

【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23年5月12日(2011.5.12)

【公表番号】特表2009-530447(P2009-530447A)

【公表日】平成21年8月27日(2009.8.27)

【年通号数】公開・登録公報2009-034

【出願番号】特願2009-500678(P2009-500678)

【国際特許分類】

C 0 8 G	64/18	(2006.01)
C 0 8 G	65/48	(2006.01)
A 6 1 K	47/34	(2006.01)
A 6 1 K	47/48	(2006.01)
A 6 1 K	31/704	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 K	9/107	(2006.01)

【F I】

C 0 8 G	64/18
C 0 8 G	65/48
A 6 1 K	47/34
A 6 1 K	47/48
A 6 1 K	31/704
A 6 1 K	37/02
A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	37/06
A 6 1 K	9/107

【手続補正書】

【提出日】平成22年3月23日(2010.3.23)

【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

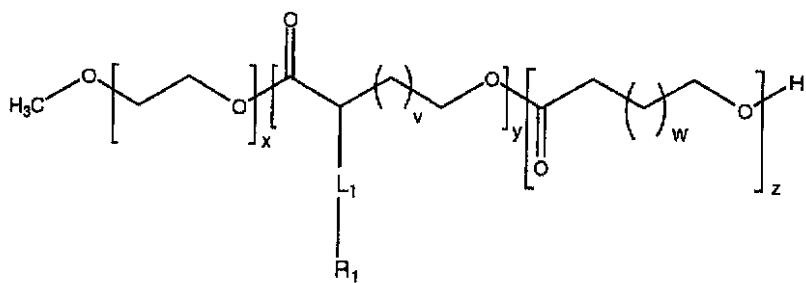
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

化学式Iの化合物であつて、

【化1】



L<sub>1</sub>は、単結合-C(O)-O、-C(O)-、および-C(O)NR<sup>2</sup>から成る群か

ら選択される結合基であり、

$R_1$  は H、 OH、  $C_{1-2}$  アルキル、  $C_{3-2}$  シクロアルキル、 およびアリールから成る群から選択され、 前記最後の 3 個の基が選択的に置換されていてもよく、 その際、 アルキル、 シクロアルキルまたはアリール基の炭素のうち 1 若しくはそれ以上が、 O、 S、 N、  $NR^2$  または  $N(R^2)_2$  で置換されていてもよく、 または  $R_1$  が、 生物活性剤であり、

$R^2$  は H または  $C_{1-6}$  アルキルであり、

v 及び w は、 互いに独立し、 1 ~ 4 から独立的に選択される整数であり、

x は 10 ~ 300 の整数であり、

y は 5 ~ 200 の整数であり、

z は 0 ~ 100 の整数であり、

アリール基は、 単環または多縮合環を持つ炭素原子を 6 ~ 14 個含む単環式または二環式芳香族であり、 更に、 前記選択的な置換基は、 ハロ、 OH、  $OC_{1-6}$  アルキル、  $C_{1-6}$  アルキル、  $C_{2-6}$  アルケニル、  $C_{2-6}$  アルケニルオキシ (alkenyloxy) 、  $NH_2$ 、  $NH(C_{1-6}$  アルキル) 、  $N(C_{1-6}$  アルキル) ( $C_{1-6}$  アルキル) 、 CN、  $NO_2$ 、  $C(O)C_{1-6}$  アルキル、  $C(O)OC_{1-6}$  アルキル、  $SO_2C_{1-6}$  アルキル、  $SO_2NH_2$ 、  $SO_2NHC_{1-6}$  アルキル、 フェニル、 および  $C_{1-6}$  アルキレンフェニルからなる群から選択されるものである、 化合物。

#### 【請求項 2】

請求項 1 記載の化学式 I の化合物において、  $L_1$  は、 -  $C(O)-O-$  または -  $C(O)-$  である。

#### 【請求項 3】

請求項 1 記載の化学式 I の化合物において、  $R_1$  は、  $C_{1-6}$  アルキル、  $C_{3-8}$  シクロアルキル、 アリール基、 および生物活性剤から成る群から選択され、 前記アルキル、 シクロアルキルまたはアリール基の炭素のうち 1 若しくはそれ以上が、 選択的に O、 S、 または N で置換されていてもよいものである。

#### 【請求項 4】

請求項 1 に記載の化学式 I の化合物において、 前記選択的な置換基は、 ハロ、 OH、  $OC_{1-4}$  アルキル、  $C_{1-4}$  アルキル、  $C_{2-4}$  アルケニル、  $C_{2-4}$  アルケニルオキシ、  $NH_2$ 、  $NH(C_{1-4}$  アルキル) 、  $N(C_{1-4}$  アルキル) ( $C_{1-4}$  アルキル) 、 CN、  $NO_2$ 、  $C(O)C_{1-4}$  アルキル、  $C(O)OC_{1-4}$  ルキル、  $SO_2C_{1-4}$  アルキル、  $SO_2NH_2$ 、  $SO_2NHC_{1-4}$  アルキル、 フェニル、 および  $C_{1-4}$  アルキレンフェニルからなる群から選択されるものである。

#### 【請求項 5】

請求項 1 記載の化学式 I の化合物において、 v 及び w は、 互いに独立して 2 または 3 である。

#### 【請求項 6】

請求項 1 記載の化学式 I の化合物において、 v 及び w は、 同じものである。

#### 【請求項 7】

請求項 1 記載の化学式 I の化合物において、 x は、 50 ~ 200 の整数である。

#### 【請求項 8】

請求項 1 記載の化学式 I の化合物において、 x は、 100 ~ 150 の整数である。

#### 【請求項 9】

請求項 1 記載の化学式 I の化合物において、 y は、 5 ~ 100 の整数である。

#### 【請求項 10】

請求項 1 記載の化学式 I の化合物において、 y は、 5 ~ 50 の整数である。

#### 【請求項 11】

請求項 1 記載の化学式 I の化合物において、 y は、 10 ~ 20 の整数である。

#### 【請求項 12】

請求項 1 記載の化学式 I の化合物において、 z は、 0 ~ 80 の整数である。

**【請求項 1 3】**

請求項 1 記載の化学式 I の化合物において、 R<sub>1</sub> は、 0 ~ 40 の整数である。

**【請求項 1 4】**

請求項 1 記載の化学式 I の化合物において、 R<sub>1</sub> は、 生物活性剤である。

**【請求項 1 5】**

請求項 1 記載の化学式 I の化合物において、 R<sub>1</sub> は、 ドキソルビシン ( doxorubicin : DOX ) 、 アンフォテリシン B ( amphotericin B ) 、 メトトレキサート ( methotrexate ) 、 シスプラチニン ( cisplatin ) 、 パクリタクセル ( paclitaxel ) 、 エトポシド ( etoposide ) 、 シクロスボリン A ( cyclosporine A ) 、 PSC833 、 アミオダロン ( amiodarone ) 、 ラパマイシン ( rapamycin ) 、 カンプトセシン ( camptothecin ) コレステロール ( cholesterol ) およびエルゴステロール、 デクサメタゾーン ( dexamethasone ) 、 プレドニゾン ( prednisone ) 、 コルチゾール ( cortisol ) 、 テストステロン ( testosterone ) 、 エストロゲンズ ( estrogens ) 、 プロゲスチンズ ( progestins ) 、 デュロモスタン ( dromostanolone ) 、 テストラクトン ( testolactone ) 、 デイチルシリベストロール ( diethylstilbestrol ) 、 エチニルエストラジオール ( ethinylestradiol ) 、 ブデソニド ( budesonide ) 、 ベクロメタゾン ( beclometasone ) およびビタミン D から成る群から選択される生物活性剤である。

**【請求項 1 6】**

請求項 1 記載の化学式 I の化合物において、 R<sub>1</sub> は、 ドキソルビシンである。

**【請求項 1 7】**

請求項 1 記載の化学式 I の化合物において、 R<sub>1</sub> は、 シクロスボリンである。

**【請求項 1 8】**

請求項 1 記載の化学式 I の化合物において、 R<sub>1</sub> は、 コレステロールである。

**【請求項 1 9】**

請求項 1 ~ 13 の何れかに記載の化学式 I の化合物と生物活性剤とを含む組成物であって、 前記化学式 I の化合物は、 前記生物活性剤の周囲にミセルを形成するものである、 組成物。

**【請求項 2 0】**

請求項 1 9 記載の組成物であって、 前記化学式 I の化合物は、 化学結合、 静電気的結合、 物理的なカプセル化、 またはこれ等の任意の組み合わせによって、 前記生物活性剤の周囲にミセルを形成するものである。

**【請求項 2 1】**

請求項 1 9 記載の組成物において、 前記生物活性剤は、 DNA 、 RNA 、 オリゴヌクレオチド、 タンパク質、 ペプチドおよび薬物から成る群から選択されるものである。

**【請求項 2 2】**

請求項 1 9 記載の組成物において、 前記生物活性剤は、 DNA 、 タンパク質、 および薬物から成る群から選択されるものである。

**【請求項 2 3】**

請求項 1 9 記載の組成物において、 前記生物活性剤は、 ドキソルビシン ( DOX ) 、 アンフォテリシン B ( amphotericin B ) 、 メトトレキサート ( methotrexate ) 、 シスプラチニン ( cisplatin ) 、 パクリタクセル ( paclitaxel ) 、 エトポシド ( etoposide ) 、 シクロスボリン A ( cyclosporine A ) 、 PSC833 、 アミオダロン ( amiodarone ) 、 ラパマイシン ( rapamycin ) 、 カンプトセシン ( camptothecin ) コレステロール ( cholesterol ) およびエルゴステロール、 デクサメタゾーン ( dexamethasone ) 、 プレドニゾン ( prednisone ) 、 コルチゾール ( cortisol ) 、 テストステロン ( testosterone ) 、 エストロゲンズ ( estrogens )

ogens)、プロゲスチンズ(progestins)、デュロモスタロン(dromostanolone)、テストラクトン(testolactone)、デエチルシリベストロール(diethylstilbestrol)、エチニルエストラジオール(ethinylestradiol)、ブデソニド(budesonide)、ベクロメタソン(beclometasone)およびビタミンDから成る群から選択される薬物である。

**【請求項24】**

請求項23記載の組成物において、前記薬物は、ドキソルビシン(DOX)、コレステロール、およびシクロスボリンから選択されるものである。

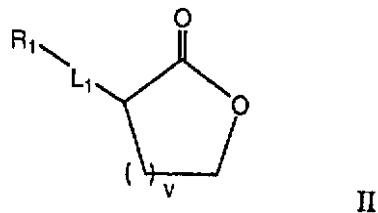
**【請求項25】**

請求項23記載の組成物において、前記薬物は、ドキソルビシン(DOX)である。

**【請求項26】**

化学式IIの化合物であって、

**【化2】**



L<sub>1</sub>は、単結合-C(O)-O-、-C(O)-、および-C(O)NR<sup>2</sup>から成る群から選択される結合基であり、

R<sub>1</sub>はH、OH、C<sub>1-20</sub>アルキル基、C<sub>3-20</sub>シクロアルキルおよびアリール基から成る群から選択され、前記最後の3個の基は選択的に置換されていてもよく、その際、アルキル、シクロアルキルまたはアリール基の炭素のうち1若しくはそれ以上が、O、S、N、NR<sup>2</sup>またはN(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>で置換されていてもよいものであり、

R<sup>2</sup>はHまたはC<sub>1-6</sub>アルキルであり、

Vは1~4の整数であり、

ここでアリール基は、単環または多縮合環を持つ炭素原子を6~14個含む单環式または二環式芳香族であり、また、前記選択的な置換基は、ハロ、OH、OC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ(alkenyl oxy)、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-6</sub>アルキル)、N(C<sub>1-6</sub>アルキル)(C<sub>1-6</sub>アルキル)、CN、NO<sub>2</sub>、C(O)C<sub>1-6</sub>アルキル、C(O)OC<sub>1-6</sub>アルキル、SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NHC<sub>1-6</sub>アルキル、フェニル、およびC<sub>1-6</sub>アルキレンフェニルからなる群から選択される、化合物。

**【請求項27】**

請求項26記載の化学式IIの化合物において、Vは1であり、L<sub>1</sub>は-C(O)-O-であり、R<sub>1</sub>はベンジルである。

**【請求項28】**

請求項26記載の化学式IIの化合物において、Vは1であり、L<sub>1</sub>は-C(O)-O-であり、R<sub>1</sub>は-C-コレストリルである。

**【請求項29】**

請求項26記載の化学式IIの化合物において、Vは1であり、L<sub>1</sub>は-C(O)-O-であり、R<sub>1</sub>は水素である。

**【請求項30】**

対象に生物活性剤を送達する薬剤を調整するための、有効量の前記生物活性剤の周囲にミセルを形成する請求項1記載の化学式Iの化合物の使用。

**【請求項31】**

請求項30記載の使用において、前記生物活性剤は、DNA、RNA、オリゴヌクレオ

チド、タンパク質、ペプチド、および薬物から成る群から選択されるものである。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0006

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0006】

本発明者も、以前、脂肪族系薬物、アンフォテリシンB（AmB）をカプセル化するのにコア中に飽和脂肪酸エステル類を持つPEO-b-PLAAに基づくミセルのシステムを調製した。このものがAmB放出速度を有效地に保持できるように、ミセルのコアを化学的に微調整した（参照、Lavasanifar A, Samuel J, Kwon GS : ポリ(エチレンオキサイド)-ブロック-ポリ(N-アルキルステアレートL-アスパルトアミド(aspartamide))のミセル：薬物送達用リポタンパク質の合成類似体(Lavasanifar A, Samuel J, Kwon GS : Miceilles of poly(ethylene oxide)-block-poly(N-alkyl stearate L-aspartamide) : synthetic analogues of lipoproteins for drug delivery. J Biomed Mater Res (2000)）。理論によって限定されるのを望まないが、例えば、エステル結合のようなより加水分解性結合の生成によって、薬物放出特性が十分なミセルを生成するのに、ミセル生成ブロック共重合体-薬物複合体が使用できそうであると思われる。この手法を利用してPEO-b-PLAAにメトトレキサート(MTX)を付加させた。MTXの付加量で重合体ミセルの安定性および薬物放出速度を規制するものである。

この出願の発明に関連する先行技術文献情報としては、以下のものがある（国際出願日以降国際段階で引用された文献及び他国に国内移行した際に引用された文献を含む）。

【特許文献1】米国特許第3,670,045号明細書

【特許文献2】国際公開第2006/002365号パンフレット

【特許文献3】国際公開第1999/55762号パンフレット

【非特許文献1】Matsumura, Y., et al. Phase I clinical trial and pharmacokinetic evaluation of NK911, a micelle-encapsulated doxorubicin. Br J Cancer. 2004. Vol. 91(10), pp. 1775-81.

【非特許文献2】Lavasanifar, A., et al. Miceilles of poly(ethylene oxide)-block-poly(N-alkyl stearate L-aspartamide) : synthetic analogues of lipoproteins for drug delivery. J Biomed Mater Res. 2000. Vol. 52(4), pp. 831-5.

【非特許文献3】Trolllsas, M., et al. Hydrophilic aliphatic polyesters: design, synthesis, and ring-opening polymerization of functional cyclic esters. Macromolecules. 2000. Vol. 33, pp. 4619-27.

【非特許文献4】Nakanishi, T., et al. Development of the polymer micelle carrier system for doxorubicin. J Control Release. 2001. Vol. 74(1-3), pp. 295-302

【非特許文献5】Yokoyama, M., Characterization of physical entrapment and chemical conju

gation of adriamycin in polymeric micelles and their design for in vivo delivery to a solid tumor. *J Control Release.* 1998. Vol. 50(1-3), pp. 79-92

【非特許文献6】Lavasanifar, A., et al. Block copolymer micelles for the encapsulation and delivery of amphotericin B. *Pharm Res.* 2002. Vol. 19(4), pp. 418-22

【非特許文献7】Li, Y. and Kwon, G.S. Methotrexate esters of poly(ethylene oxide)-block-poly(2-hydroxyethyl-L-aspartamide). Part I: Effects of the level of methotrexate conjugation on the stability of micelles and on drug release. *Pharm Res.* 2000. Vol. 17(5), pp. 607-11.

【非特許文献8】Nishiyama, N., et al. Cisplatin-loaded polymer-metal complex micelle with time-modulated decaying property as a novel drug delivery system. *Pharm Res.* 2001. Vol. 18(7), pp. 1035-41.

【非特許文献9】Yokoyama, M., et al. Incorporation of water-insoluble anticancer drug into polymeric micelles and control of their particle size. *J Control Release.* 1998. Vol. 55(2-3), pp. 219-29.

【非特許文献10】Aliabadi, H.M., et al. Polymeric micelles for the solubilization and delivery of cyclosporine A: pharmacokinetics and biodistribution. *Biomaterials.* 2005. Vol.

【非特許文献11】Aliabadi, H.M., et al., Micelles of methoxy poly(ethylene oxide)-b-poly( $\epsilon$ -caprolactone) as vehicles for the solubilization and controlled delivery of cyclosporine A. *J Control Release.* 2005. Vol. 104(2), pp. 301-11.

【非特許文献12】Allen, C., et al. PCL-b-PEO micelles as a delivery vehicle for FK506: Assessment of a functional recovery of crushed peripheral nerve. *Drug Delivery.* 2000. Vol. 7(3), pp. 139-45.

【非特許文献13】Allen, C., et al. Polycaprolactone-b-poly(ethylene oxide) copolymer micelles as a delivery vehicle for dihydrotestosterone. *J Control Release.* 2000. Vol. 63(3), pp. 275-86.

【非特許文献14】Allen, C., et al. Polycaprolactone-b-poly(ethylene oxide) block copolymer micelles as a novel drug delivery vehicle for neurotrophic agents FK506 and L

- 685, 818. Biconjugate Chemistry. 1998. Vol. 9(5), pp. 564-72.

【非特許文献15】Forrest, M.L., et al. In vitro release of the mTOR inhibitor rapamycin from poly(ethylene glycol)-b-poly(epsilon-caprolactone) micelles. J Control Release. 2006. Vol. 110(2), pp. 370-7.

【非特許文献16】Kim, S.Y. and Lee, Y.M. Taxol-loaded block copolymer nanospheres composed of methoxy poly(ethylene glycol) and poly(epsilon-caprolactone) as novel anti cancer drug carriers. Biomaterials. 2001. Vol. 22(13), pp. 1697-704.

【非特許文献17】Kim, S.Y., et al. Indomethacin-loaded methoxy poly(ethylene glycol)/poly(epsilon-caprolactone) diblock copolymeric nanosphere: pharmacokinetic characteristics of indomethacin in the normal Sprague-Dawley rats. Biomaterials. 2001. Vol. 22(14), pp. 2049-56.

【非特許文献18】Shi, B., et al. Stealth MePEG-PCl micelles: effects of polymer composition on micelle physicochemical characteristics, in vitro drug release, in vivo pharmacokinetics in rats and biodistribution in S-180 tumor bearing mice. Colloid and Polymer Science. 2005. Vol. 283(9), pp. 954-67.

【非特許文献19】Batalini, C. and Bieber, L.W. Model studies on the synthesis of the natural meroterpenoid cordiaquinone A. Ecletica Quimica. 2001. Vol. 26, pp. 69-76.

【非特許文献20】Mahmud, A. and Lavasanifar, A. The effect of block copolymer structure on the internalization of polymeric micelles by human breast cancer cells. Colloids Surf B Biointerfaces. 2005. Vol. 45(2), pp. 82-9.

【非特許文献21】Yuan, M.L., et al. Polymerization of lactates and lactones. 10. Synthesis, characterization, and application of amino-terminated poly(ethylene glycol)-co-poly(epsilon-caprolactone) block copolymer. Macromolecules. 2000. Vol. 33(5), pp. 1613-7.

【非特許文献22】Kimura, Y., et al. Ring-opening polymerization of 3(S)-[benzyloxycarbonyl]methyl]-1,4-dioxane-2,5-dione-a new route to a poly(alpha-hydroxy acid) with pendant carboxyl groups. Macromolecules.

1988. Vol. 21(11), pp. 3338-40.

【非特許文献23】Lee, J., et al. Incorporation and release behavior of hydrophobic drug in functionalized poly(D,L-lactide)-block-poly(ethylene oxide) micelles. *J Control Release*. 2004. Vol. 94(2-3), pp. 323-35.

【非特許文献24】Lavasanifar, A., et al. The effect of alkyl core structure on micellar properties of poly(ethylene oxide)-block-poly(L-aspartamide) derivatives. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2001. Vol. 22(2), pp. 115-26.

【非特許文献25】Kataoka, K., et al. Block copolymer micelles for drug delivery: design, characterization and biological significance. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2001. Vol. 47(1), pp. 113-31.

【非特許文献26】Kwon, G.S. and Kataoka, K. Block-copolymer micelles as long-circulating drug vehicles. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 1995. Vol. 16(2-3), pp. 295-309.

【非特許文献27】Lavasanifar, A., et al. Poly(ethylene oxide)-block-poly(L-amino acid) micelles for drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2002. Vol. 54(2), pp. 169-90.

【非特許文献28】Aliabadi, H.M. and Lavasanifar, A. Polymeric micelles for drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv.* 2006. Vol. 3(1), pp. 139-62.

【非特許文献29】Shuai, X., et al. Micellar carriers based on block copolymers of poly( $\epsilon$ -caprolactone) and poly(ethylene glycol) for doxorubicin delivery. *J Control Release*. 2004. Vol. 98(3), pp. 415-26.

【非特許文献30】Shuai, X., et al. Core-cross-linked polymeric micelles as paclitaxel carriers. *Bioconjug Chem*. 2004. Vol. 15(3), pp. 441-8.

【非特許文献31】Kwon, G., et al. Block copolymer micelles for drug delivery: loading and release of doxorubicin. *J Control Release*. 1997. Vol. 48, pp. 195-201.

【非特許文献32】Sant, V.P., et al. Novel pH-sensitive supramolecular assemblies for oral delivery of poorly water soluble drugs: preparation and characterization. *J Control Release*. 2004. Vol. 97(2), pp. 301

- 12 .

【非特許文献33】Ponsart, S., et al. A novel route to poly(epsilon-caprolactone)-based copolymers via anionic derivatization. Biomacromolecules. 2000. Vol. 1(2), pp. 275-81.

【非特許文献34】Gimenez, S., et al. Synthesis, properties and in vitro degradation of carboxyl-bearing PCL. Journal of Bioactive and Compatible Polymers. 2001. Vol. 16(1), pp. 32-46.

【非特許文献35】Lou, X.D., et al. Novel aliphatic polyesters based on functional cyclic (di)esters. Macromolecular Rapid Communications. 2003. Vol. 24(2), pp. 161-72.

【非特許文献36】Wang, X.L., et al. Synthesis and characterization of novel aliphatic polycarbonates. Journal of Polymer Science Part A - Polymer Chemistry. 2002. Vol. 40(1), pp. 70-5.

【非特許文献37】Yasugi, K., et al. Preparation and characterization of polymer micelles from poly(ethylene glycol)-poly(D,L-lactide) block copolymers as potential drug carrier. J Control Release. 1999. Vol. 62(1-2), pp. 89-100.

【非特許文献38】Nagarajan, R. and Ganesh, K. Block copolymer self-assembly in selective solvents - theory of solubilization in spherical micelles. Macromolecules. 1989. Vol. 22(11), pp. 4312-25.

【非特許文献39】Georges, J. Molecular fluorescence in micelles and microemulsions - micellar effects and analytical applications. Spectrochimica Acta Reviews. 1990. Vol. 13(1), pp. 27-45.

【非特許文献40】Kataoka, K., et al. Block copolymer micelles as vehicles for drug delivery. J Control Release. 1993. Vol. 24(1-3), pp. 119-32.

【非特許文献41】Mahmud, A., et al. Novel self-associating poly(ethylene oxide)-block-poly(E-caprolactone) block copolymers with functional side groups on the polyester block for drug delivery. Macromolecules. 2006. Vol. 39, pp. 9419-28.