

【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25年11月28日 (2013.11.28)

【公表番号】特表2013-515008(P2013-515008A)

【公表日】平成25年5月2日 (2013.5.2)

【年通号数】公開・登録公報2013-021

【出願番号】特願2012-544942(P2012-544942)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/36 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/04 (2006.01)

A 6 1 P 17/02 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/10 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/337 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 9/127 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 K 9/16 (2006.01)

A 6 1 K 47/02 (2006.01)

A 6 1 K 47/42 (2006.01)

A 6 1 K 47/06 (2006.01)

C 0 7 K 7/06 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 37/46 Z N A

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 7/04

A 6 1 P 17/02

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 7/10

A 6 1 P 43/00 1 0 7

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/337

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 9/127

A 6 1 K 47/48

A 6 1 K 9/16

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 47/42

A 6 1 K 47/06

C 0 7 K 7/06

【手続補正書】

【提出日】平成25年10月9日 (2013.10.9)

【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】

表面分子と少なくとも 1 つの修飾された凝血塊結合化合物とを含む組成物であって、修飾された凝血塊結合化合物が、アミノ酸配列 C R E K A (配列番号 1) のメチル化誘導体またはその保存的変異体を含むアミノ酸断片、アミノ酸配列 C R E K A (配列番号 1) のメチル化誘導体からなるアミノ酸断片、およびアミノ酸配列 R E K のメチル化誘導体からなるアミノ酸断片から選択される、メチル化されたアミノ酸断片を含むメチル化された凝血塊結合化合物を含む、組成物。

【請求項 2】

メチル化されたアミノ酸断片が、アミノ酸配列 C R E K A (配列番号 1) のメチル化誘導体またはその保存的変異体を含み、メチル化されたアミノ酸断片が、アミノ酸配列 C R E K A (配列番号 1) のメチル化誘導体からなるか、またはメチル化されたアミノ酸断片がアミノ酸配列 R E K のメチル化誘導体からなり；ここで好ましくは、アミノ酸配列が少なくとも 1 つ位置で N または C - メチル化されている、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 3】

アミノ酸配列が、C (N M e) R E K A (配列番号 8)、C R (N M e) E K A (配列番号 9)、C R (C M e) E K A (配列番号 10)、C R E (N M e) K A (配列番号 11)、C R E (C M e) K A (配列番号 12)、または C R (N M e) E (N M e) K A (配列番号 13) であり、好ましくは、アミノ酸配列が、C R (N M e) E K A (配列番号 9)、C R E (C M e) K A (配列番号 11)、または C R (N M e) E (N M e) K A (配列番号 13) である、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

複数の修飾された凝血塊結合化合物をさらに含み、複数の修飾された凝血塊結合化合物のメチル化されたアミノ酸断片のそれぞれが、アミノ酸配列 C R E K A (配列番号 1) のメチル化誘導体またはその保存的変異体を含むアミノ酸断片、アミノ酸配列 C R E K A (配列番号 1) のメチル化誘導体からなるアミノ酸断片、およびアミノ酸配列 R E K のメチル化誘導体からなるアミノ酸断片から独立して選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 5】

複数の修飾された凝血塊結合化合物のメチル化されたアミノ酸断片がそれぞれ独立してアミノ酸配列 C R E K A (配列番号 1) のメチル化誘導体またはその保存的変異体を含み、複数の凝血塊結合化合物のメチル化されたアミノ酸断片がそれぞれ独立してアミノ酸配列 C R E K A (配列番号 1) のメチル化誘導体を含み、複数の凝血塊結合化合物のメチル化されたアミノ酸断片がそれぞれ独立してアミノ酸配列 C R E K A (配列番号 1) のメチル化誘導体からなり、メチル化されたアミノ酸断片がそれぞれ独立してアミノ酸配列 R E K のメチル化誘導体からなる、請求項 4 記載の組成物。

【請求項 6】

1 以上の腫瘍ホーミング化合物をさらに含み、1 以上の腫瘍ホーミング化合物がアミノ酸断片を含み、腫瘍ホーミング化合物の 1 以上のアミノ酸断片が、アミノ酸配列 C R K D K C (配列番号 5) もしくはその保存的変異体、またはアミノ酸配列 C G K R K (配列番号 7) もしくはその保存的変異体を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 7】

表面分子が酸化鉄ナノワーム、アルブミンナノ粒子、リボソーム、微粒子またはフルオロカーボン微小気泡を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 8】

組成物が少なくとも 100 の修飾された凝血塊結合化合物を；好ましくは少なくとも 1000 の修飾された凝血塊結合化合物を；最も好ましくは少なくとも 10,000 の修飾された凝血塊結合化合物を含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 9】

1 以上の成分をさらに含み、成分が、血管新生阻害剤、血管形成誘発剤、ガン化学療法薬、細胞毒性薬、抗炎症薬、抗関節炎薬、ポリペプチド、核酸分子、小分子、画像造影剤、フルオロフォア、フルオレセイン、ローダミン、放射線核種、インジウム 111、テクネチウム 99、炭素 11、および炭素 13 からなる群から独立して選択される、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 10】

少なくとも 1 つの成分が治療剤であり、好ましくは治療剤がアブラキサン、パクリタキセルまたはタキソールである、請求項 9 記載の組成物。

【請求項 11】

少なくとも 1 つの成分が検出可能剤であり、好ましくは検出可能剤が F A M である、請求項 9 記載の組成物。

【請求項 12】

治療剤として使用するための請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 13】

ガンの治療において使用するための、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 14】

創傷部位での出血の軽減または停止において使用するための、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0031

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0031】

開示された方法および組成物のさらなる利点は、以下の説明で一部記載され、説明から部分的に理解されるか、または開示された方法および組成物の実施により学習することができる。開示された方法および組成物の利点は、添付の請求項で特に指摘される要素および組み合わせにより実現され、達成されるであろう。前述の一般的な説明および以下の詳細な説明は、どちらも例示的であり、説明のためだけであって、請求される本発明を限定するものではないと理解されるべきである。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目 1)

表面分子と少なくとも 1 つの修飾された凝血塊結合化合物とを含む組成物であって、修飾された凝血塊結合化合物が凝固した血漿タンパク質と選択的に結合し、組成物が、凝固を引き起こし、腫瘍における組成物の蓄積を増幅し、修飾された凝血塊結合化合物が、その修飾されていない誘導体と比較して腫瘍における凝固を増強する、組成物。

(項目 2)

修飾された凝血塊結合化合物がメチル化された凝血塊結合化合物を含む、項目 1 記載の組成物。

(項目 3)

メチル化された凝血塊結合化合物がメチル化されたアミノ酸断片を含む、項目 2 記載の組成物。

(項目 4)

メチル化されたアミノ酸断片が、アミノ酸配列 C R E K A (配列番号 1) のメチル化誘導体またはその保存的変異体を含むアミノ酸断片、アミノ酸配列 C R E K A (配列番号 1) のメチル化誘導体を含むアミノ酸断片、アミノ酸配列 C R E K A (配列番号 1) のメチル化誘導体からなるアミノ酸断片、およびメチル化誘導体アミノ酸配列 R E K からなるアミノ酸断片から選択される、項目 3 記載の組成物。

(項目 5)

メチル化されたアミノ酸断片が、アミノ酸配列 C R E K A (配列番号 1) のメチル化誘導体またはその保存的変異体を含む、項目 4 記載の組成物。

(項目 6)

メチル化されたアミノ酸断片がアミノ酸配列 C R E K A (配列番号 1) のメチル化誘導体を含む、項目 4 記載の組成物。

(項目 7)

メチル化されたアミノ酸断片が、アミノ酸配列 C R E K A (配列番号 1) のメチル化誘導体からなる、項目 4 記載の組成物。

(項目 8)

メチル化されたアミノ酸断片がアミノ酸配列 R E K のメチル化誘導体からなる、項目 4 記載の組成物。

(項目 9)

アミノ酸配列が少なくとも 1 つ位置で N または C - メチル化されている、項目 5 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 10)

アミノ酸配列が、C (N M e) R E K A (配列番号 8)、C R (N M e) E K A (配列番号 9)、C R (C M e) E K A (配列番号 10)、C R E (N M e) K A (配列番号 11)、C R E (C M e) K A (配列番号 12)、または C R (N M e) E (N M e) K A (配列番号 13) である、項目 9 記載の組成物。

(項目 11)

アミノ酸配列が、C R (N M e) E K A (配列番号 9)、C R E (C M e) K A (配列番号 11)、または C R (N M e) E (N M e) K A (配列番号 13) である、項目 10 記載の組成物。

(項目 12)

複数の凝血塊結合化合物をさらに含み、凝血塊結合化合物が凝固した血漿タンパク質と選択的に結合し、複数の凝血塊結合化合物が、凝固を引き起こし、腫瘍における組成物の蓄積を増幅する、項目 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 13)

複数の凝血塊結合化合物の 1 以上が修飾された凝血塊結合化合物であり、修飾された凝血塊結合化合物が、それらの修飾されていない誘導体と比較して腫瘍における凝固を増強する、項目 12 記載の方法。

(項目 14)

複数の凝血塊結合化合物の修飾された凝血塊結合化合物の 1 以上が、メチル化された凝血塊結合化合物を含む、項目 13 記載の組成物。

(項目 15)

複数の凝血塊結合化合物のメチル化された凝血塊結合化合物の 1 以上が、メチル化されたアミノ酸断片を含む、項目 14 記載の組成物。

(項目 16)

複数の凝血塊結合化合物のメチル化されたアミノ酸断片のそれぞれが、アミノ酸配列 C R E K A (配列番号 1) のメチル化誘導体またはその保存的変異体を含むアミノ酸断片、アミノ酸配列 C R E K A (配列番号 1) のメチル化誘導体を含むアミノ酸断片、アミノ酸配列 C R E K A (配列番号 1) のメチル化誘導体からなるアミノ酸断片、およびメチル化誘導体アミノ酸配列 R E K からなるアミノ酸断片から独立して選択される、項目 15 記載の組成物。

(項目 17)

複数の凝血塊結合化合物のメチル化されたアミノ酸断片がそれぞれ独立してアミノ酸配列 C R E K A (配列番号 1) のメチル化誘導体またはその保存的変異体を含む、項目 16 記載の組成物。

(項目 18)

複数の凝血塊結合化合物のメチル化されたアミノ酸断片がそれぞれ独立してアミノ酸配

列 C R E K A (配列番号 1) のメチル化誘導体を含む、項目 1 6 記載の組成物。

(項目 1 9)

複数の凝血塊結合化合物のメチル化されたアミノ酸断片がそれぞれ独立してアミノ酸配列 C R E K A (配列番号 1) のメチル化誘導体からなる、項目 1 6 記載の組成物。

(項目 2 0)

メチル化されたアミノ酸断片がそれぞれ独立してアミノ酸配列 R E K のメチル化誘導体からなる、項目 1 6 記載の組成物。

(項目 2 1)

複数の凝血塊結合化合物のメチル化されたアミノ酸断片がそれぞれアミノ酸配列 C R E K A (配列番号 1) のメチル化誘導体またはその保存的変異体を含む、項目 1 6 記載の組成物。

(項目 2 2)

複数の凝血塊結合化合物のメチル化されたアミノ酸断片がそれぞれアミノ酸配列 C R E K A (配列番号 1) のメチル化誘導体を含む、項目 1 6 記載の組成物。

(項目 2 3)

複数の凝血塊結合化合物のメチル化されたアミノ酸断片がそれぞれアミノ酸配列 C R E K A (配列番号 1) のメチル化誘導体からなる、項目 1 6 記載の組成物。

(項目 2 4)

複数の凝血塊結合化合物のメチル化されたアミノ酸断片がそれぞれアミノ酸配列 R E K のメチル化誘導体からなる、項目 1 6 記載の組成物。

(項目 2 5)

1 以上の腫瘍ホーミング化合物をさらに含む、項目 1 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 2 6)

1 以上の腫瘍ホーミング化合物がアミノ酸断片を含む、項目 2 5 記載の組成物。

(項目 2 7)

1 以上の腫瘍ホーミング化合物のアミノ酸断片が、アミノ酸配列 C R K D K C (配列番号 5) もしくはその保存的誘導体、またはアミノ酸配列 C G K R K (配列番号 7) もしくはその保存的誘導体を含む、項目 2 6 記載の組成物。

(項目 2 8)

1 以上の腫瘍ホーミング化合物が血栓形成性である、項目 2 5 記載の組成物。

(項目 2 9)

組成物が腫瘍血管内部に結合する、項目 1 ~ 2 8 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 3 0)

組成物が腫瘍成長を軽減する、項目 2 9 記載の組成物。

(項目 3 1)

表面分子が酸化鉄ナノワームを含む、項目 1 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 3 2)

表面分子が酸化鉄ナノ粒子を含む、項目 1 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 3 3)

表面分子がアルブミンナノ粒子を含む、項目 1 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 3 4)

表面分子がリボソームを含む、項目 1 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 3 5)

表面分子が微粒子を含む、項目 1 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 3 6)

表面分子がフルオロカーボン微小気泡を含む、項目 1 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 3 7)

組成物が少なくとも 1 0 0 の凝血塊結合化合物を含む、項目 1 ~ 3 6 のいずれか 1 項に

記載の組成物。

(項目38)

組成物が少なくとも1000の凝血塊結合化合物を含む、項目37記載の組成物。

(項目39)

組成物が少なくとも10,000の凝血塊結合化合物を含む、項目38記載の組成物。

(項目40)

1以上の成分をさらに含む、項目1～39のいずれか1項に記載の組成物。

(項目41)

成分が、血管新生阻害剤、血管形成誘発剤、ガン化学療法薬、細胞毒性薬、抗炎症薬、抗関節炎薬、ポリペプチド、核酸分子、小分子、画像造影剤、フルオロフォア、フルオレセイン、ローダミン、放射線核種、インジウム111、テクネチウム99、炭素11、および炭素13からなる群から独立して選択される、項目40記載の組成物。

(項目42)

少なくとも1つの成分が治療剤である、項目40記載の組成物。

(項目43)

治療剤がアブラキサンである、項目42記載の組成物。

(項目44)

治療剤がパクリタキセルである、項目42記載の組成物。

(項目45)

治療剤がタキソールである、項目42記載の組成物。

(項目46)

少なくとも1つの成分が血栓形成性である、項目40～45のいずれか1項に記載の組成物。

(項目47)

少なくとも1つの成分が凝血塊結合化合物でない、項目40～46のいずれか1項に記載の組成物。

(項目48)

成分のいずれも凝血塊結合化合物でない、項目40～47のいずれか1項に記載の組成物。

(項目49)

少なくとも1つの成分がホーミング化合物であり、ホーミング化合物が凝血塊結合化合物ではない、項目40～48のいずれか1項に記載の組成物。

(項目50)

少なくとも1つの成分が検出可能剤である、項目40記載の組成物。

(項目51)

検出可能剤がFAMである、項目50記載の組成物。

(項目52)

組成物が凝固を引き起こし、腫瘍における組成物の蓄積を増幅するような十分な数および組成の凝血塊結合化合物を組成物が含む、項目1～51のいずれか1項に記載の組成物。

(項目53)

凝血塊結合化合物の数および組成の十分性が、非ヒト動物における腫瘍での凝固および組成物の蓄積の増幅を評価することによって決定される、項目52記載の組成物。

(項目54)

組成物が十分な密度および組成の凝血塊結合化合物を含むので、組成物が、凝固を引き起こし、腫瘍における組成物の蓄積を増幅する、項目1～51のいずれか1項に記載の組成物。

(項目55)

凝血塊結合化合物の密度および組成の十分性が、非ヒト動物における腫瘍での凝固および組成物の蓄積の増幅を評価することによって決定される、項目54記載の組成物。

(項目 5 6)

表面分子が血栓形成性である、項目 1 ~ 5 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 5 7)

修飾された凝血塊結合化合物が血栓形成性である、項目 1 ~ 5 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 5 8)

対象に項目 1 ~ 5 7 のいずれか 1 項に記載の組成物を投与することを含む方法であって、組成物が凝固した血漿タンパク質に選択的にホーミングし、組成物が、凝固を引き起こし、凝固した血漿タンパク質の部位で組成物の蓄積を増幅する、方法。

(項目 5 9)

組成物が腫瘍血管系、創傷部位、または両方に選択的にホーミングする、項目 5 8 記載の方法。

(項目 6 0)

組成物が治療効果を有する、項目 5 8 または 5 9 記載の方法。

(項目 6 1)

治療効果が、腫瘍量の増加の減速または腫瘍量の減少である、項目 6 0 に記載の方法。

(項目 6 2)

治療効果が腫瘍サイズの増加の減速または腫瘍サイズの減少である、項目 6 0 に記載の方法。

(項目 6 3)

治療効果が、腫瘍における血液循環の減少または遮断である、項目 6 0 に記載の方法。

(項目 6 4)

治療効果が、創傷部位での出血の軽減または停止である、項目 6 0 に記載の方法。

(項目 6 5)

治療効果が、創傷部位で出血が止まるまでの時間の短縮である、項目 6 0 に記載の方法。

(項目 6 6)

治療効果が、炎症の軽減、創傷治癒速度の増加、瘢痕組織量の減少、痛みの軽減、腫れの軽減、壊死の減少、またはそれらの組み合わせを含む、項目 6 0 に記載の方法。

(項目 6 7)

凝固が治療効果を有する、項目 5 8 ~ 6 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 6 8)

対象が治療される 1 以上の部位を有し、組成物が標的とされ 1 以上の部位にホーミングする、項目 5 8 ~ 6 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 6 9)

対象が腫瘍を有し、組成物が腫瘍に対して治療効果を有する、項目 5 8 ~ 6 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 7 0)

対象に複数の異なる組成物を投与することを含む方法であって、複数の異なる組成物がそれぞれ項目 1 ~ 5 7 のいずれか 1 項に記載の組成物を含み、組成物が凝固した血漿タンパク質に選択的にホーミングし、組成物が凝固を引き起こし、凝固した血漿タンパク質の部位での組成物の蓄積を増幅する、方法。

(項目 7 1)

対象に複数の異なる組成物を投与することを含む方法であって、複数の異なる組成物のうちの少なくとも 1 つが項目 1 ~ 5 7 のいずれか 1 項に記載の組成物を含み、少なくとも 1 つの組成物が凝固した血漿タンパク質に選択的にホーミングし、少なくとも 1 つの組成物が、凝固を引き起こし、凝固した血漿タンパク質の部位で組成物の蓄積を増幅する、方法。

(項目 7 2)

複数の異なる組成物のうちの少なくとも 1 つのそれぞれが凝固した血漿タンパク質に選

択的にホーミングし、複数の組成物のうちの少なくとも1つのそれぞれが、凝固を引き起こし、凝固した血漿タンパク質の部位での組成物の蓄積を増幅する、項目71記載の方法。

(項目73)

複数の異なる組成物のうちの少なくとも1つが、表面分子と少なくとも1つの修飾されていない凝血塊結合化合物とを含み、修飾されていない凝血塊結合化合物が、凝固した血漿タンパク質と選択的に結合する、項目71または72記載の方法。

(項目74)

複数の異なる組成物のうちの少なくとも1つが、表面分子と少なくとも1つのホーミング化合物とを含み、ホーミング化合物が、凝血塊結合化合物ではない、項目71～73のいずれか1項に記載の方法。

(項目75)

ホーミング化合物が腫瘍血管系と選択的に結合する、項目74記載の方法。

(項目76)

ホーミング化合物が腫瘍ホーミング化合物である、項目74記載の方法。

(項目77)

腫瘍ホーミング化合物がアミノ酸断片を含む、項目76記載の方法。

(項目78)

腫瘍ホーミング化合物のアミノ酸断片がアミノ酸配列CRKDKC(配列番号5)もしくはその保存的誘導体、またはアミノ酸配列CGKRK(配列番号7)もしくはその保存的誘導体を含む、項目77記載の方法。

(項目79)

複数の異なる組成物のうちの少なくとも2つが、組成物を構成するホーミング化合物で異なる、項目74～78のいずれか1項に記載の方法。

(項目80)

対象に複数の異なる組成物を投与することを含む方法であって、複数の異なる組成物のうちの少なくとも1つが項目1～57のいずれか1項に記載の組成物を含み、複数の異なる組成物のうちの少なくとも1つが、表面分子と少なくとも1つの修飾されていない凝血塊結合化合物とを含み、修飾されていない凝血塊結合化合物が凝固した血漿タンパク質と選択的に結合し、複数の異なる組成物のうちの少なくとも1つが、表面分子と少なくとも1つのホーミング化合物とを含み、ここで、ホーミング化合物が、凝血塊結合化合物ではない、方法。

(項目81)

複数の異なる組成物のうちの少なくとも2つが、組成物を構成する凝血塊結合化合物で異なる、項目70～80のいずれか1項に記載の方法。