

【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24年11月8日(2012.11.8)

【公表番号】特表2012-503603(P2012-503603A)

【公表日】平成24年2月9日(2012.2.9)

【年通号数】公開・登録公報2012-006

【出願番号】特願2011-528068(P2011-528068)

【国際特許分類】

A 6 1 K 9/51 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

A 6 1 K 47/28 (2006.01)

A 6 1 K 31/337 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 9/51

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/28

A 6 1 K 31/337

【手続補正書】

【提出日】平成24年9月21日(2012.9.21)

【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】

少なくとも1つの結合体を含む、内部および外部を有するナノ担体であって、ここで各結合体が：

ポリエチレングリコール(PEG)ポリマー；

コール酸、アロコール酸、フィトコール酸、アビコール酸、デオキシコール酸、およびケノデオキシコール酸からなる群よりそれぞれ独立に選択される、少なくとも2つの両親媒性化合物；ならびに

ジアミノカルボン酸、ジヒドロキシカルボン酸、およびヒドロキシルアミノカルボン酸からなる群よりそれぞれ独立に選択される複数のモノマー単位を含む、PEGに共有結合されているオリゴマーであって、両親媒性化合物の少なくとも2つが共有結合されているオリゴマーを含み；

ここで各結合体が水性溶媒中で自己集合して、各両親媒性化合物の疎水性面が互いに向き合う配向をとることによりナノ担体の内部に疎水性ポケットが形成されるようにナノ担体を形成し、ここで各結合体のPEGがナノ担体の外部で自己集合する、

前記ナノ担体。

【請求項2】

ナノ担体の疎水性ポケットに捕捉されるような疎水性薬物またはイメージング剤をさらに含む、請求項1記載のナノ担体。

【請求項3】

ジアミノカルボン酸がそれぞれ独立に2,3-ジアミノプロパン酸、2,4-ジアミノブタン酸、2,5-ジアミノペンタン酸(オルニチン)、2,6-ジアミノヘキサン酸(リジン)、(2-アミノエチル)-システィン、3-アミノ-2-アミノメチルプロパン酸、3-アミノ-2-アミノメチル-2-メチルプロパン酸、4-アミノ-2-(2-アミノエチル)酪酸および5-アミノ-2-(3-アミノ

プロピル)ペンタン酸からなる群より選択される、請求項1記載のナノ担体。

【請求項4】

ジヒドロキシカルボン酸がそれぞれ独立にグリセリン酸、2,4-ジヒドロキシ酪酸、2,2-ビス(ヒドロキシメチル)プロピオン酸、2,2-ビス(ヒドロキシメチル)酪酸、セリンおよびトレオニンからなる群より選択される、請求項1記載のナノ担体。

【請求項5】

ヒドロキシルアミノカルボン酸がそれぞれ独立にセリンおよびホモセリンからなる群より選択される、請求項1記載のナノ担体。

【請求項6】

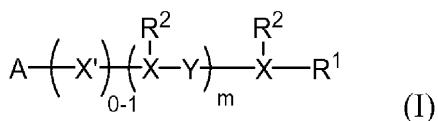
モノマー単位の少なくとも1つが、光学プローブ、放射性核種、常磁性物質、金属キレートおよび薬物からなる群より選択されるメンバーに任意に連結されている、請求項1記載のナノ担体。

【請求項7】

疎水性薬物がパクリタキセル、SN38、カンプトテシン、エトポシドおよびドキソルビシンからなる群より選択される、請求項2記載のナノ担体。

【請求項8】

結合体が式Iを有する、請求項1記載のナノ担体：



式中

Aは1~100kDaのポリエチレングリコール(PEG)ポリマーであり、ここでAは結合リガンドLに任意に連結されており；

各Xはモノマー単位であり；

X'は光学プローブ、放射性核種、常磁性物質、金属キレートおよび薬物からなる群より選択されるメンバーに任意に連結されているモノマー単位であり；

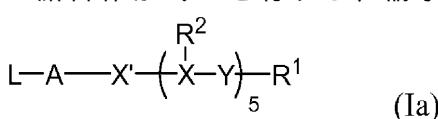
各Yはスペーサーモノマー単位であり；

各R<sup>1</sup>はH、光学プローブ、放射性核種、常磁性物質、金属キレート、薬物ならびに光学プローブ、放射性核種、常磁性物質、金属キレートおよび薬物からなる群より選択されるメンバーに任意に連結されている1~100kDaのポリエチレングリコール(PEG)ポリマーからなる群より独立に選択され；

各R<sup>2</sup>はコール酸と2つのコール酸基で置換されているモノマー単位とからなる群より独立に選択され、ここで各コール酸基は、それぞれ独立に200~10,000Daのサイズの1~3つのポリエチレングリコール(PEG)ポリマーで置換されていてもよく；かつ下付き文字mは2~20である。

【請求項9】

結合体が式Iaを有する、請求項1記載のナノ担体：



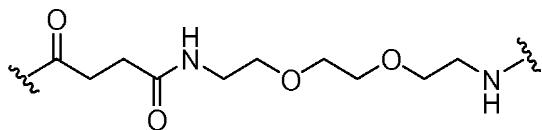
式中

Aは3kDaのPEGポリマーであり；

X'のモノマー単位はリジンであり；

各Xはリジンであり；

各Yは

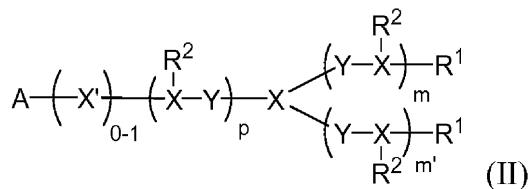


であり；かつ

各R<sup>2</sup>は2つのコール酸基に連結されているリジンである。

【請求項 10】

結合体が式IIを有する、請求項1記載のナノ担体：



式中

Aは1～100kDaのポリエチレングリコール(PEG)ポリマーであり、ここでAは結合リガンドLに任意に連結されており；

各Xはモノマー単位であり；

X'は光学プローブ、放射性核種、常磁性物質、金属キレートおよび薬物からなる群より選択されるメンバーに任意に連結されているモノマー単位であり；

各Yはスペーサーモノマー単位であり；

各R<sup>1</sup>はH、光学プローブ、放射性核種、常磁性物質、金属キレート、薬物ならびに光学プローブ、放射性核種、常磁性物質、金属キレートおよび薬物からなる群より選択されるメンバーに任意に連結されている1～100kDaのポリエチレングリコール(PEG)ポリマーからなる群より独立に選択され；

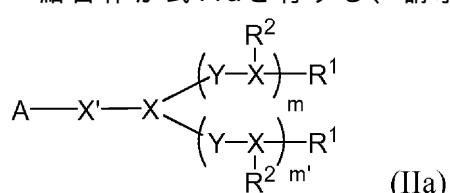
各R<sup>2</sup>はコール酸および2つのコール酸基で置換されているモノマー単位からなる群より独立に選択され、ここで各コール酸基は、それぞれ独立に200～10,000Daのサイズの1～3つのポリエチレングリコール(PEG)ポリマーで置換されていてもよく；

下付き文字mおよびm'はそれぞれ独立に2～20であり；かつ

下付き文字pは0～10である。

【請求項 11】

結合体が式IIaを有する、請求項10記載のナノ担体。

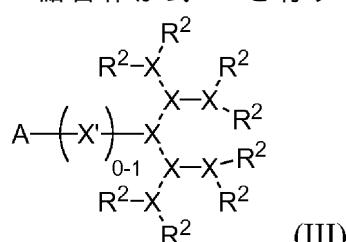


【請求項 12】

各R<sup>2</sup>がコール酸である、請求項11記載のナノ担体。

【請求項 13】

結合体が式IIIを有する、請求項1記載のナノ担体：



式中

Aは1～100kDaのポリエチレングリコール(PEG)ポリマーであり、ここでAは結合リガンドLに任意に連結されており；

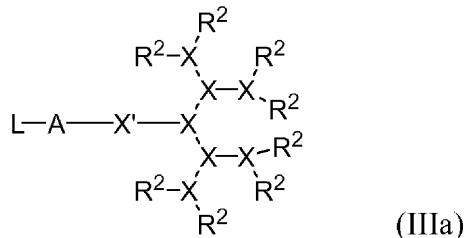
各Xはモノマー単位であり；

X'は光学プローブ、放射性核種、常磁性物質、金属キレートおよび薬物からなる群より選択されるメンバーに任意に連結されているモノマー単位であり；かつ

各R<sup>2</sup>はコール酸であり、ここで各コール酸基は、それぞれ独立に200～10,000Daのサイズの1～3つのポリエチレングリコール(PEG)ポリマーで置換されていてもよい。

【請求項14】

結合体が式IIIaを有する、請求項13記載のナノ担体：



式中

Aは5kDaのPEGポリマーであり；

X'のモノマー単位はリジンであり；

各Xはリジンであり；かつ

各R<sup>2</sup>はコール酸である。

【請求項15】

薬物を含む、疾患の治療に使用するための請求項1～17のいずれか一項記載のナノ担体

【請求項16】

イメージング剤を含む、被験者の撮像に使用するための請求項1～17のいずれか一項記載のナノ担体。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0011

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0011】

第三の態様において、本発明は、撮像法であって、撮像する被験者に本発明のナノ担体の有効量を投与する段階を含み、ここでナノ担体はイメージング剤をさらに含む方法を提供する。

[本発明1001]

少なくとも1つの結合体を含む、内部および外部を有するナノ担体であって、ここで各結合体が：

ポリエチレングリコール(PEG)ポリマー；

親水性面および疎水性面の両方を有する、少なくとも2つの両親媒性化合物；ならびにPEGに共有結合されているオリゴマーであって、両親媒性化合物の少なくとも2つが共有結合されているオリゴマーを含み；

ここで各結合体が水性溶媒中で自己集合して、各両親媒性化合物の疎水性面が互いに向き合う配向をとることによりナノ担体の内部に疎水性ポケットが形成されるようにナノ担体を形成し、ここで各結合体のPEGがナノ担体の外部で自己集合する、前記ナノ担体。

[本発明1002]

ナノ担体の疎水性ポケットに捕捉されるような疎水性薬物またはイメージング剤をさらに含む、本発明1001のナノ担体。

[本発明1003]

オリゴマーが、ジアミノカルボン酸、ジヒドロキシカルボン酸およびヒドロキシルアミノカルボン酸からなる群よりそれぞれ独立に選択される複数のモノマー単位を含む、本発明1001のナノ担体。

[本発明1004]

ジアミノカルボン酸がアミノ酸である、本発明1003のナノ担体。

[本発明1005]

ジアミノカルボン酸がそれぞれ独立に2,3-ジアミノプロパン酸、2,4-ジアミノブタン酸、2,5-ジアミノペンタン酸(オルニチン)、2,6-ジアミノヘキサン酸(リジン)、(2-アミノエチル)-システィン、3-アミノ-2-アミノメチルプロパン酸、3-アミノ-2-アミノメル-2-メチルプロパン酸、4-アミノ-2-(2-アミノエチル)酪酸および5-アミノ-2-(3-アミノプロピル)ペンタン酸からなる群より選択される、本発明1003のナノ担体。

[本発明1006]

ジヒドロキシカルボン酸がそれぞれ独立にグリセリン酸、2,4-ジヒドロキシ酪酸、2,2-ビス(ヒドロキシメチル)プロピオン酸、2,2-ビス(ヒドロキシメチル)酪酸、セリンおよびトレオニンからなる群より選択される、本発明1003のナノ担体。

[本発明1007]

ヒドロキシルアミノカルボン酸がそれぞれ独立にセリンおよびホモセリンからなる群より選択される、本発明1003のナノ担体。

[本発明1008]

モノマー単位の少なくとも1つが、光学プローブ、放射性核種、常磁性物質、金属キレートおよび薬物からなる群より選択されるメンバーに任意に連結されている、本発明1003のナノ担体。

[本発明1009]

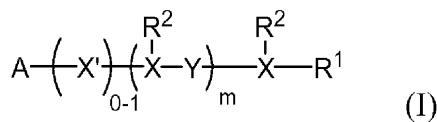
疎水性薬物がパクリタキセル、SN38、カンプトテシン、エトポシドおよびドキソルビシンからなる群より選択される、本発明1002のナノ担体。

[本発明1010]

両親媒性化合物がそれぞれ独立にコール酸、アロコール酸、フィトコール酸、アビコール酸、デオキシコール酸、およびケノデオキシコール酸からなる群より選択される、本発明1001のナノ担体。

[本発明1011]

結合体が式Iを有する、本発明1001のナノ担体：

式中

Aは1~100kDaのポリエチレングリコール(PEG)ポリマーであり、ここでAは結合リガンドLに任意に連結されており；

各Xはモノマー単位であり；

X'は光学プローブ、放射性核種、常磁性物質、金属キレートおよび薬物からなる群より選択されるメンバーに任意に連結されているモノマー単位であり；

各Yはスペーサーモノマー単位であり；

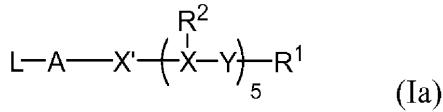
各R<sup>1</sup>はH、光学プローブ、放射性核種、常磁性物質、金属キレート、薬物ならびに光学プローブ、放射性核種、常磁性物質、金属キレートおよび薬物からなる群より選択されるメンバーに任意に連結されている1~100kDaのポリエチレングリコール(PEG)ポリマーからなる群より独立に選択され；

各R<sup>2</sup>はコール酸と2つのコール酸基で置換されているモノマー単位とからなる群より独立に選択され、ここで各コール酸基は、それぞれ独立に200~10,000Daのサイズの1~3つのポリエチレングリコール(PEG)ポリマーで置換されていてもよく；かつ

下付き文字mは2~20である。

[本発明1012]

結合体が式Iaを有する、本発明1011のナノ担体：



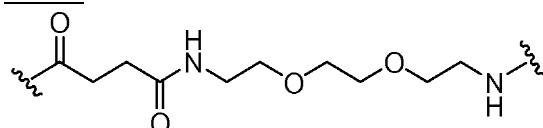
式中

Aは3kDaのPEGポリマーであり；

X'のモノマー単位はリジンであり；

各Xはリジンであり；

各Yは

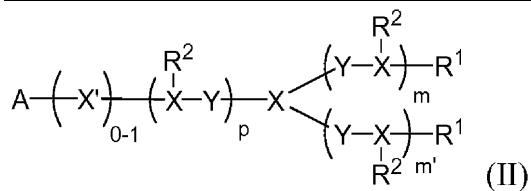


であり；かつ

各R<sup>2</sup>は2つのコール酸基に連結されているリジンである。

[本発明1013]

結合体が式IIを有する、本発明1001のナノ担体：



式中

Aは1~100kDaのポリエチレングリコール(PEG)ポリマーであり、ここでAは結合リガンドLに任意に連結されており；

各Xはモノマー単位であり；

X'は光学プローブ、放射性核種、常磁性物質、金属キレートおよび薬物からなる群より選択されるメンバーに任意に連結されているモノマー単位であり；

各Yはスペーサーモノマー単位であり；

各R<sup>1</sup>はH、光学プローブ、放射性核種、常磁性物質、金属キレート、薬物ならびに光学プローブ、放射性核種、常磁性物質、金属キレートおよび薬物からなる群より選択されるメンバーに任意に連結されている1~100kDaのポリエチレングリコール(PEG)ポリマーからなる群より独立に選択され；

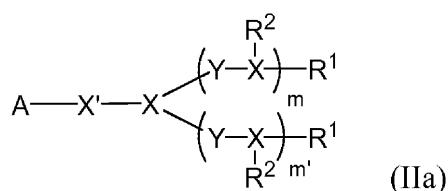
各R<sup>2</sup>はコール酸および2つのコール酸基で置換されているモノマー単位からなる群より独立に選択され、ここで各コール酸基は、それぞれ独立に200~10,000Daのサイズの1~3つのポリエチレングリコール(PEG)ポリマーで置換されていてもよく；

下付き文字mおよびm'はそれぞれ独立に2~20であり；かつ

下付き文字pは0~10である。

[本発明1014]

結合体が式IIaを有する、本発明1013のナノ担体。



## [本発明1015]

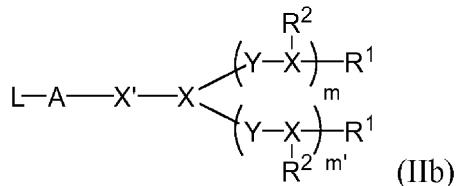
各R<sup>2</sup>がコール酸である、本発明1014のナノ担体。

## [本発明1016]

各R<sup>2</sup>が2つのコール酸基に連結されているモノマー単位である、本発明1014のナノ担体。

## [本発明1017]

結合体が式IIbを有する、本発明1013のナノ担体：



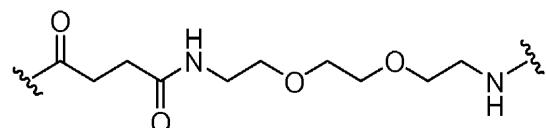
## 式中

Aは3kDaのPEGポリマーであり；

X'のモノマー単位はリジンであり；

各Xはリジンであり；

各Yは



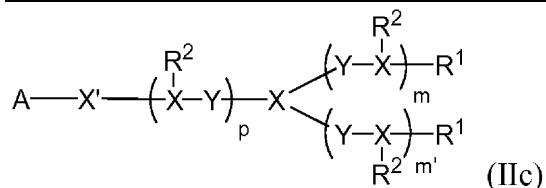
であり；

各R<sup>2</sup>はコール酸であり；かつ

下付き文字mおよびm'はそれぞれ4である。

## [本発明1018]

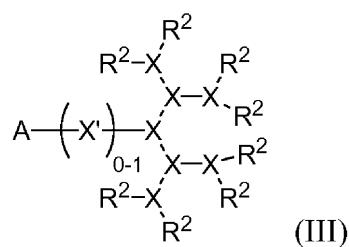
結合体が式IIcを有する、本発明1013のナノ担体：



式中、下付き文字pは1~10である。

## [本発明1019]

結合体が式IIIを有する、本発明1001のナノ担体：



## 式中

Aは1~100kDaのポリエチレングリコール(PEG)ポリマーであり、ここでAは結合リガンドLに任意に連結されており；

各Xはモノマー単位であり；

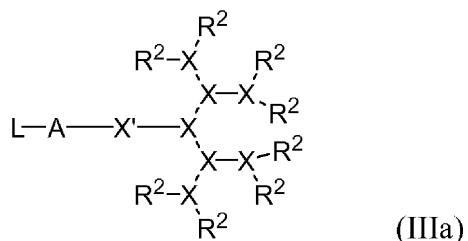
X'は光学プローブ、放射性核種、常磁性物質、金属キレートおよび薬物からなる群より選択されるメンバーに任意に連結されているモノマー単位であり；かつ

各R<sup>2</sup>はコール酸であり、ここで各コール酸基は、それぞれ独立に200~10,000Daのサイズ

の1~3つのポリエチレングリコール(PEG)ポリマーで置換されていてもよい。

[本発明1020]

結合体が式IIIaを有する、本発明1019のナノ担体：



式中

Aは5kDaのPEGポリマーであり；

X'のモノマー単位はリジンであり；

各Xはリジンであり；かつ

各R<sup>2</sup>はコール酸である。

[本発明1021]

そのような治療を必要としている被験者に、本発明1002のナノ担体の治療上有効な量を投与する段階を含む、疾患の治療法であって、該ナノ担体が薬物をさらに含む、前記方法。

[本発明1022]

薬物がナノ担体の内部に捕捉された疎水性薬物である、本発明1021の方法。

[本発明1023]

ナノ担体がイメージング剤をさらに含む、本発明1021の方法。

[本発明1024]

ナノ担体が放射性核種をさらに含む、本発明1021の方法。

[本発明1025]

撮像する被験者に本発明1002のナノ担体の有効量を投与する段階を含む、撮像法であって、該ナノ担体がイメージング剤をさらに含む、前記方法。