

【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26年7月17日(2014.7.17)

【公開番号】特開2014-58562(P2014-58562A)

【公開日】平成26年4月3日(2014.4.3)

【年通号数】公開・登録公報2014-017

【出願番号】特願2013-259956(P2013-259956)

【国際特許分類】

A 6 1 K	47/34	(2006.01)
A 6 1 K	47/48	(2006.01)
A 6 1 K	47/36	(2006.01)
A 6 1 K	47/42	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/26	(2006.01)
C 0 7 K	19/00	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	47/34
A 6 1 K	47/48
A 6 1 K	47/36
A 6 1 K	47/42
A 6 1 K	37/02
A 6 1 K	45/00
A 6 1 K	37/28
C 0 7 K	19/00

【手続補正書】

【提出日】平成26年5月29日(2014.5.29)

【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】

可溶性の疎水性コア担体組成物であつて：

(i) ポリリシン、ポリアスパラギン酸、ポリグルタミン酸、ポリセリン、ポリトレオニン、ポリシステイン、ポリグリセロール、天然サッカリド、アミノ化多糖類、アミノ化オリゴ糖、ポリアミドアミン、ポリアクリル酸、ポリアルコール、スルホン化多糖類、スルホン化オリゴ糖、カルボキシル化多糖類、カルボキシル化オリゴ糖、アミノカルボキシル化多糖類、アミノカルボキシル化オリゴ糖、カルボキシメチル化多糖類、およびカルボキシメチル化オリゴ糖から成るグループから選択される直鎖高分子主鎖と、

(ii) 該高分子主鎖に共役結合し吊り下がっている複数の親水性高分子保護側鎖であつて、保護側鎖の各々が、約400～約20,000ダルトンの間の分子量を有し、該保護側鎖は、ポリエチレンギリコール、ポリプロピレンギリコール、ポリエチレンギリコール共重合体、ポリプロピレンギリコール共重合体、多糖類、またはそのアルコキシ誘導体を含む、親水性高分子保護側鎖と、

(iii) 該高分子主鎖に共役結合し吊り下がっている少なくとも1つの疎水性部分であつて、該疎水性部分が、6炭素脂肪酸から36炭素脂肪酸の範囲から選択された脂肪酸

を含む、疎水性部分と

を含有し、該親水性高分子保護側鎖と該疎水性部分の重量比は25:1より大きい、組成物。

**【請求項2】**

前記高分子主鎖の残基の少なくとも90%が親水性保護鎖または疎水性部分のいずれかで誘導体化されている、請求項1に記載の組成物。

**【請求項3】**

前記アルコキシ誘導体がメトキシポリエチレングリコール、メトキシポリプロピレングリコール、メトキシリ化共重合体ポリエチレングリコールおよびポリプロピレングリコール、またはエトキシ化多糖体である、請求項1または2に記載の組成物。

**【請求項4】**

さらに以下：

(i) 前記主鎖の前記疎水性部分に可逆的に結合した負荷分子を含有する請求項1に記載の組成物。

**【請求項5】**

請求項4に記載の組成物であって、

(a) 前記親水性保護側鎖がメトキシポリエチレングリコールを含むか、または

(b) 前記直鎖高分子主鎖がポリリシンであるか、または

(c) 前記疎水性部分が少なくとも1つの二重結合を持つ脂肪酸を含むか、または

(d) 前記疎水性部分が複数の脂肪酸を含む部分を有するか、または

(e) 前記疎水性部分が芳香環を含む部分を有するか、または

(f) 該組成物が前記保護側鎖に共有結合した標的分子をさらに含有するか、または

(g) 該組成物が前記疎水性部分に共有結合した第二の一連の保護鎖をさらに含有する

、  
組成物。

**【請求項6】**

前記親水性保護側鎖がメトキシポリエチレングリコールを含み、かつ、前記高分子主鎖がポリリシンを含む、請求項5に記載の組成物。

**【請求項7】**

前記負荷分子が治療薬である、請求項4または6に記載の組成物。

**【請求項8】**

前記治療薬が、(a)疎水性ペプチド、疎水性タンパク質、もしくは疎水性薬物であるか、または、(b)GLP-1であるか、または、(c)GLP-2、レプチン、膵島アミロイドポリペプチドおよび血管作動性腸管ペプチドから選択される、請求項7に記載の組成物。

**【請求項9】**

前記組成物が前記保護側鎖に共有結合した標的分子をさらに含み、該標的分子が、抗体、抗体断片、キメラ抗体、レクチン、受容体リガンド、タンパク質、酵素、ペプチド、サッカリド、酵素の擬似基質、細胞表面結合化合物、および細胞外基質結合化合物からなる群より選択される、請求項5に記載の組成物。

**【請求項10】**

前記親水性高分子保護側鎖と前記疎水性部分の重量比は25:1~40:1である、請求項1~9のいずれか1項に記載の組成物。

**【請求項11】**

(a) 請求項4~10のいずれか1項に記載の組成物であって、前記負荷分子が治療薬である組成物、または、(b)請求項4に記載の組成物であって、前記負荷分子が治療薬である組成物、と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物であって、該組成物は単位用量形態である、医薬組成物。

**【請求項12】**

請求項1~10のいずれか1項に記載の組成物の製造方法であって、以下の(i)~(i)

i i ) :

( i ) ( a ) pH 7 ~ 8 の水性緩衝液中の遊離アミノ基を含有する残基を含む高分子主鎖を溶解して溶液Aを取得するステップと、

( b ) pH 3 ~ 7 の酸性緩衝液中、カルボジイミド試薬と混合することにより、保護鎖のカルボキシル基またはアルキルカルボキシル基を活性化して溶液Bを取得するステップと、

( c ) 溶液Bを溶液Aに加えて、共有結合した保護鎖を持つ高分子主鎖を含み、pHが7以上である溶液Cを得るステップ、または

( i i ) ( a ) 保護鎖に共有結合した高分子主鎖を含有する成分を第三アミンを含む非水溶媒に溶解し、ここで該高分子主鎖は遊離アミノ基を含む残基を含むが、これにより溶液Eを取得するステップと、

( b ) 遊離カルボキシル基を含む疎水性分子を非水溶媒に溶解し、カルボジイミド試薬を加えることにより該カルボキシル基を活性化して溶液Fを取得するステップと、

( c ) 溶液Fを溶液Eに加えて溶液Gを得て、該活性化カルボキシル基と該遊離アミン基との間に共有結合を形成するが、ここで、該残基の少なくとも90%が保護鎖または疎水性基に結合するまで、溶液Eを溶液Gに加えるステップ、または

( i i i ) ( a ) 保護鎖に共有結合した高分子主鎖を含む成分をpH 7 ~ 9の部分的水性溶媒に溶解し、ここで該高分子主鎖は遊離アミノ基を含有する残基を含むが、これにより溶液Eを取得するステップと、

( b ) 遊離カルボキシル基を含有する疎水性分子をpH 3 ~ 7の部分的水性溶媒に溶解し、カルボジイミド試薬を加えることにより該カルボキシル基を活性化して溶液Fを取得するステップと、

( c ) 混合物のpHを7 ~ 8に保ちながら、溶液Fを溶液Eに加えて溶液Gを取得し、該活性化カルボキシル基と該遊離アミン基との間に共有結合を形成するが、ここで、該残基の少なくとも90%が保護鎖または疎水性基に結合するまで、溶液Eを溶液Gに加えるステップ

のいずれかを含む、方法。

#### 【請求項13】

請求項1に記載の組成物の負荷方法であって：

( a ) 該組成物を、水性または部分的水性溶媒に溶解して、これにより溶液Aを取得するステップと、

( b ) 負荷分子を水性または部分的水性溶媒に溶解して、溶液Bを取得するステップと、

( c ) 溶液Aを溶液Bに混合して溶液Cを取得し、溶液Cを30分以上インキュベートして凍結乾燥または溶媒蒸発し、適切な溶媒に溶解することができる負荷担体を取得するステップと

を含む方法。

#### 【請求項14】

被験者に治療薬を投与するのに使用するための、請求項4に記載の組成物であって、前記負荷分子が該治療薬である、組成物。

#### 【請求項15】

前記組成物が皮下または筋肉内投与されることを特徴とする、請求項14に記載の使用のための組成物。