

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 044119

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2023.07.25

(21) Номер заявки  
201991196

(22) Дата подачи заявки  
2017.11.16

(51) Int. Cl. *A61K 47/58* (2017.01)  
*A61K 47/60* (2017.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)  
*C08F 220/28* (2006.01)

(54) ПРЕРПЕВШИЕ САМОСБОРКУ ДИБЛОК-СОПОЛИМЕРЫ, СОСТОЯЩИЕ ИЗ РЕГМЕМА И НЕСУЩИХ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО ПОЛИМЕРНЫХ СЕГМЕНТОВ

(31) 1619372.4

(32) 2016.11.16

(33) GB

(43) 2020.02.12

(86) PCT/IB2017/057155

(87) WO 2018/092048 2018.05.24

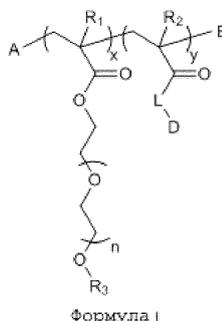
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
РС АРАСТИРМА ЭГИТИМ  
ДАНИСМАНЛИК ИЛАДЖ САНАЙИ  
ТИДЖАРЕТ АНОНИМ СИРКЕТИ  
(TR)

(72) Изобретатель:  
Саньял Рана, Саньял Амитав, Кага  
Садик (TR)

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

(56) YUANYUAN ZHANG ET AL.: "Acid-Responsive Polymeric Doxorubicin Prodrug Nanoparticles Encapsulating a Near-Infrared Dye for Combined Photothermal-Chemotherapy", CHEMISTRY OF MATERIALS, vol. 28, no. 19, 21 September 2016 (2016-09-21), pages 7039-7050, XP55451117, ISSN: 0897-4756, DOI:10.1021/acs.chemmater.6b02896, abstract, schemes 1, 2, figures 4, 5  
WO-A1-2018002761

(57) Изобретение относится к конъюгатам полимер-лекарственное средство согласно формуле I и их применению для лечения заболеваний, таких как рак.



B1

044119

044119

B1

Это изобретение относится к конъюгатам полимер-лекарственное средство формулы I, к агломератам, составленным из конъюгатов полимер-лекарственное средство формулы I, способам получения упомянутых конъюгатов полимер-лекарственное средство и агломератов и их применению в лечении заболеваний, таких как рак.

#### **Уровень техники изобретения**

Химиотерапевтические средства, используемые для лечения рака в большинстве своем являются цитотоксическими. Эти средства могут накапливаться в тканях тела помимо зоны-мишени, что в свою очередь является причиной сниженной терапевтической пользы и нежелательного распределения лекарственного средства по здоровым тканям тела. Неконтролируемое распределение этих средств по всему телу вызывает сильные побочные эффекты у пациента.

Для решения вышеупомянутых проблем, разрабатываются системы доставки лекарственного средства, которые могут доставлять лекарственное средство в зоны-мишени тела. Например, в некоторых подходах лечения рака, в этих системах используется эффект повышенной проницаемости и удерживания (EPR), который означает, что носители лекарственного средства, имеющие высокую молекулярную массу и большой гидродинамический объем, накапливаются в солидных опухолях, а это, в свою очередь, приводит к пассивному направлению молекулы лекарственного средства к опухолевой ткани и минимизированию разрушения здоровой ткани химиотерапевтическими средствами.

После обнаружения эффекта повышенной проницаемости и удерживания (EPR), макромолекулы с длительным кровообращением стали основными веществами для доставки лекарственного средства благодаря улучшенному накоплению в опухолях через кровеносные сосуды с пористыми стенками.

Существует большой интерес к полимерным агломератам в системах доставки лекарственного средства для лечения ракового заболевания в основном благодаря их свойствам распределения в теле. Настоящее изобретение также относится к агломератам, которые подходят для применения в доставке лекарственного средства, в частности, противораковых средств для лечения рака.

#### **Область техники, к которой относится изобретение**

Существуют различные типы методов получения полимерных агломератов, известных в существующем уровне техники. Например, самосборка полимерных соединений является привлекательным способом получения полимерного агломерата. Эйзенберг с коллегами продемонстрировал первый пример самосборки асимметричных сополимеров в растворах в 1990-х годах. Затем, внимание было сосредоточено на амфифильных блоксополимерах, имеющих полимерные блоки с различными физическими и химическими свойствами, которые вырабатывают полимерные структуры в результате самосборки.

Ввод лекарственного средства в такие полимерные агломераты могут быть достигнут в результате ковалентного прикрепления или физического инкапсулирования через гидрофобные взаимодействия. С учетом очень малого общего объема этих агломератов в их коллоидных суспензиях, высокая степень ввода лекарственного средства имеет решающее значение для получения эффективных составов с лекарственным средством. Низкая степень ввода лекарственного средства в полимерные агломераты, главным образом, в мицеллярных составах, по-прежнему, является основным недостатком в данной области.

Несколько исследователей занялись решением этой проблемы путем использования  $\pi$ - $\pi$  взаимодействий при модификации молекул лекарственного средства или применения дополнительных соединений вместо обеспечения ковалентного прикрепления. Однако, агрегаты некапсулированного лекарственного средства в составах с полимерными наночастицами мицеллярного типа составляют еще один недостаток в обеспечении безопасного состава для их клинических применений.

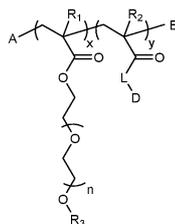
В другом подходе, Штензель с коллегами использовали амфифильные блоксополимеры с прикрепленным лекарственным средством в получении гидрофобного сегмента блоксополимеров для получения полимерных агломератов. Эта стратегия не позволила обеспечить полную конъюгацию лекарственного средства с полимерным каркасом вследствие пространственного затруднения, что привело к не отчетливо выраженной конечной структуре. Кроме того, остающиеся реакционноспособные группы на полимерном каркасе вследствие неполной конъюгации могут представлять собой наиболее важный недостаток такого рода стратегий пост-полимеризационной конъюгации из-за возможных нежелательных биологических взаимодействий *in vivo*.

В свете текущего состояния уровня техники, подытоженного выше, существует потребность в блоксополимерах и агломератах, полученных из них, которые могут быть хорошо определены посредством содержания лекарственного средства, которые обеспечивают эффективную конъюгацию лекарственного средства без каких-либо остающихся реакционноспособных центров, и, которые имеют высокую степень ввода лекарственного средства.

Авторы изобретения обнаружили, что амфифильные блоксополимеры согласно настоящему изобретению обеспечивают образование агломератов мицеллярного типа, которые имеют высокое содержание лекарственного средства и, которые хорошо определяются посредством прикрепления лекарственного средства.

#### **Краткое описание изобретения**

Настоящее изобретение относится к конъюгату полимер-лекарственное средство в форме блоксополимера для доставки терапевтических средств, который показан в формуле I



формула I

Иными словами, изобретение относится к конъюгату полимер-лекарственное средство формулы I в форме блоксополимера и агломератов, полученных из конъюгатов полимер-лекарственное средство формулы 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;

n означает натуральное число между 1-50;

L представляет собой расщепляемый линкер и

D представляет собой терапевтическое средство, которое выбирают из группы, включающей комбретастатин или 5-фторурацил (5-FU), или гемцитабин, или хлорохин или доксорубицин, и которое присутствует в количестве от 5 до 50 мас.%, конъюгата полимер-лекарственное средство;

A представляет собой концевую группу, которая является фрагментом агента передачи цепи (СТА) или инициатора, или инициатора, конъюгированного с направляющим фрагментом, или инициатора, имеющего реакционноспособную функциональную группу, или A может отсутствовать;

B представляет собой концевую группу, которая является фрагментом агента передачи цепи (СТА) или инициатора, или B может отсутствовать.

Конъюгат полимер-лекарственное средство имеет среднюю молекулярную массу от 5 до 60 кДа. Авторы изобретения обнаружили, что в дополнение к преодолению недостатков полимерных агломератов известного уровня техники; полимерные агломераты по настоящему изобретению, которые составлены из конъюгатов полимер-лекарственное средство формулы I, также позволяют снизить количество полимера, которое дается пациенту вследствие высокого ввода лекарственного средства.

#### Подробное описание изобретения

Термин "конъюгат полимер-лекарственное средство" относится к полимерной структуре, имеющей терапевтическое средство, ковалентно прикрепленное к полимеру.

Термин "полимерный агломерат" относится к структуре, имеющей диаметр между 1-100 нм. Упомянутые агломераты состоят из претерпевших самосборку полимерных цепей, и они могут иметь или могут не иметь полые полости различных размеров.

Термины "полимерный каркас" и "полимерный остов" могут быть использованы взаимозаменяемо и относятся к полимерной цепи, имеющей боковые цепи или пendants группы. Например, боковая цепь может иметь олиго-этиленгликолевое звено, а pendantная группа может нести одно терапевтическое средство или любую другую группу, которая может быть использована для прикрепления терапевтического и/или диагностического средства или направляющей группы.

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

На всем протяжении текста, термин "полимерные агломераты" следует рассматривать как означающие "наночастицу, состоящую из конъюгата полимер-лекарственное средство формулы I" или "наночастицу, состоящую из сополимера, показанного формулой I" или "наночастицу, которая образовалась в результате самосборки конъюгата полимер-лекарственное средство формулы I" или "мицеллярный агломерат, состоящий из сополимера, показанного формулой I", и эти термины могут быть использованы взаимозаменяемо.

Термин "PEG" относится к полиэфирному соединению, имеющему структуру  $H-(O-CH_2-CH_2)_n-OR_3$ , где n означает натуральное число между 1-200, и  $R_3$  выбирают из H или  $-CH_3$ . 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 рамках этого текста.

В одном варианте осуществления  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$  независимо выбирают из H или  $-CH_3$ .

В одном из вариантов осуществления  $R_1=H$ ,  $R_2=H$ ,  $R_3=H$ , или  $R_1=H$ ,  $R_2=H$ ,  $R_3=-CH_3$ , или  $R_1=H$ ,  $R_2=-CH_3$ ,  $R_3=H$ , или  $R_1=H$ ,  $R_2=-CH_3$ ,  $R_3=-CH_3$ , или  $R_1=-CH_3$ ,  $R_2=H$ ,  $R_3=H$ , или  $R_1=-CH_3$ ,  $R_2=H$ ,  $R_3=-CH_3$ , или  $R_1=-CH_3$ ,  $R_2=-CH_3$ ,  $R_3=H$  или  $R_1=-CH_3$ ,  $R_2=-CH_3$ ,  $R_3=-CH_3$ .

Термин "блок-сополимер" относится к сополимеру, где весь мономер одного типа сгруппирован вместе, и все мономеры другого типа сгруппированы вместе. Конъюгаты полимер-лекарственное средство по изобретению находятся в форме блок-сополимера. Тот факт, что конъюгаты полимер-лекарственное средство по изобретению находятся в форме блок-сополимера, позволяет обеспечивать образование полимерного агломерата по изобретению.

Терапевтическое средство прикрепляют к полимеру посредством расщепляемого линкера, так чтобы терапевтическое средство могло высвободиться, например, в условиях восстановления, в условиях окисления или в результате гидролиза сложного эфира, амида, гидразида.

Упомянутый расщепляемый линкер может представлять собой любой углеводород или замещенный углеводород на основе соединения, которое способно диссоциировать в условиях физиологической среды. В предпочтительном варианте осуществления линкер может быть выбран из соединений, которые расщепляются в окислительных условиях опухоли (таких как любой  $C_1$ - $C_{10}$ -замещенный или незамещенный и/или линейный и/или циклический углеводород, содержащий ацетальную или сложноэфирную функциональную группу) или при помощи сверхэкспрессированных ферментов, присутствующих в межклеточном или внутриклеточном матриксе опухолевых клеток.

Линкер может представлять собой любой тип структурной единицы, способной связываться как с полимерным каркасом, так и с лекарственным средством, как например, поли(этиленгликоль), аминокислота, поли(аминокислота) (например, пептид или олигопептид), или полипептид (например, белок), так чтобы один ее конец мог образовывать ковалентную связь с полимерным каркасом, а другой ее конец мог образовывать ковалентную связь с терапевтическим средством. Линкеры также могут включать короткие пептиды с конкретными пептидными последовательностями, которые являются катепсин В-лабильными (распадаются под действием катепсина В), такие как Gly-Phe-Leu-Gly (SEQ ID NO: 1), также обозначаемая как GFLG, или Val-Cit или Phe-Lys или Val-Ala, или Ala-Leu-Ala-Leu (SEQ ID NO: 2).

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

В одном варианте осуществления изобретения линкер (L) представляет собой GFLG или Val-Cit или Phe-Lys или Val-Ala или Ala-Leu-Ala-Leu.

В одном из вариантов осуществления изобретения линкер представляет собой  $C_1$ - $C_{10}$ -гетерозамещенный углеводород, содержащий по меньшей мере одну дисульфидную функциональную группу или  $C_1$ - $C_{10}$ -гетерозамещенный углеводород, содержащий по меньшей мере одну ацетальную функциональную группу или  $C_1$ - $C_{10}$ -гетерозамещенный углеводород, содержащий по меньшей мере одну сложноэфирную функциональную группу или  $C_1$ - $C_{10}$ -гетерозамещенный углеводород, содержащий по меньшей мере одну иминную функциональную группу или  $C_1$ - $C_{10}$ -гетерозамещенный углеводород, содержащий по меньшей мере одну амидную функциональную группу или  $C_1$ - $C_{10}$ -гетерозамещенный углеводород, содержащий по меньшей мере одну карбонатную функциональную группу или  $C_1$ - $C_{10}$ -гетерозамещенный углеводород, содержащий по меньшей мере одну карбаматную функциональную группу или  $C_1$ - $C_{10}$ -гетерозамещенный углеводород, содержащий по меньшей мере одну гидразонную функциональную группу.

В еще одном варианте осуществления изобретения линкер может представлять собой  $C_1$ - $C_{10}$ -замещенный или гетерозамещенный углеводород, содержащий две или более функциональных групп, выбранных из группы, включающей ацеталь, сложный эфир, имин, амид, дисульфид, карбонат, карбамат, гидразон.

В другом варианте осуществления изобретения линкер может отсутствовать, что означает, что терапевтическое средство D является прикрепленным непосредственно к полимерной цепи. Прямое прикрепление терапевтического средства к полимерной цепи может быть осуществлено посредством сложноэфирной, иминной, амидной, дисульфидной, карбонатной, карбаматной, гидразинной связи.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения молекула лекарственного средства прикреплена к полимеру с помощью непосредственной сложноэфирной связи, которая диссоциирует в условиях физиологической среды опухоли. В другом варианте осуществления изобретения линкер может представлять собой комбинацию  $C_1$ - $C_{10}$ -замещенного углеводорода, содержащего по меньшей мере одну функциональную группу, выбранную из группы, включающей в себя ацеталь, сложный эфир, имин, амид, дисульфид, карбонат, карбамат, гидразон, и пептидной цепи, выбранной из группы, включающей в себя GFLG, Val-Cit или Phe-Lys или Val-Ala или Ala-Leu-Ala-Leu. Терапевтическое средство, выбранное из комбретастина, 5-фторурацила, гемцитабина, хлорохина и доксорубина, может присутствовать в количестве от 5 до 50% по массе конъюгата полимер-лекарственное средство, предпочтительно в количестве от 6 до 48% по массе конъюгата полимер-лекарственное средство и наиболее предпочтительно в количестве от 10 до 45% по массе конъюгата полимер-лекарственное средство. Терапевтическое средство может присутствовать в количестве в диапазоне, например, от 10 до 48% или от 15 до 46% или от 20 до 45% или от 25 до 44% по массе конъюгата полимер-лекарственное средство.

Термин "концевая группа" относится к функциональным группам или структурным (элементарным)

звеньям, которые находятся на концевой части полимера. Концевые группы, показанные как А и В, могут быть одинаковыми или могут отличаться друг от друга.

В одном варианте осуществления А представляет собой концевую группу, которая необязательно является фрагментом агента передачи цепи или инициатора или фрагментом агента передачи цепи или инициатора, конъюгированного с направляющим фрагментом, или фрагментом агента передачи цепи или инициатора, имеющего реакционноспособную функциональную группу.

В одном варианте осуществления В представляет собой концевую группу, которая необязательно является фрагментом агента передачи цепи или инициатора.

Термин "агент передачи цепи" относится к химическим соединениям, которые способны регулировать молекулярную массу полимеров в результате прерывания неконтролируемого роста полимерной цепи. Агенты передачи цепи хорошо описаны в литературе, и их структуры хорошо известны специалистам в данной области. Термины "агент передачи цепи" и его сокращение "СТА" относятся к одной и той же группе соединений и могут быть использованы взаимозаменяемо на протяжении всего текста.

А и В необязательно могут представлять собой фрагмент агента передачи цепи. В частности, в том случае, когда СТА используют в реакции полимеризации, СТА-фрагмент может встать к полимеру в качестве концевой группы. СТА в контексте данного документа, может представлять собой любое известное в данной области вещество, подходящее для иницирования реакции полимеризации. В одном варианте осуществления, А и/или В выбирают из группы, состоящей из 3,5-бис(2-додецилтиокарбонотиоилтио)-1-оксипропоксидбензойной кислоты, 3-бутенил 2-(додецилтиокарбонотиоилтио)-2-метилпропионата, 2-цианобутан-2-ил 4-хлор-3,5-диметил-1Н-пиразол-1-карбодитиоата, 2-цианобутанил-2-ил 3,5-диметил-1Н-пиразол-1-карбодитиоата, 4-циано-4-[(додецилсульфанилтиокарбонил)сульфанил]пентановой кислоты, 4-циано-4-[(додецилсульфанилтиокарбонил)сульфанил]пентанола, цианометил (3,5-диметил-1Н-пиразол)карбодитиоата, цианометилдодецилтретиокарбоната, цианометил[3-(триметоксисилил)пропил]третиокарбоната, 2-циано-2-пропилдодецилтретиокарбоната, S,S-дибензилтретиокарбоната, 2-(додецилтиокарбонотиоилтио)-2-метилпропионовой кислоты, 3-азидо-1-пропанолового сложного эфира 2-(додецилтиокарбонотиоилтио)-2-метилпропионовой кислоты, N-гидроксисукцинимидного сложного эфира 2-(додецилтиокарбонотиоилтио)-2-метилпропионовой кислоты, пентафторфенилового сложного эфира 2-(додецилтиокарбонотиоилтио)-2-метилпропионовой кислоты, 2-(додецилтиокарбонотиоилтио)пропионовой кислоты, метил 2-(додецилтиокарбонотиоилтио)-2-метилпропионата, тетракис[2-(додецилтиокарбонотиоилтио)-2-метилпропионат]пентаэритрита, фталидометил-бутилтретиокарбоната, 1,1,1-трис[2-(додецилтиокарбонотиоилтио)-2-метилпропионат]этана, бензил 1Н-пиррол-1-карбодитиоата, цианометилдифенилкарбамодитиоата, цианометилметил(фенил)карбамодитиоата, цианометилметил(4-пиридил)карбамодитиоата, 2-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, бензилбензодитиоата, цианометилбензодитиоата, 4-циано-4-(фенилкарбонотиоилтио)пентановой кислоты, N-сукцинимидилового сложного эфира 4-циано-4-(фенилкарбонотиоилтио)пентановой 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-пропилилокси)бензил 4-циано-4-(фенилкарбонотиоилтио)пентаноата, 2-(фенилкарбонотиоилтио)пропановой кислоты, 2-фенил-2-пропилбензодитиоата, цианометилметил(4-пиридил)карбамодитиоата, 2-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 любого фрагмента инициаторов, приведенных в данном документе, как такового или конъюгированного с направляющим фрагментом до или после реакции полимеризации или модифицированного реакционноспособной группой.

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

Фрагментация соединений СТА, приведенных в данном документе, и структура образованных фрагментов хорошо установлены в данной области, поэтому структура А и В может быть определена без использования изобретательских навыков путем использования текущего состояния уровня техники.

А и/или В необязательно отсутствуют(ет).

В одном варианте осуществления изобретения А отсутствует, а В представляет собой фрагмент СТА.

В еще одном варианте осуществления В отсутствует, а А представляет собой фрагмент СТА.

В другом варианте осуществления А и В оба являются фрагментами СТА, однако структурно они отличаются друг от друга. Иными словами, А и В представляют собой разные фрагменты одного и того же СТА.

В еще одном варианте осуществления А и В оба являются фрагментами СТА, и они имеют одинаковую химическую структуру.

Термин "направляющий фрагмент" относится к молекуле, которая обычно связывается с конкретными сайтами-мишенями в теле. Иными словами направляющий фрагмент представляет собой молекулы, которые связываются специфически с клеткой, которая имеет комплементарный рецептор.

Направляющий фрагмент может быть выбран из группы, включающей в себя антитела; фрагменты антител, или пептиды, такие как цикло(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys) (аминокислотная последовательность SEQ ID NO: 3) (сRGDfK). В предпочтительном варианте осуществления сRGDfK используют в качестве направляющего фрагмента.

Термин "реакционноспособная группа" относится к атому или ассоциированной группе атомов в химическом веществе, который(ая), как подразумевается или обоснованно ожидается, легко вступает в химическую реакцию.

Реакционноспособная группа может представлять собой ацеталь, гемиацеталь, карбоновую кислоту, спирт, амид, имид, ангидрид, арилгалогенид, азосоединение, диазосоединение, гидразин, азид, карбонат, хлорсилан, цианид, сложный эфир, сульфатный сложный эфир, фосфатный сложный эфир, тиофосфатный сложный эфир, изотиоцианат, изотиоцианат, тиокарбаматный сложный эфир, дитиокарбаматный сложный эфир. Предпочтительно реакционноспособная группа представляет собой сложный эфир, имид или карбонат. Реакционноспособная группа, например, может быть N-гидроксисукцинимидом.

В зависимости от методов полимеризации, применяемых в получении полимерных конъюгатов по изобретению, А и/или В может представлять собой фрагмент инициатора.

Инициатор в контексте данного документа относится к химическому соединению, который реагирует с мономером с образованием промежуточного соединения, способного связываться последовательно с большим числом других мономеров с образованием полимерного соединения. Термины "инициатор" и "инициатор полимеризации" могут быть использованы взаимозаменяемо в рамках контекста этой заявки.

В зависимости от методов полимеризации, используемых для получения полимерных конъюгатов по изобретению, могут быть использованы различные агенты-инициаторы.

В одном варианте осуществления А и/или В означает фрагмент инициатора, который может быть выбран из группы, включающей в себя 4,4'-азобис(4-циановалериановую кислоту), 4,4'-азобис(4-циановалерьяновую кислоту), 1,1'-азобис(циклогексанкарбонитрил), 2,2'-азобис(2-метилпропионамидин)дигидрохлорид, 2,2'-азобис(2-метилпропионитрил) (также именуемый AIBN), аммония персульфат, дигидрат моновалерьяновой соли гидроксиметансульфиновой кислоты, калия персульфат, натрия персульфат, трет-бутил-гидропероксид, трет-бутил-перацетат, куменгидропероксид, 2,5-ди(трет-бутилперокси)-2,5-диметил-3-гексин, дикумилпероксид, 2,5-бис(трет-бутилперокси)-2,5-диметилгексан, 1,1-бис(трет-бутилперокси)-3,3,5-триметилциклогексан, 1,1-бис(трет-амилперокси)циклогексан, бензоилпероксид, 2-бутанонпероксид, трет-бутилпероксид, ди-трет-амилпероксид, лауроилпероксид, трет-бутилпероксибензоат, трет-бутилперокси 2-этилгексилкарбонат, трет-бутил-гидропероксид, 2-азидоэтил-2-бромизобутират, бис[2-(2-бромизобутирилокси)ундецил]дисульфид, бис[2-(2'-бромизобутирилокси)этил]дисульфид, N-гидроксисукцинимидный сложный эфир 2-бромизобутановой кислоты, 2-бромизомасляный ангидрид, α-бромизобутирилбромид, 2-(2-бромизобутирилокси)этилметакрилат, трет-бутил-α-бромизобутират, 3-бутинил 2-бромизобутират, дипентаэритритгексакис(2-бромизобутират), додецил 2-бромизобутират, этил α-бромизобутират, этилен бис(2-бромизобутират), 2-гидроксиэтил 2-бромизобутират, 1-(DL-1,2-изопропилиденглицерил)2-бромизобутират, метил α-бромизобутират, октадецил 2-бромизобутират, пентаэритриттетраakis(2-бромизобутират), 1-(фталимидометил) 2-бромизобутират, поли(этиленгликоль) бис(2-бромизобутират), пропаргил 2-бромизобутират, 1,1,1-трис(2-бромизобутирилоксиметил)этан, 10-ундецил 2-бромизобутират, N-трет-бутил-О-[1-[4-(хлорметил)фенил]этил]-N-(2-метил-1-фенилпропил)гидроксиламин, N-трет-бутил-N-(2-метил-1-фенилпропил)-О-(1-фенилэтил)гидроксиламин, ТЕМПО, метакрилат ТЕМПО, 2,2,5-триметил-4-фенил-3-азогексан-3-нитрокси, 3,5-бис(2-додецилтиокарбонотиоилтио-1-оксопропокси)бензойную кислоту, 3-бутенил 2-(додецилтиокарбонотиоилтио)-2-метилпропионат, 4-циано-4-[(додецилсульфанилтиокарбонил)сульфанил]пентановую кислоту, 4-циано-4-[(додецилсульфанилтиокарбонил)сульфанил]пентанол, цианометилдодецил, цианометил [3-(триметоксисилил)пропил]триокарбонат, 2-циано-2-пропилдодецилтриокарбонат, S,S-добензилтриокарбонат, 2-(додецилтиокарбонотиоилтио)-2-метилпропионовую кислоту, 2-(додецилтиокарбонотиоилтио)-2-метилпропионовую кислоту, 3-азидо-1-пропаноловый сложный эфир, N-гидроксисукцинимидный сложный эфир 2-(додецилтиокарбонотиоилтио)-2-метилпропионовой кислоты, пентафторфениловый сложный эфир 2-(додецилтиокарбонотиоилтио)-2-метилпропионовой кислоты, 2-(додецилтиокарбонотиоилтио)пропионовую кислоту, метил 2-(додецилтиокарбонотиоилтио)-2-метилпропионат, пентаэритрит тетраakis[2-(додецилтиокарбонотиоилтио)-2-метилпропионат], фталимидометил-бутилтриокарбонат, 1,1,1-трис[(додецилтиокарбонотиоилтио)-2-метилпропионат]этан, бензилбензодитиоат, цианометилбензодитиоат, 4-циано-4-(фенилкарбонотиоилтио)пентановую кислоту, N-сукцинимидиловый сложный эфир 4-циано-4-(фенилкарбонотиоилтио)пентановой кислоты, 2-циано-2-пропилбензодитиоат, 2-циано-2-пропил 4-цианобензодитиоат, этил 2-(4-метоксифенилкарбонотиоилтио)ацетат, этил 2-метил-2-(фенилтиокар-

бонилтио)пропионат, этил 2-(фенилкарбонотиоилтио)-2-фенилацетат, этил 2-(фенилкарбонотиоилтио)пропионат, 1-(метоксикарбонил)этилбензодитиоат, 2-(4-метоксифенилкарбонотиоилтио)этановую кислоту, 2-нитро-5-(2-пропилилокси)бензил, 4-циано-4-(фенилкарбонотиоилтио)пентаноат, 2-(фенилкарбонотиоилтио)пропановую кислоту, 2-фенил-2-пропилбензодитиоат, циано-метил метил(4-пиридил)карбамодитиоат, цианопропан-2-ил N-метил-N-(пиридин-4-ил)карбамодитиоат, метил 2-[метил(4-пиридинил)карбамотиоилтио]пропионат, 1-сукцинимидил-4-циано-4-[N-метил-N-(4-пиридил)карбамотиоилтио]пентаноат или их комбинацию, как таковой или конъюгированный с направляющим фрагментом до или после реакции полимеризации или модифицированный реакционноспособной группой.

Определение и примеры направляющего фрагмента являются такими как описано выше.

Определение и примеры реакционноспособной группы являются такими как описано выше.

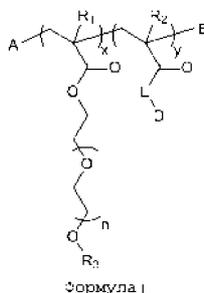
Агенты передачи цепи и инициаторы, приведенные в этой заявке, даны в качестве примера для иллюстрации изобретения, и любые химические соединения, опубликованные до или после подачи этого документа, которые могут действовать в качестве СТА и/или инициатора, включены в объем настоящего изобретения.

Измерение количества лекарственного средства в полимерном конъюгате по изобретению выполняют с использованием обычно применяемых методов, хорошо известных в данной области, например, путем вычисления доли лекарственного средства на основе <sup>1</sup>H-ЯМР-данных для конъюгата полимер-лекарственное средство или путем определения количества при ускоренном высвобождении лекарственного средства.

В другом варианте осуществления конъюгат полимер-лекарственное средство по изобретению имеет среднюю молекулярную массу в диапазоне от 5 до 60 кДа. В предпочтительном варианте осуществления конъюгат полимер-лекарственное средство по изобретению имеет среднюю молекулярную массу в диапазоне от 6 до 50 кДа, и в наиболее предпочтительном варианте осуществления конъюгат полимер-лекарственное средство по изобретению имеет среднюю молекулярную массу в диапазоне от 7 до 40 кДа.

Молекулярную массу конъюгата полимер-лекарственное средство по изобретению определяют при помощи обычно применяемых методов, известных в данной области, например, с использованием гелепроникающей хроматографии (GPC).

Другой вариант осуществления по изобретению представляет собой полимерные агломераты в форме наночастиц, образованные конъюгатами полимер-лекарственное средство, показанными формулой 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;

n означает натуральное число между 1-50;

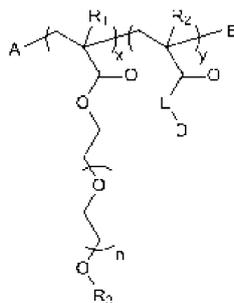
L представляет собой расщепляемый линкер и

D представляет собой терапевтическое средство, которое представляет собой комбретастин или 5-фторурацил или гемцитабин или хлорохин или доксорубин, и которое присутствует в количестве от 5 до 50 мас.%, конъюгата полимер-лекарственное средство;

A представляет собой концевую группу, которая является фрагментом агента передачи цепи (СТА) или инициатора, или инициатора, конъюгированного с направляющим фрагментом, или инициатора, имеющего реакционноспособную функциональную группу, или A может отсутствовать;

B представляет собой концевую группу, которая является фрагментом агента передачи цепи (СТА) или инициатора, или B может отсутствовать.

Другой вариант осуществления изобретения представляет собой полимерные мицеллы, образованные конъюгатами полимер-лекарственное средство, показанными формулой I, где



Формула I

$R_1$  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;

n означает натуральное число между 1-50;

L представляет собой расщепляемый линкер или L может отсутствовать и

D представляет собой терапевтическое средство, которое представляет собой комбретастин или 5-фторурацил или гемцитабин или хлорохин или доксорубин, и которое присутствует в количестве от 5 до 50 мас.%, конъюгата полимер-лекарственное средство;

A представляет собой концевую группу, которая является фрагментом агента передачи цепи (СТА) или инициатора, или инициатора, конъюгированного с направляющим фрагментом, или инициатора, имеющего реакционноспособную функциональную группу, или A может отсутствовать;

B представляет собой концевую группу, которая является фрагментом агента передачи цепи (СТА) или инициатора, или B может отсутствовать.

В еще одном варианте осуществления агломераты согласно настоящему изобретению используют для инкапсулирования терапевтических молекул и в том аспекте полимерные агломераты, составленные из конъюгатов полимер-лекарственное средство формулы I, инкапсулирующие терапевтические средства помимо терапевтических средств, прикрепленных к полимерной цепи, представляют собой другой вариант осуществления этого изобретения.

Термин "инкапсулирование" относится к ограждению с удерживанием гостевой молекулы, например, терапевтического средства внутри полости молекулы-хозяина, например, полимерного агломерата, составленного из конъюгата полимер-лекарственное средство формулы I. Инкапсулирование предпочтительно происходит через нековалентные взаимодействия терапевтической молекулы с полимерным агломератом по изобретению.

Термин "терапевтическое средство" относится к любому соединению, которое подходит для применения в лечении заболевания. Термины "терапевтической средство", "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, "терапевтическое средство" также относится к любому средству, которое подходит для применения в лечении заболевания, например, рака. Может быть использовано любое терапевтическое средство, которое может быть непосредственно или опосредованно прикреплено к конъюгату полимер-лекарственное средство по изобретению. Патент США №№ 66342221 также описывает средства, относящиеся к противораковым агентам, и этот документ включен в данную заявку посредством ссылки. Противораковые средства могут быть классифицированы как химиотерапевтические средства, цитотоксины, антиметаболиты, алкилирующие агенты, ингибиторы протеинкиназы, антрациклины, антибиотики, антимиотические средства (например, антитубулиновые средства), кортикостероиды, радиофармацевтические соединения, и белки (например, цитокины, ферменты или интерфероны), но не ограничиваются этим. Конкретные примеры противораковых средств включают, например, доцетаксел, гемцитабин, иматиниб, 5-фторурацил, 9-аминокамптотecin, модифицированный амином гелданамицин, доксорубин, паклитаксел, прокарбазин, гидроксимочевину, мезо е-хлорин, цисплатин и радионуклиды (например, 1-131, Y-90, In-111 и Tc-99m). Существует много других известных в данной области противораковых средств, и многие продолжают разрабатываться, где все те средства также включены в объем этого изобретения.

Терапевтическое средство также может быть выбрано из подгруппы, включающей в себя нуклеозидные аналоги, антифолаты, другие метаболиты, ингибиторы топоизомеразы I, антрициклины, подофиллотоксины, таксаны, алкалоиды барвинка, алкилирующие агенты, платинаты, антигормоны, радиофармацевтические соединения, моноклональные антитела, ингибиторы тирозинкиназы, ингибиторы мишени рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR), ретиноиды, иммуномодулирующие агенты, ингибиторы гистондеацетилазы и другие агенты, но не ограничивающейся этим.

Нуклеозидные аналоги могут быть выбраны из группы, включающей в себя азациитидин, кладрибин, клофарабин, цитарабин, децитабин, флоксуридин, флударабин, гемцитабин, меркаптопурин, неларабин, пентостатин, тиогуанин, трифлуридин, типирацил, но не ограничивающейся этим.

Антифолаты могут быть выбраны из группы, включающей в себя метотрексат, пеметрексед, пралатрексед, ралитрексед, но не ограничивающейся этим.

Другие метаболиты могут быть выбраны из группы, включающей в себя гидроксикарбамид, но не ограничивающейся этим.

Ингибиторы топоизомеразы I могут быть выбраны из группы, включающей в себя иринотекан и топотекан, но не ограничивающейся этим.

Антрациклины могут быть выбраны из группы, включающей в себя даунорубицин, доксорубицин, эпирубицин, идарубицин, митоксантрон, вальрубицин, но не ограничивающейся этим.

Подофиллотоксины могут быть выбраны из группы, включающей в себя этопозид и тенипозид, но не ограничивающейся этим.

Таксаны могут быть выбраны из группы, включающей в себя кабазитаксел, доцетаксел, паклитаксел, но не ограничивающейся этим.

Алкалоиды барвинка могут быть выбраны из группы, включающей в себя винбластин, винкристин, виндезин, винфлунин, винорелбин, но не ограничивающейся этим.

Алкилирующие агенты могут быть выбраны из группы, включающей в себя бендамустин, хлорамбуцил, дакарбазин, мелфалан, стрептозотоцин, трабектедин, но не ограничивающейся этим.

Соединения-антигормоны могут быть выбраны из группы, включающей в себя абиратерон, бикалутамид, ципротерон, дегареликс, экземестан, фулвестрант, гозерелин, гистрелин, лейпролид, мифепристон, трипторелин, но не ограничивающейся этим.

Ингибиторы тирозинкиназы могут быть выбраны из группы, включающей в себя афатиниб, акситиниб, бозутиниб, кобиметиниб, кризотиниб, дазатиниб, эрлотиниб, gefitinib, иматиниб, лапатиниб, нилотиниб, осимертиниб, пазопаниб, руксолитиниб, сунитиниб, вандетаниб, но не ограничивающейся этим.

Ингибиторы мишени рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR) могут быть выбраны из группы, включающей в себя эверолимус, темсиролимус, но не ограничивающейся этим.

Ретиноиды могут быть выбраны из группы, включающей в себя алитретинин, бексаротен, изотретинин, тамибаротен, третиноин, но не ограничивающейся этим.

Иммуномодулирующие агенты могут быть выбраны из группы, включающей в себя леналидомид, помалидомид, талидомид, но не ограничивающейся этим.

Ингибиторы гистондеацетилазы могут быть выбраны из группы, включающей в себя белиностат, панобиностат, вальпроат, вориностат, но не ограничивающейся этим.

Платины могут быть выбраны из группы, включающей в себя цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, надаплатин, но не ограничивающейся этим.

Другие агенты могут быть выбраны из группы, включающей в себя анарелид, церитиниб, дабрафениб, иделалисиб, ибрутиниб, палбоциклиб, вемурафениб, блеомицин, бортезомиб, дактиномицин, эрибулин, эстрамустин, иксабепилон, митомидин, прокарбазин, алектиниб, флуксиместерон, иобенгуан, имиквимод, интерферон, иксазомиб, ланреотид, лентинан, октреотид, омацетаксин, тегафур, гимеразил, отерацил, урацил, комбретастин, хлорохин, но не ограничивающейся этим.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения терапевтическое средство выбирают из таксанов, антифолатов, ингибиторов тирозинкиназы, антрациклинов, нуклеозидных аналогов или других агентов. Наиболее предпочтительно терапевтическое средство выбирают из группы, включающей в себя доцетаксел, пеметрексед, хлорохин, комбретастин, гемцитабин, доксорубицин, фторурацил (5-FU), 5'-деокси-5-фторцитидин (5'-DFCR), лапатиниб.

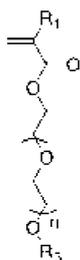
В одном варианте осуществления изобретения терапевтическое средство представляет собой доцетаксел.

В одном варианте осуществления изобретения терапевтическое средство представляет собой карбоплатин.

В одном варианте осуществления изобретения терапевтическое средство представляет собой доксорубицин.

Другой вариант осуществления изобретения представляет собой способ (способ I) для получения конъюгата полимер-лекарственное средство по изобретению (формула I), который включает в себя (i) полимеризацию PEG-(мет)акрилатного мономера (формула II)

044119



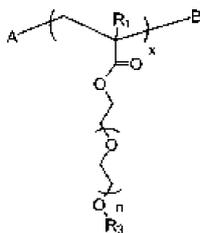
Формула II

где

R<sub>1</sub> выбирают из H или -CH<sub>3</sub>

R<sub>3</sub> выбирают из -H или -CH<sub>3</sub>

n означает натуральное число между 1-50,  
что дает полимер формулы III



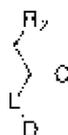
Формула III

где

A представляет собой концевую группу, которая является фрагментом агента передачи цепи (СТА) или инициатора, или инициатора, конъюгированного с направляющим фрагментом, или инициатора, имеющего реакционноспособную функциональную группу, или A может отсутствовать,

B представляет собой концевую группу, которая является фрагментом агента передачи цепи (СТА) или инициатора, или B может отсутствовать.

И затем (ii) дополнительное реакционное взаимодействие соединения формулы III с мономером (мет) акрилат-L-D (формулы IIIa)



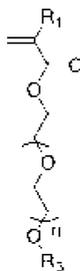
Формула IIIa

где R<sub>2</sub> выбирают из H или -CH<sub>3</sub>,

L означает расщепляемый линкер или L может отсутствовать,

D представляет собой терапевтическое средство, выбранное из группы, включающей в себя комбрестатин, 5-FU, гемцитабин, хлорохин, доксорубицин, что дает конъюгат полимер-лекарственное средство формулы I.

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

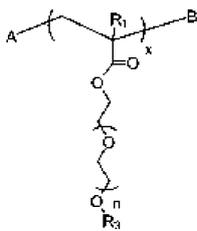
где

R<sub>1</sub> выбирают из H или -CH<sub>3</sub>;

R<sub>3</sub> выбирают из -H или -CH<sub>3</sub>;

n означает натуральное число между 1-50;  
что дает полимер формулы III

044119



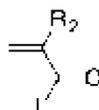
Формула Ia

где

A представляет собой концевую группу или A может отсутствовать,

B представляет собой концевую группу или B может отсутствовать.

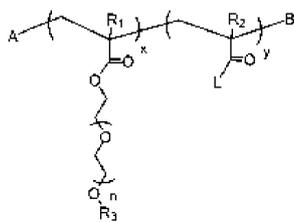
И затем (ii) дополнительное реакционное взаимодействие соединения формулы На с мономером (мет) акрилат-L (формулы IIIb)



Формула IIIb

где R<sub>2</sub> выбирают из H или -CH<sub>3</sub>;

L представляет собой расщепляемый линкер или L может отсутствовать, и что дает сополимер, который показан формулой IIb



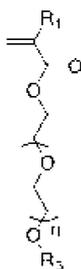
Формула IIb

где x означает натуральное число между 1-100;

y означает натуральное число между 1-100

и затем (iii) реакционное взаимодействие соединения формулы IIb с терапевтическим средством (D), выбранным из группы, включающей в себя комбретагин, 5-FU, гемцитабин, хлорохин, доксорубин, что дает полимерный конъюгат, показанный формулой I.

Другой вариант осуществления изобретения представляет собой способ (способ III) для получения конъюгата полимер-лекарственное средство по изобретению (формула I), который включает в себя (i) полимеризацию PEG-(мет)акрилатного мономера (формула II)



Формула II

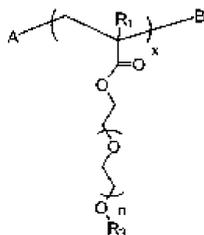
где

R<sub>1</sub> выбирают из H или -CH<sub>3</sub>;

R<sub>3</sub> выбирают из -H или -CH<sub>3</sub>;

n означает натуральное число между 1-50,

что дает полимер формулы IIIa



Формула IIa

где

A представляет собой концевую группу, которая является фрагментом агента передачи цепи (СТА) или инициатора, или инициатора, конъюгированного с направляющим фрагментом, или инициатора, имеющего реакционноспособную функциональную группу, или A может отсутствовать,

B представляет собой концевую группу, которая является фрагментом агента передачи цепи (СТА) или инициатора, или B может отсутствовать.

И затем (ii) дополнительное реакционное взаимодействие соединения формулы IIa с мономером (мет) акрилат-L-D (формула IIIa)



Формула IIIa

где R<sub>2</sub> выбирают из H или -CH<sub>3</sub>,

L означает расщепляемый линкер или L может отсутствовать,

D представляет собой терапевтическое средство, выбранное из группы, включающей в себя комбрестатин, 5-FU, гемцитабин, хлорохин, доксорубин, что дает блок-сополимер.

И затем (iii) реакционное взаимодействие полученного блок-сополимера с направляющим фрагментом, что дает конъюгат полимер-лекарственное средство, показанный формулой I.

Термин "акрилат" относится к производным акриловых кислот. Эти производные включают исходную кислоту (CH<sub>2</sub>CHCO<sub>2</sub>H) и сложные эфиры, таким образом, 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 (CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)CO<sub>2</sub>H) и сложные эфиры. Таким образом, 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 наравне с "акрилатом" и "метакрилатом" и включает все признаки этих терминов, описываемых выше. Термин "(мет)акрилат" следует рассматривать как означающий "метакрилат и/или акрилат".

Стадия (i) способов I, II и III может дополнительно включить в себя использование агента передачи цепи и/или инициатора.

В другом аспекте изобретение относится к конъюгату полимер-лекарственное средство формулы I, полученному любым из способов I, II или III.

В еще одном варианте осуществления изобретение относится к конъюгатам полимер-лекарственное средство формулы I, полученным способом I, поскольку этот способ обеспечивает конъюгат полимер-лекарственное средство с весьма отчетливо выраженной полимерной структурой и весьма четко определенным содержанием лекарственного средства. Также конъюгаты полимер-лекарственное средство, полученные с помощью этого способа, не имеют свободных реакционноспособных групп на боковой цепи, которые остаются неконъюгированными с молекулой лекарственного средства.

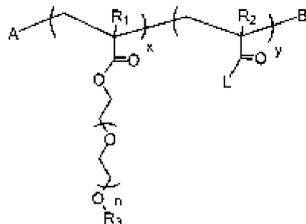
В одном варианте осуществления, PEG-(мет)акрилат (формула II) предпочтительно выбирают из группы, включающей в себя полиэтиленгликоль-метилэфир-метакрилат (CAS №: 26915-72-0), полиэтиленгликольметакрилат (CAS №: 25736-86-1), полиэтиленгликоль-метилэфир-акрилат (CAS №: 32171-39-4), и полиэтиленгликольакрилат (CAS №: 9051-31-4), см. табл. 1 для получения информации по структурам этих соединений. В предпочтительном варианте осуществления изобретения, используют полиэтиленгликоль-метилэфир-метакрилат, где R<sub>1</sub> и R<sub>3</sub> оба представляют собой -CH<sub>3</sub>.

В одном варианте осуществления изобретения используют PEG(мет)акрилат (формула II), который имеет среднюю молекулярную массу между 50-2000 г/моль. В предпочтительном варианте осуществления PEG(мет)акрилат (формула II) имеет среднюю молекулярную массу между 100-1500 г/моль и в наиболее предпочтительном варианте осуществления PEG(мет)акрилат (формула II) имеет среднюю молекулярную массу между 150-1000 г/моль. PEG(мет)акрилат (формула II) по изобретению может иметь

среднюю молекулярную массу, например от 60, 70, 80, 80, 100, 150, 200, до 250, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 г/моль.

Расщепляемый линкер согласно настоящему изобретению может быть приобретен в промышленно выпускающих компаниях или может быть получен согласно известным способам, приведенным в литературе.

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к блоксополимеру формулы IIb для использования в синтезе конъюгата полимер-лекарственное средство формулы I



Формула IIb

где

x означает натуральное число между 1-100,

y означает натуральное число между 1-100,

$R_1$  и  $R_2$  независимо выбирают из H или  $-CH_3$ ,

$R_3$  выбирают из -H или  $-CH_3$ ,

n означает натуральное число между 1-50,

L представляет собой расщепляемый линкер или L может отсутствовать,

A означает концевую группу или A может отсутствовать,

B означает концевую группу или B может отсутствовать.

Как раскрыто выше, способы для получения конъюгата полимер-лекарственное средство формулы I (способ I, II и III) включают в себя по меньшей мере две стадии полимеризации, где подвергаются полимеризации мономеры формулы II и мономеры формулы IIIa или IIIb. В одном варианте осуществления изобретения эти стадии полимеризации могут дополнительно включать в себя инициатор и/или агент полимеризации и/или растворитель.

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

Полимерный каркас конъюгата полимер-лекарственное средство по изобретению может быть получен, например, известными в данной области методами полимеризации в массе, полимеризации в растворе и/или полимеризации в суспензии.

Метод полимеризации, используемый для получения конъюгата полимер-лекарственное средство по настоящему изобретению, может состоять в свободно радикальной полимеризации или контролируемой/'живущей' свободнорадикальной полимеризации. В данном документе термин "контролируемая/'живущая' свободнорадикальная полимеризация" относится к радикальной полимеризации с переносом атома (ATRP), полимеризации с обратимой передачей цепи по механизму присоединение-фрагментация (RAFT), полимеризации передачи цепи при участии йода (ITP), полимеризации, опосредованной радикалом с центром на селене, полимеризации, опосредованной теллуридом (TERP), полимеризации, опосредованной нитроксидом (NMP). В предпочтительном варианте осуществления изобретения для получения конъюгатов полимер-лекарственное средство по изобретению используют полимеризацию RAFT.

Подходящий инициатор полимеризации может быть выбран из группы, приведенной в этом документе.

В случае применения полимеризации RAFT, СТА и инициатор могут быть использованы вместе для получения конъюгатов полимер-лекарственное средство по изобретению согласно способам I, II или III, предоставляемым в данном документе.

В одном варианте осуществления изобретения конъюгат полимер-лекарственное средство по изобретению и полимерные агломераты, полученные из них, могут дополнительно включать направляющие группы. В данном документе термин "направляющая группа" относится к специфическим лигандам опухоли, которые специфически связываются с клеткой, предпочтительно опухолевой клеткой, которая имеет комплиментарный рецептор.

Термин "направляющая группа" означает молекулу, которая способствует доставке конъюгата полимер-лекарственное средство по изобретению к специфическому сайту для оказания необходимого действия, то есть, она обеспечивает локализацию соединения. Локализация обуславливается специфическим

распознаванием молекулярных детерминант, молекулярным размером направляющего агента или конъюгата, ионными взаимодействиями, гидрофобными взаимодействиями, и тому подобным. Другие механизмы направления средства к конкретной ткани или зоне известны специалистам в данной области. Направляющие лиганды включают, например, молекулы, которые связываются с молекулами на поверхности клетки-мишени. Приводимые в качестве примера направляющие лиганды включают антитела, фрагменты антител, органические малые молекулы, пептиды, пептоиды, белки, полипептиды, олигосахариды, трансферрины, гепарансульфат (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 направляющая система включает в себя ковалентное прикрепление направляющего лиганда, такого как RGDfK, пептид EPPT1, бисфосфоновая кислота или фолат, к молекуле-носителю 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 обеспечивает способ доставки терапевтического средства, включающий в себя введение субъекту эффективного количества конъюгата полимер-лекарственное средство, показанного формулой I.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения предоставляет способ доставки терапевтического средства, включающий в себя введение субъекту эффективного количества полимерного агломерата, составленного из конъюгата полимер-лекарственное средство, показанного формулой I.

Другой вариант осуществления данного изобретения предоставляет конъюгат полимер-лекарственное средство по изобретению для применения в лечении ряда нарушений, которые требуют доставку противораковых или подобных средств.

Другим вариантом осуществления изобретения являются полимерные агломераты, составленные из конъюгатов полимер-лекарственное средство по изобретению для применения в лечении ряда нарушений, которые требуют доставки противораковых или подобных средств.

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

В еще одном предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к полимерному агломерату, составленному из конъюгата полимер-лекарственное средство формулы I, для применения в качестве лекарственного препарата для лечения рака.

В контексте данного документа "лечить" или "лечение" означает ингибирование, снижение, модулирование, уменьшение интенсивности, или блокирование, по меньшей мере, одного симптома, который характеризует патологическое состояние, у субъекта, находящегося под угрозой возникновения или страдающего от, данного состояния. Неограничивающий перечень различных типов рака составляет 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 общем и целом. Конкретные примеры раковых заболеваний, для лечения которых могут быть использованы раскрытые композиции, включают В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому, фунгоидный микоз, болезнь Ходжкина, рак мочевого пузыря, рак мозга, рак нервной системы, рак головы и шеи, плоскоклеточную карциному головы и шеи, рак почки, раковые заболевания легких, такие как мелкоклеточный рак легких и немелкоклеточный рак легких, нейробластома/глиобластома, рак яичника, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак кожи, рак печени, меланому, плоскоклеточные карциномы ротовой полости, глотки, гортани, рак ободочной кишки, рак шейки матки, карциному шейки матки, рак молочной железы и эпителиальный рак, ренальный рак, урогенитальный рак, легочный рак, эзофагеальную карциному, карциному головы и шеи, рак толстой кишки, гематопоэтические раковые заболевания; рак яичка; колоректальные раковые заболевания, простатический рак, или панкреатический рак.

Конъюгаты полимер-лекарственное средство по изобретению и/или полимерные агломераты, составленные из конъюгатов полимер-лекарственное средство по изобретению также могут быть использованы для лечения предраковых состояний, таких как дисплазии шейки матки и анального отверстия, другие виды дисплазии, тяжелые дисплазии, гиперплазии, атипичические гиперплазии, и неоплазии.

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

Как рассмотрено в данном документе, конъюгаты полимер-лекарственное средство по изобретению и/или полимерные агломераты, составленные из конъюгатов полимер-лекарственное средство по изобретению находят применение в лечении и/или профилактике рака. Для такого применения конъюгат полимер-лекарственное средство по изобретению и/или полимерные агломераты, составленные из конъюгатов полимер-лекарственное средство по настоящему изобретению, как правило, будут

вводиться в форме фармацевтической композиции.

Таким образом, согласно изобретению предоставляется фармацевтическая композиция, содержащая конъюгат полимер-лекарственное средство согласно формуле I и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый разбавитель, эксципиент и/или носитель. Термин "лечение" включает или терапевтическую или профилактическую терапию.

Кроме того, согласно изобретению предоставляется фармацевтическая композиция, содержащая полимерный агломерат, состоящий из конъюгата полимер-лекарственное средство согласно формуле I, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый разбавитель, эксципиент и/или носитель.

Композиция, содержащая конъюгат полимер-лекарственное средство по изобретению и/или полимерные агломераты, состоящие из конъюгатов полимер-лекарственное средство по настоящему изобретению, может находиться в любой подходящей форме, зависящей от желаемого способа введения ее пациенту. Композиция, содержащая конъюгаты полимер-лекарственное средство по изобретению и/или полимерные агломераты, состоящие из конъюгатов полимер-лекарственное средство по изобретению, может быть составлена для перорального введения, например, в форме жидких дисперсий или водных или масляных суспензий, или они могут быть составлены для парентерального введения, например, для подкожных, внутривенных, внутримышечных, внутригрудных, внутрибрюшинных, внутридермальных, трансдермальных или других инфузионных методик. Композиция, содержащая конъюгаты полимер-лекарственное средство по изобретению и/или полимерные агломераты, состоящие из конъюгатов полимер-лекарственное средство по настоящему изобретению, также может быть составлена для ингаляционного введения в форме аэрозоля или раствора для введения с помощью ингалятора или распылителя (небулайзера). Конъюгаты полимер-лекарственное средство по изобретению и/или полимерные агломераты, состоящие из конъюгатов полимер-лекарственное средство по изобретению, предпочтительно вводят субъекту трансдермально, подкожно, интраназально, внутривенно, внутримышечно, внутритуморально или ингаляционно. Наиболее подходящий путь для введения в любом из приведенных случаев будет зависеть от конкретного терапевтического средства, 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 и/или полимерные агломераты, состоящие из конъюгатов 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 представлять собой противораковое средство, или они могут представлять собой иммуномодулирующее, противовирусное, антиинфекционное, противомикробное, антиинфекционное или анестетическое средство или их комбинации.

Полимерные агломераты по изобретению могут инкапсулировать второе терапевтическое средство, выбранное из перечня, приведенного выше, и, кроме того, могут быть дополнительно введены в комбинации, например, одновременно, последовательно или раздельно, с одним или более другими терапевтически активными соединениями, которые могут представлять собой противораковое средство, или они могут представлять собой иммуномодулирующее, противовирусное, антиинфекционное, противомикробное, антиинфекционное или анестетическое средство или их комбинации.

Упомянутое второе терапевтическое средство может быть выбрано из терапевтических средств, приведенных выше, при условии, что оно отличается от средства, присутствующего в конъюгате полимер-лекарственное средство по изобретению.

"Содержащий" в контексте описания настоящего изобретения, как подразумевается, означает "включающий".

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

Ссылочные технические материалы, такие как патенты и заявки, включены в данный документ посредством ссылки.

Любые варианты осуществления, конкретно или явным образом перечисленные в данном документе, могут образовывать основу для отказа от некоторого варианта осуществления, взятого самого по себе или в комбинации с одним или более дополнительными вариантами осуществления.

Далее изобретение будет описано со ссылкой на следующие примеры, которые являются лишь иллюстративными и которые не следует никаким образом считать ограничивающими объем настоящего изобретения.

### Примеры

Приведенные ниже примеры предоставляют постадийное получение конъюгатов полимер-лекарственное средство формулы I и их полимерных агломератов.

Пример 1А. Синтез полимеризуемого мономера комбрестатин-А4 (CombMA)

Комбрестатин-А4 (300 мг, 0,95 ммоль), триэтиламин (ТЕА, 191 мг, 1,89 ммоль), метакрилоилхлорид (198 мг, 1,89 ммоль) растворяют в обезвоженном дихлорметане (DCM, 10 мл) под N<sub>2</sub> в круглодонной колбе объемом 25 мл. Реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч при комнатной температуре.

Сырой продукт экстрагируют насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл×2) и дистиллированной водой (20 мл×2). Органический слой сушат посредством  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , и растворитель выпаривают. Мономер CombMA очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле посредством гексанов.

Пример 1В. Получение агента передачи цепи (СТА), имеющего реакционноспособную функциональную группу

Дитиопентаноат 4-цианопентановой кислоты (CPDB) представляет собой СТА, и этот СТА модифицируют N-гидроксисукцинимидом (NHS), который представляет собой реакционноспособную функциональную группу, в соответствии с нижеприведенной методикой;

Вкратце, CPADB (200 мг, 0,72 ммоль) и N-гидроксисукцинимид (125 мг, 1,07 ммоль) растворяют в безводном DCM (4 мл). Дициклогексилкарбодимид (DCC) (177 мг, 0,86 ммоль) растворяют в безводном DCM (1 мл). Две смеси-растворы затем смешивают и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в темноте в течение 16 ч. Нерастворимый белый побочный продукт дициклогексилмочевину (DCU) удаляют фильтрацией. Полученный раствор сушат под вакуумом и сырой продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле посредством гексана и EtOAc.

Пример 1С. Синтез гомополимеров POEGMEMA и NHS-POEGMEMA

Полимеризацию с обратной передачей цепи по механизму присоединение-фрагментация (RAFT) используют для синтеза гомополимеров POEGMEMA и NHS-активированного POEGMEMA (NHS-POEGMEMA). Для синтеза полимера POEGMEMA к раствору OEGMA (600 мг, 2,0 ммоль) и CPADB (20,12 мг, 0,072 ммоль) в DMF (3 мл), добавляют AIBN (1,31 мг, 0,008 ммоль). Смесь продувают посредством  $\text{N}_2$  для удаления  $\text{O}_2$  и полимеризационную смесь перемешивают в течение 16 ч при 70°C. Полимеризацию прекращают охлаждением и воздействием воздуха. Полимер POEGMEMA очищают осаждением в диэтиловый эфир. Полимерный осадок сушат под вакуумом, что дает приблизительно 35 повторяющихся звеньев OEGMEMA (460 мг, выход 77%). Для синтеза гомополимера NHS-POEGMEMA выполняют ту же самую методику при использовании SCPDB (27,10 мг, 0,072 ммоль) в качестве агента передачи цепи, что дает приблизительно 35 повторяющихся звеньев OEGMEMA (480 мг, выход 80%).

Пример 1. Синтез блок-сополимеров POEGMEMA-co-CombMA и NHS-POEGMEMA-co-CombMA

Полимеризацию RAFT используют для синтеза блоксополимеров POEGMEMA-b-PCombMA и NHS-POEGMEMA-b-PCombMA. К раствору CombMA (100 мг, 0,26 ммоль) и полимера POEGMEMA в качестве агента передачи макроцепи (50 мг, 0,005 ммоль) в DMF (0,75 мл), добавляют AIBN (0,15 мг, 0,00092 ммоль). Смесь продувают посредством  $\text{N}_2$  для удаления  $\text{O}_2$  и полимеризационную смесь перемешивают при 65°C. Полимеризацию прекращают охлаждением и воздействием воздуха. Сырой продукт осаждают в диэтиловом эфире. Полимерный осадок сушат под вакуумом, что дает приблизительно 32 повторяющихся звена CombMA (98 мг, выход 65%). Ту же самую методику выполняют для синтеза блоксополимера NHS-POEGMEMA-b-PCombMA с использованием NHS-POEGMEMA (50 мг, 0,005 ммоль) в качестве агента передачи макроцепи, что дает приблизительно 33 повторяющихся звена CombMA (105 мг, выход 70%).

Пример 1Е. Синтез блок-сополимера направленного воздействия

NHS-POEGMEMA-b-PCombMA (50 мг, 0,002 ммоль) и cRGDfK (6,4 мг, 0,01 ммоль) подвергают совместно растворению в DMF (0,25 мл), и к этой реакционной смеси добавляют N,N-диизопропилэтиламин (6,5 мг, 0,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 30°C в течение 24 ч. Сырой продукт осаждают в диэтиловом эфире. Полимерный осадок сушат при пониженном давлении, что дает cRGDfK-POEGMEMA-b-CombMA (41 мг, выход 82%). Общая схема, показывающая получение блоксополимера cRGDfK-POEGMEMA-b-CombMA, предоставлена в виде фиг. 1.

Пример 1F. Получение полимерных агломератов направленного воздействия и ненаправленного воздействия

В данном документе "оказывающий направленное воздействие" относится к полимерным агломератам, составленным из блок-сополимеров cRGDfK-POEGMEMA-b-CombMA, и "оказывающий ненаправленное воздействие" относится к полимерным агломератам, состоящим из блок-сополимеров POEGMEMA-b-PCombMA.

Готовят два раствора для получения агломератов направленного воздействия и ненаправленного воздействия. Для получения агломератов ненаправленного воздействия, 2,3 мг блок-сополимера POEGMEMA-b-PCombMA растворяют в 500 мкл THF в стеклянном пузырьке и к этому раствору добавляют 3 мл воды. Затем THF в пузырьках испаряют при комнатной температуре в течение 24 ч на открытом воздухе, что дает мицеллы. Агломераты направленного воздействия приготавливают таким же способом при использовании смеси cRGDfK-POEGMEMA-b-PCombMA и POEGMEMA-b-PCombMA (1/5, мас./мас.). Схематическое изображение получения агломератов ненаправленного воздействия и направленного воздействия представлено на фиг. 2 и 3.

Пример 1G. Измерение критической концентрации мицелл (СМС)

Метод флуоресцентных зондов используют для определения значений СМС агломератов направленного воздействия и ненаправленного воздействия. Приготавливают растворы блок-сополимеров (450 мкл) в THF с использованием серийного разведения в вышеупомянутых пузырьках. В каждый пузырек

вводят 50 мкл раствора красителя Нильского Красного в THF (0,03 мг/мл) и затем 3 мл воды. THF испаряют полностью на открытом воздухе и получают значения конечных концентраций для 16 образцов, находящиеся в диапазоне от  $1 \times 10^{-9}$  до  $1 \times 10^{-5}$  М в 3 мл воды. Данные измерения флуоресценции записывают с помощью флуоресцентного спектрофотометра на длине волны возбуждения 550 нм и испускание отслеживают на длине волны от 580 до 660 нм.

Для определения минимальной необходимой концентрации амфифильных полимеров для получения полимерных структур мицеллярного типа через самосборку, значения СМС для блоксополимеров вычисляют в результате отслеживания интенсивности флуоресценции Нильского Красного в зависимости от концентрации полимеров.

Спектры испускания флуоресценции Нильского Красного в агломератах ненаправленного и направленного воздействия получают на длине волны возбуждения 550 нм, а испускание отслеживают на длине волны от 580 до 660 нм (фиг. 4 и 5 соответственно).

Для определения значений СМС, получают графики интенсивности испускания на длине волны 612 нм в зависимости от логарифма (log) концентрации сополимера. Значения СМС для образования агломератов ненаправленного и направленного воздействия вычисляют по пересечению прямых линий, принадлежащих относительным величинам интенсивности с относительно постоянными значениями и относительным величинам интенсивности с быстро увеличенными значениями (фиг. 6 и 7 соответственно). Значения СМС для образования агломератов ненаправленного и направленного воздействия, как обнаружено, составляют  $1,796 \times 10^{-6}$  М и  $1,566 \times 10^{-6}$  М соответственно.

Пример 2А. Синтез Полимеризуемого мономера 5FU (5FU-МА)

5-Фторурацил (250 мг, 1,92 ммоль) и 37%-ный формалин (244 мкл) подвергают реакции при 60°C в течение 2 ч. Затем смесь охлаждают и лиофилизируют полностью, что дает вязкое соединение. На второй стадии, этот продукт (315 мг, 1,97 ммоль) растворяют в безводном ацетонитриле (5,8 мл) и затем в этот раствор добавляют триэтиламин (422 мкл, 3,03 ммоль). После охлаждения реакционной смеси до 0°C добавляют по каплям метакрилоилхлорид (232 мкл, 2,38 ммоль). Реакцию оставляют протекать в течение ночи при комнатной температуре, и затем отфильтровывают белый осадок. Все летучие соединения выпаривают под вакуумом, и затем сырой продукт растворяют в дихлорметане (20 мл), с последующей экстракцией посредством 1М-ного HCl (2×10 мл), 1М-ным NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и соляным рассолом (10 мл). После концентрирования органической части, продукт выделяют в чистой форме колоночной хроматографией на силикагеле, с элюированием смесью этилацетат:гексан (30:70 об./об.). Продукт получают в виде вязкого бесцветного масла (305 мг, выход 68%).

Пример 2В. Синтез гомополимера РОЕГМЕМА

Полимеризацию с обратимой передачей цепи по механизму присоединение-фрагментация (RAFT) используют для синтеза гомополимера РОЕГМЕМА. Для синтеза полимера РОЕГМЕМА к раствору ОЕГМА (500 мг, 1,66 ммоль) и CPADB (11,97 мг, 42,85 мкмоль) в DMF (2,5 мл) добавляют AIBN (0,78 мг, 4,76 мкмоль). Смесь продувают посредством N<sub>2</sub> для удаления O<sub>2</sub> и полимеризационную смесь перемешивают при 70°C в течение 16 ч. Полимеризацию прекращают охлаждением и воздействием воздуха. Полимер РОЕГМЕМА очищают осаждением в диэтиловый эфир. Полимерный осадок сушат под вакуумом, что дает 95 мг полимера с выходом 19%.

Пример 2С. Синтез блок-сополимера РОЕГМЕМА-co-5FU-МА

Полимеризацию RAFT используют для синтеза блок-сополимера РОЕГМЕМА-b-P5FU-МА. К раствору 5FU-МА (17,9 мг, 78,6 мкмоль) и полимера РОЕГМЕМА в качестве агента передачи макроцепи (40 мг, 3,93 мкмоль) в DMF (0,30 мл) добавляют AIBN (0,13 мг, 0,786 мкмоль). Смесь продувают посредством N<sub>2</sub> для удаления O<sub>2</sub> и полимеризационную смесь перемешивают при 70°C в течение 16 ч. Полимеризацию прекращают охлаждением и воздействием воздуха. Сырой продукт осаждают в диэтиловый эфир. Полимерный осадок сушат под вакуумом, что дает 16 мг полимера с выходом 28%.

Пример 2А. Синтез полимеризуемого мономера комбретастидин-А4 (Comb-ss-МА)

2-гидроксиэтил-метакрилат (500 мг, 3,8 ммоль), 4,4'-дитиодимасляную кислоту (1,83 г, 7,6 ммоль), N,N'-дидиклогексилкарбодимид (1,59 мг, 7,8 ммоль), 4-(диметиламино)пиридин (281 мг, 2,3 ммоль) растворяют в безводном дихлорметане (DCM) (54 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> в круглодонной колбе объемом на 100 мл. Реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч при комнатной температуре. Сырой продукт осаждают в холодный диэтиловый эфир и оставляют на 20 мин в условиях -20°C. Продукт очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле этилацетатом и гексаном (20:80 об./об.) (426 мг, выход 32%).

Затем полученный продукт (300 мг, 0,85 ммоль) и комбретастидин-А4 (270 мг, 0,85 ммоль) растворяют в безводном дихлорметане (DCM) с DIPIC (129 мг, 1,02 ммоль) и DMAP (104 мг, 0,85 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub> в круглодонной колбе объемом на 25 мл. Реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч при комнатной температуре. Мономер Comb-ss-МА очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле этилацетатом и гексаном (30:70 об./об.) (195 мг, выход 35%).

Пример 3В. Синтез гомополимеров РОЕГМЕМА и Comb-ss-МА-РОЕГМЕМА

Полимеризацию с обратимой передачей цепи по механизму присоединение-фрагментация (RAFT)

используют для синтеза POEGMEMA. Для синтеза полимера POEGMEMA к раствору OEGMA (1,0 г, 3,3 ммоль) и CPADB (36,88 мг, 0,133 ммоль) в DMF (5 мл) добавляют AIBN (2,17 мг, 0,0013 ммоль). Смесь продувают посредством  $N_2$  для удаления  $O_2$  и полимеризационную смесь перемешивают при  $70^\circ C$  в течение 16 ч. Полимеризацию прекращают охлаждением и воздействием воздуха. Полимер POEGMEMA очищают осаждением в диэтиловый эфир. Полимерный осадок сушат под вакуумом, что дает 715 мг полимера с выходом 69%.

Пример 3С. Синтез блок-сополимера POEGMEMA-co-Comb-ss-MA

Полимеризацию RAFT используют для синтеза блок-сополимера POEGMEMA-b-PComb-ss-MA. К раствору Comb-ss-MA (80 мг, 0,20 ммоль) и полимера POEGMEMA в качестве агента передачи макроцепи (134 мг, 0,020 ммоль) в DMF (1,07 мл) добавляют AIBN (0,68 мг, 0,004 ммоль). Смесь продувают посредством  $N_2$  для удаления  $O_2$  и полимеризационную смесь перемешивают при  $65^\circ C$ . Полимеризацию прекращают охлаждением и воздействием воздуха. Сырой продукт осаждают в диэтиловый эфир. Полимерный осадок сушат под вакуумом, что дает 98 мг полимера с выходом 65%.

Примеры, приведенные выше, показывают, что изобретение применимо к целому ряду различных линкеров, таких как дисульфид и ацеталь, и к различным молекулам лекарственных средств, таким как комбретастин и 5-FU.

### Краткое описание фигур

Фиг. 1: Схематическое изображение, показывающее синтез NHS-модифицированного конъюгата полимер-лекарственное средство (конъюгата полимер-лекарственное средство формулы I, имеющего реакционноспособную функциональную группу) и cRGDfK-модифицированного конъюгата полимер-лекарственное средство (конъюгата полимер-лекарственное средство формулы I, имеющего направляющую группу).

Фиг. 2: Схематическое изображение, показывающее получение полимерных агломератов ненаправленного воздействия по изобретению из конъюгатов полимер-лекарственное средство формулы I.

Фиг. 3: Схематическое изображение, показывающее получение полимерных агломератов направленного воздействия по изобретению из конъюгатов полимер-лекарственное средство формулы I.

Фиг. 4: Спектры испускания флуоресценции Нильского Красного в полимерных агломератах ненаправленного воздействия по изобретению.

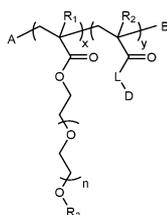
Фиг. 5: Спектры испускания флуоресценции Нильского Красного в полимерных агломератах направленного воздействия по изобретению.

Фиг. 6: График интенсивности испускания на 612 нм в зависимости от логарифма (log) концентрации POEGMEMA-b-PCombMA.

Фиг. 7: График интенсивности испускания на 612 нм в зависимости от логарифма (log) общей концентрации POEGMEMA-b-PCombMA и cRGDfK-POEGMEMA-b-PCombMA.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Конъюгат полимер-лекарственное средство формулы I в форме блок-сополимера для доставки терапевтических средств



формула I

где

$R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$  независимо выбирают из H или  $-CH_3$ ;

x означает натуральное число между 1-100;

y означает натуральное число между 1-100;

n означает натуральное число между 1-50;

L представляет собой расщепляемый линкер и

D является терапевтическим средством, которое представляет собой комбретастин или 5-фторурацил (5-FU) или гемцитабин или хлорохин или доксорубин и которое присутствует в количестве от 5 до 50 мас.% конъюгата полимер-лекарственное средство;

A представляет собой концевую группу, которая является фрагментом агента передачи цепи (СТА) или инициатора, или инициатора, конъюгированного с направляющим фрагментом, или инициатора, имеющего реакционноспособную функциональную группу, или A может отсутствовать;

B представляет собой концевую группу, которая является фрагментом агента передачи цепи (СТА) или инициатора, или B может отсутствовать;

конъюгат полимер-лекарственное средство имеет среднюю молекулярную массу от 5 до 60 кДа.

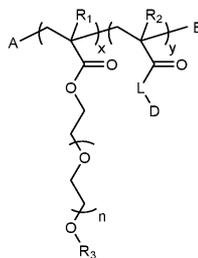
2. Конъюгат полимер-лекарственное средство по п.1, где линкер выбирают из группы, включающей поли(этиленгликоль), аминокислоту, поли(аминокислоту) и короткие пептиды, предпочтительно короткий пептид распадается под действием катепсина В, и наиболее предпочтительно короткий пептид выбирают из группы, включающей в себя Gly-Phe-Leu-Gly (последовательность (SEQ) ID NO: 1), Val-Cit, Phe-Lys, Val-Ala, Ala-Leu-Ala-Leu (последовательность (SEQ) ID NO: 2).

3. Конъюгат полимер-лекарственное средство по пп.1, 2, где линкер представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-углеводород или C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-замещенный или гетерозамещенный 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.

4. Конъюгат полимер-лекарственное средство по пп.1-3, где А представляет собой концевую группу, которая является фрагментом СТА или инициатора, имеющего реакционноспособную функциональную группу, где реакционноспособную группу выбирают из ацетала, гемиацетала, карбоновой кислоты, спирта, амида, имида, ангидрида, арилгалогенида, азосоединения, диазосоединения, гидразина, азида, карбоната, хлорсилана, цианида, сложного эфира, сульфатного сложного эфира, фосфатного сложного эфира, тиофосфатного сложного эфира, изоцианата, изотиоцианата, тиокарбаматного сложного эфира, дитиокарбаматного сложного эфира.

5. Конъюгат полимер-лекарственное средство по пп.1-4, где направляющий фрагмент выбирают из группы, включающей антитела; фрагменты антител, или пептиды, такие как цикло(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys) (cRGDfK) (последовательность (SEQ) ID NO: 3).

6. Полимерный агломерат в форме наночастиц или мицелл, полученных из конъюгатов полимер-лекарственное средство формулы I по пп.1-5



формула I

где

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> независимо выбирают из H или -CH<sub>3</sub>;

x означает натуральное число между 1-100;

y означает натуральное число между 1-100;

n означает натуральное число между 1-50;

L представляет собой расщепляемый линкер или L может отсутствовать; и

D является терапевтическим средством, которое представляет собой комбретастин или 5-фторурацил, или гемцитабин, или хлорохин, или доксорубицин и которое присутствует в количестве от 5% до 50 мас.%, конъюгата полимер-лекарственное средство;

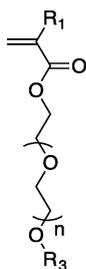
А представляет собой концевую группу, которая является фрагментом агента передачи цепи (СТА) или инициатора, или инициатора, конъюгированного с направляющим фрагментом, или инициатора, имеющего реакционноспособную функциональную группу, или А может отсутствовать;

В представляет собой концевую группу, которая является фрагментом агента передачи цепи (СТА) или инициатора, или В может отсутствовать;

конъюгат полимер-лекарственное средство имеет среднюю молекулярную массу от 5 до 60 кДа.

7. Полимерный агломерат в форме наночастиц или мицелл) по п.6, инкапсулирующий терапевтические средства помимо терапевтических средств, прикрепленных к конъюгату полимер-лекарственное средство формулы I, где упомянутые терапевтические средства могут быть выбраны из группы, включающей нуклеозидные аналоги, антифолаты, ингибиторы топоизомеразы I, антициклины, подофиллотоксины, таксаны, алкалоиды барвинка, алкилирующие агенты, платины, антигормоны, радиофармацевтические соединения, моноклональные антитела, ингибиторы тирозинкиназы, ингибиторы мишени рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR), ретиноиды, иммуномодулирующие агенты, ингибиторы гистондеацетилазы и гидроксикарбамид, анагрелид, церитиниб, дабрафениб, иделалисиб, ибрутиниб, палбоциклиб, вемурафениб, блеомицин, бортезомиб, дактиномицин, эрибулин, эстрамустин, иксабепилон, митомицин, прокарбазин, алектиниб, флуксиместерон, иобенгуан, имиквимод, интерферон, иксазомиб, ланреотид, лентинан, октреотид, омацетаксин, тегафур, гимеразил, отерацил, урацил, комбретастин, хлорохин.

8. Способ получения конъюгата полимер-лекарственное средство формулы I согласно одному из пп.1-4, включающий полимеризацию PEG-(мет)акрилатного мономера (формула II)

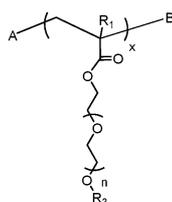


формула II

где

$R_1$  и  $R_3$  независимо выбирают из H или  $-CH_3$ ;

$n$  означает натуральное число между 1-50, с получением полимера формулы IIa



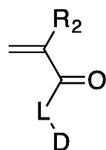
формула IIa

где

A представляет собой концевую группу, которая является фрагментом агента передачи цепи (СТА) или инициатора, или инициатора, конъюгированного с направляющим фрагментом, или инициатора, имеющего реакционноспособную функциональную группу, или A может отсутствовать,

B представляет собой концевую группу, которая является фрагментом агента передачи цепи (СТА) или инициатора, или B может отсутствовать,

и затем (ii) дополнительное взаимодействие соединения формулы IIa с мономером (мет) акрилат-L-D (формула IIIa)



формула IIIa

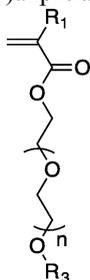
где

$R_2$  выбирают из H или  $-CH_3$ ,

L означает расщепляемый линкер или L может отсутствовать,

D представляет собой терапевтическое средство, выбранное из комбретастина или 5-FU, или гем-цитабина, или хлорохина, или доксорубина, с получением конъюгата полимер-лекарственное средство формулы I.

9. Способ получения конъюгата полимер-лекарственное средство формулы I по любому из пп.1-3, включающий (i) полимеризацию PEG-(мет)акрилатного мономера (формула II)



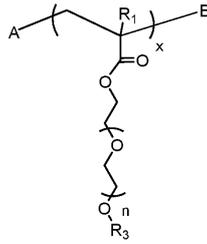
формула II

где

$R_1$  и  $R_3$  независимо выбирают из H или  $-CH_3$

$n$  означает натуральное число между 1-50,

с получением полимера формулы IIa



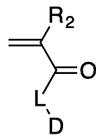
формула IIa

где

A представляет собой концевую группу, которая является фрагментом агента передачи цепи (СТА) или инициатора, имеющего реакционноспособную функциональную группу, или A может отсутствовать,

B представляет собой концевую группу, которая является фрагментом агента передачи цепи (СТА) или инициатора, или B может отсутствовать,

и затем (ii) дополнительное взаимодействие соединения формулы IIa с мономером (мет) акрилат-L-D (формула IIIa)



формула IIIa

где R<sub>2</sub> выбирают из H или -CH<sub>3</sub>,

L означает расщепляемый линкер или L может отсутствовать,

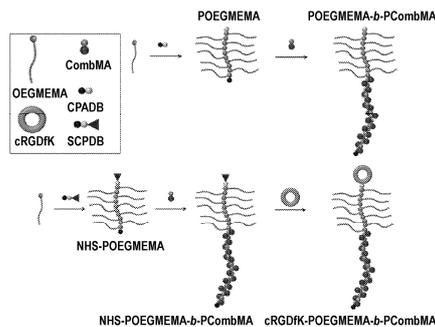
D представляет собой терапевтическое средство, выбранное из комбретастатина или 5-FU, или гем-цитабина, или хлорохина, или доксорубина, с получением блок-сополимера,

и затем (iii) взаимодействие полученного блок-сополимера с направляющим фрагментом, с получением конъюгата полимер-лекарственное средство формулы I.

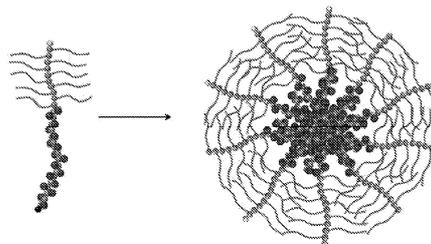
10. Фармацевтическая композиция, содержащая конъюгат полимер-лекарственное средство формулы I по пп.1-4 и/или полимерный агломерат по пп.6-7.

11. Применение конъюгата полимер-лекарственное средство формулы I по пп.1-4 в качестве лекарственного препарата для лечения и/или профилактики рака.

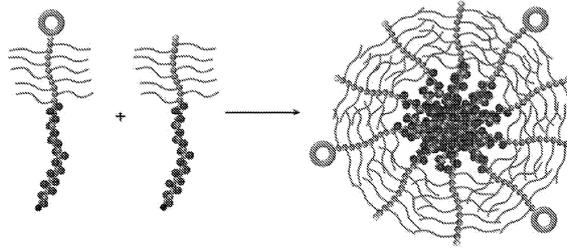
12. Применение полимерного агломерата по пп.6-7 для в качестве лекарственного препарата для лечения и/или профилактики рака.



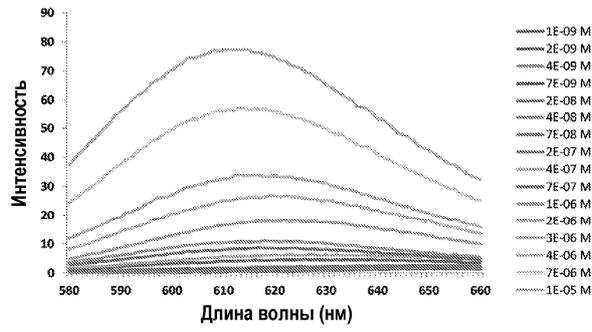
Фиг. 1



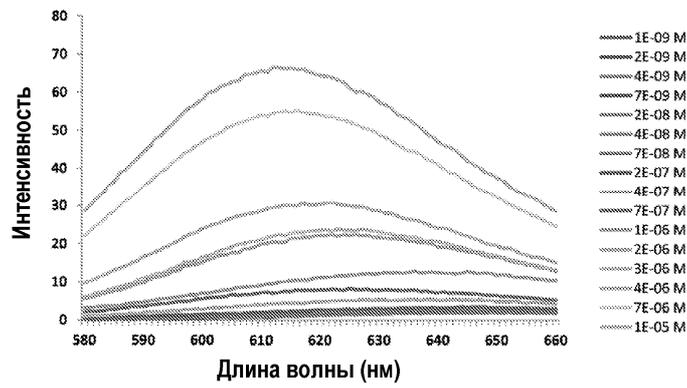
Фиг. 2



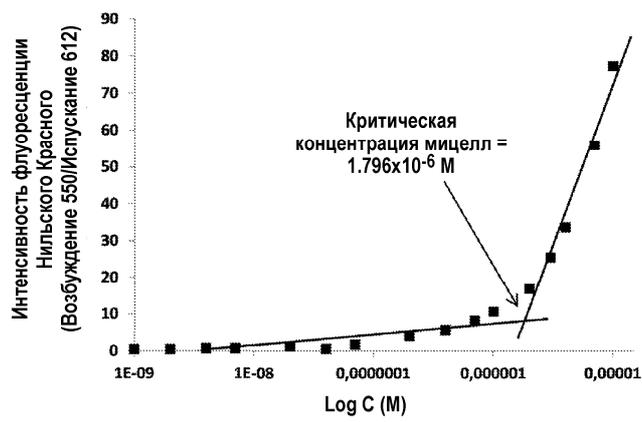
Фиг. 3



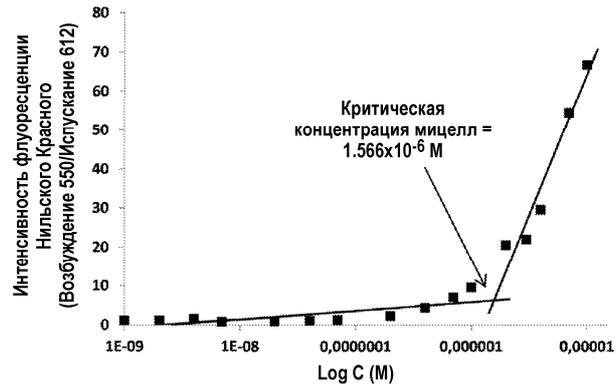
Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7

