

【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 18 年 1 月 12 日 (2006.1.12)

【公表番号】特表 2001-522909 (P2001-522909A)

【公表日】平成 13 年 11 月 20 日 (2001.11.20)

【出願番号】特願 2000-520495 (P2000-520495)

【国際特許分類】

C 0 8 G 65/40 (2006.01)

A 6 1 K 9/00 (2006.01)

A 6 1 K 9/107 (2006.01)

A 6 1 K 9/127 (2006.01)

A 6 1 K 31/401 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 L 27/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 8 G 65/40

A 6 1 K 9/00

A 6 1 K 9/107

A 6 1 K 9/127

A 6 1 K 31/401

A 6 1 K 47/48

A 6 1 L 27/00 Y

【手続補正書】

【提出日】平成 17 年 11 月 2 日 (2005.11.2)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

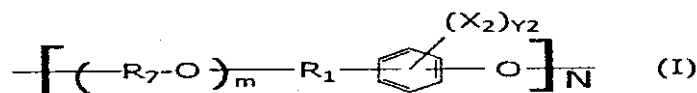
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

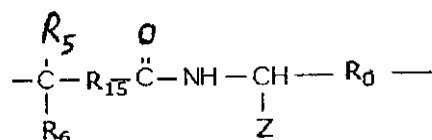
【請求項 1】 下記の構造を有する厳密な交互配置を有するポリ(アルキレンオキサイド)と芳香族ジオールの反復単位を特徴とするポリエーテル共重合体であって、

【化 1】



式中、R₁ は炭素数 18 以下のアルキル、アリールまたはアルキルアリール基からなる群から選択され；ただし、R₁ がアルキルアリール基である場合には R₁ は炭素数 9 ~ 18 であり；あるいは R₁ は下記の構造を有し；

【化 2】



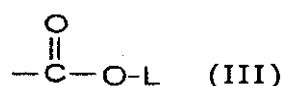
R₅ および R₆ はそれぞれ独立に、H、Br、I ならびに炭素数 18 以下の直鎖および

分岐のアルキル基からなる群から選択され； R_0 は $(-CH_2-)_d$ 、 $-CH=CH-$ または $(-CHJ_1-CHJ_2-)$ からなる群から選択され； R_{1-5} は $(-CH_2-)_c$ 、 $-CH=CH-$ または $(-CHJ_1-CHJ_2-)$ から成る群から選択され； J_1 および J_2 は独立に、 Br および I であり； c および d は独立に $0 \sim 8$ （両端の値を含む）であり； Z は H 、遊離カルボン酸基または該カルボン酸のエステルもしくはアミドからなる群から選択され； R_7 は、炭素数 $1 \sim 4$ のアルキレン基からなる群から選択され； m は約 $5 \sim$ 約 3000 であり； X_2 は独立に I または Br であり； Y_2 は $0 \sim 2$ （両端の値を含む）である、前記ポリエーテル共重合体。

【請求項 2】 R_1 が、その構造の一部として、 R_1 構造、生理活性化合物の誘導体および医薬活性化合物の誘導体の残りの部分以外に、懸垂するカルボン酸基または該基のエステルもしくはアミド（該エステルもしくはアミドは、炭素数 18 以下の直鎖および分岐のアルキルおよびアルキルアリール基からなる群から選択される）を有する請求項 1 に記載のポリエーテル。

【請求項 3】 Z が下記式の構造を有し、

【化 3】



式中、 L は、水素、炭素数 18 以下の直鎖および分岐アルキルおよびアルキルアリール基、生理活性化合物の誘導体および医薬活性化合物の誘導体から選択される、請求項 1 に記載のポリエーテル。

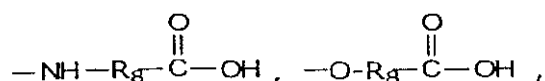
【請求項 4】 Z が下記式の構造を有し、

【化 4】



式中、 M は $-OH$ 、 $-NH-NH_2$ 、 $-O-R_8-NH_2$ 、 $-O-R_8-OH$ 、 $-NH-R_8-NH_2$ 、 $-NH-R_8-OH$ 、

【化 5】



C 末端保護基、ならびに

誘導体化されていない生理活性化合物もしくは医薬活性化合物で、誘導体におけるアミド結合の位置に 1 級もしくは 2 級アミンが存在する場合にはアミド結合によって、または誘導体化されていない生理活性化合物もしくは医薬活性化合物で、該誘導体におけるエステル結合の位置に 1 級水酸基が存在する場合にはエステル結合によってポリエーテルに共有結合的に結合した生理活性化合物および医薬活性化合物の誘導体

からなる群から選択され；

R_8 は、炭素数 $2 \sim 6$ のアルキル基、 $-$ 、 $-$ 、 $-$ および $-$ アミノ酸ならびにペプチド配列からなる群から選択される、請求項 1 に記載のポリエーテル。

【請求項 5】 L が、アミド結合によって前記懸垂カルボン酸基に共有結合的に結合したプロリンまたはプロリン類似体である請求項 4 に記載のポリエーテル。

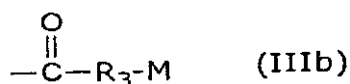
【請求項 6】 前記懸垂カルボン酸基のうちの 25% 以上が、それに共有結合的に結合している生理活性化合物または医薬活性化合物を有する請求項 4 に記載のポリエーテル。

【請求項 7】 全ての懸垂カルボン酸基が、それに共有結合的に結合している生理活

性化合物または医薬活性化合物を有する請求項 6 に記載のポリエーテル。

【請求項 8】 Z が下記式の構造を有し、

【化 6】



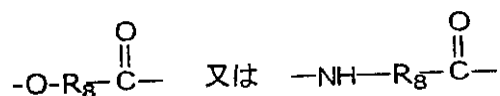
式中、M は R_3 によって前記懸垂官能基に共有結合している生理活性化合物または医薬活性化合物の誘導体であり； R_3 は、

(a) 誘導体化されていない生理活性化合物もしくは医薬活性化合物で、 R_3 を介して前記懸垂カルボン酸基に結合した位置にアルデヒドまたはケトンが存在する場合には $-\text{NH}-\text{NH}-$ ；

(b) 誘導体化されていない生理活性化合物もしくは医薬活性化合物で、 R_3 を介して前記懸垂カルボン酸基に結合した位置にカルボン酸が存在する場合には、 $-\text{NH}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{R}_8-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-\text{R}_8-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-\text{R}_8-\text{O}-$ または $-\text{NH}-\text{R}_8-\text{O}-$ ；

(c) 誘導体化されていない生理活性化合物もしくは医薬活性化合物で、 R_3 を介して前記懸垂カルボン酸基に結合した位置に 1 級もしくは 2 級アミンまたは 1 級水酸基が存在する場合には、

【化 7】



からなる群から選択される連結部分であり；

R_8 は、炭素数 2～6 のアルキル基、 $-$ 、 $-$ 、 $-$ および $-$ アミノ酸ならびにペプチド配列からなる群から選択される、請求項 1 に記載のポリエーテル。

【請求項 9】 M が、 R_3 によって前記ポリエーテルに連結された 2 級アミンを有するプロリンまたはプロリン類似体である請求項 8 に記載のポリエーテル。

【請求項 10】 前記懸垂カルボン酸基のうちの 25% 以上が、それに共有結合的に結合している生理活性化合物または医薬活性化合物を有する請求項 8 に記載のポリエーテル。

【請求項 11】 全ての懸垂カルボン酸基が、それに共有結合的に結合している生理活性化合物または医薬活性化合物を有する請求項 10 に記載のポリエーテル。

【請求項 12】 R_{15} が $(-\text{CH}_2-)_d$ であり；d が 0 であり； R_1 および R_2 が独立に、水素およびメチル基からなる群から選択される請求項 1 に記載のポリエーテル。

【請求項 13】 R_1 および R_2 がいずれも水素である請求項 12 に記載のポリエーテル。

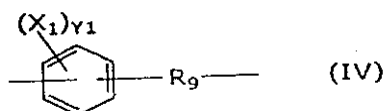
【請求項 14】 R_1 および R_2 の一方が水素であり、他方がメチル基である請求項 12 に記載のポリエーテル。

【請求項 15】 Z が前記カルボン酸エステルであり；該エステルが、エチル、ブチル、ヘキシル、オクチルおよびベンジル基からなる群から選択される請求項 1 に記載のポリエーテル。

【請求項 16】 d が 1 であり、Z がエチルエステルである請求項 15 に記載のポリエーテル。

【請求項 17】 R_1 が下記式の構造を有し、

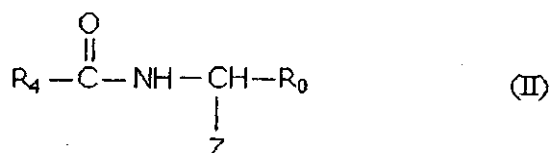
【化 8】



式中、X₁ は I または Br であり；Y₁ は 0 ~ 2（両端の値を含む）であり；R₉ は、炭素数 18 以下のアルキル、アリールまたはアルキルアリール基からなる群から選択される、請求項 1 に記載のポリエーテル。

【請求項 18】 R⁹ が下記式の構造を有し、

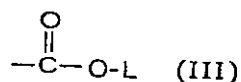
【化 9】



式中、R₀ は -CH=CH-、-CHJ₁-CHJ₂- および (-CH₂-)_d からなる群から選択され；R₄ は -CH=CH-、-CHJ₁-CHJ₂- および (-CH₂-)_a からなる群から選択され；a および d は 0 ~ 8（両端の値を含む）であり；J₁ および J₂ は独立に、Br または I であり；Z は H、遊離カルボン酸基または該カルボン酸のエステルもしくはアミドからなる群から選択される、請求項 17 に記載のポリエーテル。

【請求項 19】 Z が下記式の構造を有し、

【化 10】



式中、L は、水素、炭素数 18 以下の直鎖および分岐アルキルおよびアルキルアリール基、生理活性化合物の誘導体および医薬活性化合物の誘導体から成る群から選択される、請求項 18 に記載のポリエーテル。

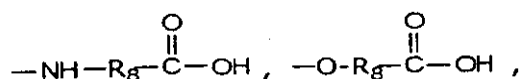
【請求項 20】 Z が下記式の構造を有し、

【化 11】



式中、M は -OH、-NH-NH₂、-O-R₈-NH₂、-O-R₈-OH、-NH-R₈-NH₂、-NH-R₈-OH、

【化 12】



C 末端保護基、ならびに

誘導体化されていない生理活性化合物もしくは医薬活性化合物で、誘導体におけるアミド結合の位置に 1 級もしくは 2 級アミンが存在する場合にはアミド結合によって、または誘導体化されていない生理活性化合物もしくは医薬活性化合物で、該誘導体におけるエステル結合の位置に 1 級水酸基が存在する場合にはエステル結合によってポリエーテルに共有結合的に結合した生理活性化合物および医薬活性化合物の誘導体

からなる群から選択され；

R₈ は、炭素数 2 ~ 6 のアルキル基、- , - , - および - アミノ酸ならびにペ

ブチド配列からなる群から選択される、請求項 18 に記載のポリエーテル。

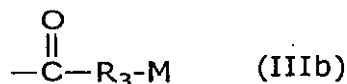
【請求項 21】 L が、アミド結合によって前記懸垂カルボン酸基に共有結合的に結合したプロリンまたはプロリン類似体である請求項 20 に記載のポリエーテル。

【請求項 22】 前記懸垂カルボン酸基のうちの 25% 以上が、それに共有結合的に結合している生理活性化合物または医薬活性化合物を有する請求項 20 に記載のポリエーテル。

【請求項 23】 全ての懸垂カルボン酸基が、それに共有結合的に結合している生理活性化合物または医薬活性化合物を有する請求項 22 に記載のポリエーテル。

【請求項 24】 Z が下記式の構造を有し、

【化 13】



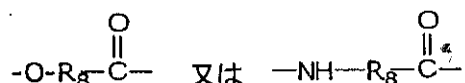
式中、M は R_3 によって前記懸垂官能基に共有結合している生理活性化合物または医薬活性化合物の誘導体であり； R_3 は、

(a) 誘導体化されていない生理活性化合物もしくは医薬活性化合物で、 R_3 を介して前記懸垂カルボン酸基に結合した位置にアルデヒドまたはケトンが存在する場合には $-\text{NH}-\text{NH}-$ ；

(b) 誘導体化されていない生理活性化合物もしくは医薬活性化合物で、 R_3 を介して前記懸垂カルボン酸基に結合した位置にカルボン酸が存在する場合には、 $-\text{NH}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{R}_8-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-\text{R}_8-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-\text{R}_8-\text{O}-$ または $-\text{NH}-\text{R}_8-\text{O}-$ ；

(c) 誘導体化されていない生理活性化合物もしくは医薬活性化合物で、 R_3 を介して前記懸垂カルボン酸基に結合した位置に 1 級もしくは 2 級アミンまたは 1 級水酸基が存在する場合には、

【化 14】



からなる群から選択される連結部分であり；

R_8 は、炭素数 2 ~ 6 のアルキル基、 $-$ 、 $-$ 、 $-$ および $-$ アミノ酸ならびにペプチド配列からなる群から選択される、請求項 18 に記載のポリエーテル。

【請求項 25】 M が、 R_3 によって前記ポリエーテルに連結された 2 級アミンを有するプロリン類似体である請求項 24 に記載のポリエーテル。

【請求項 26】 前記懸垂カルボン酸基のうちの 25% 以上が、それに共有結合的に結合している生理活性化合物または医薬活性化合物を有する請求項 24 に記載のポリエーテル。

【請求項 27】 R_4 が $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ である請求項 18 に記載のポリエーテル。

【請求項 28】 Z が前記カルボン酸エステルであり；該エステルが、エチル、ブチル、ヘキシル、オクチルおよびベンジル基からなる群から選択される請求項 18 に記載のポリエーテル。

【請求項 29】 Z がエチルエステルである請求項 28 に記載のポリエーテル。

【請求項 30】 m が約 5 ~ 約 3000 である請求項 1 に記載のポリエーテル。

【請求項 31】 請求項 1 に記載のポリエーテルを特徴とする埋込医療機器。

【請求項 32】 前記機器の表面が前記ポリエーテルでコーティングされている請求項 31 に記載の埋込医療機器。

【請求項 33】 請求項 1 に記載のポリエーテルから鋳造される、手術後癒着形成を

防止するための障壁として使用されるフィルム。

【請求項 3 4】 請求項 1 に記載のポリエーテルと生理活性化合物または医薬活性化合物を併用する薬剤投与機器であって、該活性化合物が治療部位特異的薬剤投与または全身薬剤投与できるだけの量で存在する薬剤投与機器。

【請求項 3 5】 前記生理活性化合物または医薬活性化合物が前記ポリエーテルに共有結合的に結合している請求項 3 4 に記載の薬剤投与機器。

【請求項 3 6】 前記生理活性化合物または医薬活性化合物が、アミド結合によって前記ポリエーテルに共有結合的に結合しているプロリン類似体である請求項 3 5 に記載の薬剤投与機器。

【請求項 3 7】 前記生理活性化合物または医薬活性化合物が、前記ポリエーテルと物理的に混合されているか、あるいは前記ポリエーテルから形成されたポリマー基材内に物理的に埋め込まれているかまたは分散されている請求項 3 4 に記載の薬剤投与機器。

【請求項 3 8】 ポリマー基材上での細胞の付着、移動および増殖の調節方法であって、生存している細胞、組織または生存細胞を含む生体液を請求項 1 に記載のポリエーテルと接触させる段階を有する方法。

【請求項 3 9】 前記ポリエーテルが医療用埋込物上のコーティングの形態である請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 0】 前記ポリエーテルがフィルムの形態である請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 1】 前記ポリエーテルがポリマー組織基材の形態である請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 2】 (a) 生理活性化合物または医薬活性化合物に結合した 1 以上の側鎖を有する請求項 1 に記載のポリエーテル、ならびに (b) 該ポリエーテル結合体用の医薬的に許容される担体の特徴とする医薬組成物。

【請求項 4 3】 錠剤、カプセル、懸濁液、液剤、乳濁液、リポソームまたはエアロゾルの形態である、請求項 4 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 4】 注射用懸濁液、液剤または乳濁液の形態である請求項 4 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 5】 注射用リポソーム組成物の形態である請求項 4 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 6】 生理的条件下で安定な水性ポリマーミセルを形成し、患者の血流中に注射することで希釈される際に前記ミセルが安定な状態を維持するだけの低い最低ミセル濃度を有する、疎水性医薬品投与用のポリマー系界面活性剤の疎水性 / 親水性比特性を有する、請求項 1 に記載のポリエーテル。

【請求項 4 7】 前記ポリ (アルキレンオキサイド) がポリ (エチレングリコール) である請求項 4 6 に記載のポリエーテル。

【請求項 4 8】 請求項 4 6 に記載のポリエーテルの分散したミセルおよび該ミセル内に取り込まれた疎水性の生理活性化合物または医薬活性化合物が水系媒体に含有されている医薬製剤。