

【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20年4月3日 (2008.4.3)

【公表番号】特表2003-522193(P2003-522193A)

【公表日】平成15年7月22日 (2003.7.22)

【出願番号】特願2001-558059(P2001-558059)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 K 9/127 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 47/48

A 6 1 K 9/127

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 15/00

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

【手続補正書】

【提出日】平成20年2月1日 (2008.2.1)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

リゾ脂質誘導体から選択される活性薬剤物質を投与するための脂質をベースとした薬物送達系であって、

該活性薬剤物質が該脂質をベースとした系内でプロドラッグの形態で存在しており、

該プロドラッグは、

(a) 炭素原子数 7 以上の長さの脂肪族基と炭素原子数 7 以上の有機基、および

(b) 親水性部分

を有する脂質誘導体であり、

更に、該プロドラッグは、上記脂肪族基が実質的な影響を受けることなく上記有機基が加水分解的に切断され得、それによって、リゾホスホリパーゼに対する基質ではないリゾ脂質誘導体の形態で活性薬剤物質が遊離する程度に細胞外ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> の基質となり、

上記系はリポポリマーまたは糖脂質を含んでおり、それによって、該系はその表面上に親水性鎖を有する、

上記薬物送達系。

【請求項 2】

リポポリマーまたは糖脂質が脂質誘導体の一部である、請求項 1 に記載の薬物送達系。

【請求項 3】

リポポリマーのポリマーが、ポリエチレングリコール、ポリ(乳酸)、ポリ(グリコール酸)、ポリ(乳酸)/ポリ(グリコール酸)コポリマー、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリメトキサゾリン、ポリエチルオキサゾリン、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミド、ポリメタクリルアミド、ポリジメチルアクリルアミドおよび誘導体化セルロースから選択される、請求項 1 または 2 に記載の薬物送達系。

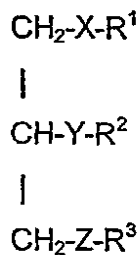
【請求項 4】

加水分解的に切断され得る上記有機基が、補助薬剤物質であるか、または上記活性薬剤物質の効力調整剤である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の薬物送達系。

【請求項 5】

上記プロドラッグが、下記式：

【化 1】



[ 式中、

X および Z は、互いに独立して、O、CH<sub>2</sub>、NH、NMe、S、S(O)およびS(O)<sub>2</sub> から選択され；

Y は、-OC(O)-であり、その際、該 Y は、酸素原子またはカルボニル炭素原子を介して R<sup>2</sup> に結合しており；

R<sup>1</sup> は、式 Y<sup>1</sup>Y<sup>2</sup> で表される脂肪族基であり；

R<sup>2</sup> は、炭素原子数 7 以上の有機基であり；

Y<sup>1</sup> は、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sub>1</sub></sub>-(CH=CH)<sub>n<sub>2</sub></sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sub>3</sub></sub>-(CH=CH)<sub>n<sub>4</sub></sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sub>5</sub></sub>-(CH=CH)<sub>n<sub>6</sub></sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sub>7</sub></sub>-(CH=CH)<sub>n<sub>8</sub></sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sub>9</sub></sub> [ ここで、n<sub>1</sub>+2n<sub>2</sub>+n<sub>3</sub>+2n<sub>4</sub>+n<sub>5</sub>+2n<sub>6</sub>+n<sub>7</sub>+2n<sub>8</sub>+n<sub>9</sub> の合計は 9 ~ 29 の整数であり、n<sub>1</sub> は 0 または 1 ~ 29 の整数であり、n<sub>3</sub> は 0 または 1 ~ 20 の整数であり、n<sub>5</sub> は 0 または 1 ~ 17 の整数であり、n<sub>7</sub> は 0 または 1 ~ 14 の整数であり、n<sub>9</sub> は 0 または 1 ~ 11 の整数であり、n<sub>2</sub>、n<sub>4</sub>、n<sub>6</sub> および n<sub>8</sub> の各々はそれぞれ独立して 0 または 1 である ] であり、Y<sup>2</sup> は CH<sub>3</sub> または CO<sub>2</sub>H であるが、その際、Y<sup>1</sup>-Y<sup>2</sup> の各々は独立してハロゲンまたは C<sub>1-4</sub> アルキルで置換されていてもよく；

R<sup>3</sup> は、ホスファチジン酸 (PO<sub>2</sub>-OH)、ホスファチジン酸誘導体、ホスファチジン酸の生物学的等価物およびその誘導体から選択される ]

で表される脂質誘導体である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の薬物送達系。

【請求項 6】

R<sup>2</sup> が炭素原子数 7 以上の長さを有する脂肪族基である、請求項 5 に記載の薬物送達系。

【請求項 7】

R<sup>2</sup> が式 Y<sup>1</sup>Y<sup>2</sup> で表される基である、請求項 6 に記載の薬物送達系。

【請求項 8】

上記プロドラッグの少なくとも一部分が請求項 5 ~ 7 で定義される式で表され、式中 R

<sup>3</sup> が、ポリエチレングリコール、ポリ(乳酸)、ポリ(グリコール酸)、ポリ(乳酸)/ポリ(グリコール酸)コポリマー、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリメトキサゾリン、ポリエチルオキサゾリン、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミド、ポリメタクリルアミド、ポリジメチルアクリルアミドおよび誘導体化セルロースから選択されるポリマーが共有結合により結合しているホスファチジン酸誘導体である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の薬物送達系。

【請求項 9】

プロドラッグが、脱水した脂質をベースとした系全体の 15 ~ 100 mol % を構成する、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の薬物送達系。

【請求項 10】

リポポリマーが、脱水した系全体の 1 ~ 50 mol % を構成する、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の薬物送達系。

【請求項 11】

脂質をベースとした系がリボソームの形態である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の薬物送達系。

【請求項 12】

第二の薬剤物質を含有するリボソームの形態である、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の薬物送達系。

【請求項 13】

第二の薬剤物質が、(i) 抗癌剤、(ii) 抗生物質および抗真菌剤、並びに(iii) 抗炎症剤から選択される治療用および/または予防用活性物質である、請求項 12 に記載の薬物送達系。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の脂質をベースとした薬物送達系および場合によっては製薬上許容される担体を含有する医薬組成物。

【請求項 15】

医薬としての使用するための、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の脂質をベースとした薬物送達系。

【請求項 16】

哺乳動物組織における細胞外ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> 活性の局所的増大が関与する疾患または症状の治療用薬剤を調製するための、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の脂質をベースとした薬物送達系の使用。

【請求項 17】

疾患または症状が炎症性症状および癌からなる群から選択される、請求項 16 に記載の使用。

【請求項 18】

癌の種類が、脳腫瘍、乳癌、肺癌、大腸癌、卵巣癌、白血病、リンパ腫、肉腫および癌腫から成る群から選択される、請求項 17 に記載の使用。

【請求項 19】

細胞外ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> の活性が、当該組織における正常な活性レベルと比較して、25 % 以上増大している、請求項 16 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 20】

第二の薬剤物質を投与するための脂質をベースとした薬物送達系であって、該第二の薬剤物質は該系に組み込まれており、該系は、(a) 炭素原子数 7 以上の長さの脂肪族基と炭素原子数 7 以上の有機基、および(b) 親水性部分を有する脂質誘導体を含有し、更に、該脂質誘導体は、上記脂肪族基が実質的な影響を受けることなく上記有機基が加水分解的に切断され得、それによって、有機酸断片または有機アルコール断片、およびリゾホスホリパーゼに対する基質ではないリゾ脂質断片が生じる程度に細胞外ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> の基質となり、上記系はリポポリマーまたは糖脂質を含んでおり、それによって、該系はその表面上に親水性鎖を有する、

上記薬物送達系。

【請求項 2 1】

リポポリマーまたは糖脂質が脂質誘導体の一部である、請求項 2 0 に記載の薬物送達系。

【請求項 2 2】

リポポリマーのポリマーが、ポリエチレングリコール、ポリ(乳酸)、ポリ(グリコール酸)、ポリ(乳酸)/ポリ(グリコール酸)コポリマー、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリメトキサゾリン、ポリエチルオキサゾリン、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミド、ポリメタクリルアミド、ポリジメチルアクリルアミドおよび誘導体化セルロースから選択される、請求項 2 0 または 2 1 に記載の薬物送達系。

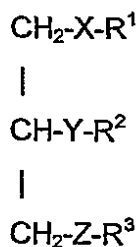
【請求項 2 3】

加水分解的に切断され得る上記有機基が、補助薬剤物質であるか、または上記第二の薬剤物質の効力調整剤である、請求項 2 0 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の薬物送達系。

【請求項 2 4】

上記脂質誘導体が、下記式：

【化 2】



[ 式中、

X および Z は、互いに独立して、O、CH<sub>2</sub>、NH、NMe、S、S(O) および S(O)<sub>2</sub> から選択され；

Y は、-OC(O)-であり、その際、該 Y は、酸素原子またはカルボニル炭素原子を介して R<sup>2</sup> に結合しており；

R<sup>1</sup> は、式 Y<sup>1</sup>Y<sup>2</sup> で表される脂肪族基であり；

R<sup>2</sup> は、炭素原子数 7 以上の有機基であり；

Y<sup>1</sup> は、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sub>1</sub></sub>-(CH=CH)<sub>n<sub>2</sub></sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sub>3</sub></sub>-(CH=CH)<sub>n<sub>4</sub></sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sub>5</sub></sub>-(CH=CH)<sub>n<sub>6</sub></sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sub>7</sub></sub>-(CH=CH)<sub>n<sub>8</sub></sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sub>9</sub></sub> [ ここで、n<sub>1</sub> + 2n<sub>2</sub> + n<sub>3</sub> + 2n<sub>4</sub> + n<sub>5</sub> + 2n<sub>6</sub> + n<sub>7</sub> + 2n<sub>8</sub> + n<sub>9</sub> の合計は 9 ~ 29 の整数であり、n<sub>1</sub> は 0 または 1 ~ 29 の整数であり、n<sub>3</sub> は 0 または 1 ~ 20 の整数であり、n<sub>5</sub> は 0 または 1 ~ 17 の整数であり、n<sub>7</sub> は 0 または 1 ~ 14 の整数であり、n<sub>9</sub> は 0 または 1 ~ 11 の整数であり、n<sub>2</sub>、n<sub>4</sub>、n<sub>6</sub> および n<sub>8</sub> の各々はそれぞれ独立して 0 または 1 である ] であり、Y<sup>2</sup> は CH<sub>3</sub> または CO<sub>2</sub>H であるが、その際、Y<sup>1</sup>-Y<sup>2</sup> の各々は独立してハロゲンまたは C<sub>1-4</sub> アルキルで置換されていてもよく；

R<sup>3</sup> は、ホスファチジン酸 (PO<sub>2</sub>-OH)、ホスファチジン酸誘導体、ホスファチジン酸の生物学的等価物およびその誘導体から選択される ]

で表される脂質誘導体である、請求項 2 0 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の薬物送達系。

【請求項 2 5】

R<sup>2</sup> が炭素原子数 7 以上の長さを有する脂肪族基である、請求項 2 4 に記載の薬物送達系。

【請求項 2 6】

R<sup>2</sup> が式 Y<sup>1</sup>Y<sup>2</sup> で表される基である、請求項 2 5 に記載の薬物送達系。

【請求項 2 7】

上記プロドラッグの少なくとも一部分が請求項 2 4 で定義される式で表され、式中 R<sup>3</sup>

が、ポリエチレングリコール、ポリ(乳酸)、ポリ(グリコール酸)、ポリ(乳酸)/ポリ(グリコール酸)コポリマー、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリメトキサゾリン、ポリエチルオキサゾリン、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミド、ポリメタクリルアミド、ポリジメチルアクリルアミドおよび誘導体化セルロースから選択されるポリマーが共有結合により結合しているホスファチジン酸誘導体である、請求項 20 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の薬物送達系。

【請求項 28】

脂質誘導体が脱水した系全体の  $15 \sim 100 \text{ mol } \%$  を構成する、請求項 20 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の薬物送達系。

【請求項 29】

リポポリマーが脱水した系全体の  $2 \sim 50 \text{ mol } \%$  を構成する、請求項 20 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の薬物送達系。

【請求項 30】

上記系がリポソームの形態である、請求項 20 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の薬物送達系。

【請求項 31】

第二の薬剤物質が、(i) 抗癌剤、(ii) 抗生物質および抗真菌剤、並びに (iii) 抗炎症剤から選択される治療用および/または予防用活性物質である、請求項 20 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の薬物送達系。

【請求項 32】

請求項 20 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の薬物送達系および場合によっては製薬上許容される担体を含有する医薬組成物。

【請求項 33】

医薬としての使用するための、請求項 20 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の薬物送達系。

【請求項 34】

哺乳動物組織における細胞外ホスホリパーゼ  $A_2$  活性の局所的増大が関与する疾患または症状の治療用薬剤を調製するための、請求項 20 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の薬物送達系の使用。

【請求項 35】

疾患または症状が炎症性症状および癌からなる群から選択される、請求項 34 に記載の使用。

【請求項 36】

癌の種類が、脳腫瘍、乳癌、肺癌、大腸癌、卵巣癌、白血病、リンパ腫、肉腫および癌腫から成る群から選択される、請求項 35 に記載の使用。

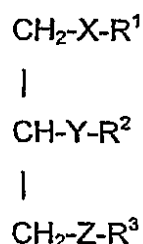
【請求項 37】

細胞外ホスホリパーゼ  $A_2$  の活性が、当該組織における正常な活性レベルと比較して、 $25 \%$  以上増大している、請求項 35 または 36 に記載の使用。

【請求項 38】

下記式：

【化 3】



[ 式中、

XおよびZは、互いに独立して、O、CH<sub>2</sub>、NH、NMe、S、S(O)およびS(O)<sub>2</sub>から選択され；

Yは、-OC(O)-であり、その際、該Yは、酸素原子またはカルボニル炭素原子を介してR<sup>2</sup>に結合しており；

R<sup>1</sup>は、式Y<sup>1</sup>Y<sup>2</sup>で表される脂肪族基であり；

R<sup>2</sup>は、炭素原子数7以上の有機基であり；

Y<sup>1</sup>は、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sub>1</sub></sub>-(CH=CH)<sub>n<sub>2</sub></sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sub>3</sub></sub>-(CH=CH)<sub>n<sub>4</sub></sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sub>5</sub></sub>-(CH=CH)<sub>n<sub>6</sub></sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sub>7</sub></sub>-(CH=CH)<sub>n<sub>8</sub></sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sub>9</sub></sub> [ここで、n<sub>1</sub>+2n<sub>2</sub>+n<sub>3</sub>+2n<sub>4</sub>+n<sub>5</sub>+2n<sub>6</sub>+n<sub>7</sub>+2n<sub>8</sub>+n<sub>9</sub>の合計は9~29の整数であり、n<sub>1</sub>は0または1~29の整数であり、n<sub>3</sub>は0または1~20の整数であり、n<sub>5</sub>は0または1~17の整数であり、n<sub>7</sub>は0または1~14の整数であり、n<sub>9</sub>は0または1~11の整数であり、n<sub>2</sub>、n<sub>4</sub>、n<sub>6</sub>およびn<sub>8</sub>の各々はそれぞれ独立して0または1である]であり、Y<sup>2</sup>はCH<sub>3</sub>またはCO<sub>2</sub>Hであるが、その際、Y<sup>1</sup>-Y<sup>2</sup>の各々は独立してハロゲンまたはC<sub>1-4</sub>アルキルで置換されていてもよく；

R<sup>3</sup>は、親水性ポリマーが結合しているホスファチジン酸誘導体から選択される]で表される脂質誘導体。

【請求項39】

上記親水性ポリマーが、ポリエチレングリコール、ポリ(乳酸)、ポリ(グリコール酸)、ポリ(乳酸)/ポリ(グリコール酸)コポリマー、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリメトキサゾリン、ポリエチルオキサゾリン、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミド、ポリメタクリルアミド、ポリジメチルアクリルアミドおよび誘導体化セルロースから選択される、請求項38に記載の脂質誘導体。

【請求項40】

XおよびZがOである、請求項38または39に記載の脂質誘導体。

【請求項41】

XおよびZがOであり；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が独立して、アルキル基(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>(式中、nは、11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28または29である)から選択され；

Yは-OC(O)-であって、カルボニル炭素原子を介してR<sup>2</sup>に結合している請求項38~40のいずれか1項に記載の脂質誘導体。

【請求項42】

請求項38~41のいずれか1項に記載の脂質誘導体および場合によっては製薬上許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項43】

上記脂質誘導体が、リボソームまたはミセルの形態で分散している、請求項42に記載の医薬組成物。

【請求項44】

医薬としての使用するための、請求項38~41のいずれか1項に記載の脂質誘導体。

【請求項45】

哺乳動物組織における細胞外ホスホリパーゼA<sub>2</sub>活性の局所的増大が関与する疾患または症状の治療用薬剤を調製するための、請求項38~41のいずれか1項に記載の脂質誘導体の使用。

【請求項46】

疾患または症状が炎症性症状および癌からなる群から選択される、請求項45に記載の使用。

【請求項47】

癌の種類が、脳腫瘍、乳癌、肺癌、大腸癌、卵巣癌、白血病、リンパ腫、肉腫および癌腫から成る群から選択される、請求項46に記載の使用。