

【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

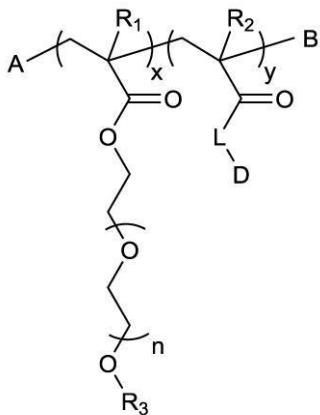
【補正の内容】

【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I

式中、

- ・ R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、及びR<sub>3</sub>は、独立して、H又は-C<sub>1</sub>H<sub>3</sub>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、コンブレタスタチン、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<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>炭化水素又はC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>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。

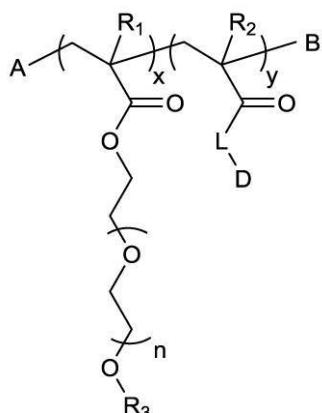
【請求項 10】

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 I

式中、

- ・ R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、及び R<sub>3</sub> は、独立して、H 又は - C H<sub>3</sub> 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、コンブレタスタチン、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。

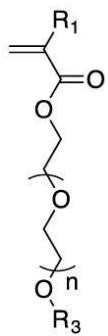
【請求項 12】

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、トボイソメラーゼ I 阻害剤、アントラサイクリン、ポドフィロキシン、タキサン、ビンカアルカロイド、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、ラバ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) アクリラートモノマー (式 I I ) の重合、

## 【化3】



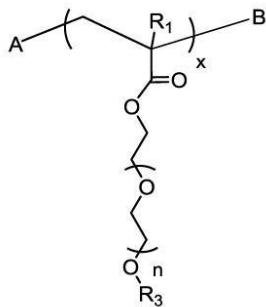
式II

式中、

- ・ R<sub>1</sub> 及び R<sub>3</sub> は、独立して、H 又は -CH<sub>3</sub> から選択される
- ・ n は、1 ~ 50 の自然数である

式IIa のポリマーを得ること、

## 【化4】



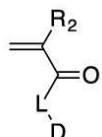
式IIa

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) 式IIa を (メタ) アクリラート L - D モノマー (式IIIa) とさらに反応させること、

## 【化5】



式IIIa

式中、

- ・ R<sub>2</sub> は、H 又は -CH<sub>3</sub> 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、コンブレタスタチン、又は 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

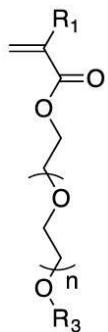
式I のポリマー - 薬物コンジュゲートを得ること。

## 【請求項 1 4】

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

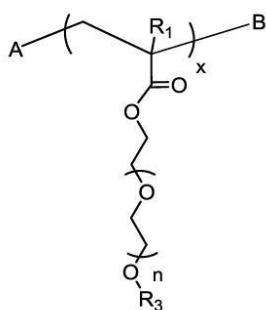
式中、

・ R<sub>1</sub> 及び R<sub>3</sub> は、独立して、H 又は - C H<sub>3</sub> 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、

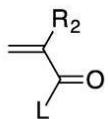
## 【化 7】



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】



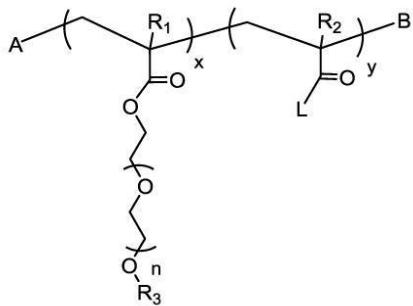
式 I I I b

・ 式中、R<sub>2</sub> は、H 又は - C H<sub>3</sub> 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、

## 【化9】



式IIIb

- 式中、xは、1~100の自然数である
- yは、1~100の自然数である
- 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

次いで、(i i i)式IIIbを、コンブレタスタチン、又は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15】

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16】

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。

## 【請求項17】

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。

## 【請求項18】

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11又は12に記載のポリマー集合体。