

【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】令和 2 年 12 月 24 日 (2020.12.24)

【公表番号】特表 2019-535710 (P2019-535710A)

【公表日】令和 1 年 12 月 12 日 (2019.12.12)

【年通号数】公開・登録公報 2019-050

【出願番号】特願 2019-524935 (P2019-524935)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/09 (2006.01)

A 6 1 K 31/7072 (2006.01)

A 6 1 K 31/7068 (2006.01)

A 6 1 K 31/4706 (2006.01)

A 6 1 K 31/704 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/60 (2017.01)

A 6 1 K 9/48 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

C 0 7 K 5/103 (2006.01)

C 0 7 K 5/062 (2006.01)

C 0 7 K 5/065 (2006.01)

C 0 7 K 5/11 (2006.01)

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/09

A 6 1 K 31/7072

A 6 1 K 31/7068

A 6 1 K 31/4706

A 6 1 K 31/704

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 47/60

A 6 1 K 9/48

A 6 1 K 45/00

C 0 7 K 5/103 Z N A

C 0 7 K 5/062

C 0 7 K 5/065

C 0 7 K 5/11

C 0 7 K 16/18

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 11 月 12 日 (2020.11.12)

【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

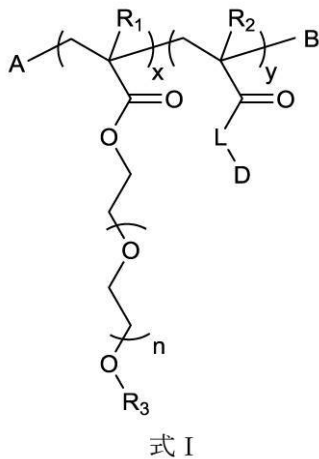
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

治療薬を送達するためのブロックコポリマーの形態の式 I のポリマー - 薬物コンジュゲート、

【化 1】



式中、

- ・ R_1 、 R_2 、及び R_3 は、独立して、H 又は $-CH_3$ から選択される
- ・ x は、1 ~ 100 の自然数である
- ・ y は、1 ~ 100 の自然数である
- ・ n は、1 ~ 50 の自然数である
- ・ L は、切断可能なリンカーである
- ・ D は治療薬であり、コンプレタスタチン、又は 5 - フルオロウラシル (5 - FU)、又はゲムシタビン、又はクロロキン、又はドキソルビシンである
- ・ A は、末端基であるか、又は A はヌルであってもよい
- ・ B は、末端基であるか、又は B はヌルであってもよい。

【請求項 2】

リンカーが、ポリ(エチレングリコール)、アミノ酸、ポリ(アミノ酸)、及び短鎖ペプチドを含む群から選択される、請求項 1 に記載のポリマー - 薬物コンジュゲート。

【請求項 3】

リンカーが、カテプシン B に不安定な短ペプチドである、請求項 1 又は 2 に記載のポリマー - 薬物コンジュゲート。

【請求項 4】

短ペプチドが、Gly - Phe - Leu - Gly (配列番号 1)、Val - Cit、Phe - Lys、Val - Ala、及び Ala - Leu - Ala - Leu (配列番号 2) を含む群から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか に記載のポリマー - 薬物コンジュゲート。

【請求項 5】

リンカーが、生理学的条件下で解離する官能基を含む、 $C_1 \sim C_{10}$ 炭化水素又は $C_1 \sim C_{10}$ 置換もしくはヘテロ置換炭化水素である、請求項 1 ~ 4 のいずれか に記載のポリマー - 薬物コンジュゲート。

【請求項 6】

官能基が、アセタール、エステル、イミン、アミド、ジスルフィド、カーボナート、ヒドラジン、カルバマートから選択される、請求項 5 に記載のポリマー - 薬物コンジュゲート。

【請求項 7】

リンカーが存在しない、請求項 1 ~ 6 のいずれか に記載のポリマー - 薬物コンジュゲート。

【請求項 8】

A が連鎖移動剤 (CTA) もしくは開始剤の断片、又は標的部分とコンジュゲーション

した C T A もしくは開始剤の断片、又は反応性官能基を有する C T A もしくは開始剤の断片である末端基である、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載のポリマー - 薬物コンジュゲート。

【請求項 9】

B が連鎖移動剤又は開始剤の断片である末端基である、請求項 1 ~ 8 に記載のポリマー - 薬物コンジュゲート。

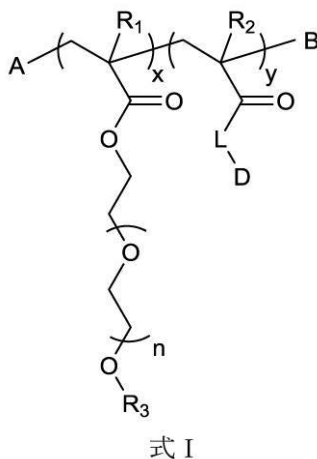
【請求項 10】

標的部分が、抗体、抗体断片、又は C y c l o (A r g - G l y - A s p - D - P h e - L y s) (c R G D f K) (配列番号 3) のペプチドを含む群から選択される、請求項 8 に記載のポリマー - 薬物コンジュゲート。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の式 I のポリマー - 薬物コンジュゲートを用いて形成されたポリマー集合体（ナノ粒子又はミセル）、

【化 2】



式中、

- ・ R₁、R₂、及び R₃ は、独立して、H 又は - C H₃ から選択される
- ・ x は、1 ~ 100 の自然数である
- ・ y は、1 ~ 100 の自然数である
- ・ n は、1 ~ 50 の自然数である
- ・ L は、切断可能なリンカーであるか、又は L は、ヌルであってもよい
- ・ D は、コンプレタスタチン、又は 5 - フルオロウラシル、又はゲムシタビン、又はクロロキン、又はドキソルビシンである治療薬である
- ・ A は、末端基であるか、又は A は、ヌルであってもよい
- ・ B は、末端基であるか、又は B は、ヌルであってもよい。

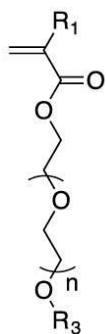
【請求項 12】

式 I のポリマー - 薬物コンジュゲートに結合したもの以外の治療薬をカプセル化している請求項 11 に記載のポリマー集合体であって、前記治療薬は、ヌクレオシド類似体、抗葉酸剤、他の代謝産物、トポイソメラーゼ I 阻害剤、アントラサイクリン、ポドフィロトキシン、タキサン、ビンカルカロイド、アルキル化剤、プラチナート、抗ホルモン剤、放射性医薬品、モノクローナル抗体、チロシンキナーゼ阻害剤、ラパマイシンの哺乳動物標的 (m T O R) 阻害剤、レチノイド、免疫調節剤、及びヒストンデアセチラーゼ阻害剤を含む群から選択される。

【請求項 13】

以下を含む式 I のポリマー - 薬物コンジュゲートを調製する方法、
P E G (メタ) アクリレートモノマー (式 I I) の重合、

【化 3】



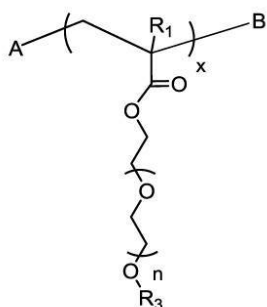
式 I I

式中、

- ・ R_1 及び R_3 は、独立して、H又は $-CH_3$ から選択される
- ・ n は、1～50の自然数である

式 I I a のポリマーを得ること、

【化 4】



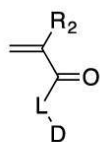
式 I I a

式中、

- ・ A は、末端基であるか、又は A は、ヌルであってもよい
- ・ B は、末端基であるか、又は B は、ヌルであってもよい

次いで、(i i) 式 I I a を (メタ) アクリラート L - D モノマー (式 I I I a) とさらに反応させること、

【化 5】



式 I I I a

式中、

- ・ R_2 は、H又は $-CH_3$ から選択される
- ・ L は、切断可能なリンカーである、又は L は、ヌルであってもよい
- ・ D は、コンプレタスタチン、又は 5 - F U、又はゲムシタビン、又はクロロキン、又はドキソルビシンから選択される治療薬である

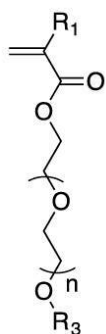
式 I のポリマー - 薬物コンジュゲートを得ること。

【請求項 14】

以下を含む式 I のポリマー - 薬物コンジュゲートを調製する方法、

(i) P E G (メタ) アクリラートモノマー (式 I I) の重合、

【化 6】



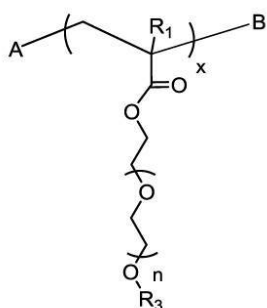
式 I I

式中、

- ・ R_1 及び R_3 は、独立して、H 又は - CH_3 から選択される
- ・ n は、1 ~ 50 の自然数である

式 I I a のポリマーを得ること、

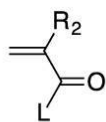
【化 7】



式 I I a

次いで、(i i) 式 I I a を (メタ) アクリラート L モノマー (式 I I I b) とさらに反応させること、

【化 8】



式 I I I b

- ・ 式中、 R_2 は、H 又は - CH_3 から選択される
 - ・ L は、切断可能なリンカーであるか、又は L は、ヌルであってもよい
- 式 I I b に示されるようなコポリマーを得ること、

The diagram shows a block copolymer structure. The main chain consists of two blocks: the first block contains repeating units with a substituent R_1 and a carbonyl group $C=O$ (labeled with a subscript x), and the second block contains repeating units with a substituent R_2 and a carbonyl group $C=O$ (labeled with a subscript y). The first block is terminated by group A and the second by group B . A side chain is attached to the carbonyl carbon of the first block via an ester linkage ($-O-$). This side chain is a polyether, represented as $-(CH_2CH_2O)_n-$, which terminates with a group R_3 .

式 I I b

- 次いで、(i i i) 式 I I b を、コンプレタスタチン、又は 5 - F U、又はゲムシタピン、又はクロロキン、又はドキシソルピシンから選択される治療薬 (D) と反応させて、式 I で示されるポリマーコンジュゲートを得ること。

請求項 10 又は 11 に記載の方法により製造されるポリマー - 薬物コンジュゲート。

請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の式 I のポリマー - 薬物コンジュゲート及び / 又は請求項 11 又は 12 に記載のポリマー集合体を含む、医薬組成物。

癌の治療及び / 又は予防用の医薬品として使用するための、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の式 I のポリマー - 薬物コンジュゲート。

癌の治療及び / 又は予防用の医薬品として使用するための、請求項 1 1 又は 1 2 に記載のポリマー集合体。