

【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 3 区分

【発行日】平成25年1月17日 (2013.1.17)

【公表番号】特表2012-509983(P2012-509983A)

【公表日】平成24年4月26日 (2012.4.26)

【年通号数】公開・登録公報2012-017

【出願番号】特願2011-538669(P2011-538669)

【国際特許分類】

C 0 8 G 81/00 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 17/02 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

A 6 1 K 9/127 (2006.01)

A 6 1 K 9/19 (2006.01)

A 6 1 K 9/48 (2006.01)

A 6 1 K 31/337 (2006.01)

A 6 1 K 31/573 (2006.01)

A 6 1 K 31/7048 (2006.01)

A 6 1 K 31/436 (2006.01)

A 6 1 K 47/22 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/713 (2006.01)

B 8 2 Y 30/00 (2011.01)

B 8 2 Y 5/00 (2011.01)

B 8 2 Y 40/00 (2011.01)

【 F I 】

C 0 8 G 81/00

C 1 2 N 15/00 A

C 0 7 K 17/02

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 9/127

A 6 1 K 9/19

A 6 1 K 9/48

A 6 1 K 31/337

A 6 1 K 31/573

A 6 1 K 31/7048

A 6 1 K 31/436

A 6 1 K 47/22

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 31/713

B 8 2 Y 30/00

B 8 2 Y 5/00

B 8 2 Y 40/00

【手続補正書】

【提出日】平成24年11月21日 (2012.11.21)

【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】**

親水性ブロックおよび疎水性ブロックを含むブロックコポリマーであって、前記親水性または疎水性ブロックが加水分解可能な化学的部分で分断されている前記ブロックポリマー。

**【請求項 2】**

前記親水性ブロックが500～10,000 Da、もしくは300～5,000 Daの分子量を有する；または

前記ブロックコポリマーが超分子構造へ自己組織化することができ、特に、場合により、前記超分子構造がミセルまたはベシクルである；または

前記親水性ブロックがポリ(エチレングリコール)、ポリ(エチレンオキシド)-コ-ポリ(プロピレンオキシド)ジブロックもしくはマルチブロックコポリマー、ポリ(エチレンオキシド)、ポリ(ビニルアルコール)、ポリ(エチレン-コ-ビニルアルコール)、ポリ(N-ビニルピロリドン)、ポリ(アクリル酸)、ポリ(エチルオキサゾリン)、ポリ(アルキルアクリレート)、ポリ(アクリルアミド)、ポリ(N-アルキルアクリルアミド)、ポリペプチド、多糖類、ポリ(N,N-ジアルキルアクリルアミド)、ヒアルロン酸、またはポリ(N-アクリロイルモルホリン)を含む；または

前記疎水性ブロックがポリ(プロピレンスルフィド)、ポリ(プロピレングリコール)、エステル化ポリ(アクリル酸)、エステル化ポリ(グルタミン酸)、エステル化ポリ(アスパラギン酸)、またはポリペプチドを含む；または

前記親水性ブロックがPEGを含み、前記疎水性ブロックがPPSを含む；または

前記の加水分解可能な化学的部分がエステル、アミド、チオエステル、無水物またはケタルである；

請求項1に記載のブロックコポリマー。

**【請求項 3】**

超分子構造であって、

(i) 親水性ブロックおよび疎水性ブロックを含むブロックコポリマーならびに添加剤；または

(ii) 親水性ブロックおよび疎水性ブロックを含むブロックコポリマーであって、前記ブロックコポリマーの5～25%が前記構造の外表面に配置されている荷電化学的部分を有する、ブロックコポリマー；  
を含む、超分子構造。

**【請求項 4】**

前記構造がミセルまたはベシクルである；または

前記添加剤が1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンおよびポリ(エチレングリコール)から選択される；

請求項 3 に記載の超分子構造。

**【請求項 5】**

さらに薬剤を含む；および

場合により、前記薬剤が疎水性であり、特に、前記疎水性薬剤がデキサメタゾン、パクリタキセル、シクロスポリンA、シロリムス、エベロリムス、タクロリムス、アンフォテリシンBまたはアドリアマイシンから選択される；または、

場合により、前記薬剤が親水性であり、特に、前記親水性薬剤がポリペプチド、核酸、抗生物質または化学療法剤であり、前記ポリペプチドが、場合により、抗体またはその抗原結合性フラグメントである；または

前記薬剤が5%を超える、50%を超える、または90%を超える効率でカプセル化される；

請求項 3 または 4 に記載の超分子構造。

**【請求項 6】**

前記親水性ブロックがポリ(エチレングリコール)、ポリ(エチレンオキシド)-コ-ポリ(プロピレンオキシド)ジブロックもしくはマルチブロックコポリマー、ポリ(エチレンオキシド)、ポリ(ビニルアルコール)、ポリ(エチレン-コ-ビニルアルコール)、ポリ(N-ビニルピロリドン)、ポリ(アクリル酸)、ポリ(エチルオキサゾリン)、ポリ(アルキルアクリレート)、ポリ(アクリルアミド)、ポリ(N-アルキルアクリルアミド)、ポリペプチド、多糖類、ポリ(N,N-ジアルキルアクリルアミド)、ヒアルロン酸、またはポリ(N-アクリロイルモルホリン)を含む；または

前記疎水性ブロックがポリ(プロピレンスルフィド)、ポリ(プロピレングリコール)、エステル化ポリ(アクリル酸)、エステル化ポリ(グルタミン酸)、エステル化ポリ(アスパラギン酸)またはポリペプチドを含む；または

前記親水性ブロックがPEGであり、前記疎水性のブロックがPPSである；または

前記の荷電化学的部分がカルボン酸、硫酸塩またはスルホンである；

請求項 3 ~ 5 のいずれか1項に記載の超分子構造。

**【請求項 7】**

超分子構造に薬剤をカプセル化する方法であって、

a. (i) 親水性ブロックおよび疎水性ブロックを含むブロックコポリマー、(ii) 添加剤、ならびに(iii) 薬剤、の混合物に、前記混合物を均質化するのに十分な量の熱を加えるステップと、

b. 水性溶液中で前記混合物を希釈するステップ  
とを含む方法。

**【請求項 8】**

前記超分子構造がミセルまたはベシクルである；または

前記添加剤がDBUまたはPEGである；

請求項 7 に記載の方法。

**【請求項 9】**

ベシクルの製造方法であって、

a. 親水性ブロックおよび疎水性のブロックを含むブロックコポリマーからミセルを形成させるステップであって、前記ブロックコポリマーのベシクルがミセルよりも熱力学的に安定しているステップと；

b. 前記ミセルに熱を加え、前記ベシクルを形成させるステップ  
とを含む方法。

**【請求項 10】**

前記ベシクルが70 ~ 800nmのサイズを有する；または

前記ミセルが、ステップ(b)で前記ベシクルへカプセル化されている薬剤を含む溶液中に懸濁される；または

前記親水性ブロックがポリ(エチレングリコール)、ポリ(エチレンオキシド)-コ-ポリ(プロピレンオキシド)ジブロックもしくはマルチブロックコポリマー、ポリ(エチレンオキシド)、ポリ(ビニルアルコール)、ポリ(エチレン-コ-ビニルアルコール)、ポリ(N-ビニルピロリドン)、ポリ(アクリル酸)、ポリ(エチルオキサゾリン)、ポリ(アルキルアクリレート)、ポリ(アクリルアミド)、ポリ(N-アルキルアクリルアミド)、ポリペプチド、多糖類、ポリ(N,N-ジアルキルアクリルアミド)、ヒアルロン酸、またはポリ(N-アクリロイルモルホリン)を含む；または

前記疎水性ブロックがポリ(プロピレンスルフィド)、ポリ(プロピレングリコール)、エステル化ポリ(アクリル酸)、エステル化ポリ(グルタミン酸)、エステル化ポリ(アスパラギン酸)またはポリペプチドを含む；または

前記親水性ブロックがPEGであり、前記疎水性ブロックがPPSである；

請求項 9 に記載の方法。

**【請求項 11】**

親水性ブロックおよび疎水性ブロックを含むブロックコポリマーを含んでなるミセルを

含む乾燥製剤であって、5重量%未満の水を含む前記製剤。

【請求項 1 2】

前記製剤が2重量%未満の水を含む；または

前記ミセル中にカプセル化された薬剤をさらに含む；または

前記親水性ブロックがポリ(エチレングリコール)、ポリ(エチレンオキシド)-コ-ポリ(プロピレンオキシド)ジブロックもしくはマルチブロックコポリマー、ポリ(エチレンオキシド)、ポリ(ビニルアルコール)、ポリ(エチレン-コ-ビニルアルコール)、ポリ(N-ビニルピロリドン)、ポリ(アクリル酸)、ポリ(エチルオキサゾリン)、ポリ(アルキルアクリレート)、ポリ(アクリルアミド)、ポリ(N-アルキルアクリルアミド)、ポリペプチド、多糖類、ポリ(N,N-ジアルキルアクリルアミド)、ヒアルロン酸、またはポリ(N-アクリロイルモルホリン)を含む；または

前記疎水性ブロックがポリ(プロピレンスルフィド)、ポリ(プロピレングリコール)、エステル化ポリ(アクリル酸)、エステル化ポリ(グルタミン酸)、エステル化ポリ(アスパラギン酸)、またはポリペプチドを含む；または

前記親水性ブロックがPEGであり、前記疎水性ブロックがPPSである；

請求項 1 1 に記載の製剤。

【請求項 1 3】

(i) 正荷電ブロックを含むブロックコポリマーと、(ii) 核酸と、を含む超分子構造であって、60nm以下の最大直径を有する前記超分子構造。

【請求項 1 4】

前記超分子構造が分子またはベシクルである；または

前記ブロックコポリマーが親水性ブロックまたは疎水性ブロックをさらに含む；または

前記ブロックコポリマーが親水性ブロックおよび疎水性ブロックをさらに含む；または

前記の最大直径が40nm以下である；または

前記ブロックコポリマーがPEG-PPS-PEIを含む；または

前記核酸が一本鎖オリゴヌクレオチド、短鎖干渉RNA(short interfering RNA)、アプタマーまたはプラスミドDNAを含む；

請求項 1 3 に記載の超分子構造。

【請求項 1 5】

細胞を請求項 1 3 または 1 4 に記載の超分子構造と接触させることを含む、核酸を用いた細胞のトランスフェクト方法。

【請求項 1 6】

PEG-PPS-PEIを含むブロックコポリマー。

【請求項 1 7】

PPSブロックおよびPEIブロックが、エンドソーム中で不安定な結合を介して結合されており、特に、前記結合がジスルフィド結合、ビニルエーテル、オルトエステル、アシルヒドラゾンまたは-N-PO<sub>3</sub>-基を含む；または

場合により、前記PEIに複合体形成されている核酸をさらに含む；

請求項 1 6 に記載のブロックコポリマー。

【請求項 1 8】

ミセルであって、

(i) 第1および第2のブロックコポリマーを含み、10~60nmのサイズを有し、前記第1および第2のブロックコポリマーがそれぞれ親水性ブロックおよび疎水性ブロックを含む；または

(ii) 親水性ブロックおよび疎水性のブロックを含む第1のブロックコポリマーと、親水性ブロック、疎水性ブロックおよび正荷電ブロックを含む第2のブロックコポリマーとを含む；

ミセル。

【請求項 1 9】

前記(i)のミセルが10~40nmのサイズを有する；または

前記(i)のミセルについて、前記の第1のブロックコポリマーがPEGおよびPPSを含み、前記の第2のブロックコポリマーがPEIおよびPPSを含む；または

前記親水性ブロックがポリ(エチレングリコール)、ポリ(エチレンオキシド)-コ-ポリ(プロピレンオキシド)ジブロックもしくはマルチブロックコポリマー、ポリ(エチレンオキシド)、ポリ(ビニルアルコール)、ポリ(エチレン-コ-ビニルアルコール)、ポリ(N-ビニルピロリドン)、ポリ(アクリル酸)、ポリ(エチルオキサゾリン)、ポリ(アルキルアクリレート)、ポリ(アクリルアミド)、ポリ(N-アルキルアクリルアミド)、ポリペプチド、多糖類、ポリ(N,N-ジアルキルアクリルアミド)、ヒアルロン酸、およびポリ(N-アクリロイルモルホリン)から独立して選択される部分を含む；または

前記疎水性ブロックがポリ(プロピレンスルフィド)、ポリ(プロピレングリコール)、エステル化ポリ(アクリル酸)、エステル化ポリ(グルタミン酸)、エステル化ポリ(アスパラギン酸)、およびポリペプチドから独立して選択される部分を含む；または

前記荷電ブロックがポリペプチド、ポリ(エチレンジイミン)、ポリ(アミドアミン)、ポリ(ナトリウム 1-(N-アクリロイルピペラジン-1-イル)ジアゼン-1-イウム-1,2-ジオレート)、ポリ(ナトリウム 1-(N-アクリロイルホモピペラジン-1-イル)ジアゼン-1-イウム-1,2-ジオレート)、またはポリ(ナトリウム 1-(N-アクリロイル-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)ジアゼン-1-イウム-1,2-ジオレート)を含む；または

前記(ii)のミセルについて、前記の第1のブロックコポリマーがPEG-PPSであり、前記の第2のブロックコポリマーがPEG-PPS-PEIである；または

前記(ii)のミセルが直径20～50nmである；

請求項18に記載のミセル。

【請求項20】

(i)請求項1、2、16、または17に記載のブロックコポリマーと製薬上許容可能な希釈剤；または

(ii)請求項18または19に記載のミセルと製薬上許容可能な希釈剤；または

(iii)請求項3～6、13、または14のいずれか1項に記載の超分子構造と製薬上許容可能な希釈剤；  
を含む医薬組成物。

【請求項21】

さらに薬剤を含む、請求項20に記載の医薬組成物。