

【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30年7月19日 (2018.7.19)

【公表番号】特表2017-526740(P2017-526740A)

【公表日】平成29年9月14日 (2017.9.14)

【年通号数】公開・登録公報2017-035

【出願番号】特願2017-527534(P2017-527534)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/42 (2006.01)

A 6 1 K 9/14 (2006.01)

A 6 1 K 47/24 (2006.01)

A 6 1 K 9/113 (2006.01)

A 6 1 K 9/51 (2006.01)

A 6 1 K 9/127 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2017.01)

A 6 1 K 47/42 (2017.01)

A 6 1 K 47/36 (2006.01)

A 6 1 K 47/30 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 38/42

A 6 1 K 9/14

A 6 1 K 47/24

A 6 1 K 9/113

A 6 1 K 9/51

A 6 1 K 9/127

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/42

A 6 1 K 47/36

A 6 1 K 47/30

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成30年6月4日 (2018.6.4)

【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】

腫瘍中に微小血管塞栓形成を引き起こすための組成物であって、

一酸化窒素 (NO) 作用剤を含み、前記 NO 作用剤は、前記腫瘍の微小血管系中の NO の正常な活性を選択的に阻止し、前記腫瘍への微小血管の流れが停止され、前記組成物中の前記 NO 作用剤が腫瘍に送達されることを特徴とする、組成物。

**【請求項 2】**

前記 NO 作用剤を前記腫瘍に送達することが、前記 NO 作用剤を体循環内に導入することを含み、

前記 NO 作用剤が、前記腫瘍微小血管系の保持および浸透性の増強に少なくとも部分的に基づいて前記腫瘍内に蓄積し、

前記 NO 作用剤が、体循環中の NO の正常な活性に影響しない、請求項 1 に記載の組成物。

**【請求項 3】**

前記 NO 作用剤が、鉄結合分子を含む、請求項 1 に記載の組成物。

**【請求項 4】**

前記 NO 作用剤が、担体粒子内に被包された NO 結合分子を含み、NO の正常な活性を選択的に阻止することが、前記腫瘍微小血管系中の NO を選択的にスカベンジングすることを含む、請求項 1 に記載の組成物。

**【請求項 5】**

前記 NO 結合分子が、酸素 ( $O_2$ ) および NO に競合的に結合し、

前記 NO 作用剤を体循環内に導入することが、酸素化された NO 結合分子を体循環内に導入することを含み、

前記 NO 結合分子が、前記腫瘍中に前記担体粒子が蓄積すると脱酸素化された状態になり、それによって前記腫瘍微小血管系中の NO の選択的スカベンジングを可能にする、請求項 4 に記載の組成物。

**【請求項 6】**

前記腫瘍中の前記 NO 作用剤の蓄積が、前記担体粒子中への NO の拡散を可能にし、NO の前記選択的スカベンジングが、被包された前記 NO 結合分子の脱酸素化によって少なくとも部分的に実施される、請求項 5 に記載の組成物。

**【請求項 7】**

前記 NO 作用剤が、表面会合 NO 結合分子をさらに含み、NO の前記選択的スカベンジングが、前記表面会合 NO 結合分子の脱酸素化によって少なくとも部分的に実施される、請求項 5 に記載の組成物。

**【請求項 8】**

酸素化された前記 NO 結合分子が、10 mmHg 未満の圧力でのみ酸素を放出する、請求項 5 に記載の組成物。

**【請求項 9】**

前記 NO 結合分子が、無修飾ヒトミオグロビン、別の生物種由来の無修飾ミオグロビン、およびヒトまたは別の生物種由来の化学的または遺伝的に修飾されたミオグロビンの 1 種または複数から選択される、請求項 8 に記載の組成物。

**【請求項 10】**

前記担体粒子が、ナノ粒子および微粒子からなる群より選択され、前記担体粒子が、リン脂質、合成ポリマー、ポリペプチド、およびポリ核酸の少なくとも 1 種を含む、請求項 4 に記載の組成物。

**【請求項 11】**

前記ナノ粒子が、ポリマーソームを含む、請求項 10 に記載の組成物。

**【請求項 12】**

前記腫瘍血管系中の正常な NO 活性の前記選択的阻止が、前記腫瘍血管系中で血管収縮および血小板凝集を引き起こす、請求項 1 に記載の組成物。

**【請求項 13】**

前記腫瘍血管系中の持続性の流体力学的圧力が、前記血小板凝集の破裂および前記腫瘍内への出血を引き起こす、請求項 12 に記載の組成物。

**【請求項 14】**

前記腫瘍内への前記出血が、腫瘍血管系の血栓形成および腫瘍組織の壊死を引き起こす、請求項 13 に記載の組成物。

## 【請求項 15】

前記表面会合 NO 結合分子が、表面結合ミオグロビンを含む、請求項 4 に記載の組成物。

## 【請求項 16】

前記 NO 作用剤を前記腫瘍に送達することが、血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR) チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI)、ラパマイシンの哺乳動物標的 (mTOR) 阻害剤、および放射線療法 of 少なくとも 1 つと併せて前記 NO 作用剤を投与することを含む、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 17】

前記 NO 作用剤が、前記担体粒子内に前記 NO 結合分子と共被包された化学療法剤および血管新生阻害剤の少なくとも 1 種をさらに含む、請求項 4 に記載の組成物。

## 【請求項 18】

前記 NO 作用剤が、NO 合成酵素 (NOS) 阻害剤および抗酸化剤の少なくとも 1 種を含む、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 19】

一酸化窒素 (NO) 阻害剤；および  
担体ビヒクル

を含む組成物であって、前記 NO 阻害剤は、前記担体ビヒクルが体循環内にあるとき NO 活性は影響されず、循環から腫瘍内に前記担体ビヒクルが血管外遊出した後に NO 活性が阻害されるように、前記担体ビヒクルと化学的または非共有結合的に組み込まれている、組成物。

## 【請求項 20】

NO 活性の前記阻害が、NO の結合を含み、前記 NO 結合が、5 mmHg 未満の酸素圧でのみ可能にされる、請求項 19 に記載の組成物。

## 【請求項 21】

前記 NO 作用剤が、無修飾ヒトミオグロビン、別の生物種由来の無修飾ミオグロビン、およびヒトまたは別の生物種由来の化学的または遺伝的に修飾されたミオグロビンの 1 種または複数から選択される NO 結合分子を含む、請求項 19 に記載の組成物。

## 【請求項 22】

前記担体ビヒクルが、合成ポリマーベシクルを含み、前記 NO 作用剤が、前記ポリマーベシクルの水性コア内にある、請求項 19 に記載の組成物。

## 【請求項 23】

前記担体ビヒクルが、合成ポリマーベシクルを含み、前記 NO 作用剤が、前記ポリマーベシクルの膜状部分内にある、請求項 19 に記載の組成物。

## 【請求項 24】

前記担体ビヒクルが、合成ポリマーベシクルを含み、前記 NO 作用剤が、前記ポリマーベシクルの外表面に付着されている、請求項 19 に記載の組成物。

## 【請求項 25】

前記担体ビヒクルが、単層状または多層状ポリマーソームである、請求項 19 に記載の組成物。

## 【請求項 26】

前記担体ビヒクルが、複数の生分解性ポリマーを含む、請求項 19 に記載の組成物。

## 【請求項 27】

前記複数の生分解性ポリマーが、ナノ粒子を形成する、請求項 26 に記載の組成物。

## 【請求項 28】

前記ナノ粒子が、直径 200 ナノメートル未満である、請求項 27 に記載の組成物。

## 【請求項 29】

前記ナノ粒子が、直径 100 ナノメートル未満である、請求項 27 に記載の組成物。

## 【請求項 30】

前記担体ビヒクルが、前記 NO 作用剤を少なくとも 1 種の他の放射線感受性化剤または

化学療法剤とともに共被包する、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 31】

前記担体ビヒクルが、ミセル、固体ナノ粒子、ポリマーソーム、およびリポソームベース担体ベシクルの少なくとも 1 種から選択される、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 32】

受動拡散を介して、または前記ナノ粒子と別個の標的化分子のコンジュゲーションから構成される標的化モダリティを介して目的の部位で蓄積するように構成された、複数のナノ粒子をさらに含む、請求項 31 に記載の組成物。

【請求項 33】

前記複数のナノ粒子の少なくとも一部が生分解性ポリマーベシクルであり、前記複数のポリマーベシクルの少なくとも一部が生体適合性ポリマーベシクルである、請求項 32 に記載の組成物。

【請求項 34】

前記生体適合性ポリマーベシクルが、ポリ(エチレンオキシド)またはポリ(エチレングリコール)から部分的に構成される、請求項 33 に記載の組成物。

【請求項 35】

前記生分解性ポリマーベシクルが、ポリ(エチレンオキシド)およびポリ(-カプロラクトン)の少なくとも 1 種のブロックコポリマーから構成される、請求項 33 に記載の組成物。

【請求項 36】

前記生分解性ポリマーベシクルが、ポリ(エチレンオキシド)およびポリ(-メチル-カプロラクトン)の少なくとも 1 種のブロックコポリマーから構成される、請求項 33 に記載の組成物。

【請求項 37】

前記生分解性ポリマーベシクルが、ポリ(エチレンオキシド)およびポリ(トリメチルカーボネート)の少なくとも 1 種のブロックコポリマーから構成される、請求項 33 に記載の組成物。

【請求項 38】

前記生分解性ポリマーベシクルが、純粋なまたはブレンドのマルチブロックコポリマーであり、前記コポリマーが、ポリ(エチレンオキシド)(PEO)、ポリ(ラクチド)(PLA)、ポリ(グリコリド)(PLGA)、ポリ(乳酸-co-グリコール酸)(PLGA)、ポリ(-カプロラクトン)(PCL)、およびポリ(トリメチレンカーボネート)(PTMC)、ポリ(乳酸)、ポリ(メチル-カプロラクトン)の少なくとも 1 種を含む、請求項 33 に記載の組成物。

【請求項 39】

一酸化窒素(NO)作用剤を含む医薬組成物であって、前記NO作用剤は、複数のポリマーおよびNO阻害分子を含む、医薬組成物；ならびに

NO阻害剤を静脈内に、吸入を介して、局部的に、直腸を通じて、腔を通じて、経皮的に、皮下に、腹腔内に、髄腔内に、筋肉内に、または経口投与するための手段を含む、キット。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0019

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0019】

本明細書に組み込まれ、本明細書の一部をなす添付の図面は、本発明の例となる態様を例証するものであり、上で示した概要および以下に示す詳細な説明と共に、本発明の特色を説明する役目を果たす。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

腫瘍中に微小血管塞栓形成を引き起こす方法であって、

一酸化窒素 (NO) 作用剤を腫瘍に送達することを含み、前記 NO 作用剤は、前記腫瘍の微小血管系中の NO の正常な活性を選択的に阻止し、前記腫瘍への微小血管の流れが停止される、方法。

(項目 2)

前記 NO 作用剤を前記腫瘍に送達することが、前記 NO 作用剤を体循環内に導入することを含み、

前記 NO 作用剤が、前記腫瘍微小血管系の保持および浸透性の増強に少なくとも部分的に基づいて前記腫瘍内に蓄積し、

前記 NO 作用剤が、体循環中の NO の正常な活性に影響しない、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

前記 NO 作用剤が、鉄結合分子を含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 4)

前記 NO 作用剤が、担体粒子内に被包された NO 結合分子を含み、NO の正常な活性を選択的に阻止することが、前記腫瘍微小血管系中の NO を選択的にスカベンジングすることを含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 5)

前記 NO 結合分子が、酸素 ( $O_2$ ) および NO に競合的に結合し、

前記 NO 作用剤を体循環内に導入することが、酸素化された NO 結合分子を体循環内に導入することを含み、

前記 NO 結合分子が、前記腫瘍中に前記担体粒子が蓄積すると脱酸素化された状態になり、それによって前記腫瘍微小血管系中の NO の選択的スカベンジングを可能にする、項目 4 に記載の方法。

(項目 6)

前記腫瘍中の前記 NO 作用剤の蓄積が、前記担体粒子中への NO の拡散を可能にし、NO の前記選択的スカベンジングが、被包された前記 NO 結合分子の脱酸素化によって少なくとも部分的に実施される、項目 5 に記載の方法。

(項目 7)

前記 NO 作用剤が、表面会合 NO 結合分子をさらに含み、NO の前記選択的スカベンジングが、前記表面会合 NO 結合分子の脱酸素化によって少なくとも部分的に実施される、項目 5 に記載の方法。

(項目 8)

酸素化された前記 NO 結合分子が、10 mmHg 未満の圧力でのみ酸素を放出する、項目 5 に記載の方法。

(項目 9)

前記 NO 結合分子が、無修飾ヒトミオグロビン、別の生物種由来の無修飾ミオグロビン、およびヒトまたは別の生物種由来の化学的または遺伝的に修飾されたミオグロビンの 1 種または複数から選択される、項目 8 に記載の方法。

(項目 10)

前記担体粒子が、ナノ粒子および微粒子からなる群より選択され、前記担体粒子が、リン脂質、合成ポリマー、ポリペプチド、およびポリ核酸の少なくとも 1 種を含む、項目 4 に記載の方法。

(項目 11)

前記ナノ粒子が、ポリマーソームを含む、項目 10 に記載の方法。

(項目 12)

前記腫瘍血管系中の正常な NO 活性の前記選択的阻止が、前記腫瘍血管系中で血管収縮および血小板凝集を引き起こす、項目 1 に記載の方法。

(項目 13)

前記腫瘍血管系中の持続性の流体力学的圧力が、前記血小板凝集の破裂および前記腫瘍内への出血を引き起こす、項目 1 2 に記載の方法。

(項目 1 4)

前記腫瘍内への前記出血が、腫瘍血管系の血栓形成および腫瘍組織の壊死を引き起こす、項目 1 3 に記載の方法。

(項目 1 5)

前記表面会合 NO 結合分子が、表面結合ミオグロビンを含む、項目 4 に記載の方法。

(項目 1 6)

前記 NO 作用剤を前記腫瘍に送達することが、血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR) チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI)、ラパマイシンの哺乳動物標的 (mTOR) 阻害剤、および放射線療法少なくとも 1 つと併せて前記 NO 作用剤を投与することを含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 7)

前記 NO 作用剤が、前記担体粒子内に前記 NO 結合分子と共被包された化学療法剤および血管新生阻害剤の少なくとも 1 種をさらに含む、項目 4 に記載の方法。

(項目 1 8)

前記 NO 作用剤が、NO 合成酵素 (NOS) 阻害剤および抗酸化剤の少なくとも 1 種を含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 9)

一酸化窒素 (NO) 阻害剤；および

担体ビヒクル

を含む組成物であって、前記 NO 阻害剤は、前記担体ビヒクルが体循環内にあるとき NO 活性は影響されず、循環から腫瘍内に前記担体ビヒクルが血管外遊出した後に NO 活性が阻害されるように、前記担体ビヒクルと化学的または非共有結合的に組み込まれている、組成物。

(項目 2 0)

NO 活性の前記阻害が、NO の結合を含み、前記 NO 結合が、5 mmHg 未満の酸素圧でのみ可能にされる、項目 1 9 に記載の組成物。

(項目 2 1)

前記 NO 作用剤が、無修飾ヒトミオグロビン、別の生物種由来の無修飾ミオグロビン、およびヒトまたは別の生物種由来の化学的または遺伝的に修飾されたミオグロビンの 1 種または複数から選択される NO 結合分子を含む、項目 1 9 に記載の組成物。

(項目 2 2)

前記担体ビヒクルが、合成ポリマーベシクルを含み、前記 NO 作用剤が、前記ポリマーベシクルの水性コア内にある、項目 1 9 に記載の組成物。

(項目 2 3)

前記担体ビヒクルが、合成ポリマーベシクルを含み、前記 NO 作用剤が、前記ポリマーベシクルの膜状部分内にある、項目 1 9 に記載の組成物。

(項目 2 4)

前記担体ビヒクルが、合成ポリマーベシクルを含み、前記 NO 作用剤が、前記ポリマーベシクルの外表面に付着されている、項目 1 9 に記載の組成物。

(項目 2 5)

前記担体ビヒクルが、単層状または多層状ポリマーソームである、項目 1 9 に記載の組成物。

(項目 2 6)

前記担体ビヒクルが、複数の生分解性ポリマーを含む、項目 1 9 に記載の組成物。

(項目 2 7)

前記複数の生分解性ポリマーが、ナノ粒子を形成する、項目 2 6 に記載の組成物。

(項目 2 8)

前記ナノ粒子が、直径 200 ナノメートル未満である、項目 2 7 に記載の組成物。

( 項目 2 9 )

前記ナノ粒子が、直径 1 0 0 ナノメートル未満である、項目 2 7 に記載の組成物。

( 項目 3 0 )

前記担体ビヒクルが、前記 NO 作用剤を少なくとも 1 種の他の放射線感受性化剤または化学療法剤とともに共被包する、項目 1 9 に記載の組成物。

( 項目 3 1 )

前記担体ビヒクルが、ミセル、固体ナノ粒子、ポリマーソーム、およびリポソームベース担体ベシクルの少なくとも 1 種から選択される、項目 1 9 に記載の組成物。

( 項目 3 2 )

受動拡散を介して、または前記ナノ粒子と別個の標的化分子のコンジュゲーションから構成される標的化モダリティを介して目的の部位で蓄積するように構成された、複数のナノ粒子をさらに含む、項目 3 1 に記載の組成物。

( 項目 3 3 )

前記複数のナノ粒子の少なくとも一部が生分解性ポリマーベシクルであり、前記複数のポリマーベシクルの少なくとも一部が生体適合性ポリマーベシクルである、項目 3 2 に記載の組成物。

( 項目 3 4 )

前記生体適合性ポリマーベシクルが、ポリ(エチレンオキシド)またはポリ(エチレングリコール)から部分的に構成される、項目 3 3 に記載の組成物。

( 項目 3 5 )

前記生分解性ポリマーベシクルが、ポリ(エチレンオキシド)およびポリ(ε-カプロラクトン)の少なくとも 1 種のブロックコポリマーから構成される、項目 3 3 に記載の組成物。

( 項目 3 6 )

前記生分解性ポリマーベシクルが、ポリ(エチレンオキシド)およびポリ(ε-カプロラクトン)の少なくとも 1 種のブロックコポリマーから構成される、項目 3 3 に記載の組成物。

( 項目 3 7 )

前記生分解性ポリマーベシクルが、ポリ(エチレンオキシド)およびポリ(トリメチルカーボネート)の少なくとも 1 種のブロックコポリマーから構成される、項目 3 3 に記載の組成物。

( 項目 3 8 )

前記生分解性ポリマーベシクルが、純粋なまたはブレンドのマルチブロックコポリマーであり、前記コポリマーが、ポリ(エチレンオキシド)(PEO)、ポリ(ラクチド)(PLA)、ポリ(グリコリド)(PLGA)、ポリ(乳酸-co-グリコール酸)(PLGA)、ポリ(ε-カプロラクトン)(PCL)、およびポリ(トリメチレンカーボネート)(PTMC)、ポリ(乳酸)、ポリ(メチル-ε-カプロラクトン)の少なくとも 1 種を含む、項目 3 3 に記載の組成物。

( 項目 3 9 )

一酸化窒素(NO)作用剤を含む医薬組成物であって、前記 NO 作用剤は、複数のポリマーおよび NO 阻害分子を含む、医薬組成物；ならびに

NO 阻害剤を静脈内に、吸入を介して、局部的に、直腸を通じて、腔を通じて、経皮的に、皮下に、腹腔内に、髄腔内に、筋肉内に、または経口投与するための手段を含む、キット。