасляного ангидрида, α-бромизобутирилбромида, 2-(2-бромизобутирокси)этилметакрилата, трет-бутил-α-бромизобутирата, 3-бутинил-2-бромизобутирата, дипентаэритритгексакис(2-бромизобутират)а, додецил-2-бромизобутирата, этил-α-бромизобутирата, этиленбис(2-бромизобутират)а, 2-гидроксиэтил-2-бромизобутирата, 1-(DL-1,2-изопропилиденглицерил)-2-бромизобутирата, метил-α-бромизобутирата, октадецил-2-бромизобутирата, пентаэритриттетраakis(2-бромизобутират)а, 1-(фталимидометил)-2-бромизобутирата, поли(этиленгликоль)бис(2-бромизобутират)а, пропаргил-2-бромизобутирата, 1,1,1-трис(2-бромизобутирокси)метилэтана, 10-ундецил-2-бромизобутирата, N-трет-бутил-О-[1-[4-(хлорметил)фенил]этил]-N-(2-метил-1-фенилпропил)гидроксиламина, N-трет-бутил-N-(2-метил-1-фенилпропил)-О-(1-фенилэтил)гидроксиламина, ТЕМПО, ТЕМПО-метакрилата, 2,2,5-триметил-4-фенил-3-азагексан-3-нитроксида, 3,5-бис(2-додецилтиокарбонотиоилтио-1-оксопропокси)бензойной кислоты, 3-бутенил-2-(додецилтиокарбонотиоилтио)-2-метилпропионата, 4-циано-4-[(додецилсульфанилтиокарбонил)сульфанил]валериановой кислоты, 4-циано-4-[(додецилсульфанилтиокарбонил)сульфанил]пентанола, цианометилдодецил, цианометил-[3-(триметоксисилил)пропил]триокарбоната, 2-циано-2-пропилдодецилтриокарбоната, S,S-дибензилтриокарбоната, 2-(додецилтиокарбонотиоилтио)-2-метилпропионовой кислоты, 3-азидо-1-пропанолового сложного эфира 2-(додецилтиокарбонотиоилтио)-2-метилпропионовой кислоты. Сложного эфира N-гидроксисукцинимиды 2-(додецилтиокарбонотиоилтио)-2-метилпропионовой кислоты, пентафторфенилового сложного эфира 2-(додецилтиокарбонотиоилтио)-2-метилпропионовой кислоты, 2-(додецилтиокарбонотиоилтио)пропионовой кислоты, метил-2-(додецилтиокарбонотиоилтио)-2-метилпропионата, тетраakis[2-(додецилтиокарбонотиоилтио)-2-метилпропионат]а пентаэритрита, фталимидометил-бутилтриокарбоната, 1,1,1-трис[(додецилтиокарбонотиоилтио)-2-метилпропионат]этана, бензилбензодитиоата, цианометилбензодитиоата, 4-циано-4-(фенилкарбонотиоилтио)валериановой кислоты, N-сукцинимидилового сложного эфира 4-циано-4-(фенилкарбонотиоилтио)валериановой кислоты, 2-циано-2-пропилбензодитиоата, 2-циано-2-пропил-4-цианобензодитиоата, этил-2-(4-метоксифенилкарбонотиоилтио)ацетата, этил-2-метил-2-(фенилтиокарбонилтио)пропионата, этил-2-(фенилкарбонотиоилтио)-2-фенилацетата, этил-2-(фенилкарбонотиоилтио)пропионата, 1-(метоксикарбонил)этилбензодитиоата, 2-(4-метоксифенилкарбонотиоилтио)этановой кислоты, 2-нитро-5-(2-пропилокси)бензил-4-циано-4-(фенилкарбонотиоилтио)пентаноата, 2-(фенилкарбонотиоилтио)пропановой кислоты, 2-фенил-2-пропилбензодитиоата, цианометилметил(4-пиридил)карбамотиоата, цианопропан-2-ил-N-метил-N-(пиридин-4-ил)карбамотиоата, метил-2-[метил(4-пиридил)карбамотиоилтио]пропионата, 1-сукцинимидил-4-циано-4-[N-метил-N-(4-пиридил)карбамотиоилтио]пентаноата или любого фрагмента инициаторов, приведенных в данном документе.

Термин "фрагмент" в контексте данного документа относится к соединениям, которые образуются вследствие разрыва одной или более ковалентных связей, образующих молекулу инициатора.

А и/или В необязательно отсутствует(-ют).

В некотором варианте осуществления изобретения А отсутствует, а В представляет собой инициатор полимеризации или фрагмент инициатора полимеризации. В другом варианте осуществления В отсутствует, а А представляет собой инициатор полимеризации или фрагмент инициатора полимеризации. В еще одном варианте осуществления А и В оба представляют собой фрагменты инициатора полимеризации, однако они отличаются друг от друга по структуре. Иными словами, А и В являются различными фрагментами одного и того же инициатора. В другом варианте осуществления А и В оба представляют собой фрагменты инициатора полимеризации, и они имеют одинаковую химическую структуру.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления, конъюгат 'полимер-лекарственное средство' по изобретению включает одно или более веществ из следующего:

GFLG в качестве линкера (L) и терапевтический агент, выбранный из группы, состоящей из доцетаксела, пеметрекседа, хлорохина, комбретастина, гемцитабина, доксорубина, 5-FU, 5'-деокси-5-фторцитидина (5'-DFCR) и лапатиниба.

Val-Cit в качестве линкера (L) и терапевтический агент, выбранный из группы, состоящей из доцетаксела, пеметрекседа, хлорохина, комбретастина, гемцитабина, доксорубина, 5-FU, 5'-деокси-5-фторцитидина (5'-DFCR) и лапатиниба.

Phe-Lys в качестве линкера (L) и терапевтический агент, выбранный из группы, состоящей из доцетаксела, пеметрекседа, хлорохина, комбретастина, гемцитабина, доксорубицина, 5-FU, 5'-деокси-5-фторцитидина (5'-DFCR) и лапатиниба.

Val-Ala в качестве линкера (L) и терапевтический агент, выбранный из группы, состоящей из доцетаксела, пеметрекседа, хлорохина, комбретастина, гемцитабина, доксорубицина, 5-FU, 5'-деокси-5-фторцитидина (5'-DFCR) и лапатиниба.

Ala-Leu-Ala-Leu в качестве линкера (L) и терапевтический агент, выбранный из группы, состоящей из доцетаксела, пеметрекседа, хлорохина, комбретастина, гемцитабина, доксорубицина, 5-FU, 5'-деокси-5-фторцитидина (5'-DFCR) и лапатиниба.

Гетерозамещенный C₁-C₁₀-углеводород, содержащий по меньшей мере одну дисульфидную функциональную группу, в качестве линкера (L) и терапевтический агент, выбранный из группы, состоящей из доцетаксела, пеметрекседа, хлорохина, комбретастина, гемцитабина, доксорубицина, 5-FU, 5'-деокси-5-фторцитидина (5'-DFCR) и лапатиниба.

Гетерозамещенный C₁-C₁₀-углеводород, содержащий по меньшей мере одну ацетальную функциональную группу, в качестве линкера (L) и терапевтический агент, выбранный из группы, состоящей из доцетаксела, пеметрекседа, хлорохина, комбретастина, гемцитабина, доксорубицина, 5-FU, 5'-деокси-5-фторцитидина (5'-DFCR) и лапатиниба.

Гетерозамещенный C₁-C₁₀-углеводород, содержащий по меньшей мере одну сложноэфирную функциональную группу, в качестве линкера (L) и терапевтический агент, выбранный из группы, состоящей из доцетаксела, пеметрекседа, хлорохина, комбретастина, гемцитабина, доксорубицина, 5-FU, 5'-деокси-5-фторцитидина (5'-DFCR) и лапатиниба.

Гетерозамещенный C₁-C₁₀-углеводород, содержащий по меньшей мере одну иминную функциональную группу, в качестве линкера (L) и терапевтический агент, выбранный из группы, состоящей из доцетаксела, пеметрекседа, хлорохина, комбретастина, гемцитабина, доксорубицина, 5-FU, 5'-деокси-5-фторцитидина (5'-DFCR) и лапатиниба.

Гетерозамещенный C₁-C₁₀-углеводород, содержащий по меньшей мере одну амидную функциональную группу, в качестве линкера (L) и терапевтический агент, выбранный из группы, состоящей из доцетаксела, пеметрекседа, хлорохина, комбретастина, гемцитабина, доксорубицина, 5-FU, 5'-деокси-5-фторцитидина (5'-DFCR) и лапатиниба.

Гетерозамещенный C₁-C₁₀-углеводород, содержащий по меньшей мере одну карбонатную функциональную группу, в качестве линкера (L) и терапевтический агент, выбранный из группы, состоящей из доцетаксела, пеметрекседа, хлорохина, комбретастина, гемцитабина, доксорубицина, 5-FU, 5'-деокси-5-фторцитидина (5'-DFCR) и лапатиниба.

Гетерозамещенный C₁-C₁₀-углеводород, содержащий по меньшей мере одну карбаматную функциональную группу, в качестве линкера (L) и терапевтический агент, выбранный из группы, состоящей из доцетаксела, пеметрекседа, хлорохина, комбретастина, гемцитабина, доксорубицина, 5-FU, 5'-деокси-5-фторцитидина (5'-DFCR) и лапатиниба.

Гетерозамещенный C₁-C₁₀-углеводород, содержащий, по меньшей мере, одну гидразонную функциональную группу, в качестве линкера (L) и терапевтический агент, выбранный из группы, состоящей из доцетаксела, пеметрекседа, хлорохина, комбретастина, гемцитабина, доксорубицина, 5-FU, 5'-деокси-5-фторцитидина (5'-DFCR) и лапатиниба.

Замещенный или гетерозамещенный C₁-C₁₀-углеводород, содержащий две или более функциональных групп, выбранных из группы, состоящей из ацетала, сложного эфира, имида, амида, дисульфида, карбоната, карбамата, гидразона, в качестве линкера (L) и терапевтический агент, выбранный из группы, состоящей из доцетаксела, пеметрекседа, хлорохина, комбретастина, гемцитабина, доксорубицина, 5-FU, 5'-деокси-5-фторцитидина (5'-DFCR) и лапатиниба.

Комбинацию замещенного C₁-C₁₀-углеводорода, содержащего по меньшей мере одну функциональную группу, выбранную из группы, состоящей из ацетала, сложного эфира, имида, амида, дисульфида, карбоната, карбамата, гидразона, и пептидной цепи, выбранной из группы, включающей GFLG, Val-Cit, Val-Ala, Ala-Leu-Ala-Leu или Phe-Lys, в качестве линкера (L) и терапевтический агент, выбранный из группы, состоящей из доцетаксела, пеметрекседа, хлорохина, комбретастина, гемцитабина, доксорубицина, 5-FU, 5'-деокси-5-фторцитидина (5'-DFCR) и лапатиниба.

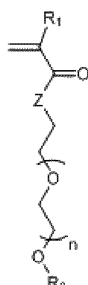
Измерение количества лекарственного средства в полимерном конъюгате по изобретению выполняют с помощью обычно применяемых методов, хорошо известных в данной области, например, путем вычисления доли лекарственного средства на основе данных ¹H-ЯМР для конъюгата 'полимер-лекарственное средство'.

В другом варианте осуществления конъюгат 'полимер-лекарственное средство' по изобретению имеет среднюю молекулярную массу от 20 до 300 кДа. В предпочтительном варианте осуществления конъюгат 'полимер-лекарственное средство' по изобретению имеет среднюю молекулярную массу от 30 кДа до 270 кДа, и в наиболее предпочтительном варианте осуществления конъюгат 'полимер-лекарственное средство' по изобретению имеет среднюю молекулярную массу от 40 до 250 кДа.

Молекулярную массу конъюгата 'полимер-лекарственное средство' по изобретению определяют при

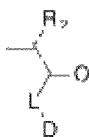
помощи обычно применяемых методов, известных в данной области, например, при использовании гель-проницающей хроматографии (GPC).

Другим вариантом осуществления изобретения является способ (способ I) для получения конъюгата 'полимер-лекарственное средство' по изобретению (формула I), который включает в себя полимеризацию PEG-(мет)акрилатного мономера (формула II)



Формула I

и по меньшей мере одного типа мономера (мет)акрилат-L-D (формула IIIa)



Формула IIIa

где R_1 и R_2 независимо выбирают из H или $-CH_3$;

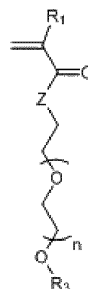
R_3 выбирают из -H или $-CH_3$;

L представляет собой расщепляемый линкер;

D представляет собой, по меньшей мере, один терапевтический агент и

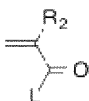
n представляет собой натуральное число между 1-200.

В другом аспекте, способ (способ II) для получения конъюгата 'полимер-лекарственное средство' по изобретению (формула I) включает в себя (i) полимеризацию PEG-(мет)акрилатного мономера (формула II)



Формула II

и мономера (мет)акрилат-L (формула IIIb)



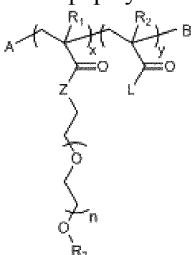
Формула IIIb

где R_1 и R_2 независимо выбирают из H или $-CH_3$;

R_3 выбирают из -H или $-CH_3$;

L представляет собой расщепляемый линкер и

n представляет собой натуральное число между 1-200, с получением сополимера, который показан формулой IV



Формула IV

где x представляет собой натуральное число между 1-100 и

y представляет собой натуральное число между 1-100;

Z выбирают из -O или -NH;

A представляет собой концевую группу, которая необязательно является инициатором полимеризации или его фрагментом, или A может отсутствовать;

B представляет собой концевую группу, которая необязательно является инициатором полимеризации или его фрагментом, или B может отсутствовать;

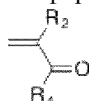
и затем (ii) проведение реакции между соединением формулы IV и по меньшей мере одним типом терапевтического агента (D) с получением полимерного конъюгата, представленного формулой I.

В другом аспекте способ (способ III) для получения конъюгата 'полимер-лекарственное средство' по изобретению (формула I) включает в себя (i) полимеризацию PEG-(мет)акрилатного мономера, представленного формулой II



Формула II

и (мет)акрилатного мономера, представленного формулой IIIc



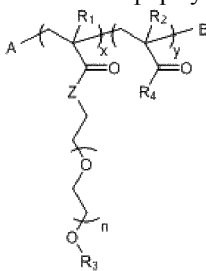
Формула IIIc

где n представляет собой натуральное число между 1-200 и

R_1 и R_2 независимо выбирают из H или -CH₃;

R_3 выбирают из -H или -CH₃;

R_4 выбирают из карбонилактивирующих групп, таких как перфторфеноксигруппа, малеимид, карбонат, тиазолидон-2-тион, N-оксибензотриазол, имидазол, орто/паранитрофенол, пентахлорфенол, N-гидроксисукцинимид, ацетаты, формиаты, 2,3,5-трихлорфенол, 8-гидроксихинолин, -OCH₃, -OCH₂CH₃, Cl, F, Br, H, -SH, -NH₂, -NHR₅ или -OR₅, где R_5 представляет собой насыщенный или ненасыщенный C₁-C₁₀-углеводород, что дает сополимер, представленный формулой V



Формула V

где x представляет собой натуральное число между 1-100 и

y представляет собой натуральное число между 1-100,

Z выбирают из -O или -NH;

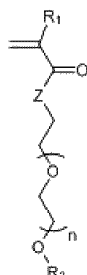
A представляет собой концевую группу, которая необязательно является инициатором полимеризации или его фрагментом, или A может отсутствовать;

B представляет собой концевую группу, которая необязательно является инициатором полимеризации или его фрагментом, или B может отсутствовать;

и затем (ii) проведение реакции между соединением формулы V и по меньшей мере одним типом терапевтического агента, прикрепленного к линкеру, (L-D), что дает полимерный конъюгат формулы I.

В данном документе термин "карбонил-активирующая группа" относится к уходящей группе из карбоксильного производного, которая легко заменяется на приходящий нуклеофил.

В другом аспекте, способ (способ IV) для получения конъюгата 'полимер-лекарственное средство' по изобретению (формула I) включает в себя (i) полимеризацию PEG-(мет)акрилатного мономера (формула II)



Формула I

и (мет)акрилатного мономера (формула IIIc)



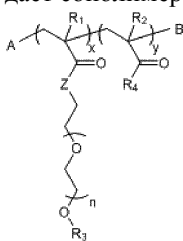
Формула IIIc

где n представляет собой натуральное число между 1-200 и

R₁ и R₂ независимо выбирают из H или -CH₃;

R₃ выбирают из -H или -CH₃;

R₄ выбирают из карбонил-активирующих групп, таких как перфторфеноксигруппа, малеимид, карбонат, тиазолидон-2-тион, N-оксибензотриазол, имидазолил, орто/паранитрофеноксигруппа, пентахлорфеноксигруппа, N-гидроксисукцинимид, ацетаты, формиаты, 2,3,5-трихлорфенол, 8-гидроксихиолин, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, Cl, F, Br, H, -SH, -NH₂, -NHR₅ или -OR₅, где R₅ представляет собой насыщенный или ненасыщенный C₁-C₁₀-углеводород, что дает сополимер, представленный формулой V



Формула V

где x представляет собой натуральное число между 1-100 и

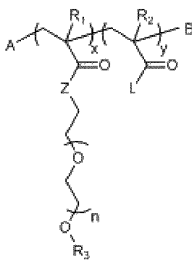
y представляет собой натуральное число между 1-100,

Z выбирают из -O или -NH;

A представляет собой концевую группу, которая необязательно является инициатором полимеризации или его фрагментом, или A может отсутствовать;

B представляет собой концевую группу, которая необязательно является инициатором полимеризации или его фрагментом, или B может отсутствовать;

и (ii) проведение реакции между соединением формулы V и линкером (L), что дает сополимер, представленный формулой IV



Формула IV

где n, x, y, R₁, R₂ и R₃ являются такими же, как описано выше,

и (iii) проведение реакции между соединением формулы IV и по меньшей мере одним типом терапевтического агента (D), что дает полимерный конъюгат, представленный формулой I.

В рамках этого документа термины "по меньшей мере один терапевтический агент" и "по меньшей мере один тип терапевтического агента" используются взаимозаменяемо и относятся к использованию структурно различных терапевтических агентов или, иными словами, относятся к прикреплению одного или более, как например, двух, трех, четырех и пр., различных терапевтических агентов к полимерам согласно настоящему изобретению, в силу чего термины не имеют отношения к количественной величине, используемой в полимерной структуре. Подобно тому, термин "по меньшей мере один тип мономера (мет)акрилат-L-D" относится к мономерным структурам, имеющим один или более, как например, два, три или четыре и пр., различных терапевтических агентов в качестве молекулы D.

В еще одном аспекте, изобретение относится к конъюгату 'полимер-лекарственное средство' фор-

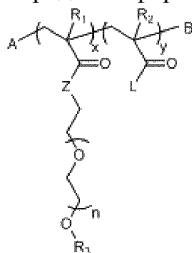
мулы I, полученному любым из способов I, II, III или IV. Конъюгат 'полимер-лекарственное средство' формулы I, полученный способами I, II, III или IV, имеет статистическую сополимерную структуру, что дает преимущественные технические эффекты.

В одном варианте осуществления, PEG-(мет)акрилат (формула II) предпочитают выбирать из группы, состоящей из поли(этиленгликоль)метилэфирметакрилата (CAS №: 26915-72-0), поли(этиленгликоль)метакрилата (CAS №: 25736-86-1), поли(этиленгликоль)метилэфиракрилата (CAS №: 32171-39-4), и поли(этиленгликоль)акрилата (CAS №: 9051-31-4), см. табл. 1 в отношении информации по структурам этих соединений. В предпочтительном варианте осуществления изобретения, используют поли(этиленгликоль)метилэфирметакрилат, где R_1 и R_3 оба представляют собой $-\text{CH}_3$.

В некотором варианте осуществления изобретения используют PEG-(мет)акрилат (формула II), который имеет среднюю молекулярную массу в диапазоне между значениями 200-2000 г/моль. В предпочтительном варианте осуществления изобретения PEG-(мет)акрилат (формула II) имеет среднюю молекулярную массу в диапазоне между значениями 250-1500 г/моль, и в наиболее предпочтительном варианте осуществления PEG-(мет)акрилат (формула II) имеет среднюю молекулярную массу в диапазоне между значениями 300-1100 г/моль. PEG-(мет)акрилат (формула II) по изобретению может иметь среднюю молекулярную массу, составляющую, например, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1050, 1100, 1150, 1200, 1250, 1300, 1350, 1400, 1450, 1500, 1550, 1600, 1650, 1700, 1750, 1800, 1850, 1900, 1950, 2000 г/моль.

Расщепляемый линкер согласно настоящему изобретению может быть получен из коммерческих источников или может быть приготовлен в соответствии с известными способами, приведенными в литературе.

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к сополимеру формулы IV для использования в синтезе конъюгата 'полимер-лекарственное средство' формулы I



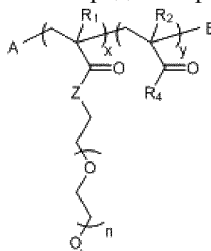
Формула IV

где x представляет собой натуральное число между 1-100,
 y представляет собой натуральное число между 1-100,
 R_1 и R_2 независимо выбирают из $-\text{H}$ или $-\text{CH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_3$,
 R_3 выбирают из $-\text{H}$ или $-\text{CH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_3$,
 n означает натуральное число между 1-200 и,
 L представляет собой расщепляемый линкер
 Z выбирают из $-\text{O}$ или $-\text{NH}$,

A представляет собой концевую группу, которая необязательно является инициатором полимеризации или его фрагментом, или A может отсутствовать,

B представляет собой концевую группу, которая необязательно является инициатором полимеризации или его фрагментом, или B может отсутствовать.

В еще одном аспекте, настоящее изобретение относится к сополимеру формулы V для использования в синтезе конъюгата 'полимер-лекарственное средство' формулы I



Формула V

где x представляет собой натуральное число между 1-100;
 y представляет собой натуральное число между 1-100;
 R_1 и R_2 независимо выбирают из H или $-\text{CH}_3$;
 R_3 выбирают из $-\text{H}$ или $-\text{CH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;
 Z выбирают из $-\text{O}$ или $-\text{NH}$;

R_4 выбирают из карбонил-активирующих групп, таких как перфторфеноксигруппа, малеимид, карбонат, тиазолидон-2-тион, N-оксибензотриазол, имидазолил, орто/паранитрофеноксигруппа, пентахлор-

феноксигруппа, N-гидроксисукцинимид, ацетаты, формиаты, 2,3,5-трихлорфенол, 8-гидроксихинолин и -OH, -OCH₃, OCH₂CH₃, Cl, F, Br, H, -SH, -NH₂, -NHR₅ или -OR₅;

R₅ представляет собой насыщенный или ненасыщенный C₁-C₁₀-углеводород;

n означает натуральное число между 1-200;

A представляет собой концевую группу, которая необязательно является инициатором полимеризации или его фрагментом, или A может отсутствовать;

B представляет собой концевую группу, которая необязательно является инициатором полимеризации или его фрагментом, или B может отсутствовать.

Как раскрыто выше, способы получения конъюгата 'полимер-лекарственное средство' формулы I (способ I, II, III и IV) включают в себя, по меньшей мере, одну стадию полимеризации, где подвергаются полимеризации мономеры формулы II и мономеры формулы IIIa или IIIb или IIIc. В некотором варианте осуществления изобретения, эти стадии полимеризации дополнительно включают инициатор и/или растворитель.

Конъюгат 'полимер-лекарственное средство' по изобретению может быть получен любым из известных способов полимеризации. Для приготовления конъюгата 'полимер-лекарственное средство' по изобретению могут быть использованы любые подходящие инициаторы и/или катализаторы, известные в данной области. В том случае, когда используют инициатор полимеризации, инициатор или его фрагмент может присутствовать в получающемся в результате конъюгате 'полимер-лекарственное средство'.

Основная цепь полимера в конъюгате 'полимер-лекарственное средство' по изобретению может быть получена, например, известным в данной области методом полимеризации в массе, полимеризации в растворе и/или суспензионной полимеризации.

Метод полимеризации, используемый для получения конъюгата 'полимер-лекарственное средство' по настоящему изобретению, может включать свободно-радикальную полимеризацию или контролируруемую/живую свободно-радикальную полимеризацию. В данном документе термин "контролируемая/живая свободно-радикальная полимеризация" относится к радикальной полимеризации с переносом атома (ATRP), полимеризации с обратимой передачей цепи по механизму присоединение-фрагментация (RAFT), полимеризации передачи йода (ITP), опосредуемой селенцентрированным радикалом полимеризации, опосредуемой теллуридом полимеризации (TERP), полимеризации с нитроксильными стабильными радикалами (NMP). В предпочтительном варианте осуществления изобретения для получения конъюгатов 'полимер-лекарственное средство' по изобретению используют RAFT-полимеризацию.

Инициатор полимеризации, в контексте данного документа, относится к химическому соединению, которое вступает в реакцию с мономером с образованием промежуточного соединения, способного к успешному связыванию с большим числом других мономеров с превращением в полимерное соединение.

В некотором варианте осуществления изобретения инициатор полимеризации выбирают из группы, состоящей из 4,4'-азобис(4-циановалериановой кислоты), 1,1'-азобис(циклогексанкарбонитрила), дигидрохлорида 2,2'-азобис(2-метилпропионамидина), 2,2'-азобис(2-метилпропионитрила) (также известного как AIBN), аммония персульфата, дигидрата моновалериановой соли гидроксиметансульфиновой кислоты, калия персульфата, натрия персульфата, трет-бутилгидропероксида, трет-бутилперацетата, куменгидропероксида, 2,5-ди(трет-бутилперокси)-2,5-диметил-3-гексина, дикумилпероксида, 2,5-бис(трет-бутилперокси)-2,5-диметилгексана, 1,1-бис(трет-бутилперокси)-3,3,5-триметилциклогексана, 1,1-бис(трет-амилперокси)циклогексана, бензоилпероксида, 2-бутанонпероксида, трет-бутилпероксида, би-трет-амилпероксида, бауроилпероксида, трет-бутил-пероксибензоата, трет-бутилперокси-2-этилгексилкарбоната, трет-бутилгидропероксида, 2-азидоэтил-2-бромизобутирата, бис[2-(2-бромизобутирокси)ундецил]дисульфида, бис[2-(2'-бромизобутирокси)этил]дисульфида, сложного эфира N-гидроксисукцинимид 2-бромизомасляной кислоты, 2-бромизомасляного ангидрида, α-бромизобутирилбромида, 2-(2-бромизобутирокси)этилметакрилата, трет-бутил-α-бромизобутирата, 3-бутинил-2-бромизобутирата, дипентаэритритгексакис(2-бромизобутират)а, додецил-2-бромизобутирата, этил-α-бромизобутирата, этиленбис(2-бромизобутират)а, 2-гидроксиэтил-2-бромизобутирата, 1-(DL-1,2-изопропилиденглицерил)-2-бромизобутирата, метил-α-бромизобутирата, октадецил-2-бромизобутирата, пентаэритриттетракис(2-бромизобутират)а, 1-(фталимидометил)-2-бромизобутирата, поли(этиленгликоль)бис(2-бромизобутират)а, пропаргил-2-бромизобутирата, 1,1,1-трис(2-бромизобутирокси)метилэтана, 10-ундецил-2-бромизобутирата, N-трет-бутил-O-[1-[4-(хлорметил)фенил]этил]-N-(2-метил-1-фенилпропил)гидроксиламина, N-трет-бутил-N-(2-метил-1-фенилпропил)-O-(1-фенилэтил)гидроксиламина, ТЕМПО, ТЕМПО-метакрилата, 2,2,5-триметил-4-фенил-3-азгексан-3-нитроксида, 3,5-бис(2-додецилтиокарбонотиоилтио)-1-оксипропокси)бензойной кислоты, 3-бутинил-2-(додецилтиокарбонотиоилтио)-2-метилпропионата, 4-циано-4-[(додецилсульфанитиокарбонил)сульфанити]валериановой кислоты, 4-циано-4-[(додецилсульфанитиокарбонил)сульфанити]пентанола, цианометилдодецил, цианометил-[3-(триметоксисилил)пропил]третиокарбоната, 2-циано-2-пропилдодецил-третиокарбоната, S,S-дибензил-третиокарбоната, 2-(додецилтиокарбонотиоилтио)-2-метилпропионовой кислоты, 3-азидо-1-пропанолового сложного эфира 2-(додецилтиокарбонотиоилтио)-2-метилпропионовой кислоты, сложного эфира N-гидроксисукци-

нимиды 2-(додецилтиокарбонотиоилтио)-2-метилпропионовой кислоты, пентафторфенилового сложного эфира 2-(додецилтиокарбонотиоилтио)-2-метилпропионовой кислоты, 2-(додецилтиокарбонотиоилтио)пропионовой кислоты, метил-2-(додецилтиокарбонотиоилтио)-2-метилпропионата, тетраakis[2-(додецилтиокарбонотиоилтио)-2-метилпропионат]а пентаэритрита, фталимидометилбутилтригидрокарбоната, 1,1,1-трис[(додецилтиокарбонотиоилтио)-2-метилпропионат]этана, бензилбензодитиоата, цианометилбензодитиоата, 4-циано-4-(фенилкарбонотиоилтио)валериановой кислоты, N-сукцинимидилового сложного эфира 4-циано-4-(фенилкарбонотиоилтио)валериановой кислоты, 2-циано-2-пропил-бензодитиоата, 2-циано-2-пропил-4-цианобензодитиоата, этил-2-(4-метоксифенилкарбонотиоилтио)ацетата, этил-2-метил-2-(фенилтиокарбонилтио)пропионата, этил-2-(фенилкарбонотиоилтио)-2-фенилацетата, этил-2-(фенилкарбонотиоилтио)пропионата, 1-(метоксикарбонил)этилбензодитиоата, 2-(4-метоксифенилкарбонотиоилтио)этановой кислоты, 2-нитро-5-(2-пропинилокси)бензил-4-циано-4-(фенилкарбонотиоилтио)пентаноата, 2-(фенилкарбонотиоилтио)пропановой кислоты, 2-фенил-2-пропилбензодитиоата, цианометилметил(4-пиридил)карбамодитиоата, цианопропан-2-ил-N-метил-N-(пиридин-4-ил)карбамодитиоата, метил-2-[метил(4-пиридинил)карбамотиоилтио]пропионата, 1-сукцинимидил-4-циано-4-[N-метил-N-(4-пиридил)карбамотиоилтио]пентаноата или их комбинации.

В одном варианте осуществления изобретения в качестве инициатора используют AIBN. Соответственно, в некотором варианте осуществления изобретения способы I, II, III и/или IV, используемые для получения полимерного конъюгата формулы I, охватывают применение AIBN в качестве инициатора в реакциях полимеризации.

В некотором варианте осуществления изобретения конъюгат 'полимер-лекарственное средство' по изобретению может дополнительно содержать направляющие группы. В данном документе термин "направляющая группа" относится к опухолевым специфическим лигандам, которые связываются конкретно с клеткой, предпочтительно с опухолевой клеткой, которая имеет комплементарный рецептор.

Термин "направляющая группа" представляет собой молекулу, которая выполняет функцию доставки конъюгата 'полимер-лекарственное средство' по изобретению к специфическому сайту для желательной активности, то есть, она обеспечивает локализацию соединения. Локализация обуславливается специфичным распознаванием молекулярных детерминант, молекулярным размером целенаправленно воздействующего агента или конъюгата, йонными взаимодействиями, гидрофобными взаимодействиями и тому подобным. Другие механизмы целенаправленного воздействия агента на конкретную ткань или зону известны специалистам в данной области. Направляющие (специфические по отношению к определенным мишеням) лиганды включают, например, молекулы, которые связываются с молекулами на поверхности целевой клетки. Приводимые в качестве примера направляющие лиганды включают антитела, фрагменты антител, малые органические молекулы, пептиды, пептоиды, белки, полипептиды, олигосахариды, трансферрин, HS-гликопротеин, факторы коагуляции, сывороточные белки, бета-гликопротеин, G-CSF, GM-CSF, M-CSF, EPO, и тому подобное. В приводимых в качестве примера вариантах осуществления настоящего изобретения, целенаправленно воздействующая система включает прикрепление посредством ковалентной связи направляющего лиганда, такого как RGDfK, пептид EPPT1, бисфосфоновая кислота или фолат, к молекуле носителя или линкеру.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение характеризуется конъюгатами 'полимер-лекарственное средство' с направляющим лигандом или без него. В некоторых вариантах осуществления направляющий лиганд может представлять собой RGDfK, EPPT1, бисфосфоновую кислоту или фолат.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения предоставляет способ для доставки терапевтического агента, включающий в себя введение субъекту эффективного количества конъюгата 'полимер-лекарственное средство', показанного формулой I.

Еще один вариант осуществления изобретения составляет конъюгат 'полимер-лекарственное средство' по изобретению для применения в лечении ряда нарушений, в случае которых требуется доставка противораковых или подобных средств.

В предпочтительном варианте осуществления, изобретение относится к конъюгату 'полимер-лекарственное средство', показанному формулой I, для применения в качестве лекарственного средства для лечения рака.

В контексте данного документа, "лечить" или "лечащий" означает ингибирование, снижение, модулирование, уменьшение интенсивности или блокирование, по меньшей мере, одного симптома, который характеризует патологическое состояние, у субъекта, находящегося под угрозой возникновения данного состояния или страдающего от него. Неограничивающий перечень различных типов раковых заболеваний включает следующее: карциномы, карциномы солидных тканей, плоскоклеточные карциномы, аденокарциномы, саркомы, глиомы, глиомы высокой степени злокачественности, бластомы, нейробластомы, плазмацитомы, гистиоцитомы, меланомы, аденомы, гипоксические опухоли, миеломы, метастатические раки, или раковые заболевания в целом. Конкретные примеры раковых заболеваний, для лечения которых могут быть использованы раскрытые композиции, включают В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому, фунгиоидный микоз, болезнь Ходжкина, рак мочевого пузыря, рак мозга, рак нервной системы, рак головы и шеи, плоскоклеточную карциному головы и шеи, рак почки, раки легких, та-

кие как мелкоклеточный рак легких и немелкоклеточный рак легких, нейробластома/глиобластома, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак кожи, рак печени, меланому, плоскоклеточные карциномы рта, горла, гортани, рак толстой кишки, рак шейки матки, карциному шейки матки, рак молочной железы и рак эпителия, почечный рак, рак мочеполовых органов, легочный рак, карциному пищевода, карциному головы и шеи, толстокишечный рак, гемопоэтические раки; рак яичка; раки толстой и прямой кишки, простатический рак, или панкреатический рак.

Конъюгаты 'полимер-лекарственное средство' по изобретению также могут быть использованы для лечения предраковых состояний, таких как цервикальная и анальная дисплазии, другие дисплазии, дисплазии тяжелой степени, гиперплазии, атипичные гиперплазии и неоплазии.

Термины "рак" и "раковый", в контексте данного документа, относятся к злокачественным опухолям или описывают физиологическое состояние, характеризующееся неконтролируемым ростом клеток.

Как рассмотрено в данном документе, конъюгаты 'полимер-лекарственное средство' по настоящему изобретению находят применение в лечении и/или профилактике рака. Для такого применения конъюгат 'полимер-лекарственное средство' по настоящему изобретению будет, как правило, вводиться в форме фармацевтической композиции.

Таким образом, согласно изобретению предоставляют фармацевтическую композицию, содержащую конъюгат 'полимер-лекарственное средство' в соответствии с формулой I и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый разбавитель, эксципиент и/или носитель. Термин "лечение" охватывает либо терапевтическую или профилактическую терапию.

Композиция, содержащая конъюгат 'полимер-лекарственное средство' по изобретению, может находиться в любой подходящей форме в зависимости от желательного способа ее введения пациенту. Композиции, содержащие конъюгаты 'полимер-лекарственное средство' по изобретению, могут быть приготовлены в виде составов, которые должны быть введены перорально, например, в форме жидких дисперсий или водных или масляных суспензий, или они могут быть приготовлены в виде составов для парентерального введения, например, в случае подкожного, внутривенного, внутримышечного, внутригрудного, интраперитонеального, внутрикожного, трансдермального или другого инфузионного метода. Композиция, содержащая конъюгаты 'полимер-лекарственное средство' по изобретению, также может быть приготовлена в виде состава для введения ингаляцией в форме аэрозоля или раствора для введения с помощью ингалятора или небулайзера. Конъюгаты 'полимер-лекарственное средство' по изобретению предпочтительно вводят субъекту трансдермально, подкожно, интраназально, внутривенно, внутримышечно, интратуморально или посредством ингаляции. Наиболее подходящий путь для введения в любом заданном случае будет зависеть от конкретного терапевтического агента, присутствующего в конъюгате 'полимер-лекарственное средство' по настоящему изобретению, субъекта и природы и тяжести заболевания и физического состояния субъекта.

Конъюгаты 'полимер-лекарственное средство' по изобретению могут быть введены в комбинации, например, одновременно, последовательно или раздельно, с одним или более другими терапевтически активными соединениями, которые могут быть противораковым средством, или это может представлять собой иммуномодулирующее, противовирусное, противомикробное, антиинфекционное или обезболивающее средство или их комбинации.

Упомянутый второй терапевтический агент может быть выбран из терапевтических агентов, перечисленных выше, при условии, что он отличается от терапевтического агента, присутствующего в конъюгате 'полимер-лекарственное средство' по изобретению.

'Содержащий', в контексте настоящего описания, как полагают, обозначает 'включающий'.

Там, где технически приемлемо, варианты осуществления изобретения могут быть скомбинированы.

Варианты осуществления описаны в данном документе как содержащие некоторые признаки/элементы. Раскрытие также распространяется на отдельно взятые варианты осуществления, состоящие или состоящие в основном из упомянутых признаков/элементов.

Технические ссылочные материалы, такие как патенты и заявки, включены в данный документ посредством ссылки.

Любые варианты осуществления, конкретно и в явном виде перечисляемые в данном документе, могут составлять основу для отказа либо от отдельно взятого варианта осуществления, либо от варианта осуществления, взятого в комбинации с одним или более дополнительными вариантами осуществления.

Далее изобретение будет описано со ссылкой на следующие примеры, которые являются лишь иллюстративными и не должны ни каким образом считаться ограничивающими объем настоящего изобретения.

Примеры

Пример 1. Получение расщепляемого линкера глицин-фенилаланин-лейцин-глицин (GFLG), имеющего метакрилатную функциональную группу.

Линкер GFGL-MA получают согласно имеющемуся в литературе способу, описанному в публикации K.Ulbrich et al., Journal of Controlled Release, 64, 2000, 63-79.

Пример 2. Получение доцетаксел-GFGL-метакрилатного(MA) мономера.

Доцетаксел (DTX) соединяют с линкером GFGL-MA согласно имеющемуся в литературе способу, описанному в публикации Ghandehari et al., Mol. Pharm., 2011, 8(4), 1090-1099, что дает DTX-GFLG-MA.

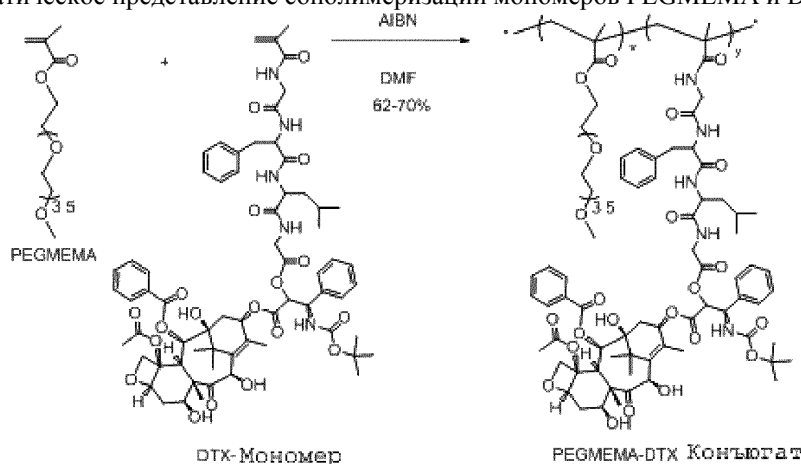
Доцетаксел (0,335 г, 4,1 ммоль), 4-(диметиламино-)пиридин (DMAP, 0,049 г, 4,0 ммоль) и МА-GFLG-OH (0,188 г, 4,0 ммоль) сушат под вакуумом. Реакционную смесь растворяют под азотом в безводном N,N-диметилформамиде (DMF, 5 мл), охлаждают на ледяной бане (соль/лед) при $< 0^{\circ}\text{C}$ и добавляют по каплям диизопропилкарбодиимид (DIPC, 76 мкл, 4,89 ммоль).

Реакционную смесь после этого перемешивают в течение часа до того, как удаляют ледяную баню, и обеспечивают нагревание смеси до комнатной температуры, перемешивают в течение ночи, и отслеживают ход протекания реакции посредством тонкослойной хроматографии (TLC, элюент дихлорметан (DCM): метанол (MeOH) (95:5)) по исчезновению исходного вещества и образованию МА-GFLG-Доцетаксела. DMF удаляют под вакуумом при помощи использования ротационного испарителя. Продукт очищают посредством хроматографии на силикагеле.

Пример 3. Получение конъюгата 'полимер-лекарственное средство', содержащего доцетаксел и PEG в боковых цепях.

Поли(этиленгликоль)метилэфирметакрилат (PEGMEMA) (Mn: 300) и DTX-GFGL-MA подвергают полимеризации в присутствии AIBN в качестве инициатора и DMF в качестве растворителя, что дает на выходе PEGMEMA-DTX.

Схема 1. Схематическое представление сополимеризации мономеров PEGMEMA и DTX-GFGL-MA



На приведенной выше схеме знак (*) отражает фрагменты AIBN в качестве концевых групп конъюгата 'полимер-лекарственное средство'.

Путем варьирования доли PEGMEMA можно получать конъюгаты PEGMEMA-DTX, имеющие различные молекулярные массы.

Для того, чтобы продемонстрировать то, что изобретение применимо с конъюгатами PEGMEMA-DTX, имеющими различные молекулярные массы, авторы изобретения получают конъюгаты 'полимер-лекарственное средство' PEGMEMA-DTX с молекулярными массами 50 и 85 кДа и подвергают их фармакокинетическому испытанию.

Пример 4. Результаты фармакокинетического исследования.

Конъюгаты PEGMEMA-DTX, имеющие молекулярные массы 50 и 85 кДа, подвергают фармакокинетическому испытанию, и их фармакокинетические профили сравнивают с фармакокинетическим профилем свободного DTX.

Фармакокинетические параметры для общего DTX вычисляют с использованием значений концентрации общего DTX в плазме крови в случае конъюгатов 'полимер-лекарственное средство' и свободного DTX. Вычисляют период полувыведения, объем распределения ($VD\beta$), клиренс (CL), и общую площадь под кривой (общую AUC).

Ради сравнения с известным уровнем техники, авторы заявки получают полимеры N-(2-гидроксипропил)метакриламид (HPMA)-GFLG-DTX, имеющие молекулярные массы 52 и 85 кДа, согласно способам известного уровня техники, раскрытым в публикации Ghandehari et al., Mol. Pharm., 2011, 8(4), 1090-1099. Для того, чтобы обеспечить сходство, получают полимер HPMA-GFLG-DTX без направляющей группы RGDfK.

Результаты фармакокинетических испытаний показаны в табл. 1.

Таблица 1. Фармакокинетические параметры для конъюгатов PEGМЕМА-GFLG-DTX, конъюгатов HPMA-GFLG-DTX и свободного DTX

	Период полувыведе- ния (β) (час)	$V_{D\beta}$ (мл)	CL (мл/час)	Общая AUC (мкг/мл·час)
Свободный DTX	3,12 ± 0,88	664,1 ± 258,1	140,4 ± 42,1	10 ± 3
HPMA 52кДа-DTX	11,99 ± 0,37	102,5 ± 13,8	5,9 ± 0,7	241 ± 32
HPMA 85кДа-DTX	16,24 ± 4,40	60,2 ± 11,1	2,6 ± 0,2	525 ± 57
PEGМЕМА 50кДа- DTX	14,62 ± 0,54	20,2 ± 1,9	1,0 ± 0,1	1357 ± 109
PEGМЕМА 85кДа- DTX	12,10 ± 0,35	10,0 ± 0,2	0,6 ± 0,0	2370 ± 106

Принимая во внимание данные табл. 1, можно увидеть, что оба конъюгата PEGМЕМА-DTX имеют превосходные фармакокинетические свойства по сравнению со свободным терапевтическим агентом и конъюгатом HPMA-DTX. Такой результат указывает на тот факт, что конъюгат 'полимер-лекарственное средство' по настоящему изобретению предусматривает превосходный конъюгат 'полимер-лекарственное средство', имеющий более длительный период полувыведения, более низкий клиренс и большую площадь под кривой (AUC) относительно свободного DTX и DTX, связанного с полимером N-(2-гидроксипропил)метакриламида (HPMA).

Пример 5. Результаты по цитотоксичности конъюгатов PEGМЕМА-DTX и свободного DTX в отношении клеток ВхРС3.

Клетки аденокарциномы поджелудочной железы (ВхРС3) человека обрабатывают конъюгатами и свободным DTX в течение 72 ч в среде DMEM. Проводят анализ ССК-8 для измерения жизнеспособности клеток. Конъюгаты PEGМЕМА-DTX показывают меньшие значения цитотоксичности по сравнению со свободным DTX, которые являются желательными. Значения EC_{50} для конъюгатов 'полимер-лекарственное средство' и для свободного DTX показаны в табл. 2.

Таблица 2. Значения EC_{50} для свободного DTX и для конъюгатов PEGМЕМА-DTX

	Значения EC_{50} [M]
Свободный DTX	$< 1,0 \times 10^{-13}$
PEGМЕМА 50кДа-DTX	$9,1 \times 10^{-11}$
PEGМЕМА 85кДа-DTX	$3,0 \times 10^{-9}$

Пример 6. Токсичность конъюгатов PEGМЕМА-DTX и свободного DTX в отношении кровяной системы.

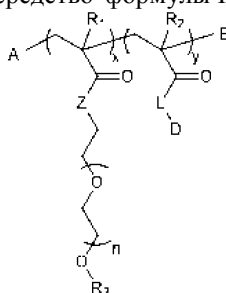
Пробы крови (200 мкл) собирают непосредственно перед инъекцией и через 24 ч после нее. Для измерения значений гемограммы (формулы крови) используют счетчик форменных элементов цельной крови. На фиг. 1 представлены относительные изменения через 24 ч по инъекции в сравнении со значениями до инъекции. Оценивают значения уровня белых клеток крови (WBC), красных клеток крови (RBC) и гемоглобина (HGB) и гематокрита (HCT). Конъюгаты низкой молекулярной массы имеют более низкую токсичность по сравнению с конъюгатами высокой молекулярной массы в отношении WBC. Все конъюгаты показывают меньшую токсичность в отношении RBC по сравнению со свободным DTX. Эти результаты также подвергают валидации с HGB и HCT.

В итоге, результаты фармакокинетического испытания и испытания токсичности в отношении клеточной и кровяной систем показывают, что конъюгаты 'полимер-лекарственное средство' по изобретению имеют более хорошие и неожиданные свойства относительно известного уровня техники, и, таким образом, настоящее изобретение превосходит существующий уровень техники на текущий момент времени.

Пояснение к чертежам: чертеж предоставляет диаграмму, показывающую выраженные в процентах значения гемограммы в случае конъюгатов PEGМЕМА-DTX и свободного DTX.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Конъюгат 'полимер-лекарственное средство' формулы I



формула I

где R_1 и R_2 независимо выбирают из H или $-CH_3$;

R_3 выбирают из -H или $-CH_3$;

x означает натуральное число между 1-100;

y означает натуральное число между 1-100;

p означает натуральное число между 1-200; и

L представляет собой расщепляемый линкер; и

D представляет собой по меньшей мере один терапевтический агент;

Z выбирают из -O или -NH;

A представляет собой концевую группу, которая является инициатором полимеризации или его фрагментом, или A отсутствует;

B представляет собой концевую группу, которая является инициатором полимеризации или его фрагментом, или B отсутствует;

конъюгат 'полимер-лекарственное средство' имеет среднюю молекулярную массу от 20 до 300 кДа;

терапевтический агент D присутствует в количестве от 1 до 40% по массе относительно конъюгата 'полимер-лекарственное средство'.

2. Конъюгат 'полимер-лекарственное средство' по п.1, где линкер выбирают из группы, состоящей из поли(этиленгликоля), аминокислоты, поли(аминокислоты), полипептида и коротких пептидов.

3. Конъюгат 'полимер-лекарственное средство' по п.2, где линкер представляет собой короткий пептид, который распадается по действием катепсина B.

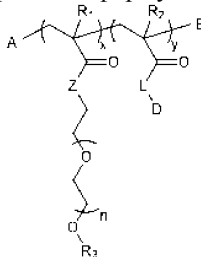
4. Конъюгат 'полимер-лекарственное средство' по п.3, где короткий пептид выбирают из группы, состоящей из Gly-Phe-Leu-Gly (SEQ ID №: 1), Val-Cit (SEQ ID №: 2), Phe-Lys (SEQ ID №: 3), Val-Ala (SEQ ID №: 4), Ala-Leu-Ala-Leu (SEQ ID №: 5).

5. Конъюгат 'полимер-лекарственное средство' по п.1, где линкер представляет собой C_1 - C_{10} -углеводород или замещенный или гетерозамещенный C_1 - C_{10} -углеводород, который содержит функциональную группу, которая диссоциирует в условиях физиологической среды, предпочтительно упомянутую функциональную группу выбирают из ацетала, сложного эфира, имина, амида, дисульфида, карбоната, гидразина, карбамата.

6. Конъюгат 'полимер-лекарственное средство' по пп.1-5, где терапевтический(-ие) агент(-ы) выбирают из группы, состоящей из нуклеозидных аналогов, антифолатов, других метаболитов, ингибиторов топоизомеразы I, антрациклинов, подофиллотоксинов, таксанов, алкалоидов барвинка, алкилирующих агентов, соединений платины, антигормонов, радиофармацевтических веществ, моноклональных антител, ингибиторов тирозинкиназы, ингибиторов мишени рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR), ретиноидов, иммуномодулирующих агентов, ингибиторов гистондеацетилазы и других агентов.

7. Конъюгат 'полимер-лекарственное средство' по п.6, где терапевтический(-ие) агент(-ы) выбирают из группы, состоящей из доцетаксела, пеметрекседа, хлорохина, комбретастатина, гемцитабина, доксорубина, фторурацила (5-FU), 5'-деокси-5-фторцитидина (5'-DFCR), лапатиниба.

8. Конъюгат 'полимер-лекарственное средство' формулы I по пп.1-7



формула I

где R_1 , R_2 и R_3 представляют собой $-CH_3$;

x означает натуральное число между 1-100;

у означает натуральное число между 1-100;
 п означает натуральное число между 1-200; и
 L представляет собой Gly-Phe-Leu-Gly; и
 D представляет собой комбретастин;
 Z представляет собой -NH;

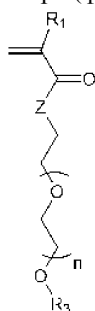
A представляет собой концевую группу, которая является инициатором полимеризации или его фрагментом, или A отсутствует;

B представляет собой концевую группу, которая является инициатором полимеризации или его фрагментом, или B отсутствует;

конъюгат 'полимер-лекарственное средство' имеет среднюю молекулярную массу от 20 до 300 кДа;

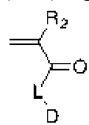
терапевтический агент D присутствует в количестве от 1 до 40% по массе относительно конъюгата 'полимер-лекарственное средство'.

9. Способ получения конъюгата 'полимер-лекарственное средство' формулы I по п.1, включающий в себя полимеризацию PEG-(мет)акрилатного мономера (формула II)



формула II

и по меньшей мере одного типа мономера (мет)акрилат-L-D (формула IIIa)



формула IIIa

где R₁ и R₂ независимо выбирают из H или -CH₃; R₃ выбирают из -H или -CH₃; L представляет собой расщепляемый линкер; D представляет собой терапевтический агент и n представляет собой натуральное число между 1-200, с получением конъюгата формулы I.

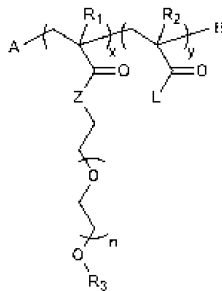
10. Способ получения конъюгата 'полимер-лекарственное средство' формулы I по п.1, включающий в себя

(i) полимеризацию PEG-(мет)акрилатного мономера (формула II) и мономера (мет)акрилат-L (формула IIIb)



формула IIIb

где R₁ и R₂ независимо выбирают из H или -CH₃; R₃ выбирают из -H или -CH₃; L представляет собой расщепляемый линкер и n представляет собой натуральное число между 1-200, с получением сополимера формулы IV



формула IV

где x представляет собой натуральное число между 1-100 и

y представляет собой натуральное число между 1-100,

Z выбирают из -O или -NH;

A представляет собой концевую группу, которая необязательно является инициатором полимеризации

ции или его фрагментом, или А может отсутствовать;

В представляет собой концевую группу, которая необязательно является инициатором полимеризации или его фрагментом, или В может отсутствовать; и затем

(ii) проведение реакции между соединением формулы IV и по меньшей мере одним терапевтическим агентом (D) с получением конъюгата формулы I.

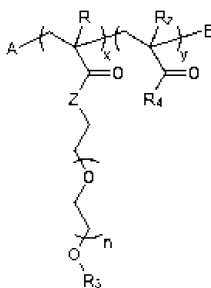
11. Способ получения конъюгата 'полимер-лекарственное средство' формулы I по п.1, включающий в себя

(i) полимеризацию PEG-(мет)акрилатного мономера (формула II) и (мет)акрилатного мономера (формула IIIc)



формула IIIc

где R₁ и R₂ независимо выбирают из H или -CH₃; R₃ выбирают из -H или -CH₃; R₄ выбирают из карбонилактивирующих групп, таких как перфторфеноксигруппа, малеимид, карбонат, тиазолидон-2-тион, N-оксибензотриазол, имидазолил, орто/паранитрофеноксигруппа, пентахлорфеноксигруппа, N-гидрокси-сукцинимид, ацетаты, формиаты, 2,3,5-трихлорфенол, 8-гидроксихинолин, и -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, Cl, F, Br, H, -SH, -NH₂, -NHR₅ или -OR₅, где R₅ представляет собой насыщенный или ненасыщенный C₁-C₁₀-углеводород, и n представляет собой натуральное число между 1-200, с получением сополимера формулы V



формула V

где x представляет собой натуральное число между 1-100 и

y представляет собой натуральное число между 1-100;

Z выбирают из -O или -NH;

A представляет собой концевую группу, которая необязательно является инициатором полимеризации или его фрагментом, или A может отсутствовать;

B представляет собой концевую группу, которая необязательно является инициатором полимеризации или его фрагментом, или B может отсутствовать; и затем

(ii) проведение реакции между соединением формулы V и по меньшей мере одним типом терапевтического агента, прикрепленного к линкеру (L-D), с получением конъюгата формулы I.

12. Способ получения конъюгата 'полимер-лекарственное средство' формулы I по п.1, включающий в себя

(i) полимеризацию PEG-(мет)акрилатного мономера (формула II) и (мет)акрилатного мономера (формула IIIc)



формула IIIc

где R₁ и R₂ независимо выбирают из H или -CH₃; R₃ выбирают из -H или -CH₃ или -CH₂CH₃; R₄ выбирают из карбонилактивирующих групп, таких как перфторфеноксигруппа, малеимид, карбонат, тиазолидон-2-тион, N-оксибензотриазол, имидазолил, орто/паранитрофеноксигруппа, пентахлорфеноксигруппа, N-гидрокси-сукцинимид, ацетаты, формиаты, 2,3,5-трихлорфенол, 8-гидроксихинолин, и -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, Cl, F, Br, H, -SH, -NH₂, -NHR₅ или -OR₅, где R₅ представляет собой насыщенный или ненасыщенный C₁-C₁₀-углеводород, и n представляет собой натуральное число между 1-200, с получением сополимера формулы V где

x представляет собой натуральное число между 1-100 и y представляет собой натуральное число между 1-100,

A представляет собой концевую группу, которая необязательно является инициатором полимеризации или его фрагментом, или A может отсутствовать;

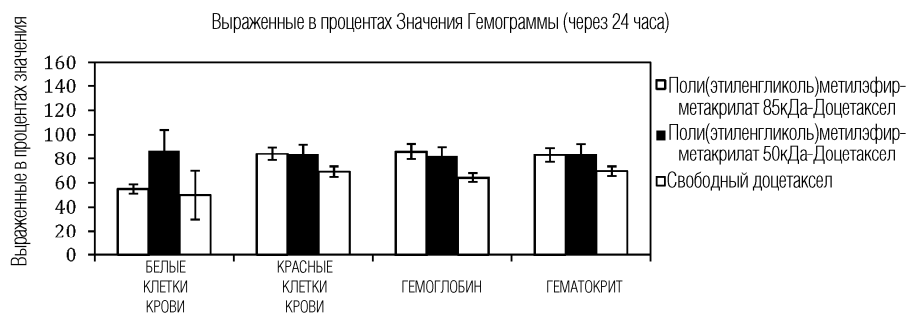
B представляет собой концевую группу, которая необязательно является инициатором полимеризации или его фрагментом, или B может отсутствовать; и затем

(ii) проведение реакции между соединением формулы V и линкером (L), что дает сополимер формулы IV; и

(iii) проведение реакции между соединением формулы IV и по меньшей мере одним типом терапевтического агента (D) с получением полимерного конъюгата формулы I.

13. Фармацевтическая композиция, включающая эффективное количество конъюгата 'полимер-лекарственное средство' формулы I по пп.1-8.

14. Применение конъюгата 'полимер-лекарственное средство' формулы I по пп.1-8 в качестве лекарственного препарата для лечения и/или профилактики рака.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2