

【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25年1月31日(2013.1.31)

【公表番号】特表2011-509311(P2011-509311A)

【公表日】平成23年3月24日(2011.3.24)

【年通号数】公開・登録公報2011-012

【出願番号】特願2010-542394(P2010-542394)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 37/02

【手続補正書】

【提出日】平成23年12月27日(2011.12.27)

【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】

可溶性の疎水性コア担体組成物であつて：

(i) 直鎖高分子主鎖、

(ii) 約400～約20,000ダルトンの間の分子量を有し、前記高分子主鎖に共役結合し、吊り下がっている複数の親水性高分子保護側鎖、および

(iii) 前記高分子主鎖に共役結合し吊り下がっている少なくとも1つの疎水性部分を有し、

前記親水性高分子保護側鎖と前記疎水性部分の重量比は、前記組成物が水に溶解するよう選択される組成物。

【請求項2】

前記親水性高分子保護側鎖と前記疎水性部分の重量比が少なくとも15:1、少なくとも17:1、少なくとも20:1、少なくとも50:1、または少なくとも100:1である、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記高分子主鎖の残基の少なくとも90%が親水性保護鎖または疎水性部分で誘導体化されている、請求項1に記載の組成物。

【請求項4】

前記保護側鎖がポリエチレンギリコール、ポリプロピレンギリコール、ポリエチレンギリコール共重合体、ポリプロピレンギリコール共重合体、多糖類、またはそのアルコキシ誘導体を含有する、請求項1に記載の組成物。

【請求項5】

前記アルコキシ誘導体がメトキシポリエチレンギリコール、メトキシポリプロピレンギリコール、メトキシル化共重合体ポリエチレンギリコールおよびポリプロピレンギリコール、またはエトキシ化多糖体である、請求項4に記載の組成物。

【請求項6】

前記直鎖高分子主鎖がポリリシン、ポリアスパラギン酸、ポリグルタミン酸、ポリセリン、ポリトレオニン、ポリシステイン、ポリグリセロール、天然サッカリド、アミノ化多糖

類、アミノ化オリゴ糖、ポリアミドアミン、ポリアクリル酸、ポリアルコール、スルホン化多糖類、スルホン化オリゴ糖、カルボキシル化多糖類、カルボキシル化オリゴ糖、アミノカルボキシル化多糖類、アミノカルボキシル化オリゴ糖、カルボキシメチル化多糖類、およびカルボキシメチル化オリゴ糖から成るグループから選択される、請求項1に記載の組成物。

【請求項7】

さらに以下を含有する請求項1に記載の組成物：

(iv) 前記主鎖の前記疎水性部分に解離結合した負荷分子。

【請求項8】

前記親水性保護側鎖がメトキシポリエチレングリコールを含む、請求項7に記載の組成物。

【請求項9】

前記高分子主鎖がポリリシンを含む、請求項8に記載の組成物。

【請求項10】

前記疎水性部分が脂肪酸を含む、請求項9に記載の組成物。

【請求項11】

前記負荷分子が治療薬である、請求項10に記載の組成物。

【請求項12】

前記治療薬が疎水性ペプチド、疎水性タンパク質、または疎水性薬物である、請求項11に記載の組成物。

【請求項13】

前記治療薬がGLP-1である、請求項11に記載の組成物。

【請求項14】

前記治療薬がGLP-2、レプチン、膵島アミロイドポリペプチドおよび血管作動性腸管ペプチドから選択される、請求項11に記載の組成物。

【請求項15】

前記直鎖高分子主鎖がポリリシンである、請求項7に記載の組成物。

【請求項16】

前記疎水性部分が、6炭素脂肪酸から36炭素脂肪酸の範囲から選択された脂肪酸を含む、請求項7に記載の組成物。

【請求項17】

前記疎水性部分が少なくとも1つの二重結合を持つ脂肪酸を含む、請求項7に記載の組成物。

【請求項18】

複数の脂肪酸を含む部分を有する、請求項7に記載の組成物。

【請求項19】

前記疎水性部分が芳香環を含む部分を有する、請求項7に記載の組成物。

【請求項20】

前記治療薬が疎水性ペプチド、疎水性タンパク質、および疎水性薬物である、請求項7に記載の組成物。

【請求項21】

前記治療薬がGLP-1、GLP-2、レプチン、膵島アミロイドポリペプチドおよび血管作動性腸管ペプチドから選択される、請求項7に記載の組成物。

【請求項22】

前記保護側鎖に共有結合した標的分子をさらに含む、請求項7に記載の組成物。

【請求項23】

前記標的分子が、抗体、抗体断片、キメラ抗体、レクチン、受容体リガンド、タンパク質、酵素、ペプチド、サッカリド、酵素の擬似基質、細胞表面結合化合物、および細胞外基質結合化合物から成るグループから選択される、請求項22に記載の組成物。

【請求項24】

前記疎水性部分に共有結合した第二の一連の保護鎖をさらに含む、請求項7に記載の組成物。

【請求項 25】

前記負荷分子が治療薬である、請求項7～24に記載の任意の1つの組成物を含む医薬組成物。

【請求項 26】

組成物製造方法であつて：

(a) pH 7～8の水性緩衝液中の遊離アミノ基を含有する残基を含む高分子主鎖を溶解して溶液Aを取得し、

(b) pH 3～7の酸性緩衝液中、カルボジイミド試薬と混合することにより、保護鎖カルボキシル基またはアルキルカルボキシル基を活性化して溶液Bを取得し、

(c) 溶液Bを溶液Aに加えて、共有結合した保護鎖を持つ高分子主鎖を含み、pHが7以上である溶液Cを得るステップを有する方法。

【請求項 27】

組成物製造方法であつて：

(a) 保護鎖に共有結合した高分子主鎖を含有する成分を第三アミンを含む非水溶媒に溶解し、ここで高分子主鎖は遊離アミノ基を含む残基を含むが、これにより溶液Eを取得し、

(b) 遊離カルボキシル基を含む疎水性分子を非水溶媒に溶解し、カルボジイミド試薬を加えてカルボキシル基を活性化して溶液Fを取得し、

(c) 溶液Fを溶液Eに加えて溶液Gを得て、活性化カルボキシル基と遊離アミン基との間に共有結合を形成するが、ここで、少なくとも90%の残基が保護鎖または疎水性基に結合するまで、溶液Eを溶液Gに加えるステップを有する方法。

【請求項 28】

組成物製造方法であつて：

(a) 保護鎖に共有結合した高分子主鎖を含む成分をpH 7～9の部分的水性溶媒に溶解し、ここで高分子主鎖は遊離アミノ基を含有する残基を含むが、これにより溶液Eを取得し、

(b) 遊離カルボキシル基を含有する疎水性分子をpH 3～7の部分的水性溶媒に溶解し、カルボジイミド試薬を加えてカルボキシル基を活性化して溶液Fを取得し、

(c) 混合物のpHを7～8に保ちながら、溶液Fを溶液Eに加えて溶液Gを得てし、活性化カルボキシル基と遊離アミン基との間に共有結合を形成するが、ここで、少なくとも90%の残基が保護鎖または疎水性基に結合するまで、溶液Eを溶液Gに加えるステップを有する方法。

【請求項 29】

組成物負荷方法であつて：

(a) 以下を含む可溶性の疎水性コア担体組成物を、水性または部分的水性溶媒Aに溶解するステップを有する方法：(i) 直鎖高分子主鎖、(ii) 分子量は約400～約20,000ダルトンの間であり、高分子主鎖に共役結合し吊り下がっている複数の親水性高分子保護鎖、(iii) 親水性高分子保護側鎖と疎水性部分の重量比は、組成物が水に溶解するように選択され、これによって溶液Aが得られる高分子主鎖に共役結合し吊り下がっている少なくとも1つの疎水性部分。

(b) 負荷分子を水性または部分的水性溶媒に溶解して、溶液Bを取得し、

(c) 溶液Aを溶液Bに混合して溶液Cを得てし、溶液Cを30分以上インキュベートして凍結乾燥または溶媒蒸発し、適切な溶媒に溶解することができる負荷担体を取得するステップを有する方法。

【請求項 30】

組成物であつて：

(i) 直鎖高分子主鎖、

(ii) 分子量は約400～約20,000ダルトンの間であり、高分子主鎖に共役結合し、吊り

下がっている複数の親水性高分子保護側鎖、

(iii) 高分子主鎖に共役結合し吊り下がっている少なくとも1つの疎水性部分、

(iv) 主鎖の疎水性部分に解離結合した治療用分子、

を含み、ここで、親水性高分子保護側鎖と疎水性部分の重量比は、組成物が水に溶解するように選択される組成物。

【請求項31】

前記組成物が皮下または筋肉内投与されることを特徴とする、請求項30に記載の組成物。

【請求項32】

医薬品組成物であって：

(a) 以下を含む組成物：

(i) 直鎖高分子主鎖、

(ii) 分子量は約400～約20,000ダルトンの間であり、高分子主鎖に共役結合し、吊り下がっている複数の親水性高分子保護側鎖、

(iii) 高分子主鎖に共役結合し、吊り下がっている少なくとも1つの疎水性部分、

(iv) 主鎖の疎水性部分に解離結合した治療用分子、

ここで、親水性高分子保護側鎖と疎水性部分の重量比は、組成物が水に溶解するように選択される組成物と、

(b) 薬学的に許容される担体、

とを有し、組成物は単位用量形態である組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0013

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0013】

本発明は、例えば、以下を提供する：

(項目1)

可溶性の疎水性コア担体組成物であって：

(i) 直鎖高分子主鎖、

(ii) 約400～約20,000ダルトンの間の分子量を有し、上記高分子主鎖に共役結合し、吊り下がっている複数の親水性高分子保護側鎖、および

(iii) 上記高分子主鎖に共役結合し吊り下がっている少なくとも1つの疎水性部分を有し、

上記親水性高分子保護側鎖と上記疎水性部分の重量比は、上記組成物が水に溶解するように選択される組成物。

(項目2)

上記親水性高分子保護側鎖と上記疎水性部分の重量比が少なくとも15:1、少なくとも17:1、少なくとも20:1、少なくとも50:1、または少なくとも100:1である、項目1に記載の組成物。

(項目3)

上記高分子主鎖の残基の少なくとも90%が親水性保護鎖または疎水性部分で誘導体化されている、項目1に記載の組成物。

(項目4)

上記保護側鎖がポリエチレンジリコール、ポリプロピレンジリコール、ポリエチレンジリコール共重合体、ポリプロピレンジリコール共重合体、多糖類、またはそのアルコキシ誘導体を含有する、項目1に記載の組成物。

(項目5)

上記アルコキシ誘導体がメトキシポリエチレンジリコール、メトキシポリプロピレンジリコール、メトキシリ化共重合体ポリエチレンジリコールおよびポリプロピレンジリコール、またはエトキシ化多糖体である、項目4に記載の組成物。

(項目6)

上記直鎖高分子主鎖がポリリシン、ポリアスパラギン酸、ポリグルタミン酸、ポリセリン、ポリトレオニン、ポリシステイン、ポリグリセロール、天然サッカリド、アミノ化多糖類、アミノ化オリゴ糖、ポリアミドアミン、ポリアクリル酸、ポリアルコール、スルホン化多糖類、スルホン化オリゴ糖、カルボキシル化多糖類、カルボキシル化オリゴ糖、アミノカルボキシル化多糖類、アミノカルボキシル化オリゴ糖、カルボキシメチル化多糖類、およびカルボキシメチル化オリゴ糖から成るグループから選択される、項目1に記載の組成物。

(項目7)

さらに以下を含有する項目1に記載の組成物：

(iv) 上記主鎖の上記疎水性部分に解離結合した負荷分子。

(項目8)

上記親水性保護側鎖がメトキシポリエチレングリコールを含む、項目7に記載の組成物。

(項目9)

上記高分子主鎖がポリリシンを含む、項目8に記載の組成物。

(項目10)

上記疎水性部分が脂肪酸を含む、項目9に記載の組成物。

(項目11)

上記負荷分子が治療薬である、項目10に記載の組成物。

(項目12)

上記治療薬が疎水性ペプチド、疎水性タンパク質、または疎水性薬物である、項目11に記載の組成物。

(項目13)

上記治療薬がGLP-1である、項目11に記載の組成物。

(項目14)

上記治療薬がGLP-2、レプチン、膵島アミロイドポリペプチドおよび血管作動性腸管ペプチドから選択される、項目11に記載の組成物。

(項目15)

上記直鎖高分子主鎖がポリリシンである、項目7に記載の組成物。

(項目16)

上記疎水性部分が、6炭素脂肪酸から36炭素脂肪酸の範囲から選択された脂肪酸を含む、項目7に記載の組成物。

(項目17)

上記疎水性部分が少なくとも1つの二重結合を持つ脂肪酸を含む、項目7に記載の組成物。

(項目18)

複数の脂肪酸を含む部分を有する、項目7に記載の組成物。

(項目19)

上記疎水性部分が芳香環を含む部分を有する、項目7に記載の組成物。

(項目20)

上記治療薬が疎水性ペプチド、疎水性タンパク質、および疎水性薬物である、項目7に記載の組成物。

(項目21)

上記治療薬がGLP-1、GLP-2、レプチン、膵島アミロイドポリペプチドおよび血管作動性腸管ペプチドから選択される、項目7に記載の組成物。

(項目22)

上記保護側鎖に共有結合した標的分子をさらに含む、項目7に記載の組成物。

(項目23)

上記標的分子が、抗体、抗体断片、キメラ抗体、レクチン、受容体リガンド、タンパク質、酵素、ペプチド、サッカリド、酵素の擬似基質、細胞表面結合化合物、および細胞外基質結合化合物から成るグループから選択される、項目22に記載の組成物。

(項目24)

上記疎水性部分に共有結合した第二の一連の保護鎖をさらに含む、項目7に記載の組成物。

(項目25)

上記負荷分子が治療薬である、項目7~24に記載の任意の1つの組成物を含む医薬組成物。

(項目26)

組成物製造方法であつて：

(a) pH 7~8の水性緩衝液中の遊離アミノ基を含有する残基を含む高分子主鎖を溶解して溶液Aを取得し、

(b) pH 3~7の酸性緩衝液中、カルボジイミド試薬と混合することにより、保護鎖カルボキシル基またはアルキルカルボキシル基を活性化して溶液Bを取得し、

(c) 溶液Bを溶液Aに加えて、共有結合した保護鎖を持つ高分子主鎖を含み、pHが7以上である溶液Cを得るステップを有する方法。

(項目27)

組成物製造方法であつて：

(a) 保護鎖に共有結合した高分子主鎖を含有する成分を第三アミンを含む非水溶媒に溶解し、ここで高分子主鎖は遊離アミノ基を含む残基を含むが、これにより溶液Eを取得し、

(b) 遊離カルボキシル基を含む疎水性分子を非水溶媒に溶解し、カルボジイミド試薬を加えてカルボキシル基を活性化して溶液Fを取得し、

(c) 溶液Fを溶液Eに加えて溶液Gを得て、活性化カルボキシル基と遊離アミン基との間に共有結合を形成するが、ここで、少なくとも90%の残基が保護鎖または疎水性基に結合するまで、溶液Eを溶液Gに加えるステップを有する方法。

(項目28)

組成物製造方法であつて：

(a) 保護鎖に共有結合した高分子主鎖を含む成分をpH 7~9の部分的水性溶媒に溶解し、ここで高分子主鎖は遊離アミノ基を含有する残基を含むが、これにより溶液Eを取得し、

(b) 遊離カルボキシル基を含有する疎水性分子をpH 3~7の部分的水性溶媒に溶解し、カルボジイミド試薬を加えてカルボキシル基を活性化して溶液Fを取得し、

(c) 混合物のpHを7~8に保ちながら、溶液Fを溶液Eに加えて溶液Gを取得し、活性化カルボキシル基と遊離アミン基との間に共有結合を形成するが、ここで、少なくとも90%の残基が保護鎖または疎水性基に結合するまで、溶液Eを溶液Gに加えるステップを有する方法。

(項目29)

組成物負荷方法であつて：

(a) 以下を含む可溶性の疎水性コア担体組成物を、水性または部分的水性溶媒Aに溶解するステップを有する方法：(i) 直鎖高分子主鎖、(ii) 分子量は約400~約20,000ダルトンの間であり、高分子主鎖に共役結合し吊り下がっている複数の親水性高分子保護鎖、(iii) 親水性高分子保護側鎖と疎水性部分の重量比は、組成物が水に溶解するように選択され、これによって溶液Aが得られる高分子主鎖に共役結合し吊り下がっている少なくとも1つの疎水性部分。

(b) 負荷分子を水性または部分的水性溶媒に溶解して、溶液Bを取得し、

(c) 溶液Aを溶液Bに混合して溶液Cを取得し、溶液Cを30分以上インキュベートして凍結乾燥または溶媒蒸発し、適切な溶媒に溶解することができる負荷担体を取得するステップを有する方法。

(項目30)

被験者に治療用分子を投与する方法であつて：

以下を含む組成物を被験者に投与する方法：

(i) 直鎖高分子主鎖、

(ii) 分子量は約400～約20,000ダルトンの間であり、高分子主鎖に共役結合し、吊り下がっている複数の親水性高分子保護側鎖、

(iii) 高分子主鎖に共役結合し吊り下がっている少なくとも1つの疎水性部分、

(iv) 主鎖の疎水性部分に解離結合した治療用分子、

ここで、親水性高分子保護側鎖と疎水性部分の重量比は、組成物が水に溶解するように選択される。

(項目31)

上記組成物が皮下または筋肉内投与される、項目30に記載の方法。

(項目32)

医薬品組成物であって：

(a) 以下を含む組成物：

(i) 直鎖高分子主鎖、

(ii) 分子量は約400～約20,000ダルトンの間であり、高分子主鎖に共役結合し、吊り下がっている複数の親水性高分子保護側鎖、

(iii) 高分子主鎖に共役結合し、吊り下がっている少なくとも1つの疎水性部分、

(iv) 主鎖の疎水性部分に解離結合した治療用分子、

ここで、親水性高分子保護側鎖と疎水性部分の重量比は、組成物が水に溶解するように選択される組成物と、

(b) 薬学的に許容される担体、

とを有し、組成物は単位用量形態である組成物。

#### 発明の概要

本発明は、新規薬物送達システムおよびその製造・使用方法に向けたものである。本発明は、持続放出能力があり、安全で、生体適合性があり、既知の化学および化合物から容易に作成され、その放出速度を単純なメカニズムにより容易に調整でき、ペプチド、タンパク質および他の疎水性薬物などさまざまな治療薬に適している治療薬用送達システムを提供することを目的としている。本発明は、反復ユニット（残基と呼ばれる）でできた直線状高分子主鎖（骨格）を持つ新しい保護グラフト高分子担体を提供し、残基は好ましくは30～500の間で、修飾可能な官能基（アミノ、カルボキシ基、水酸基、硫黄、およびリン酸塩など）を持ち、少なくとも1つの疎水性部分と高分子主鎖から吊り下がった複数の親水性保護基を、組成物が水中で溶解する重量比および皮下送達ができるサイズで含むように修飾される。多数の保護基は、負荷分子が解離による放出の前に担体表面にさらされないように保護するための盾の役割を果たす。