

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成28年4月28日(2016.4.28)

【公開番号】特開2015-214584(P2015-214584A)

【公開日】平成27年12月3日(2015.12.3)

【年通号数】公開・登録公報2015-075

【出願番号】特願2015-162006(P2015-162006)

【国際特許分類】

A 6 1 K	47/42	(2006.01)
C 0 7 K	14/00	(2006.01)
C 0 7 K	19/00	(2006.01)
C 0 7 K	7/06	(2006.01)
C 0 7 K	7/08	(2006.01)
A 6 1 K	9/107	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/704	(2006.01)
A 6 1 K	31/519	(2006.01)
A 6 1 K	31/4745	(2006.01)
A 6 1 K	31/337	(2006.01)
A 6 1 K	31/427	(2006.01)
A 6 1 K	31/475	(2006.01)
A 6 1 K	31/436	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/04	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	47/42	
C 0 7 K	14/00	Z N A
C 0 7 K	19/00	
C 0 7 K	7/06	
C 0 7 K	7/08	
A 6 1 K	9/107	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	31/704	
A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K	31/4745	
A 6 1 K	31/337	
A 6 1 K	31/427	
A 6 1 K	31/475	
A 6 1 K	31/436	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	35/02	

【手続補正書】

【提出日】平成28年3月14日(2016.3.14)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

少なくとも1つのマルチブロックコポリマーを含むミセルであって、該マルチブロックコポリマーは：

- ・ポリマーブロック、
- ・架橋可能または架橋したポリ(アミノ酸)ブロック、
- ・D,L-混合ポリ(アミノ酸)ブロック、

を含み、該ミセルは、内部コア、架橋可能または架橋した外部コア、およびシェルを有し、該ポリマーブロックは、該ミセルの該シェルに対応し、該架橋可能または架橋したポリ(アミノ酸ブロック)は、該ミセルの該外部コアに対応し、そして該D,L-混合ポリ(アミノ酸)ブロックは、該ミセルの該内部コアに対応し、該架橋可能または架橋したポリ(アミノ酸)ブロックは、金属イオンと強く結合または配位する化学官能基を含むことを特徴とし、該化学官能基は、ヒドロキサム酸、ヒドロキサメート、またはその誘導体であるかまたはそれを含むか、あるいはオルト置換したジヒドロキシベンゼン基、すなわち、カテコール、またはその誘導体であるかまたはそれを含む、ミセル。

【請求項2】

前記ポリマーブロックは親水性であり、そして前記D,L-混合ポリ(アミノ酸)ブロックは疎水性である、請求項1に記載のミセル。

【請求項3】

前記ポリ(アミノ酸)ブロックは共有結合したアミノ酸鎖であり、ここで各モノマーは天然アミノ酸または非天然アミノ酸である、請求項1~2のいずれか1項に記載のミセル。

【請求項4】

少なくとも1つのマルチブロックコポリマーはランダムコイル立体配座を有する、請求項1~3のいずれか1項に記載のミセル。

【請求項5】

前記金属イオンは、鉄であるかまたは鉄を含む、請求項1~4のいずれか1項に記載のミセル。

【請求項6】

少なくとも1種の治療剤が、前記ミセルの前記コア内に位置する、請求項1~5のいずれか1項に記載のミセル。

【請求項7】

前記治療剤は疎水性である、請求項6に記載のミセル。

【請求項8】

前記治療剤は、タキサン、パクリタキセル、ドセタキセル、カバジタキセル、エポチロン、ビンカアルカロイド、ビノレルビン、ベルベリン、ベルペルビン、カンプトテシン、SN-38、S39625、アントラサイクリン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、アミノブテリン、ピコプラチン、または白金治療剤、あるいはこれらの組み合わせを含む群より選択される、請求項6に記載のミセル。

【請求項9】

前記治療剤は、エポチロンB、エポチロンD、エポチロンA、エポチロンC、またはこれらの組み合わせを含む群より選択される、請求項8に記載のミセル。

【請求項10】

前記ポリマーブロック中のポリマーは、ポリエチレンオキシド(ポリエチレングリコールまたはPEGとも称される)およびその誘導体、ポリ(N-ビニル-2-ピロリドン)およびその誘導体、ポリ(N-イソプロピルアクリルアミド)およびその誘導体、ポリ(

アクリル酸ヒドロキシエチル) およびその誘導体、ポリ(メタクリル酸ヒドロキシエチル) およびその誘導体、ならびに N-(2-ヒドロキシプロピル) メタクリルアミド (HMPA) のポリマーおよびその誘導体を含む群より選択される、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載のミセル。

【請求項 11】

前記ポリマーブロックは、親水性のポリマーブロックである、請求項 10 に記載のミセル。

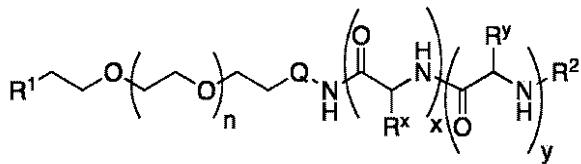
【請求項 12】

前記ヒドロキサメートは、ヒドロキサム酸または N 置換ヒドロキサム酸のいずれかを含む部分を含む、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載のミセル。

【請求項 13】

(A) 式 I :

【化 163】



I

の少なくとも 1 つのトリブロックコポリマーを含み、式 I において：

n は、20 ~ 500 であり；

x は、3 ~ 50 であり；

y は、5 ~ 100 であり；

R^x は、ヒドロキサメート含有部分またはカテコール含有部分であり；

R^y は、R^y を含むブロック全体が疎水性になるように、1 個または 1 個より多くの天然アミノ酸側鎖基または非天然アミノ酸側鎖基から選択され；

R¹ は、-Z-(CH₂CH₂Y)_p(CH₂)_tR³ であり、ここで：

Z は、-O-、-NH-、-S-、-C-C-、または -CH₂- であり；

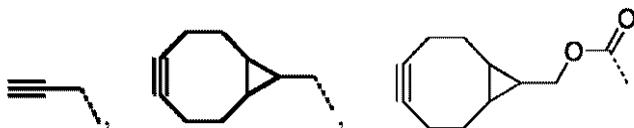
各 Y は独立して、-O- または -S- であり；

p は、0 ~ 10 であり；

t は、0 ~ 10 であり；そして

R³ は、水素、-N₃、-CN、-NH₂、-CH₃、

【化 164】



、ひずんだシクロオクチン部分、モノ保護アミン、ジ保護アミン、保護されたかもしくは保護されていないアルデヒド、保護されたかもしくは保護されていないヒドロキシリ、保護されたかもしくは保護されていないカルボン酸、保護されたかもしくは保護されていないチオール、または置換されたかもしくは非置換の基であり、該置換されたかもしくは非置換の基は、脂肪族、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 員 ~ 8 員の飽和、部分不飽和、もしくはアリールの環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される 0 個 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 8 員 ~ 10 員の飽和、部分不飽和、もしくはアリールの二環式環から選択され；

Q は、原子価結合、または二価の、飽和もしくは不飽和の、直鎖もしくは分枝鎖の C₁

～1,2炭化水素鎖であり、ここでQの0個～6個のメチレン単位は独立して、-C_y-、-O-、-NH-、-S-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)-、-SO-、-SO₂-、-NHSO₂-、-SO₂NH-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-OC(O)NH-、または-NHC(O)O-によって置き換えられており、ここで：

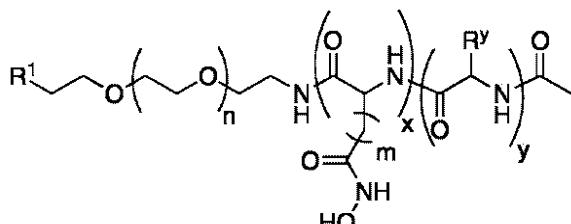
-C_y-は、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～4個のヘテロ原子を有する、置換されたかもしくは非置換の5員～8員の、二価の、飽和、部分不飽和、もしくはアリールの環、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～5個のヘテロ原子を有する、置換されたかもしくは非置換の8員～10員の、二価の、飽和、部分不飽和、もしくはアリールの二環式環であり；

R²は、モノ保護アミン、ジ保護アミン、-N(R⁴)₂、-NR⁴C(O)R⁴、-NR⁴C(O)N(R⁴)₂、-NR⁴C(O)OR⁴、または-NR⁴SO₂R⁴であり；そして

各R⁴は独立して、水素、または置換されたかもしくは非置換の基であり、該置換されたかもしくは非置換の基は、脂肪族、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～4個のヘテロ原子を有する5員～8員の飽和、部分不飽和、もしくはアリールの環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～5個のヘテロ原子を有する8員～10員の飽和、部分不飽和、もしくはアリールの二環式環から選択されるか、あるいは同じ窒素原子上の2個のR⁴は、該窒素原子と一緒になって、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する、置換されたかもしくは非置換の4員～7員の飽和、部分不飽和、もしくはアリールの環を形成する；あるいは

(B)：式II：

【化165】



II

の少なくとも1つのトリブロックコポリマーを含み、式IIにおいて：

nは、20～500であり；

mは、0、1、または2であり；

xは、3～50であり；

yは、5～100であり；

R^yは、R^yを含むプロック全体が疎水性になるように、1個または1個より多くの天然アミノ酸側鎖基または非天然アミノ酸側鎖基から選択され；

R¹は、-Z(CH₂CH₂Y)_p(CH₂)_tR³であり、ここで：

Zは、-O-、-NH-、-S-、-C-C-、または-CH₂-であり；

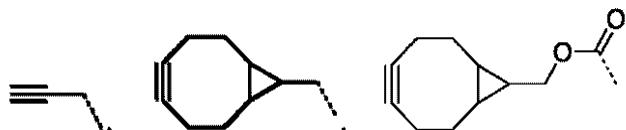
各Yは独立して、-O-または-S-であり；

pは、0～10であり；

tは、0～10であり；そして

R³は、水素、-N₃、-CN、-NH₂、-CH₃、

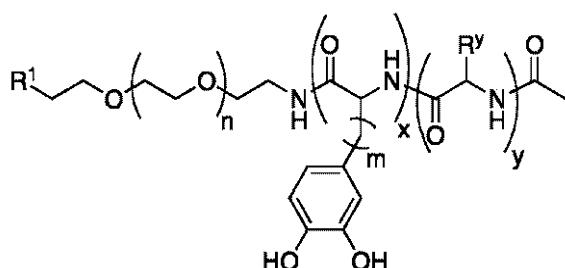
【化166】



、ひずんだシクロオクチン部分、モノ保護アミン、ジ保護アミン、保護されたかもしくは保護されていないアルデヒド、保護されたかもしくは保護されていないヒドロキシリ、保護されたかもしくは保護されていないカルボン酸、保護されたかもしくは保護されていないチオール、または置換されたかもしくは非置換の基であり、該置換されたかもしくは非置換の基は、脂肪族、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～4個のヘテロ原子を有する5員～8員の飽和、部分不飽和、もしくはアリールの環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～5個のヘテロ原子を有する8員～10員の飽和、部分不飽和、もしくはアリールの二環式環から選択される；あるいは

(C) : 式III :

【化167】



III

の少なくとも1つのトリブロックコポリマーを含み、式IIIにおいて：

nは、20～500であり；mは、0、1、または2であり；xは、3～50であり；yは、5～100であり；

R^yは、R^yを含むプロック全体が疎水性になるように、1個または1個より多くの天然アミノ酸側鎖基または非天然アミノ酸側鎖基から選択され；

R¹は、-Z-(CH₂-CH₂-Y)_p(CH₂)_tR³であり、ここで：Zは、-O-、-NH-、-S-、-C-C-、または-CH₂-であり；各Yは独立して、-O-または-S-であり；pは、0～10であり；tは、0～10であり；そしてR³は、水素、-N₃、-CN、-NH₂、-CH₃、

【化168】

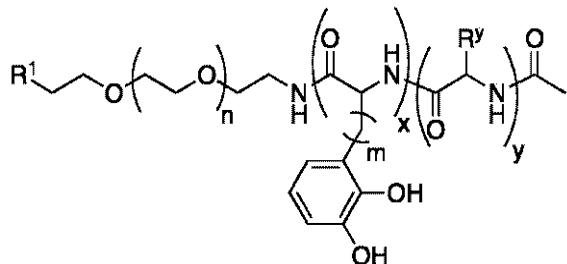


、ひずんだシクロオクチン部分、モノ保護アミン、ジ保護アミン、保護されたかもしくは保護されていないアルデヒド、保護されたかもしくは保護されていないヒドロキシリ、保護されたかもしくは保護されていないカルボン酸、保護されたかもしくは保護されていな

いチオール、または置換されたかもしくは非置換の基であり、該置換されたかもしくは非置換の基は、脂肪族、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～4個のヘテロ原子を有する5員～8員の飽和、部分不飽和、もしくはアリールの環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～5個のヘテロ原子を有する8員～10員の飽和、部分不飽和、もしくはアリールの二環式環から選択される；あるいは

(D) : 式IV :

【化169】



IV

の少なくとも1つのトリブロックコポリマーを含み、式IVにおいて：

nは、20～500であり；

mは、0、1、または2であり；

xは、3～50であり；

yは、5～100であり；

R^yは、R^yを含むブロック全体が疎水性になるように、1個または1個より多くの天然アミノ酸側鎖基または非天然アミノ酸側鎖基から選択され；

R¹は、-Z(CH₂CH₂Y)_p(CH₂)_tR³であり、ここで：

Zは、-O-、-NH-、-S-、-C-C-、または-CH₂-であり；

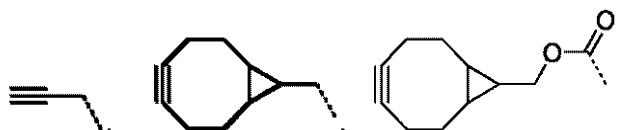
各Yは独立して、-O-または-S-であり；

pは、0～10であり；

tは、0～10であり；そして

R³は、水素、-N₃、-CN、-NH₂、-CH₃、

【化170】



、ひずんだシクロオクチン部分、モノ保護アミン、ジ保護アミン、保護されたかもしくは保護されていないアルデヒド、保護されたかもしくは保護されていないヒドロキシリ、保護されたかもしくは保護されていないカルボン酸、保護されたかもしくは保護されていないチオール、または置換されたかもしくは非置換の基であり、該置換されたかもしくは非置換の基は、脂肪族、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～4個のヘテロ原子を有する5員～8員の飽和、部分不飽和、もしくはアリールの環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～5個のヘテロ原子を有する8員～10員の飽和、部分不飽和、もしくはアリールの二環式環から選択される、

請求項1～12のいずれか1項に記載のミセル。

【請求項14】

式I、II、III、およびIVのうちのいずれかの前記R¹部分は、アルキン、末端アルキン誘導体、アジドまたはアジド誘導体である、請求項13に記載のミセル。

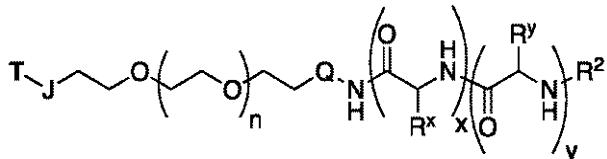
【請求項15】

式Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、およびⅤのうちのいずれかの前記R¹部分は、補完的なアジド保有分子および生体分子との[3+2]環化付加反応を起こし得る、アルキンまたは末端アルキン誘導体、あるいは補完的なアルキン保有分子および生体分子との[3+2]環化付加反応を起こし得る、アジドまたはアジド誘導体である、請求項14に記載のミセル。

【請求項16】

式V:

【化171】



V

の少なくとも1つのトリブロックコポリマーを含み、式Vにおいて、

Q、x、y、n、R^x、R^yおよびR²の各々は、請求項13において定義されたとおりであり、

Jは独立して、原子価結合、または二価の、飽和もしくは不飽和の、直鎖もしくは分枝鎖のC₁~₁₂炭化水素鎖であり、ここでQの0個~6個のメチレン単位は独立して、-Cy-、-O-、-NH-、-S-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)-、-SO-、-SO₂-、-NHSO₂-、-SO₂NH-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-OC(O)NH-、または-NHC(O)O-によって置き換えられており、ここで：

-Cy-は、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個~4個のヘテロ原子を有する、置換されたかもしくは非置換の5員~8員の、二価の、飽和、部分不飽和、もしくはアリールの環、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個~5個のヘテロ原子を有する、置換されたかもしくは非置換の8員~10員の、二価の、飽和、部分不飽和、もしくはアリールの二環式環であり；

各Tは独立して、ターゲッティング基である、

請求項1~12のいずれか1項に記載のミセル。

【請求項17】

内部に封入された治療剤を有する、請求項16に記載のミセルであつて、

(A) 式Ⅰのマルチブロックコポリマーおよび式Vのマルチブロックコポリマーを含み、式Ⅰおよび式Vの各々は、それぞれ請求項13および請求項16において定義されたとおりである；あるいは

(B) 式Ⅱのマルチブロックコポリマーおよび式Vのマルチブロックコポリマーを含み、式Ⅱおよび式Vの各々は、それぞれ請求項13および請求項16において定義されたとおりである、

ミセル。

【請求項18】

式Ⅰ対式Vの比は、1000:1と1:1との間である、請求項17に記載のミセル。

【請求項19】

式Ⅰ対式Vの比は、1000:1、100:1、50:1、33:1、25:1、20:1、10:1、5:1、または4:1である、請求項17に記載のミセル。

【請求項20】

式Ⅱ対式Vの比は、1000:1と1:1との間である、請求項17に記載のミセル。

【請求項21】

式Ⅱ対式Vの比は、1000:1、100:1、50:1、33:1、25:1、20:1、10:1、5:1、または4:1である、請求項17に記載のミセル。

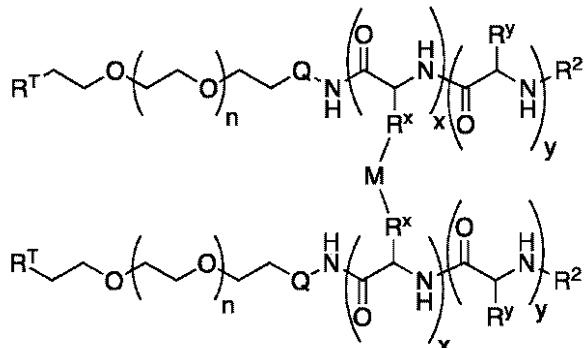
0 : 1、10 : 1、5 : 1、または4 : 1である、請求項17に記載のミセル。

【請求項22】

トリプロックコポリマーを含むミセルであって、

該トリプロックコポリマーは、式VII

【化172】



VI

のトリプロックコポリマーであり、式VIIにおいて、

Mは金属イオンであり；

各R^Tは独立して、-J-Tまたは-Z(CH₂CH₂Y)_p(CH₂)_tR³のいずれかから選択され、ここで：

Zは、-O-、-S-、-C-C-、または-CH₂-であり；

各Yは独立して、-O-または-S-であり；

pは、0~10であり；

tは、0~10であり；そして

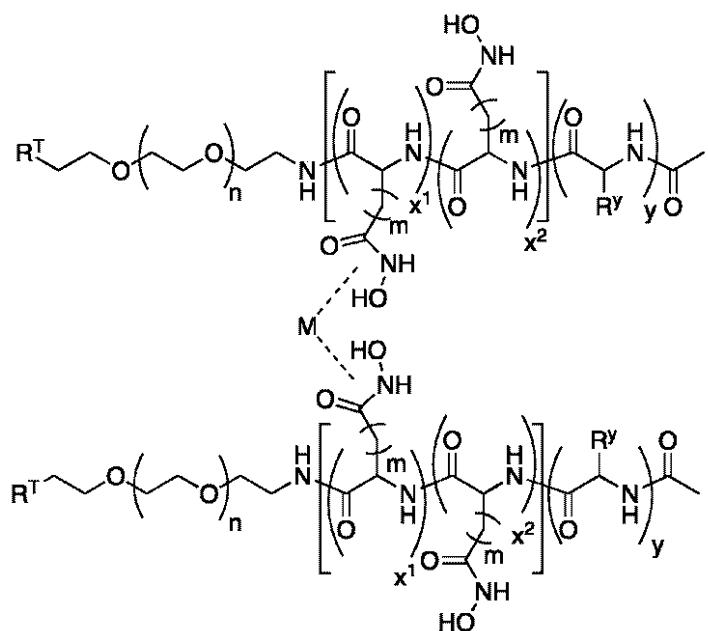
R³は、-N₃、-CN、モノ保護アミン、ジ保護アミン、保護されたアルデヒド、保護されたヒドロキシル、保護されたカルボン酸、保護されたチオール、9員~30員のクラウンエーテル、または置換されたかもしくは非置換の基であり、該置換されたかもしくは非置換の基は、脂肪族、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個~4個のヘテロ原子を有する5員~8員の飽和、部分不飽和、もしくはアリールの環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個~5個のヘテロ原子を有する8員~10員の飽和、部分不飽和、もしくはアリールの二環式環から選択され；

Qは、原子価結合、または二価の、飽和もしくは不飽和の、直鎖もしくは分枝鎖のC₁~₁₂炭化水素鎖であり、ここでQの0個~6個のメチレン単位は独立して、-Cy-、-O-、-NH-、-S-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)-、-SO-、-SO₂-、-NHSO₂-、-SO₂NH-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-OC(O)NH-、または-NHC(O)O-によって置き換えられており、ここで：

-Cy-は、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個~4個のヘテロ原子を有する、置換されたかもしくは非置換の5員~8員の、二価の、飽和、部分不飽和、もしくはアリールの環、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個~5個のヘテロ原子を有する、置換されたかもしくは非置換の8員~10員の、二価の、飽和、部分不飽和、もしくはアリールの二環式環である；あるいは

該トリプロックコポリマーは、式VIII

【化173】



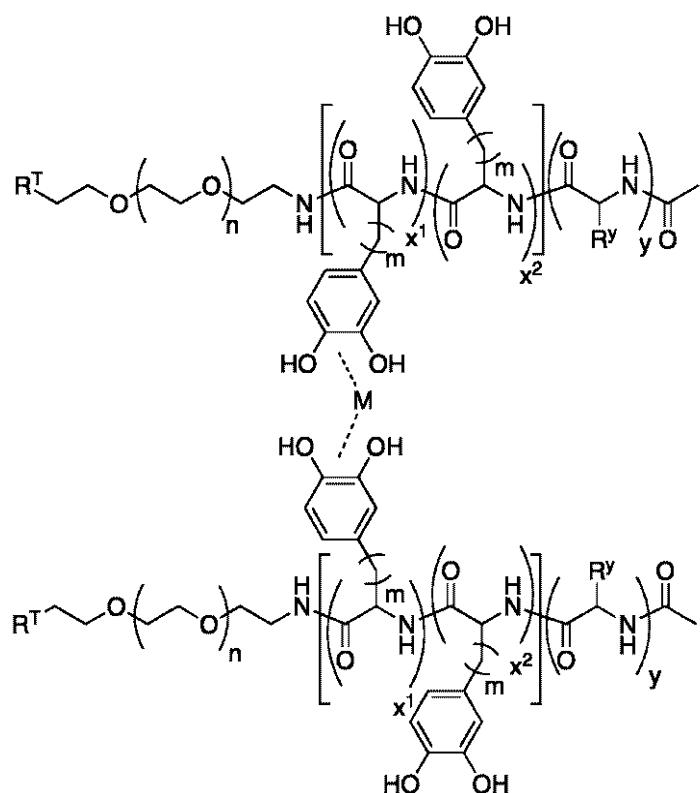
VII

のトリブロックコポリマーであり、

 x^1 は、 1 ~ 20 であり、 そして； x^2 は、 0 ~ 20 である； あるいは

該トリブロックコポリマーは、式VIII：

【化174】

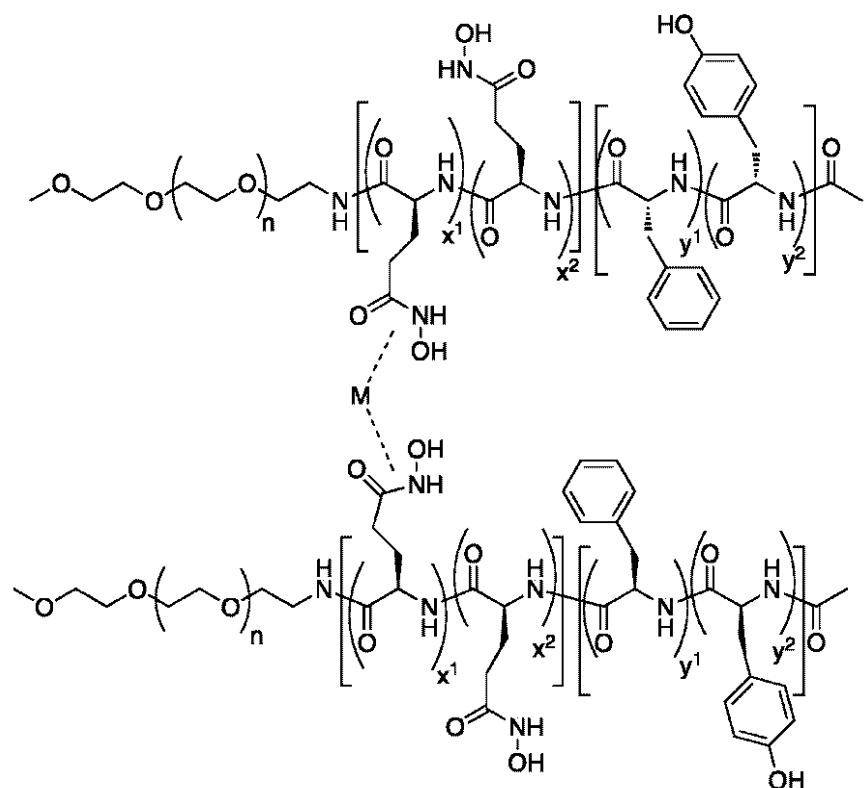


VIII

のトリブロックコポリマーである； あるいは

前記トリブロックコポリマーは、式IX：

【化175】



のトリブロックコポリマーであり、
 y^1 は、5～30であり、そして；
 y^2 は、10～40である。
 ミセル。