

【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20年2月21日(2008.2.21)

【公表番号】特表2003-522806(P2003-522806A)

【公表日】平成15年7月29日(2003.7.29)

【出願番号】特願2001-559507(P2001-559507)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 47/48

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 7/00

A 6 1 P 35/00

【手続補正書】

【提出日】平成19年12月20日(2007.12.20)

【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】

式：



{式中、G - C(O) - は、Rに結合する主鎖上に少なくとも1つのカルボニル基 - C(O) - を含む生体高分子であり、Rはアミノ基または酸素原子であり、Lは低級アルキルスペーサーであり、Bは治療薬であり、かつ、各Sは硫黄原子である}

の化合物もしくは医薬上許容されるその塩、または

式：



{式中、G - C - は、Rに結合するメチレン基Cを有する生体高分子であり、Rはイミノ基またはアミノ基であり、Lは低級アルキルスペーサーであり、Bは治療薬であり、かつ、各Sは硫黄原子である}

の化合物もしくは医薬上許容されるその塩

を含んでなる、生物学的に活性な、生体高分子と治療薬とのコンジュゲート。

【請求項2】

スペーサーが低級ノルマルまたはイソ置換アルキル基である、請求項1に記載のコンジュゲート。

【請求項3】

スペーサーがエチル基である、請求項1または2に記載のコンジュゲート。

【請求項4】

請求項1～3のいずれか一項に記載の、生物学的に活性な、生体高分子と治療薬とのコンジュゲートの製造方法であって、

被験体の細胞種、組織種または器官に対して特異性を有する生体高分子を選択し、

その生体高分子を、スペーサーおよび該生体高分子と反応し得る末端基を含有する有機

ジスルフィド化合物と反応させ、

所望の *in vivo* 標的へ送達する特定用途の治療薬を選択し（ここで、この治療化合物は反応性チオール基を含有する）、

この修飾治療薬を修飾生体高分子と反応させて、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の式 $G - C(O) - R - L - S - S - B$ または $G - C - R - L - S - S - B$ の生物学的に活性なコンジュゲートを形成し、さらに

その生物学的に活性なコンジュゲートを単離する工程を含んでなる、方法。

【請求項 5】

有機ジスルフィド化合物が 3 - ニトロ - 2 - ピリジンスルフェニル - エチルアミンである、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

生体高分子を、有機ジスルフィド化合物と反応させる前にカルボジイミドと反応させる、請求項 4 または 5 に記載の方法。

【請求項 7】

生体高分子を、有機ジスルフィド化合物と反応させる前に活性化剤と反応させることにより活性化する、請求項 4 または 5 に記載の方法。

【請求項 8】

生体高分子が、ポリアクリル酸、ポリ - - グルタミン酸、ポリ - - グルタミン酸、カラギーナン、アルギン酸カルシウムおよびアルギン酸ナトリウムからなる群から選択される、請求項 1～3 のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたは請求項 4～7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

治療薬が、有機小分子、タンパク質、ペプチド、核酸、抗体、アミノ酸、脂質、多糖、細胞増殖因子、および酵素からなる群から選択される、請求項 1～8 のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたは方法。

【請求項 10】

治療薬が天然または組換えコロニー刺激因子である、請求項 1～9 のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたは方法。

【請求項 11】

治療薬がアミノ酸である、請求項 1～9 のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたは方法。

【請求項 12】

治療薬がグルコセレブロシダーゼである、請求項 1～9 のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたは方法。

【請求項 13】

生体高分子が、その生体高分子主鎖上の 1 個以上のペンダントカルボン酸基によってコンジュゲートの残りの部分と結合している、請求項 1～12 のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたは方法。

【請求項 14】

生体高分子が、その生体高分子の末端部分の一個のカルボニル基によってコンジュゲートの残りの部分と結合している、請求項 1～12 のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたは方法。

【請求項 15】

式：



{ 式中、 $G - C(O) -$ は、R に結合する主鎖上に少なくとも 1 つのカルボニル基 - $C(O) -$ を含む生体高分子であり、R はアミノ基または酸素原子であり、L は低級アルキルスペーサーであり、M は有機部分であり、かつ、各 S は硫黄原子である }

の化合物もしくは医薬上許容されるその塩、または

式：



{ 式中、G - C - は、R に結合するメチレン基 C を有する生体高分子であり、R はイミノ基またはアミノ基であり、L は低級アルキルスパーサーであり、M は有機部分であり、かつ、各 S は硫黄原子である }

の化合物もしくは医薬上許容されるその塩を含んでなる、化学修飾された生体高分子。

【請求項 16】

生体高分子が、ポリアクリル酸、ポリ - - グルタミン酸、ポリ - - グルタミン酸およびアルギン酸塩からなる群から選択される、請求項 15 に記載の化学修飾された生体高分子。

【請求項 17】

有機部分が 2 - (3 - ニトロピリジン) である、請求項 15 または 16 に記載の化学修飾された生体高分子。

【請求項 18】

R がアミノ基である、請求項 15 ~ 17 のいずれか一項に記載の化学修飾された生体高分子。

【請求項 19】

スパーサーが低級ノルマルまたはイソ置換アルキル基である、請求項 15 ~ 18 のいずれか一項に記載の化学修飾された生体高分子。

【請求項 20】

生体高分子が、ヒアルロン酸、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルアミロース、カルボキシメチルキトサン、コンドロイチン - 6 - 硫酸、硫酸デルマチン、ポリカルボフィル、ヘパリンおよび硫酸ヘパリンからなる群から選択される、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載のコンジュゲート、方法または化学修飾された生体高分子。

【請求項 21】

生体高分子がヒアルロン酸である、請求項 20 に記載のコンジュゲート、方法または化学修飾された生体高分子。

【請求項 22】

ヒアルロン酸の分子量が 7.5×10^2 ダルトン ~ 約 1×10^7 ダルトンの範囲である、請求項 21 に記載のコンジュゲート、方法または化学修飾された生体高分子。

【請求項 23】

請求項 1 ~ 3、8 ~ 14 および 20 ~ 22 のいずれか一項に記載のコンジュゲートと、医薬上許容される担体を含んでなる、医薬組成物。

【請求項 24】

生体高分子が癌細胞をターゲティングするように選択される、請求項 23 に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

生体高分子が肝細胞をターゲティングするように選択される、請求項 23 に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

生体高分子が脾臓細胞をターゲティングするように選択される、請求項 23 に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

生物学的に活性なコンジュゲートの持続性 *in vivo* 放出をもたらすように製剤化されている、請求項 23 ~ 26 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

医療に用いるための、請求項 23 ~ 27 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

被験体において増強された *in vivo* 安定性を有する、請求項 23 ~ 28 のいずれか一項

に記載の医薬組成物。