

【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、ピンカアルカロイド、ビノレルビン、ベルベリン、ベルベルビン、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、アミノプテリン、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。

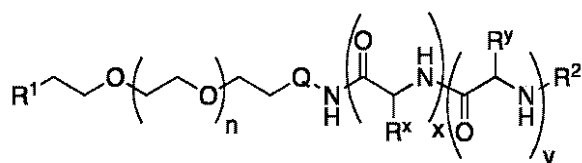
【請求項12】

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;

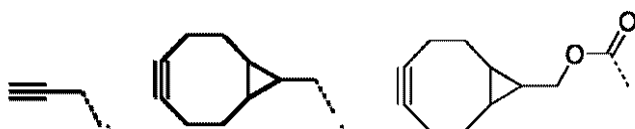
各Yは独立して、-O-または-S-であり;

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ル、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

$$\vdots$$

和、部分不飽和、もしくはアリールの二環式環であり；

り；そして

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 I I :

【化 1 6 5】



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 I 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 ~ 5 0 であり；

y は、5 ~ 1 0 0 であり；

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：

R^1 は、 $-Z(CH_2CH_2Y)_p(CH_2)_tR^3$ であり、ここで：

Z は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ 、または $-CH_2-$ であり；

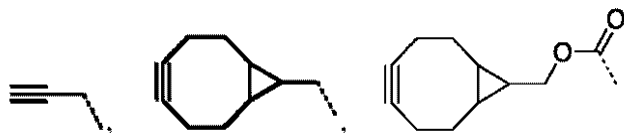
各 Y は独立して、 - O - または - S - であり；

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、

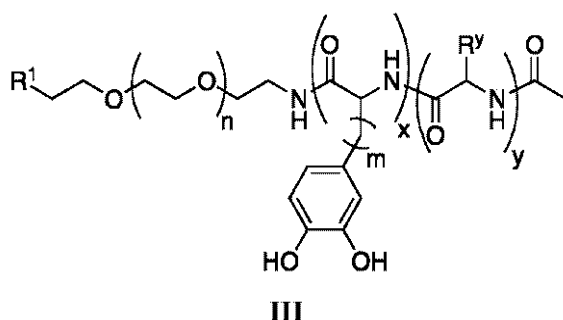
【化 1 6 6】



、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ル、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 1 6 7】



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；

R^1 は、 $-Z(CH_2CH_2Y)_p(CH_2)_tR^3$ であり、ここで：

Z は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-C-$ 、または $-CH_2-$ であり；

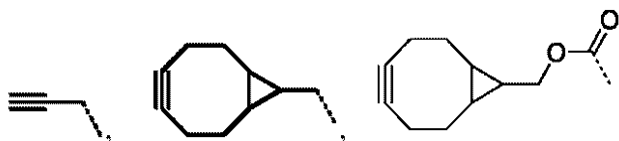
各 Y は独立して、 $-O-$ または $-S-$ であり；

p は、0～10 であり；

t は、0～10 であり；そして

R^3 は、水素、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-CH_3$ 、

【化 1 6 8】

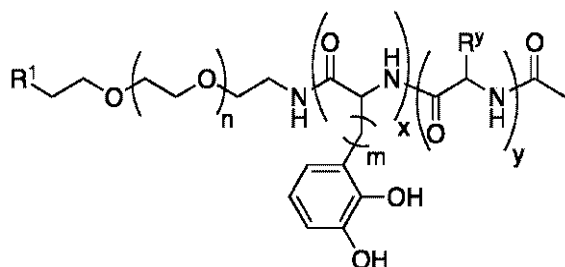


、ひずんだシクロオクチン部分、モノ保護アミン、ジ保護アミン、保護されたかもしくは保護されていないアルデヒド、保護されたかもしくは保護されていないヒドロキシル、保護されたかもしくは保護されていないカルボン酸、保護されたかもしくは保護されてい

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 I V：

【化 1 6 9】



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 I V 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；

R^1 は、 $-Z(CH_2CH_2Y)_p(CH_2)_tR^3$ であり、ここで：

Z は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-C-C-$ 、または $-CH_2-$ であり；

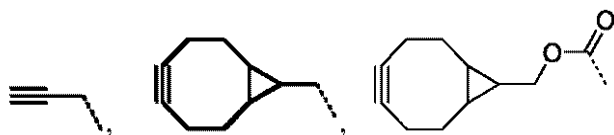
各 Y は独立して、 $-O-$ または $-S-$ であり；

p は、0～10 であり；

t は、0～10 であり；そして

R^3 は、水素、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-CH_3$ 、

【化 1 7 0】



、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ル、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 R^1 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。

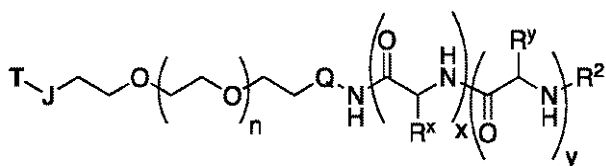
【請求項 15】

式 I、II、III、および IV のうちのいずれかの前記 R^1 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 R^2 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 C_{1-12} 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、-C_y-、-O-、-NH-、-S-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)-、-SO-、-SO₂-、-NH₂SO₂-、-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；

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って、

(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、2

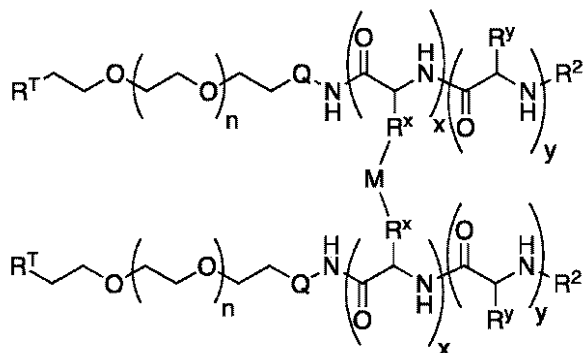
0 : 1、10 : 1、5 : 1、または4 : 1である、請求項17に記載のミセル。

【請求項22】

トリブロックコポリマーを含むミセルであって、

該トリブロックコポリマーは、式VI

【化172】



VI

のトリブロックコポリマーであり、式VI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

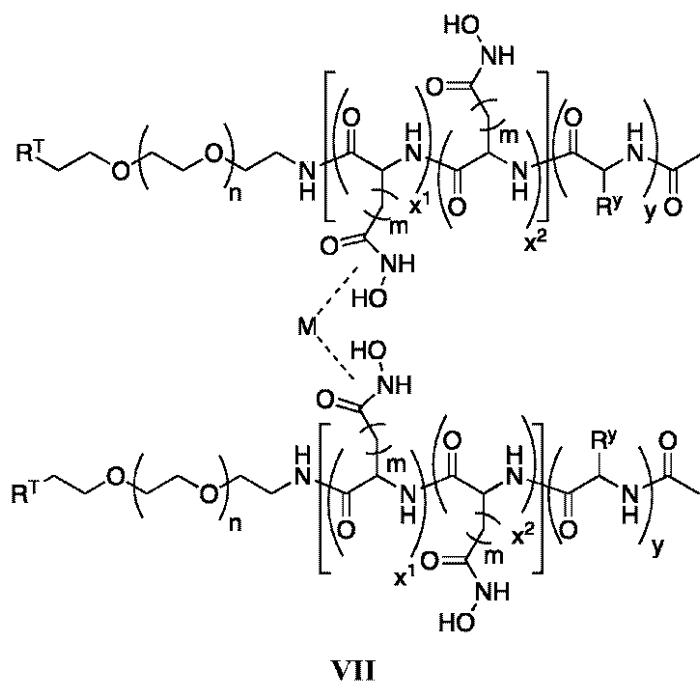
R³は、-N₃、-CN、モノ保護アミン、ジ保護アミン、保護されたアルデヒド、保護されたヒドロキシル、保護されたカルボン酸、保護されたチオール、9員～30員のクラウンエーテル、または置換されたかもしくは非置換の基であり、該置換されたかもしくは非置換の基は、脂肪族、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～4個のヘテロ原子を有する5員～8員の飽和、部分不飽和、もしくはアリールの環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～5個のヘテロ原子を有する8員～10員の飽和、部分不飽和、もしくはアリールの二環式環から選択され；

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-、-NH₂SO₂-、-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

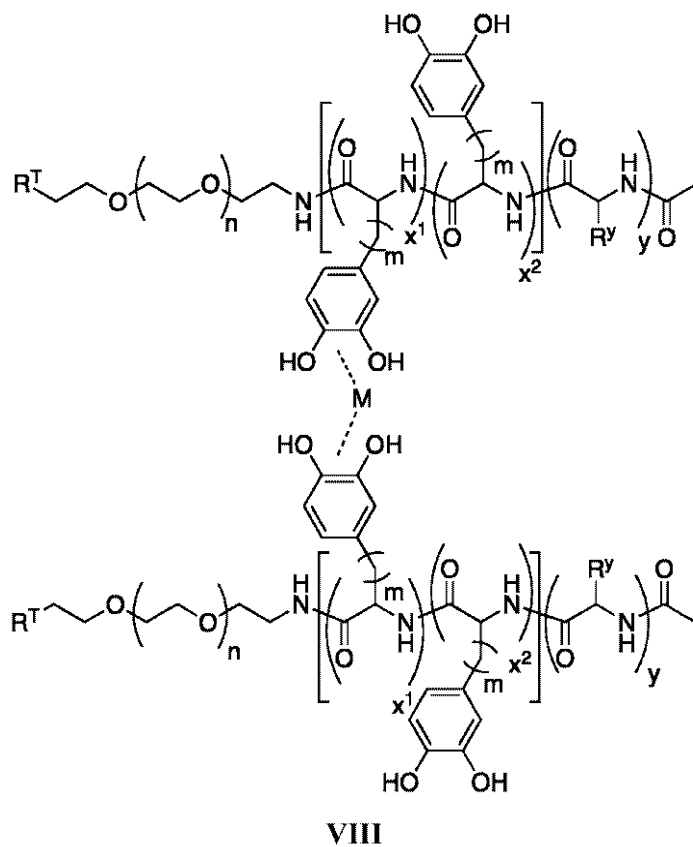
該トリブロックコポリマーは、式VII

【化 1 7 3】



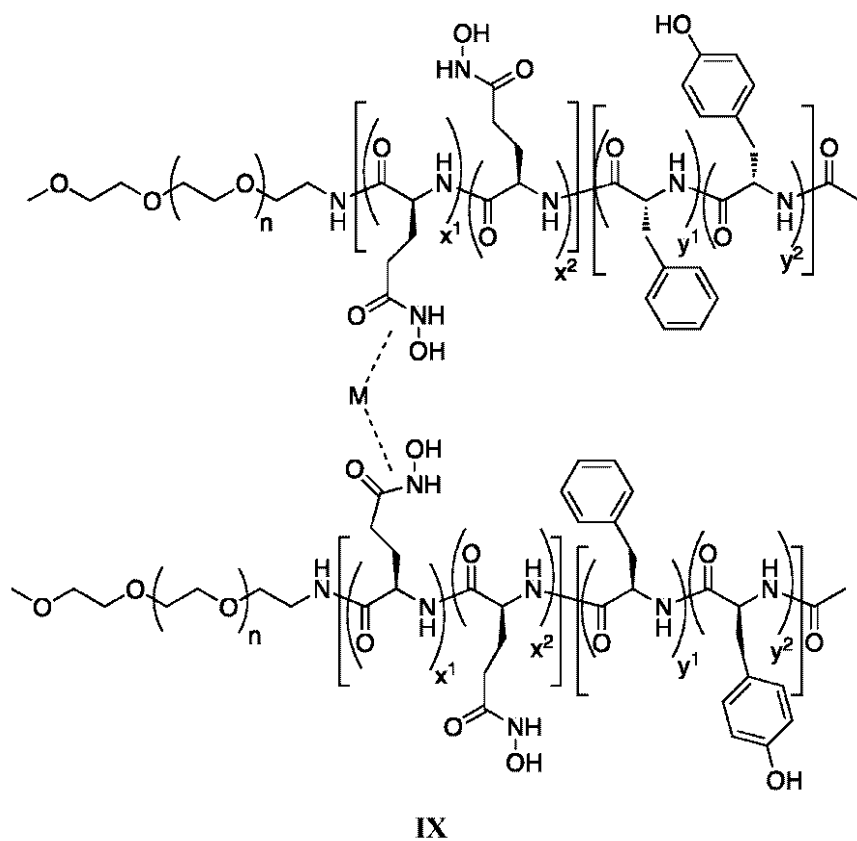
のトリブロックコポリマーであり、
 x^1 は、1 ~ 20 であり、そして；
 x^2 は、0 ~ 20 である；あるいは
 該トリブロックコポリマーは、式 VII I I I：

【化 1 7 4】



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 I X：

【化 1 7 5】



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。