

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2009年4月2日 (02.04.2009)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2009/041570 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/785 (2006.01)	A61P 35/00 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)	A61P 37/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)	A61P 37/08 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)	A61P 43/00 (2006.01)

茂 3-31-12 日本化薬株式会社 医薬研究所内
Tokyo (JP). 村田 俊隆 (MURATA, Toshitaka) [JP/JP]; 〒
1158588 東京都北区志茂 3-31-12 日本化薬株
式会社 医薬研究所内 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2008/067413

(22) 国際出願日: 2008年9月26日 (26.09.2008)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2007-254904 2007年9月28日 (28.09.2007) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日
本化薬株式会社 (NIPPON KAYAKU KABUSHIKI
KAISHA) [JP/JP]; 〒1028172 東京都千代田区富士見
一丁目 11番2号 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 川口 義雄, 外 (KAWAGUCHI, Yoshio et al.);
〒1020094 東京都千代田区紀尾井町 7番 1号 上智紀
尾井坂ビル 川口国際特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM,
KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA,
MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 北川 正行 (KITA-
GAWA, Masayuki) [JP/JP]; 〒1158588 東京都北区志

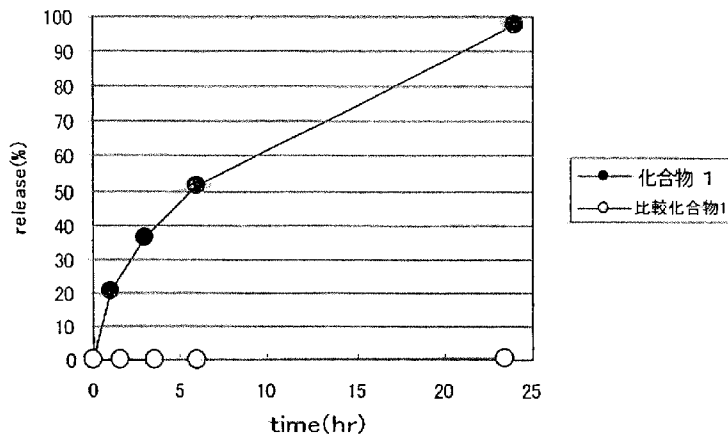
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可
能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,

[続葉有]

(54) Title: POLYMER CONJUGATE OF STEROID

(54) 発明の名称: ステロイド類の高分子結合体

[図1]



● COMPOUND 1
○ COMPARATIVE COMPOUND 1

(57) Abstract: [PROBLEMS] The occurrence of enzymes in a living body varies among different species, and also varies among individuals. Thus, it has been demanded to develop a novel steroid-containing pharmaceutical preparation which can release a medicinal agent in the manner independent of enzymes present in a living body, and which is expected to have an effective therapeutic effect. [MEANS FOR SOLVING PROBLEMS] Disclosed is a polymer conjugate of a steroid, which is characterized in that a carboxylate group in a polymer having a polyethylene glycol structural moiety and a succinic acid monoamide structural moiety having two or more succinic acid monoamide structural units is bound to a hydroxy group in the steroid through an ester bond.

[続葉有]



WO 2009/041570 A1



KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

(57) 要約: 【課題】 生体の酵素は種差はもとより同一種においても個体差が大きいため、生体の酵素に依存することなく薬剤を放出することが可能で、有効な治療効果が期待できる新規ステロイド系医薬製剤が求められている。
【解決手段】 ポリエチレングリコール構造部分と2以上のコハク酸モノアミド構造単位を有するコハク酸モノアミド構造部分を有するポリマーのカルボン酸基と、ステロイド類の水酸基がエステル結合していることを特徴とするステロイド類の高分子結合体を提供する。

明 細 書

ステロイド類の高分子結合体

技術分野

[0001] 本発明は、ポリエチレングリコール構造部分とコハク酸モノアミド構造部分を有するポリマーのカルボン酸基と、ステロイド類の水酸基とがエステル結合しているステロイド類の高分子結合体、その製造方法及びその用途に関する。

背景技術

[0002] ステロイド系医薬は、リウマチ、膠原病などを含む種々の炎症性疾患、アレルギー疾患、重症感染症、癌等様々な疾患に対する治療薬として優れた作用を持っている。しかし、ある疾患に対して処方されたとき、ステロイド類が有する様々な作用が、他の正常部位に作用して副作用となって発現することがあり、そのため投与量が制限される場合がある。又、ステロイドの効能は患部に長時間作用することでより高い有用性を発揮することが容易に推察できるが、前述のような副作用発現の懸念があるため、繰り返しの投与回数が制限される場合もある。つまり、ステロイド類は様々な疾患に効果を示す非常に優れた医薬品であるにもかかわらず、副作用のために臨床現場において使用が回避されがちである。今日、この問題を解決する試みとしてステロイド類を患部に選択的に集積させ、患部で長時間除放させる等の研究がされている。

[0003] その一つがドラッグデリバリーシステムであり、例えば、デキサメタゾンのパルミチン酸エステルをリピッドスフェアに内包したリメタゾン(三菱ウエルファーマ社製)が知られている(Adv. Drug Delivery Rev. , vol. 20, p. 195(1996))。

又、特許文献1には、ベタメタゾンのリン酸エステルを、亜鉛、ポリ乳酸、ポリエチレングリコールーポリ乳酸とともにナノ粒子を形成させた製剤が記載されている。

[0004] 一方、特許文献2にはミセルを形成し水溶性を示すポリエチレングリコールとポリアスパラギン酸とのブロック共重合体に薬剤を結合した高分子化合物が記載されており、特許文献3にはポリエチレングリコール類とポリグルタミン酸とのブロック共重合体の側鎖カルボン酸基と、カンプトテシン類のフェノール性水酸基を結合させたカンプトテ

シン類の高分子誘導体が記載されている。これらの高分子化合物はEPR効果により腫瘍に集積することが知られている。しかしながら、特許文献2及び3にはステロイド類の結合した高分子化合物については記載されていない。

特許文献1:特表2006-521367号公報

特許文献2:特許第2694923号公報

特許文献3:国際公開第2004/39869号パンフレット

非特許文献1:Adv. Drug Delivery Rev. , vol. 20, p195(1996)

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0005] 上記のリメタゾンはずまずデキサメタゾンのパルミチン酸エステルがリピッドスフェアから放出され、その後生体の酵素によってエステル結合が加水分解され生成するステロイド類が活性を発現する。同様に、特許文献1記載のナノ粒子はベタメタゾンのリン酸エステルを粒子から放出し、その後生体の酵素によってエステル結合が加水分解されてステロイド類の活性を発現する。しかしながら、生体の加水分解酵素の活性は、種差はもとより同一種においても個体差が大きいことが知られており、薬剤との結合の切断を加水分解酵素に依存する薬剤はその効果に個体差を生じることが危惧される。

[0006] 又、特許文献2に記載されているアドリアマイシンの高分子結合体は、ブロック共重合体とアドリアマイシンがアミド結合で結合されているが、アミド結合は化学的に安定な結合様式であるため加水分解による薬剤の放出が遅く、その薬効に疑問が持たれている。

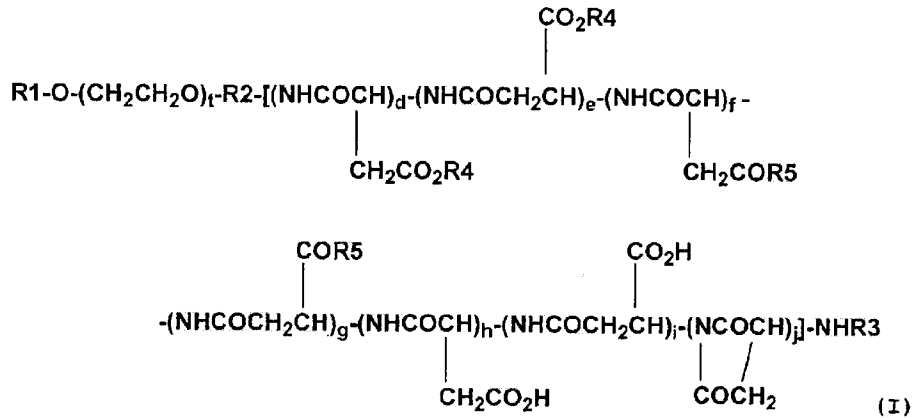
[0007] プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、クロベタゾール、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、フルオシノロンアセトニド、ヒドロコルチゾン、ジフルプレドナート、ベクロメタゾン、トリアムシノロン、アルクロメタゾン等のステロイド類は、リウマチ、喘息、腎炎、潰瘍性大腸炎、自己免疫疾患、アレルギー、乾癬、湿疹、口内炎、肉芽腫症、悪性リンパ腫等の疾患の治療において有用な医薬品であるが、副作用の発現も高頻度であることから、ステロイド類を必要な部位にのみ送達して副作用が少なく生体の加水分解酵素に依存せずにステロイド類を放出する新規な薬剤が求

められている。

課題を解決するための手段

- [0008] 本発明者等は、癌病巣や炎症部位の血管が高い透過性を有することに注目し、前記の課題を解決すべく鋭意努力した結果、血管に注射すると体内を循環し血管の透過性が高い癌病巣や炎症部位に集積しやすいと考えて、ポリエチレングリコール含有ブロック共重合体の高分子担体にステロイド類を化学結合した、ステロイド類の高分子結合体を考案した。該ステロイド類の高分子結合体はプロドラッグとしての使用も可能である。
- [0009] 従来プロドラッグは薬剤放出時に患者の加水分解酵素を利用しており効果に個体差を生じやすいが、本発明はステロイド類と結合させたコハク酸モノアミド構造部分をポリマーに導入することにより、生理条件下で化学的に加水分解させることを意図したものである。即ち、コハク酸モノアミド構造の遊離のカルボン酸に水酸基を有する化合物をエステル結合させると、コハク酸モノアミド構造が環化構造(コハク酸イミド)へ変化するのに伴って水酸基を有する化合物を遊離しやすいという現象を、ポリエチレングリコール含有ブロック共重合体において試みた。その結果、本発明のポリエチレングリコール構造部分とコハク酸モノアミド構造部分を有するポリマーと、水酸基を有するステロイド類の水酸基とをエステル結合させたステロイド類の高分子誘導体は、意図したとおり加水分解酵素に依存することなくエステル結合が切断され、薬効を発揮する活性本体であるステロイド類が放出されることを見出し、本発明を完成した。
- [0010] 即ち、本発明は、以下の(1)～(14)に関する。
- (1)ポリエチレングリコール構造部分と2以上のコハク酸モノアミド構造単位を有するコハク酸モノアミド構造部分とを有するポリマーのカルボン酸基と、ステロイド類の水酸基がエステル結合していることを特徴とするステロイド類の高分子結合体。
 - (2)ポリエチレングリコール構造部分とコハク酸モノアミド構造部分を有するポリマーがブロック共重合体である上記(1)記載のステロイド類の高分子結合体。
 - (3)コハク酸モノアミド構造部分がポリアスパラギン酸である上記(1)又は(2)に記載のステロイド類の高分子結合体。
- [0011] (4)一般式(I)

[化1]



[式中、R1は水素原子又は(C1～C6)アルキル基を示し、R2は結合基を示し、R3は水素原子又は(C1～C6)アシル基を示し、R4はステロイド類の水酸基の残基を示し、R5は(C1～C30)アルコキシ基、(C7～C30)アラルキルオキシ基、(C1～C30)アルキルアミノ基、ジ(C1～C30)アルキルアミノ基、カルボキシ基が保護されたアミノ酸及び-N(R6)CONH(R7)からなる群から選ばれる基を示し、R6、R7は同一でも異なってもよく(C3～C6)環状アルキル基若しくは三級アミノ基で置換されていてもよい(C1～C5)アルキル基を示し、tは5～11500の整数を示し、d、e、f、g、h、i又はjは各々0～200の整数を示し、ただしd+eは1～200の整数を示し、且つd+e+f+g+h+i+jは3～200の整数を示し、ポリアスパラギン酸の各構成単位の結合順は任意である]で表される上記(1)～(3)のいずれか一項に記載のステロイド類の高分子結合体。

(5)R1が(C1～C6)アルキル基であり、R2が(C2～C6)アルキレン基であり、R3が(C1～C6)アシル基であり、tが100～300の整数であり、d、e、f、g、h、i又はjが各々0～100の整数であり、ただしd+eは1～100の整数であり、且つd+e+f+g+h+i+jが6～100の整数である上記(4)記載のステロイド類の高分子結合体。

(6)R1が(C1～C3)アルキル基であり、R2が(C2～C4)アルキレン基であり、R3が(C1～C3)アシル基であり、tが100～300の整数であり、d、e、f、g、h、i又はjが各々0～90の整数であり、ただしd+eは1～90の整数であり、且つd+e+f+g+h+i+jが15～90の整数である上記(5)記載のステロイド類の高分子結合体。

(7)ステロイド類がプレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン

、クロベタゾール、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、フルオシノロンアセトニド、ヒドロコルチゾン、ジフルプレドナート、ベクロメタゾン、トリアムシノロン又はアルクロメタゾンである上記(1)～(6)のいずれか一項に記載のステロイド類の高分子結合体。

(8) ポリエチレングリコール構造部分と2以上のコハク酸モノアミド構造単位を有するコハク酸モノアミド構造部分とを有するポリマーのカルボン酸基と、水酸基を有するステロイド類の水酸基とを有機溶媒中、脱水縮合剤を用いてエステル結合させることで得られる、ステロイド類の高分子結合体。

(9) ポリエチレングリコール構造部分と2以上のコハク酸モノアミド構造単位を有するコハク酸モノアミド構造部分とを有するポリマーのカルボン酸基と、水酸基を有するステロイド類の水酸基とを有機溶媒中、脱水縮合剤を用いてエステル結合させることを特徴とする上記(1)～(7)のいずれか一項に記載のステロイド類の高分子結合体の製造方法。

(10) 上記(1)～(8)のいずれか一項に記載のステロイド類の高分子結合体を有効成分として含む医薬組成物。

(11) 上記(1)～(8)のいずれか一項に記載のステロイド類の高分子結合体を有効成分とする抗炎症剤。

(12) 上記(1)～(8)のいずれか一項に記載のステロイド類の高分子結合体を有効成分とする抗リウマチ薬。

(13) 上記(1)～(8)のいずれか一項に記載のステロイド類の高分子結合体を有効成分とする抗膠原病薬。

(14) 上記(1)～(8)のいずれか一項に記載のステロイド類の高分子結合体を有効成分とする抗アレルギー疾患薬。

発明の効果

[0012] 本発明のステロイド類の高分子結合体は、ステロイド類を必要な部位にのみ送達し、生体の加水分解酵素に依存することなく生体中でステロイド類を放出することが可能であり、個体差に影響されずに、ステロイド類による有効な治療効果を期待することができる。

発明を実施するための最良の形態

- [0013] 本発明のステロイド類の高分子結合体は、ポリエチレングリコール構造部分と2以上のコハク酸モノアミド構造単位を有するコハク酸モノアミド構造部分とを有するポリマーのカルボン酸基と、ステロイド類の水酸基がエステル結合していることを特徴とする。
- [0014] 本発明においてコハク酸モノアミド構造部分とは、 $-\text{HNCO}-\text{C}-\text{C}-\text{CO}_2\text{H}$ の構造を意味し、例えば、コハク酸モノアミド($-\text{HNCO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$)や、アスパラギン酸の2個のカルボン酸のうち1個がアミド化された構造($-\text{HNCO}-\text{CH}(\text{NH}-)-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$ 、あるいは $-\text{HNCO}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}-)-\text{CO}_2\text{H}$)等が挙げられる。これらコハク酸モノアミド構造部分は、例えば、ポリアスパラギン酸のようにポリマーの主鎖を構成していてもよく、あるいは、デキストラン等のポリアルコール、ポリリジン等のポリアミン、ポリアスパラギン酸以外のポリカルボン酸(例えば、ポリ乳酸等)からなる主鎖ポリマーの官能基に結合したものでよい。
- [0015] ポリエチレングリコール構造部分と2以上のコハク酸モノアミド構造単位を有するコハク酸モノアミド構造部分とを有するポリマーとしては、主鎖ポリマーからポリエチレングリコール構造部分とコハク酸モノアミド構造部分が櫛状に並んだグラフト型ポリマーや、ポリエチレングリコール構造部分とコハク酸モノアミド構造部分を有するポリマーが直列に結合したブロック型ポリマー(ブロック共重合体)等が挙げられる。
- [0016] コハク酸モノアミド構造部分がポリアスパラギン酸である場合、グラフト型ポリマーにはポリアスパラギン酸の主鎖にポリエチレングリコール構造部分が部分的に結合しているポリマー等も含まれ、ブロック型ポリマーにはポリエチレングリコール構造部分の末端にポリアスパラギン酸の末端が結合したポリマー等も含まれる。
- [0017] 本発明のステロイド類の高分子結合体を構成するポリマーにおけるポリエチレングリコール構造部分としては両末端又は片末端が修飾されたポリエチレングリコールが挙げられ、両末端が修飾されている場合、その修飾基は同一でも異なってもよい。該修飾基としては置換基を有してもよい(C1~C6)アルキル基等が挙げられる。置換基を有してもよい(C1~C6)アルキル基のアルキル基としては後記一般式(I)のR1として記載のアルキル基が挙げられ、好ましくは(C1~C4)アルキル基が挙げられ、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、n-ブチル基等である。置

換基を有していてもよい(C1~C6)アルキル基の置換基としては、例えば、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基等が挙げられる。

[0018] ポリエチレングリコール構造部分の分子量としては300~500000程度であり、好ましくは500~100000程度、更に好ましくは1000~50000程度である。

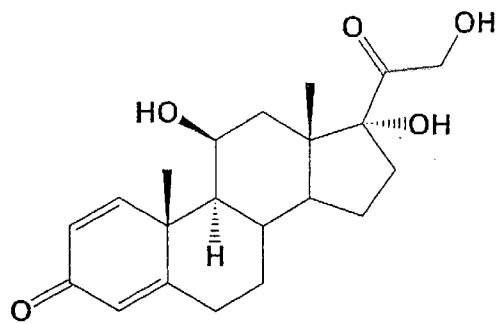
[0019] 本発明におけるポリエチレングリコール構造部分とコハク酸モノアミド構造部分を有するポリマーの分子量は500~600000程度、好ましくは600~110000程度、更に好ましくは800~80000程度である。

なお、本発明における分子量とはGPC法で測定した重量平均分子量である。

[0020] 本発明のステロイド類の高分子結合体において、ポリエチレングリコール構造部分と2以上のコハク酸モノアミド構造部分を有するポリマーに結合するステロイド類の結合量は、総カルボン酸基数の1~100%、好ましくは1~90%、更に好ましくは2~60%である。

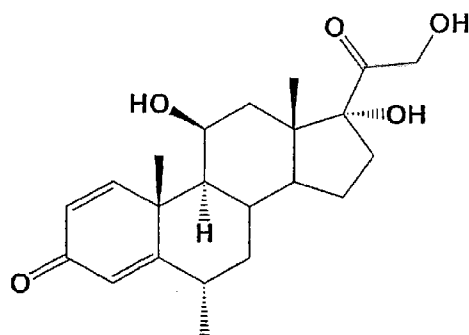
[0021] 本発明におけるステロイド類とは、アルコール性水酸基を有しているステロイド類であれば特に限定されず、例えば、下記式(II)で表されるプレドニゾロン、下記式(III)で表されるメチルプレドニゾロン、下記式(IV)で表されるデキサメタゾン、下記式(V)で表されるベタメタゾン、下記式(VI)で表されるクロベタゾール、下記式(VII)で表されるジフロラゾン、下記式(VIII)で表されるジフルコルトロン、下記式(IX)で表されるフルオシノロンアセトニド、下記式(X)で表されるヒドロコルチゾン、下記式(XI)で表されるジフルプレドナートの脱アシル化物、下記式(XII)で表されるベクロメタゾン、下記式(XIII)で表されるトリアムシノロン、下記式(XIV)で表されるアルクロメタゾン等が挙げられる。ステロイド類の水酸基として好ましくは、例えば、下記式(II)で表されるプレドニゾロン等の1級水酸基や、下記式(VI)で表されるクロベタゾール等の2級水酸基が挙げられるが、その置換位置には限定されない。

[0022] [化2]



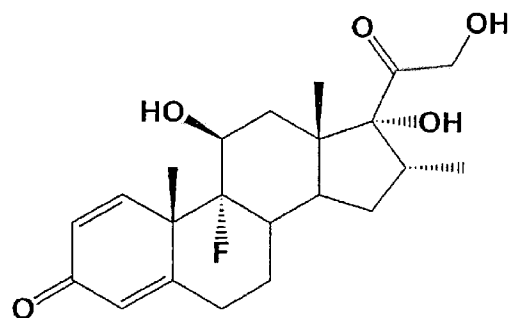
(I I)

[0023] [化3]



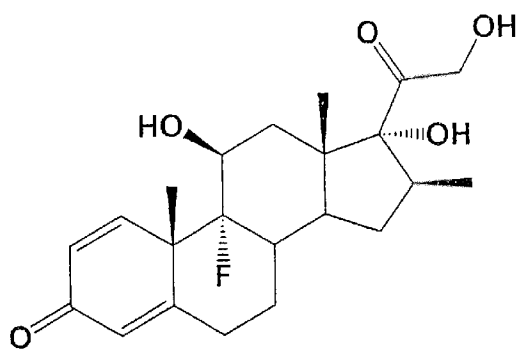
(III)

[0024] [化4]



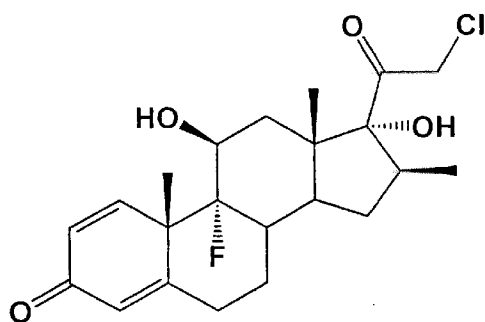
(IV)

[0025] [化5]



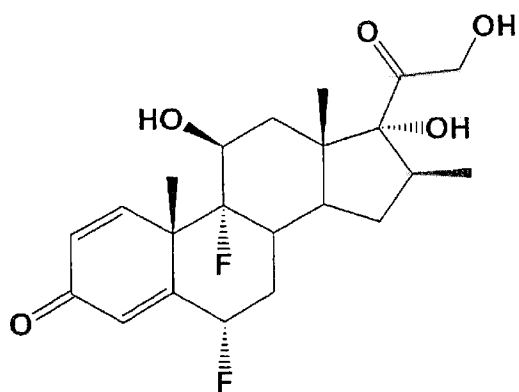
(V)

[0026] [化6]



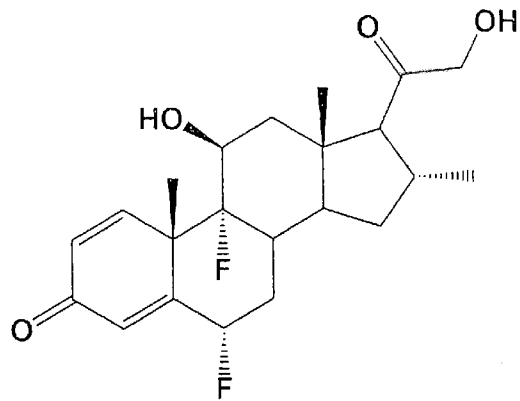
(V I)

[0027] [化7]



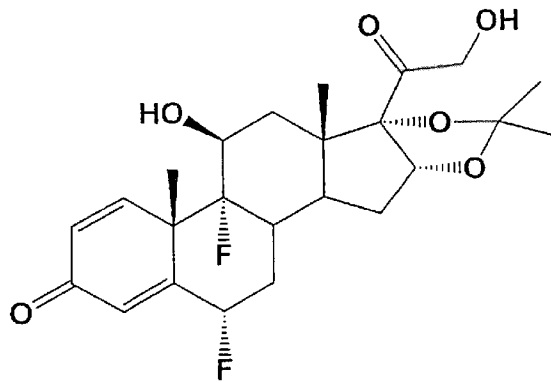
(V II)

[0028] [化8]



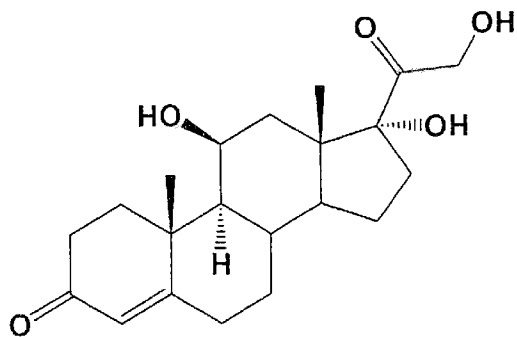
(VIII)

[0029] [化9]



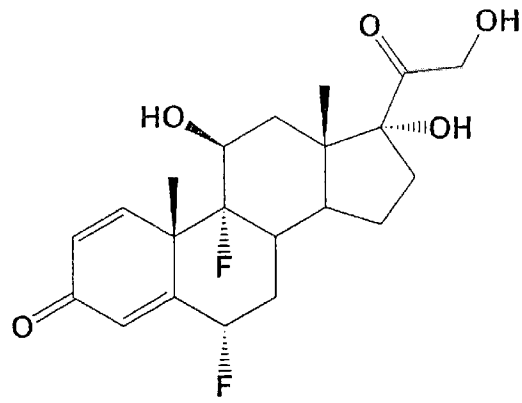
(IX)

[0030] [化10]



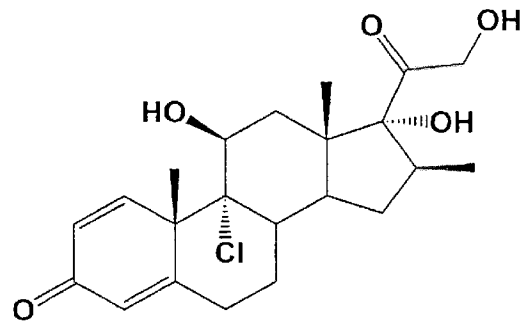
(X)

[0031] [化11]



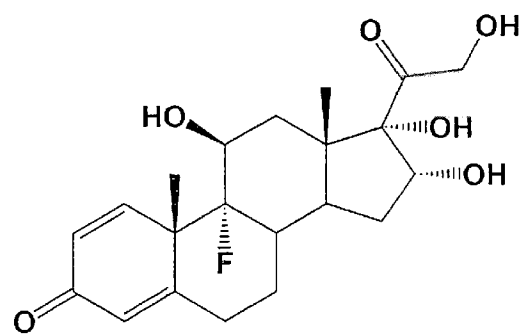
(X I)

[0032] [化12]



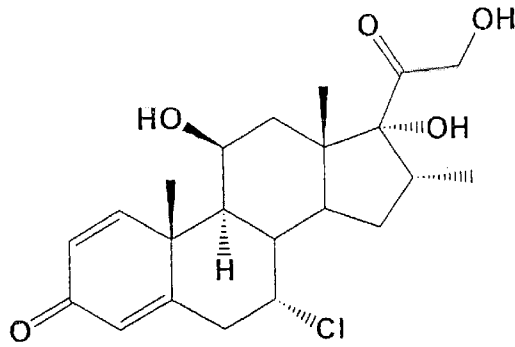
(X I I)

[0033] [化13]



(X I I I)

[0034] [化14]



(XIV)

上記ステロイド類またはその誘導体は抗アレルギー剤、抗炎症剤、自己免疫疾患治療剤、抗腫瘍剤等として市販されている。

- [0035] 本発明において2以上のコハク酸モノアミド構造単位を有するコハク酸モノアミド構造部分としてはポリアスパラギン酸が好ましい。
- [0036] 本発明のステロイド類の高分子結合体として好ましくは、上記一般式(I) [式中、R1は水素原子又は(C1~C6)アルキル基を示し、R2は結合基を示し、R3は水素原子又は(C1~C6)アシル基を示し、R4はステロイド類の水酸基の残基を示し、R5は(C1~C30)アルコキシ基、(C7~C30)アラルキルオキシ基、(C1~C30)アルキルアミノ基、ジ(C1~C30)アルキルアミノ基、カルボキシ基が保護されたアミノ酸及び-N(R6)CONH(R7)からなる群から選ばれる基を示し、R6、R7は同一でも異なってもよく(C3~C6)環状アルキル基若しくは三級アミノ基で置換されていてもよい(C1~C5)アルキル基を示し、tは5~11500の整数を示し、d、e、f、g、h、i又はjは各々0~200の整数を示し、ただしd+eは1~200の整数を示し、且つd+e+f+g+h+i+jは3~200の整数を示す]で表される化合物が挙げられる。
- [0037] 一般式(I)のR1における(C1~C6)アルキル基としては直鎖又は分岐鎖の(C1~C6)アルキル基が挙げられ、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、t-ブチル基等が挙げられ、直鎖又は分岐鎖の(C1~C4)アルキル基が好ましく、直鎖又は分岐鎖の(C1~C3)アルキル基、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基が特に好ましく、メチル基が殊更好ましい。
- [0038] 一般式(I)のR2で表される結合基としては、特に限定されないが(C2~C6)アルキレン基が挙げられ、(C2~C4)アルキレン基が好ましく、例えば、エチレン基、トリメチ

レン基、テトラメチレン基等が挙げられ、トリメチレン基が特に好ましい。

- [0039] 一般式(I)のR3における(C1~C6)アシル基としては特に限定されず、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ピバロイル基等が挙げられ、(C1~C3)アシル基が好ましく、アセチル基が特に好ましい。
- [0040] 一般式(I)のR4であるステロイド類の水酸基の残基においてステロイド類とは上記のステロイド類が挙げられる。
- [0041] 一般式(I)のR5は、(C1~C30)アルコキシ基、(C7~C30)アラルキルオキシ基、(C1~C30)アルキルアミノ基、ジ(C1~C30)アルキルアミノ基、カルボキシ基が保護されたアミノ酸及び-N(R6)CONH(R7)からなる群から選ばれる基を示し、R6、R7は同一でも異なってもよく(C3~C6)環状アルキル基若しくは三級アミノ基で置換されていてもよい(C1~C5)アルキル基である。一般式(I)のR5は、ポリマー分子中で同一でも異なってもよく、又、ステロイド類の高分子結合体に使用されるポリマーは、単一物でも混合物でもよい。
- [0042] R5の置換基は必要に応じて導入すればよく、これによりステロイド類の高分子結合体の物性を調節することができ、例えば、ステロイド類の放出速度を自由に制御することが可能となる。
- [0043] 該(C1~C30)アルコキシ基としては、直鎖又は分岐鎖の(C1~C30)アルコキシ基が挙げられ、直鎖又は分岐鎖の(C1~C10)アルコキシ基が好ましく、例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、t-ブトキシ基等が挙げられ、(C7~C30)アラルキルオキシ基としては、直鎖又は分岐鎖の(C7~C30)アラルキルオキシ基が挙げられ、直鎖又は分岐鎖の(C7~C12)アラルキルオキシ基が好ましく、例えば、4-フェニルブトキシ基等が挙げられる。
- [0044] 該(C1~C30)アルキルアミノ基又はジ(C1~C30)アルキルアミノ基としては、直鎖又は分岐鎖の(C1~C30)アルキルアミノ基又はジ(C1~C30)アルキルアミノ基が挙げられ、直鎖又は分岐鎖の(C1~C20)アルキルアミノ基又はジ(C1~C20)アルキルアミノ基が好ましく、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、n-プロピルアミノ基、i-プロピルアミノ基、n-ブチルアミノ基、t-ブチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジブチルアミノ基等が挙げられる。

- [0045] 該カルボキシ基が保護されたアミノ酸としては、通常のペプチド合成で用いられる、カルボキシ基が保護されたアミノ酸が挙げられ、例えば、フェニルアラニンベンジルエステル等が挙げられる。
- [0046] 一般式(I)のR5における $-N(R6)CONH(R7)$ [R6、R7は同一でも異なってもよく(C3~C6)環状アルキル基若しくは三級アミノ基で置換されていてもよい(C1~C5)アルキル基である]としては特に限定されないが、例えば、シクロヘキシルアミノカルボニルシクロヘキシルアミノ基、イソプロピルアミノカルボニルイソプロピルアミノ基等が挙げられる。
- [0047] 本発明の上記一般式(I)で表されるステロイド類の高分子結合体におけるコハク酸モノアミド構造部分であるポリアスパラギン酸には、 α -アミノ酸型、 β -アミノ酸型等があり、又、環化したもの等の構成単位がある。又、各構成単位には各置換基が結合しているが、これらの置換基を含めた構成単位の結合順は限定されず、ブロック型でもランダム型であってもよい。
- [0048] 上記一般式(I)で表されるステロイド類の高分子結合体における全アスパラギン酸数は $d+e+f+g+h+i+j$ で表され、3~200個程度であり、好ましくは6~100個程度であり、特に好ましくは15~90個程度である。
- 全アスパラギン酸数($d+e+f+g+h+i+j$)に対するステロイド類の結合したアスパラギン酸数($d+e$)の割合は1~100%、好ましくは3~90%、更に好ましくは4~60%である。又、アスパラギン酸数($d+e$)としては1~200個程度、好ましくは1~100個程度、特に好ましくは1~90個程度である。
- 全アスパラギン酸数($d+e+f+g+h+i+j$)に対する α -アミノ酸型($d+f+h$)の割合は10~100%であり、好ましくは20~100%である。この割合は、例えば、保護基を用いて製造したポリアスパラギン酸の保護基の脱保護条件等を選ぶことにより適宜変えることができる。
- [0049] 上記一般式(I)の t としては5~11500程度の整数であるが、好ましくは8~2300程度の整数であり、更に好ましくは100~300程度の整数である。
- 上記一般式(I)で表されるステロイド類の高分子結合体は、水中でポリエチレングリコール構造部分を外殻とするミセルを形成してもよい。

[0050] 本発明のステロイド類の高分子結合体は、ポリエチレングリコール構造部分と2以上のコハク酸モノアミド構造単位を有するコハク酸モノアミド構造部分を有するポリマーのカルボン酸基と、ステロイド類の水酸基とを有機溶媒中、脱水縮合剤を用いてエステル結合させることにより得られ、本製造方法も本発明に含まれる。即ち、例えば、特開平6-206815号公報に記載の方法に基づいて調製されるポリエチレングリコール構造部分-ポリアスパラギン酸のブロック共重合体と、必要に応じて反応させる基以外の官能基を保護したステロイド類とを、両者が溶解する有機溶媒中、好ましくはN, N-ジメチルホルムアミド(DMF)、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン(DMI)、N-メチルピロリドン(NMP)等の非プロトン性極性溶媒中、0~180°C、好ましくは5~50°Cでジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド(DIPC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(WSC)、1-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1, 2-ジヒドロキシキノリン(EEDQ)等の脱水縮合剤を用いた反応に付す製造方法である。又、縮合反応の際にN, N-ジメチルアミノピリジン(DMAP)等の反応補助剤を用いてもよい。縮合反応後、必要に応じて脱保護を行い、通常分離精製等の操作によりステロイド類の高分子結合体が製造される。

[0051] 又、R5が-N(R6)CONH(R7)基(R6、R7は同一でも異なってもよく(C3~C6)環状アルキル基若しくは三級アミノ基で置換されていてもよい(C1~C5)アルキル基)であるステロイド類の高分子結合体は、上記のカルボジイミド類を縮合剤として用いる反応によっても得られる。

[0052] 一般式(I)の化合物中のR5に(C1~C30)アルコキシ基、(C7~C30)アラルキルオキシ基、(C1~C30)アルキルアミノ基、ジ(C1~C30)アルキルアミノ基又はカルボキシ基が保護されたアミノ酸を導入する方法としては、ポリマーのカルボン酸基を上記したような方法にて活性化してから添加したい量の対応するアルコール、対応するアミンやカルボキシ基が保護されたアミノ酸等を塩基性条件下に反応させる方法があり、また、対応するアルコール、対応するアミンやカルボキシ基が保護されたアミノ酸等を活性化させてからポリマーに反応させる方法等も可能である。ポリマーを精製した後に同様の反応でポリマー中の未反応のカルボン酸基を再活性化させることが

でき、ここにステロイド類の水酸基を縮合させてもよく、或いは異なるアルコール、アミン等を繰り返し反応させて、R5の種々の置換基の混成体を合成し、次いでステロイド類の水酸基を縮合させてもよい。又、ステロイド類を縮合させた後に(C1~C30)アルコキシ基、(C7~C30)アラルキルオキシ基、(C1~C30)アルキルアミノ基、ジ(C1~C30)アルキルアミノ基又はカルボキシ基が保護されたアミノ酸等を導入してもよい。

ただし、本発明のステロイド類の高分子結合体の製造法は上記の方法に限定されるわけではない。

[0053] 本発明のステロイド類の高分子結合体は、生体中の条件でステロイド類を遊離し、該ステロイド類の薬理作用を示し医薬となるもので、抗炎症剤、抗リウマチ薬、抗膠原病薬、抗アレルギー疾患薬や抗癌剤等として使用できる。本発明のステロイド類の高分子結合体は、注射剤、錠剤、散剤等の通常使用されている剤型にて使用され得る。製剤化に当たり通常使用されている薬学的に許容される担体、例えば、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、溶剤、賦形剤、可溶化剤、分散剤、安定化剤、懸濁化剤、保存剤、無痛化剤、色素、香料等が使用できる。注射剤としての使用が好ましく、その場合、担体としては、例えば、水、生理食塩水、5%ブドウ糖又はマンニトール液、水溶性有機溶媒(例えば、グリセロール、エタノール、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、ポリエチレングリコール、クレモフォア等又はそれらの混合液)あるいは水と該水溶性有機溶媒の混合液等が使用される。

[0054] 本発明のステロイド類の高分子結合体の投与量は、患者の性別、年齢、生理的状态、病態等により当然変更され得るが、非経口的に、通常、成人1日当たり、活性成分として0.01~500mg/m²、好ましくは0.1~250mg/m²を投与する。注射による投与は、静脈、動脈、患部(炎症部)等により行われる。

実施例

[0055] 以下、本発明についてプレドニゾロンまたはデキサメタゾン为例にして実施例により更に具体的に説明するが、本発明がこれらの実施例に限定されるものではない。HPLC(高速液体クロマトグラフィー)による分析条件は、
カラム: ODS(inertsil ODS-3 4.6x150mm)

検出:UV 254nm

elute:A)0.1%リン酸水溶液、B)アセトニトリル/1%リン酸水溶液(9/1)で、

B%=30%

を用いた。

- [0056] 実施例1 化合物1(分子量12000のメキシポリエチレングリコール部分と重合数が33のポリアスパラギン酸部分からなるブロック共重合体とプレドニゾロンとの結合体:一般式(I)のR1=Me(メチル基)、R2=トリメチレン基、R3=Ac(アセチル基)、R4=プレドニゾロン残基、R5=イソプロピルアミノカルボニルイソプロピルアミノ基、 $d+e+f+g+h+i+j=33$ 、 $t=273$)の合成

特開平6-206815号公報に記載の製造方法に従い調製した片末端メキシポリエチレングリコール-ポリアスパラギン酸共重合体 N-アセチル化物(分子量12000のメキシポリエチレングリコール部分と重合数が33のポリアスパラギン酸部分からなるブロック共重合体で一般式(I)のR1=Me(メチル基)、R2=トリメチレン基、R3=Ac(アセチル基)、 $d=e=f=g=j=0$;265mg)と、市販のプレドニゾロン(東京化成(株)製;100mg)をDMF(3.7ml)に溶解し、DMAP(7mg)、DIPC(0.2ml)を加え、15°Cにて40時間攪拌した。反応液にエタノール(5.6ml)、酢酸エチル(5.6ml)及びジイソプロピルエーテル(45ml)を加え、室温にて3時間攪拌した後沈析物を濾取し、エタノール/ジイソプロピルエーテル(1/4(v/v);10ml)で洗浄した。得られた沈析物をアセトニトリル/水(1/1(v/v);20ml)に溶解後、イオン交換樹脂(ダウケミカル社製ダウエックス50(H⁺);3ml)に通塔し、アセトニトリル/水(1/1(v/v);6ml)にて溶出した。得られた溶出画分に水(20ml)を加えた後アセトニトリルを減圧下留去し、その後凍結乾燥することによって化合物1(340mg)を得た。

- [0057] HPLC(高速液体クロマトグラフィー)による反応液中の未反応プレドニゾロン量の計量から、化合物1中のプレドニゾロン含量は25.4%(w/w)、 $d+e+f+g+h+i+j$ に対する $d+e$ の割合は44%であった。単離した化合物1中、遊離のプレドニゾロンは検出されなかった。

- [0058] 本方法によりR5としてイソプロピルアミノカルボニルイソプロピルアミノ基を付加することができ、その存在比は化合物1を重水酸化ナトリウム/重水/重アセトニトリルに

溶解したものの¹H-NMR(水素核磁気共鳴スペクトル)から求められ、化合物1におけるイソプロピルアミノカルボニルイソプロピルアミノ基がポリアスパラギン酸に占める割合、即ち、 $d+e+f+g+h+i+j$ に対する $f+g$ の割合は9%だった。その他のアスパラギン酸は遊離カルボン酸($h+i$ に相当)あるいは環状構造(j に相当)である。

[0059] 実施例2 化合物2(分子量12000のメキシポリエチレングリコール部分と重合数が35のポリアスパラギン酸部分からなるブロック共重合体とデキサメタゾンとの結合体:一般式(I)の $R1=Me$ (メチル基)、 $R2=$ トリメチレン基、 $R3=Ac$ (アセチル基)、 $R4=$ デキサメタゾン残基、 $R5=$ イソプロピルアミノカルボニルイソプロピルアミノ基、 $d+e+f+g+h+i+j=35$ 、 $t=273$)の合成

特開平6-206815号公報に記載の製造方法に従い調製した片末端メキシポリエチレングリコール-ポリアスパラギン酸共重合体 N-アセチル化物(アスパラギン酸の重合数35;100mg)と市販のデキサメタゾン(東京化成(株)製、42mg)をDMF(2.0ml)に溶解し、DMAPのDMF溶液(0.773mmol/ml溶液、27.7 μ l)、DI PC(67.0 μ l)を加え、15°Cにて43時間攪拌し、更に、DIPC(17.0 μ l)を加え30°Cで4時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(4.0ml)、及びジイソプロピルエーテル(16ml)を加え、室温にて3時間攪拌した後沈析物を濾取し、酢酸エチル/ジイソプロピルエーテル(1/4(v/v);10ml)で洗浄した。得られた沈析物をアセトニトリル/水(1/1(v/v);12ml)に溶解後、イオン交換樹脂(ダウケミカル社製ダウエックス50(H⁺);10ml)に通塔し、アセトニトリル/水(1/1(v/v);20ml)にて溶出した。得られた溶出画分のアセトニトリルを減圧下留去し、その後凍結乾燥することによって化合物2(108mg)を得た。

[0060] 化合物2を採取し、アルカリ処理することにより結合デキサメタゾンを切り出し、HPLC(高速液体クロマトグラフィー)により、化合物2中のデキサメタゾン含量は20.7%(w/w)、 $d+e+f+g+h+i+j$ に対する $d+e$ の割合は31%であった。単離した化合物2中、遊離のデキサメタゾンは0.3%(w/w)であった。

[0061] 実施例3 化合物3(分子量12000のメキシポリエチレングリコール部分と重合数が35のポリアスパラギン酸部分からなるブロック共重合体に、更にフェニルアラニンベンジルエステルを結合したブロック共重合体とデキサメタゾンとの結合体:一般式(I)の

R1=Me(メチル基)、R2=トリメチレン基、R3=Ac(アセチル基)、R4=デキサメタゾン残基、R5=フェニルアラニンベンジルエステルとイソプロピルアミノカルボニルイソプロピルアミノ基、 $d+e+f+g+h+i+j=35$ 、 $t=273$)の合成

特開平6-206815号公報に記載の製造方法に従い調製した片末端メキシポリエチレングリコール-ポリアスパラギン酸共重合体 N-アセチル化物(アスパラギン酸の重合数35;100mg)と市販のデキサメタゾン(東京化成(株)製、42mg)をDMF(2.0ml)に溶解し、DMAPのDMF溶液(0.773mmol/ml溶液、27.7 μ l)、DI PC(33.5 μ l)を加え、15°Cにて20時間攪拌し、次いで、フェニルアラニンベンジルエステルのDMF溶液(0.612mmol/ml溶液、140.0 μ l)とDIPC(33.5 μ l)を加え、30°Cにて23時間攪拌した。その後、更にDIPC(17.0 μ l)を加え30°Cで4時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(4.0ml)、及びジイソプロピルエーテル(16ml)を加え、室温にて3時間攪拌した後沈析物を濾取し、酢酸エチル/ジイソプロピルエーテル(1/4(v/v);10ml)で洗浄した。得られた沈析物をアセトニトリル/水(1/1(v/v);12ml)に溶解後、イオン交換樹脂(ダウケミカル社製ダウエックス50(H⁺);10ml)に通塔し、アセトニトリル/水(1/1(v/v);20ml)にて溶出した。得られた溶出画分のアセトニトリルを減圧下留去し、その後凍結乾燥することによって化合物3(112mg)を得た。

[0062] 化合物3を採取し、アルカリ処理することにより結合デキサメタゾンを切り出し、HPLC(高速液体クロマトグラフィー)により、化合物3中のデキサメタゾン含量は20.5%(w/w)であった。単離した化合物3中、遊離のデキサメタゾン0.2%(w/w)であった。

[0063] 比較例1 比較化合物1(分子量12000のメキシポリエチレングリコール部分と重合数が23のポリグルタミン酸部分からなるブロック共重合体とプレドニゾロンとの結合体)の合成

特開平5-955号公報に記載された方法によって調製した片末端メキシポリエチレングリコール-ポリグルタミン酸ブロック共重合体 N-アセチル化物(分子量12000のメキシポリエチレングリコール部分と重合数が23のポリグルタミン酸部分からなるブロック共重合体;128mg)と市販のプレドニゾロン(50mg)をDMF(1.3ml)に溶

解し、DMAP(2.4mg)、DIPC(0.06ml)を加え、25°Cにて20時間攪拌した。反応液にエタノール(2ml)、酢酸エチル(2ml)及びジイソプロピルエーテル(12ml)を加え、室温にて30分攪拌した後沈析物を濾取し、エタノール/ジイソプロピルエーテル(1/4(v/v);2ml)で洗浄した。得られた沈析物をアセトニトリル/水(1/1(v/v);7ml)に溶解後、イオン交換樹脂(ダウケミカル社製ダウエックス50(H⁺);1ml)に通塔し、アセトニトリル/水(1/1(v/v);2ml)にて溶出した。得られた溶出画分に水(10ml)を加えた後アセトニトリルを減圧下留去し、その後凍結乾燥することによって、比較化合物1(160mg)を得た。

HPLCによる反応液中の未反応プレドニゾロン量の計量から比較化合物1中のプレドニゾロン含量は25.8%(w/w)であった。比較化合物1中、遊離のプレドニゾロンは未検出であった。

[0064] 試験例 酵素非存在下での薬剤放出

化合物1又は比較化合物1、化合物2又は化合物3を、PBS(リン酸緩衝生理食塩水;pH7.1)にポリマー濃度で1mg/mlで溶解し、37°Cにてインキュベートした。化合物1、化合物2、化合物3又は比較化合物1から放出されたプレドニゾロン又はデキサメタゾンを、HPLCにて分離し、標準曲線を用いて定量した。定量値と高分子結合体の薬剤含有量から求めた全薬剤量との比を図1、図2に示した。

[0065] 図1に示すように、本発明の高分子結合体(化合物1)は加水分解酵素がなくても24時間で98%程度のプレドニゾロンを放出することが明らかになった、一方、コハク酸モノアミド構造部分を持たない比較化合物1は24時間でもほとんどプレドニゾロンを放出しなかった。

[0066] 図2に示すように、本発明の高分子結合体(化合物2及び化合物3)は加水分解酵素がなくても24時間で60~90%程度のデキサメタゾンを放出することができることが明らかになった。また、フェニルアラニンベンジルエステルを結合させることによりデキサメタゾンの放出速度を制御できることが示された。

[0067] この結果は、本発明のステロイド類の高分子結合体が中性条件下で酵素非存在下でも優れた薬剤放出性能を有していることを示しており、血液や体液中等の生体内条件においてもステロイド類を放出することができるステロイド類の高分子結合体とな

ることを示している。さらに、フェニルアラニンベンジルエステル等の置換基を適宜結合させることによりその放出速度も自由に制御することができることを示している。

図面の簡単な説明

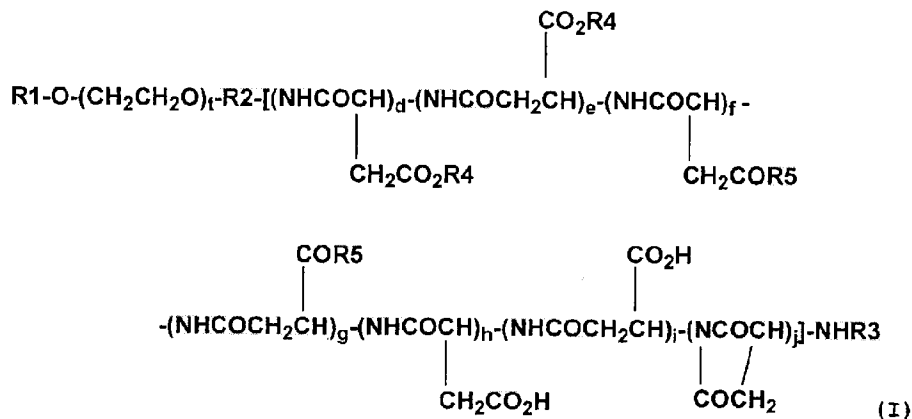
[0068] [図1]本発明の化合物1(ポリアスパラギン酸構造部分にプレドニゾロンが結合した高分子結合体)と比較化合物1(ポリグルタミン酸構造部分にプレドニゾロンが結合した高分子結合体)のPBS溶液(pH7. 1;37°C)中でのプレドニゾロンの全結合量に対するプレドニゾロンの放出量の割合。図1中、—●—は本発明の化合物1、—○—は比較化合物1の放出量の割合を示す。

[図2]本発明の化合物2(ポリアスパラギン酸構造部分にデキサメタゾンが結合した高分子結合体)及び化合物3(ポリアスパラギン酸構造部分にフェニルアラニンベンジルエステルとデキサメタゾンが結合した高分子結合体)のPBS溶液(pH7. 1;37°C)中でのデキサメタゾンの全結合量に対するデキサメタゾンの放出量の割合。図2中、—▲—は本発明の化合物2、—■—は化合物3の放出量の割合を示す。

請求の範囲

- [1] ポリエチレングリコール構造部分と2以上のコハク酸モノアミド構造単位を有するコハク酸モノアミド構造部分とを有するポリマーのカルボン酸基と、ステロイド類の水酸基がエステル結合していることを特徴とするステロイド類の高分子結合体。
- [2] ポリエチレングリコール構造部分とコハク酸モノアミド構造部分とを有するポリマーがブロック共重合体である請求項1記載のステロイド類の高分子結合体。
- [3] コハク酸モノアミド構造部分がポリアスパラギン酸である請求項1又は2に記載のステロイド類の高分子結合体。
- [4] 一般式(I)

[化15]



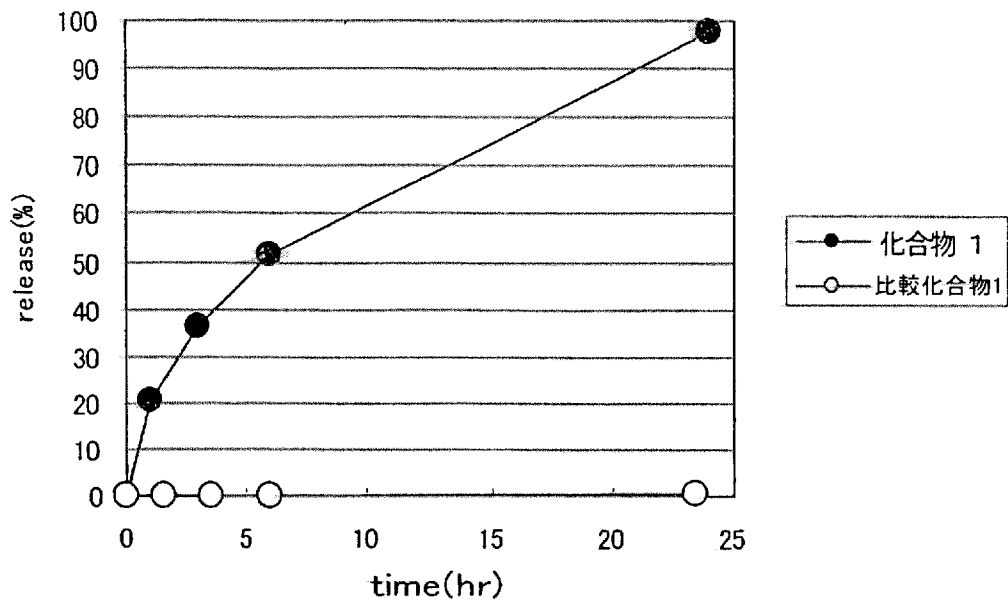
[式中、R1は水素原子又は(C1～C6)アルキル基を示し、R2は結合基を示し、R3は水素原子又は(C1～C6)アシル基を示し、R4はステロイド類の水酸基の残基を示し、R5は(C1～C30)アルコキシ基、(C7～C30)アラルキルオキシ基、(C1～C30)アルキルアミノ基、ジ(C1～C30)アルキルアミノ基、カルボキシ基が保護されたアミノ酸及び-N(R6)CONH(R7)からなる群から選ばれる基を示し、R6、R7は同一でも異なってもよく(C3～C6)環状アルキル基若しくは三級アミノ基で置換されていてもよい(C1～C5)アルキル基を示し、tは5～11500の整数を示し、d、e、f、g、h、i又はjは各々0～200の整数を示し、ただしd+eは1～200の整数を示し、且つd+e+f+g+h+i+jは3～200の整数を示し、ポリアスパラギン酸の各構成単位の結合順は任意である]で表される請求項1～3のいずれか一項に記載のステロイド類の高分子結合体。

- [5] R1が(C1~C6)アルキル基であり、R2が(C2~C6)アルキレン基であり、R3が(C1~C6)アシル基であり、tが100~300の整数であり、d、e、f、g、h、i又はjが各々0~100の整数であり、ただしd+eは1~100の整数であり、且つd+e+f+g+h+i+jが6~100の整数である請求項4記載のステロイド類の高分子結合体。
- [6] R1が(C1~C3)アルキル基であり、R2が(C2~C4)アルキレン基であり、R3が(C1~C3)アシル基であり、tが100~300の整数であり、d、e、f、g、h、i又はjが各々0~90の整数であり、ただしd+eは1~90の整数であり、且つd+e+f+g+h+i+jが15~90の整数である請求項5記載のステロイド類の高分子結合体。
- [7] ステロイド類がプレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、クロベタゾール、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、フルオシノロンアセトニド、ヒドロコルチゾン、ジフルプレドナート、ベクロメタゾン、トリアムシノロン又はアルクロメタゾンである請求項1~6のいずれか一項に記載のステロイド類の高分子結合体。
- [8] ポリエチレングリコール構造部分と2以上のコハク酸モノアミド構造単位を有するコハク酸モノアミド構造部分とを有するポリマーのカルボン酸基と、水酸基を有するステロイド類の水酸基とを有機溶媒中、脱水縮合剤を用いてエステル結合させることで得られる、ステロイド類の高分子結合体。
- [9] ポリエチレングリコール構造部分と2以上のコハク酸モノアミド構造単位を有するコハク酸モノアミド構造部分とを有するポリマーのカルボン酸基と、水酸基を有するステロイド類の水酸基とを有機溶媒中、脱水縮合剤を用いてエステル結合させることを特徴とする請求項1~7のいずれか一項に記載のステロイド類の高分子結合体の製造方法。
- [10] 請求項1~8のいずれか一項に記載のステロイド類の高分子結合体を有効成分として含む医薬組成物。
- [11] 請求項1~8のいずれか一項に記載のステロイド類の高分子結合体を有効成分とする抗炎症剤。
- [12] 請求項1~8のいずれか一項に記載のステロイド類の高分子結合体を有効成分とする抗リウマチ薬。
- [13] 請求項1~8のいずれか一項に記載のステロイド類の高分子結合体を有効成分と

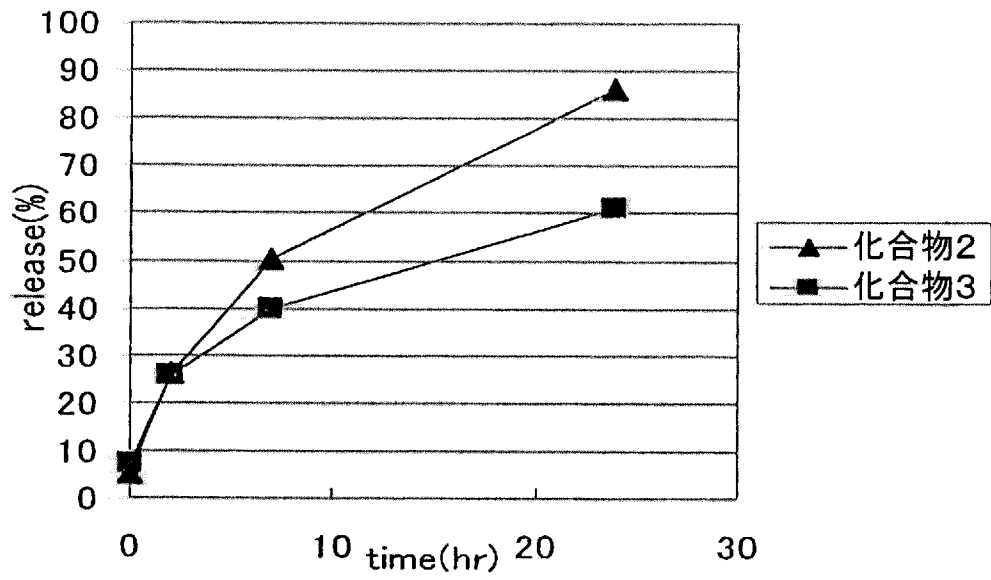
する抗膠原病薬。

- [14] 請求項1～8のいずれか一項に記載のステロイド類の高分子結合体を有効成分とする抗アレルギー疾患薬。

[図1]



[図2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/067413

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K31/785(2006.01)i, A61K47/48(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P31/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P37/02(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K31/785, A61K47/48, A61P29/00, A61P31/00, A61P35/00, A61P37/02, A61P37/08, A61P43/00 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2008 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2008 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2008 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2005-519122 A (BEIJING JIANKAI TECHNOLOGY CO.), 30 June, 2005 (30.06.05), Claims; example 6; Fig. 2 & US 2005/0147617 A1 & EP 1489125 A1 & WO 2003/074586 A1	1-14
Y	JP 6-206832 A (NIPPON KAYAKU KABUSHIKI KAISHA), 26 July, 1994 (26.07.94), Claims; Par. No. [0018]; examples (Family: none)	1-14
Y	JP 8-310970 A (JAPAN RES DEV CORP.), 26 November, 1996 (26.11.96), Claims; examples (Family: none)	1-14
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 November, 2008 (28.11.08)		Date of mailing of the international search report 09 December, 2008 (09.12.08)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/067413

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2004/039869 A1 (NIPPON KAYAKU KABUSHIKI KAISHA), 13 May, 2004 (13.05.04), Claims; page 13, Par. No. [0002]; examples & US 2006/0067910 A1 & EP 1580216 A1	1-14
Y	C. S. LEOPOLD et al., In vivo pharmacokinetic study for the assessment of poly(L-aspartic acid) as a drug carrier for colon-specific drug delivery, Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, 1995, Vol. 23, No. 4, pp. 397-406	1-14
P,Y	WO 2007/111211 A1 (NIPPON KAYAKU KABUSHIKI KAISHA), 04 October, 2007 (04.10.07), Claims (Family: none)	1-14
P,Y	WO 2007/135910 A1 (NIPPON KAYAKU KABUSHIKI KAISHA), 29 November, 2007 (29.11.07), Claims (Family: none)	1-14
P,Y	WO 2008/010463 A1 (NIPPON KAYAKU KABUSHIKI KAISHA), 24 January, 2008 (24.01.08), Claims (Family: none)	1-14
P,Y	WO 2008/041610 A1 (NIPPON KAYAKU KABUSHIKI KAISHA), 10 April, 2008 (10.04.08), Claims (Family: none)	1-14
P,Y	WO 2008/056596 A1 (NIPPON KAYAKU KABUSHIKI KAISHA), 15 May, 2008 (15.05.08), Claims (Family: none)	1-14

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. A61K31/785(2006.01)i, A61K47/48(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P31/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P37/02(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i</p>											
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. A61K31/785, A61K47/48, A61P29/00, A61P31/00, A61P35/00, A61P37/02, A61P37/08, A61P43/00</p>											
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2008年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2008年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2008年</td> </tr> </table>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2008年	日本国実用新案登録公報	1996-2008年	日本国登録実用新案公報	1994-2008年	
日本国実用新案公報	1922-1996年										
日本国公開実用新案公報	1971-2008年										
日本国実用新案登録公報	1996-2008年										
日本国登録実用新案公報	1994-2008年										
<p>国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)</p> <p>CPlus (STN), REGISTRY (STN)</p>											
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>JP 2005-519122 A (BEIJING JIANKAI TECHNOLOGY CO) 2005.06.30, 特許請求の範囲、実施例6、図2 & US 2005/0147617 A1 & EP 1489125 A1 & WO 2003/074586 A1</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>JP 6-206832 A (NIPPON KAYAKU KK) 1994.07.26, 特許請求の範囲、【0018】、実施例 (ファミリーなし)</td> <td>1-14</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	Y	JP 2005-519122 A (BEIJING JIANKAI TECHNOLOGY CO) 2005.06.30, 特許請求の範囲、実施例6、図2 & US 2005/0147617 A1 & EP 1489125 A1 & WO 2003/074586 A1	1-14	Y	JP 6-206832 A (NIPPON KAYAKU KK) 1994.07.26, 特許請求の範囲、【0018】、実施例 (ファミリーなし)	1-14
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号									
Y	JP 2005-519122 A (BEIJING JIANKAI TECHNOLOGY CO) 2005.06.30, 特許請求の範囲、実施例6、図2 & US 2005/0147617 A1 & EP 1489125 A1 & WO 2003/074586 A1	1-14									
Y	JP 6-206832 A (NIPPON KAYAKU KK) 1994.07.26, 特許請求の範囲、【0018】、実施例 (ファミリーなし)	1-14									
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>											
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&」 同一パテントファミリー文献</p>											
<p>国際調査を完了した日</p> <p>28.11.2008</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>09.12.2008</p>										
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/J P)</p> <p>郵便番号100-8915</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>佐々木 秀次</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3452</p>	<table border="1"> <tr> <td>4C</td> <td>3844</td> </tr> </table>	4C	3844							
4C	3844										

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 8-310970 A (JAPAN RES DEV CORP) 1996.11.26, 特許請求の範囲、実施例 (ファミリーなし)	1-14
Y	WO 2004/039869 A1 (NIPPON KAYAKU KK) 2004.05.13, 特許請求の範囲、第13頁第2段落、実施例 & US 2006/0067910 A1 & EP 1580216 A1	1-14
Y	C. S. LEOPOLD et al., In vivo pharmacokinetic study for the assessment of poly(L-aspartic acid) as a drug carrier for colon-specific drug delivery, Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, 1995, Vol. 23, No. 4, pp. 397-406	1-14
P, Y	WO 2007/111211 A1 (NIPPON KAYAKU KK) 2007.10.04, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-14
P, Y	WO 2007/135910 A1 (NIPPON KAYAKU KK) 2007.11.29, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-14
P, Y	WO 2008/010463 A1 (NIPPON KAYAKU KK) 2008.01.24, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-14
P, Y	WO 2008/041610 A1 (NIPPON KAYAKU KK) 2008.04.10, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-14
P, Y	WO 2008/056596 A1 (NIPPON KAYAKU KK) 2008.05.15, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-14