

【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18年11月2日(2006.11.2)

【公表番号】特表2006-500437(P2006-500437A)

【公表日】平成18年1月5日(2006.1.5)

【年通号数】公開・登録公報2006-001

【出願番号】特願2004-537295(P2004-537295)

【国際特許分類】

C 0 8 G	73/04	(2006.01)
A 6 1 K	9/02	(2006.01)
A 6 1 K	9/08	(2006.01)
A 6 1 K	9/14	(2006.01)
A 6 1 K	9/20	(2006.01)
A 6 1 K	9/48	(2006.01)
A 6 1 K	9/72	(2006.01)
A 6 1 K	31/565	(2006.01)
A 6 1 K	31/57	(2006.01)
A 6 1 K	31/7048	(2006.01)
A 6 1 K	47/34	(2006.01)
A 6 1 P	5/26	(2006.01)
A 6 1 P	5/30	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)

【F I】

C 0 8 G	73/04
A 6 1 K	9/02
A 6 1 K	9/08
A 6 1 K	9/14
A 6 1 K	9/20
A 6 1 K	9/48
A 6 1 K	9/72
A 6 1 K	31/565
A 6 1 K	31/57
A 6 1 K	31/7048
A 6 1 K	47/34
A 6 1 P	5/26
A 6 1 P	5/30
A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	37/06
A 6 1 K	37/02

【手続補正書】

【提出日】平成18年9月13日(2006.9.13)

【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

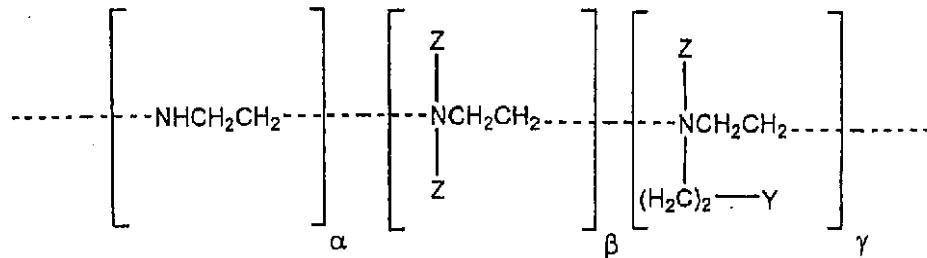
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次式のポリエチレンイミンポリマー：

【化 1】



(式中、 α は、0から90%の間であり；

β は、0から100%の間であり；

γ は、0から50%の間であり；

$\alpha + \beta + \gamma = 100\%$ ；

Z基は疎水性であり、独立に、水素あるいは、線状もしくは分岐状で、置換もしくは無置換の、または環状の疎水性置換基であり；

Yは、親水性置換基を表し得る。)

【請求項 2】

(a) およびと呼ばれる前記モノマー単位が、前記ポリエチレンイミンポリマーでは、どのような配列でもよい；または

(b) 前記 α 、 β および γ の単位の前記配列がランダムであるか、あるいは、

のようなブロックコポリマー状である

請求項1に記載のポリエチレンイミンポリマー。

【請求項 3】

前記ポリエチレンイミンポリマーが線状または分岐状である請求項1または2に記載のポリエチレンイミンポリマー。

【請求項 4】

(a) 前記Z基が、独立に、次の疎水性基：アルキル、アルケニル、およびアルキニル、アリール、アシル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアシル、ポリエチレングリコールまたは任意の糖：のいずれかから選択される；または

(b) 前記Z基が、独立に、線状もしくは分岐状で、置換もしくは無置換の、または環状の： $C_1 \sim C_{20}$ ； $C_1 \sim C_{12}$ ； $C_1 \sim C_6$ もしくは C_1 ；のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アシル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアシル、ポリエチレングリコールまたは任意の糖基である；または

(c) 前記Z基が、 $C_1 \sim C_4$ 線状アルキル基である

請求項1から3のいずれか一項に記載のポリエチレンイミンポリマー。

【請求項 5】

Yが次のもの： $-NH_2$ ； $-NHA$ ； $-N^+R_1R_2R_3$ ；および、 $-N^+R_1R_2A$ ；のいずれかを表す請求項1から4のいずれか一項に記載のポリエチレンイミンポリマー。

【請求項 6】

(a) R_1 、 R_2 、または R_3 が、次の置換基：アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アシル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアシル、ポリエチレングリコールまたは任意の糖：のいずれかから選択される；または

(b) R_1 、 R_2 および R_3 が、独立に、線状もしくは分岐状で、置換もしくは無置換の、または環状の： $C_1 \sim C_{20}$ ； $C_1 \sim C_{12}$ ； $C_3 \sim C_6$ もしくは C_1 ；のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アシル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアシル、ポリエチレングリコールまたは任意の糖基である；または

(c) R_1 、 R_2 および R_3 が、 $C_1 \sim C_4$ 線状アルキル基である；または

(d) R_1 、 R_2 および R_3 の全てが CH_3 である

請求項5に記載のポリエチレンイミンポリマー。

【請求項7】

どの1個の窒素原子にも、R置換基が1個と最大で3個の間、存在する請求項1から6のいずれか一項に記載のポリエチレンイミンポリマー。

【請求項8】

(a) 前記の基Aが、 $C_1 \sim C_{30}$ ； $C_8 \sim C_{24}$ ；または $C_{12} \sim C_{16}$ ；の線状もしくは分岐状で、置換もしくは無置換の、または環状の基のいずれかから選択される；または

(b) 前記の基Aが、線状 $C_{12} \sim C_{16}$ アルキル基である；または

(c) 前記の基Aが、 $CH_3(CH_2)_{15}$ である

請求項5から7のいずれか一項に記載のポリエチレンイミンポリマー。

【請求項9】

第4級アンモニウムの窒素とアミノ基の窒素との比が、次のもの：0.01%～100%；10%～90%；30%～70%；40%～60%；50%～90%；60%～80%または40%～90%；のいずれかから選択される請求項1から8のいずれか一項に記載のポリエチレンイミンポリマー。

【請求項10】

(a) 前記ポリエチレンイミンポリマーの製造に使用されるポリエチレンイミン親化合物が、約2～50kD、あるいは、約10～25kDの平均分子量をもつ；または

(b) 前記ポリエチレンイミンポリマーが約10～25kDの平均分子量をもつ

請求項1から9のいずれか一項に記載のポリエチレンイミンポリマー。

【請求項11】

前記ポリエチレンイミンポリマーが疎水性ドメインを生成する請求項1から10のいずれか一項に記載のポリエチレンイミンポリマー。

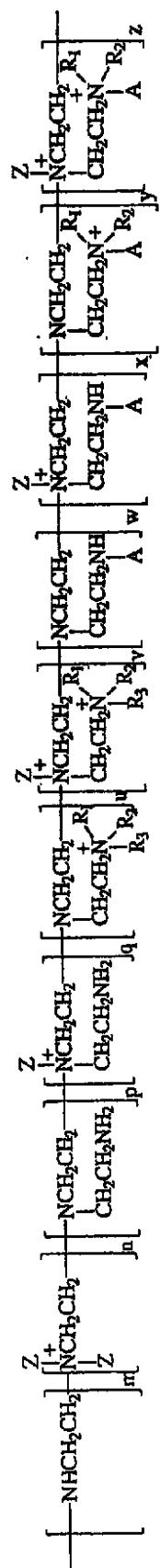
【請求項12】

疎水性修飾のレベルが、アミノ基の約0.01～50%、約0.1～20%、または約1～10%である請求項11に記載のポリエチレンイミンポリマー。

【請求項13】

式1で定められる構造によるモノマーサブユニットが下に示される請求項1から12のいずれか一項に記載のポリエチレンイミンポリマー：

【化2】



(式中、mは、0~90%の間であり；

nは、0~100%の間であり；

pは、0~50%の間であり；

qは、0~50%の間であり；

uは、0～50%の間であり；
vは、0～50%の間であり；
wは、0～20%の間であり；
xは、0～20%の間であり；
yは、0～20%の間であり；
zは、0～20%の間であり；
m+n+p+q+u+v+w+x+y+z=100%である)。

【請求項14】

モノマー単位、m、n、p、q、u、v、w、x、yおよびzが、任意の順序で配列されている請求項13に記載のポリエチレンイミンポリマー。

【請求項15】

m=0%の場合、nは0%に等しくなく；
n=0%の場合、mは0%に等しくなく；
p=0%の場合、q+u+v+w+x+y+zは0%に等しくなく；
q=0%の場合、p+u+v+w+x+y+zは0%に等しくなく；
u=0%の場合、p+q+v+w+x+y+zは0%に等しくなく；
v=0%の場合、p+q+u+w+x+y+zは0%に等しくなく；
w=0%の場合、x+y+z+nは0%に等しくなく；
x=0%の場合、w+y+z+nは0%に等しくなく；
y=0%の場合、w+x+z+nは0%に等しくなく；
z=0%の場合、w+x+y+nは0に等しくない；

請求項13または14に記載のポリエチレンイミンポリマー。

【請求項16】

- (a) m+nが50から100%の間にある；及び／または
- (b) p+q+u+vが20と50%の間にある；及び／または
- (c) w+x+y+zが0.01と10%の間にある；及び／または
- (d) p、q、u、v、w、x、yまたはzが0%に等しい；及び／または
- (e) p、q、u、v、w、x、yおよびzの合計が0%を超える値に等しくて分岐状化合物となる；及び／または
- (f) w、x、yまたはzが0%に等しい；及び／または
- (g) m+n=60%、w+x+y+z=6%、さらに、p+q+u+v=34%、である

請求項13から15のいずれか一項に記載のポリエチレンイミンポリマー。

【請求項17】

エチレンイミンの重合により生成したポリエチレンイミン化合物を、前記ポリエチレンイミン化合物に有機側鎖を生成するように第1の有機ハロゲン化物と、次に、前記ポリエチレンイミン化合物のアミノ基と反応するように第2の有機ハロゲン化物と、反応させることによる、請求項1から16のいずれかに記載のポリエチレンイミンポリマーの製造方法。

【請求項18】

前記エチレンイミンが分岐状または線状である請求項17に記載の方法。

【請求項19】

- (a) 前記第1有機ハロゲン化物が、線状もしくは分岐状で、置換もしくは無置換の、または環状の、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールもしくはアシルハロゲン化物、あるいは任意の親水性ハロゲン化物である；または
- (b) 前記第1有機ハロゲン化物の前記有機基が、C₁～C₃₀；C₈～C₂₄；は、C₁₂～C₁₆；の線状もしくは分岐状で、置換もしくは無置換の、または環状の基のいずれかから選択される；または
- (c) 前記第1有機ハロゲン化物が、線状C₁₂～C₁₆アルキルハロゲン化物である；または
- (d) 前記第1有機ハロゲン化物が臭化セチル(例えば、CH₃(CH₂)₁₅Br)である

請求項17または18に記載の方法。

【請求項 20】

- (a) 前記第2有機ハロゲン化物が、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールもしくはアシルハロゲン化物、あるいは任意の親水性ハロゲン化物である；または
- (b) 前記第2有機ハロゲン化物の前記有機基が、C₁～C₂₀; C₁～C₆; は、C₁; の線状もしくは分岐状で、置換もしくは無置換の、または環状の基のいずれかから選択される；または
- (c) 前記第2有機ハロゲン化物が線状C₁～C₆アルキルハロゲン化物である；または
- (d) 前記第2有機ハロゲン化物がヨウ化メチルである

請求項17から19のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 21】

- (a) 前記ポリエチレンイミン化合物と前記第1有機ハリゲン化物を、テトラヒドロフランのような有機溶剤中で混合し、次に、水酸化ナトリウムのアルコール溶液で還流し、次に、セチルポリエチレンイミンを単離し、前記第2有機ハロゲン化物と反応させる；または
- (b) 前記第2有機ハロゲン化物が、金属水酸化物(例えば、水酸化ナトリウム)、金属ハロゲン化物(例えば、ヨウ化ナトリウム)およびアルコール(例えば、メタノール)の存在下に添加される

請求項17から20のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 22】

請求項1から16のいずれか一項に記載のポリエチレンイミンポリマーと薬学的に許容される担体を含む組成物。

【請求項 23】

前記ポリエチレンイミンポリマーと薬学的に許容される担体との比が、次のもの:0.0001～100w.v.; 0.005～50w.v.; 0.001～30w.v.; 0.001～10w.v.; は0.01～1w.v.; のいずれかの範囲である請求項22に記載の組成物。

【請求項 24】

請求項1から16のいずれか一項に記載のポリエチレンイミンポリマーと薬物を含む医薬組成物。

【請求項 25】

前記薬物が水のような水性溶剤に難溶である請求項24に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

前記薬物が、次のもの:シクロスボリン; ブレドニゾロン、エストラジオール、テストステロンのようなステロイド; 極性基のない多環状環構造をもつ薬物、例えばパクリタキセル; およびエトポシドのような薬物; のいずれかから選択され得る請求項24または25に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

前記ポリエチレンイミンポリマーと前記薬物との比が、次のもの:0.001～100%; 0.1～100%; 1～100%; 10～90%; 30～70%; のいずれかから選択される請求項24から26のいずれか一項に記載の薬物組成物。

【請求項 28】

前記薬物組成物が薬学的に許容される担体もまた含む請求項24から27のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

前記ポリエチレンイミンポリマーと、薬物と、薬学的に許容される担体との比が、約5～20mg:0.5～5mg:0.5～5mL、または、5～20mg:約5～5mg:0.5～5g; 約10mg:2mg:1mL、または、約10mg:2mg:2gの範囲である請求項24から28のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

前記医薬組成物が、次のもの:錠剤、坐薬、液体、カプセル、粉末状、または肺への送達に適する形態:のいずれかの形態である請求項28または29に記載の医薬組成物。

【請求項 31】

予め生成させたポリマーを用い、経口送達に適する、難溶性薬物の溶解方法。

【請求項 3 2】

前記の予め生成させたポリマーが、請求項1から16のいずれかに記載のポリエチレンイミンポリマーである請求項31に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記難溶性薬物が、次のもの：シクロスボリン；ブレドニゾロン、エストラジオール、テストステロンのようなステロイド；極性基のない多環状環構造をもつ薬物、例えばパクリタキセル；およびエトポシドのような薬物；のいずれかから選択される請求項31または32に記載の方法。

【請求項 3 4】

組成物の調製における難溶性薬物の溶解における、請求項1から16のいずれか一項に記載の予め生成させたポリマーの使用。

【請求項 3 5】

前記組成物が、薬物、および/または、薬学的に許容される担体を含む医薬組成物である請求項34に記載の使用。