

【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29年1月26日 (2017.1.26)

【公表番号】特表2016-511222(P2016-511222A)

【公表日】平成28年4月14日 (2016.4.14)

【年通号数】公開・登録公報2016-023

【出願番号】特願2015-547561(P2015-547561)

【国際特許分類】

C 0 7 D 487/22 (2006.01)

A 6 1 K 9/51 (2006.01)

A 6 1 K 47/50 (2017.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 51/00 (2006.01)

A 6 1 K 41/00 (2006.01)

A 6 1 K 49/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/704 (2006.01)

A 6 1 K 31/337 (2006.01)

A 6 1 K 31/475 (2006.01)

A 6 1 K 31/69 (2006.01)

A 6 1 K 31/44 (2006.01)

A 6 1 K 31/395 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2017.01)

C 0 7 K 7/00 (2006.01)

C 0 7 K 5/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 487/22 C S P

A 6 1 K 9/51 Z N A

A 6 1 K 47/48

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 2 5

A 6 1 K 43/00

A 6 1 K 41/00

A 6 1 K 49/02 Z

A 6 1 K 49/04 A

A 6 1 K 31/704

A 6 1 K 31/337

A 6 1 K 31/475

A 6 1 K 31/69

A 6 1 K 31/44

A 6 1 K 31/395

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 47/34

C 0 7 K 7/00

C 0 7 K 5/00

【手続補正書】

【提出日】平成28年12月9日 (2016.12.9)

【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

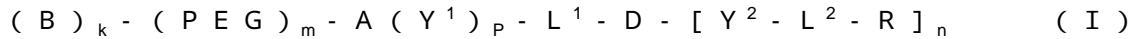
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 I の化合物：



(式中、

B は、結合リガンドであり；

各 PEG は、分子量 1 ~ 100 kDa を有する、ポリエチレングリコール (PEG) ポリマーであり；

A は、少なくとも 1 個の分岐したモノマー単位 X を含み、且つ少なくとも 1 個の PEG 基に連結され；

D は、単独の焦点基、複数の分岐したモノマー単位 X 及び複数の末端基を有する樹状分岐高分子であり；

Y¹ 及び Y² の各々は、存在しないか、又はボロン酸、ジヒドロキシベンゼン及びチオールからなる群から独立して選択される架橋可能な基であり；L¹ 及び L² の各々は、独立して、結合又はリンカーであり、ここで L¹ は、樹状分岐高分子の焦点基へ連結され；

各 R は、樹状分岐高分子の末端基、ポルフィリン、疎水基、親水基、両親媒性化合物及び薬物からなる群から独立して選択され、ここで少なくとも 1 個の R 基は、ポルフィリンであり；

添字 k は、0 又は 1 であり；

添字 m は、0 ~ 20 の整数であり；

添字 n は、2 ~ 20 の整数であり、ここで添字 n は、樹状分岐高分子上の末端基の数と等しく；並びに

添字 p は、0 ~ 8 である。)。

【請求項 2】

各分岐したモノマー単位 X が、ジアミノカルボン酸、ジヒドロキシカルボン酸及びヒドロキシルアミノカルボン酸からなる群から独立して選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

各ジアミノカルボン酸が、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) - システイン、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) 酪酸及び 5 - アミノ - 2 - (3 - アミノプロピル) ペンタン酸からなる群から独立して選択される、請求項 2 記載の化合物。

【請求項 4】

各ジヒドロキシカルボン酸が、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、セリン及びトレオニンからなる群から独立して選択される、請求項 2 記載の化合物。

【請求項 5】

各ヒドロキシルアミノカルボン酸が、セリン及びホモセリンからなる群から独立して選択される、請求項 2 記載の化合物。

【請求項 6】

ジアミノカルボン酸が、アミノ酸である、請求項 2 記載の化合物。

【請求項 7】

各分岐したモノマー単位 X が、リジンである、請求項 2 記載の化合物。

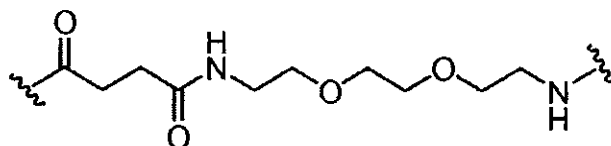
【請求項 8】

リンカー L^1 及び L^2 が、存在する場合には、ポリエチレングリコール、ポリセリン、ポリグリシン、ポリ(セリン-グリシン)、脂肪族アミノ酸、6-アミノヘキサン酸、5-アミノペンタン酸、4-アミノブタン酸及び -アラニンからなる群から独立して選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 9】

リンカー L^1 及び L^2 が、存在する場合には、下記式：

【化 1】



を有する、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 10】

各残存する R が、コール酸、(3, 5, 7, 12) - 7, 12 - ジヒドロキシ - 3 - (2, 3 - ジヒドロキシ - 1 - プロポキシ) - コール酸 (CA - 4 OH)、(3, 5, 7, 12) - 7 - ヒドロキシ - 3, 12 - ジ(2, 3 - ジヒドロキシ - 1 - プロポキシ) - コール酸 (CA - 5 OH)、(3, 5, 7, 12) - 7, 12 - ジヒドロキシ - 3 - (3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 1 - プロポキシ) - コール酸 (CA - 3 OH - NH₂)、ギ酸コレステロール、ドキソルピシン、及びレインからなる群から独立して選択される、請求項 1 記載の化合物。

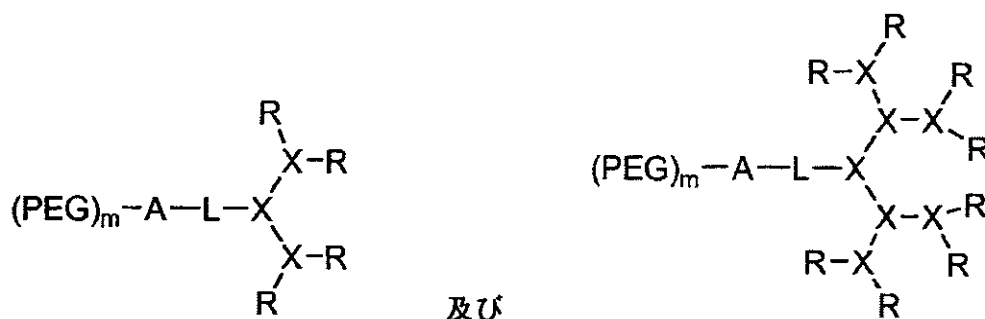
【請求項 11】

各残存する R が、コール酸である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 12】

化合物が、下記：

【化 2】



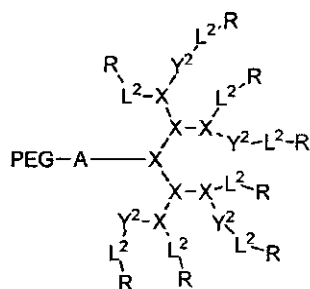
(式中、各分岐したモノマー単位 X は、リジンである。)
からなる群から選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 13】

化合物が、下記：

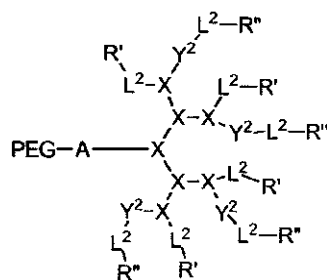
$$(PEG)_m-A-L-X \begin{array}{l} \diagup R \\ \diagdown X-R \\ \diagup R \\ \diagdown R \end{array} \quad \text{及び}$$

【化 4】



化合物が、下記：

【化 5】



(式中、

各 R' は、コール酸 (CA)、(3, 5, 7, 12) - 7, 12 - ジヒドロキシ - 3 - (2, 3 - ジヒドロキシ - 1 - プロポキシ) - コール酸 (CA - 4 OH)、(3, 5, 7, 12) - 7 - ヒドロキシ - 3, 12 - ジ(2, 3 - ジヒドロキシ - 1 - プロポキシ) - コール酸 (CA - 5 OH) 及び (3, 5, 7, 12) - 7, 12 - ジヒドロキシ - 3 - (3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 1 - プロポキシ) - コール酸 (CA - 3 OH - NH₂) からなる群から選択され；並びに

各 R'' は、ピロフェオホルビド - a、フェオホルビド、クロリン e 6、ブルブリン及びブルプリニミドからなる群から選択されるポルフィリンである。) からなる群から選択される、請求項 15 記載の化合物。

【請求項 17】

ポルフィリンが、ピロフェオホルビド - a である、請求項 16 記載の化合物。

【請求項 18】

添字 k が、1 である、請求項 16 記載の化合物。

【請求項 19】

化合物が、下記：

(1) 各 L^2 が結合であり、各 Y^2 が存在せず、各 R' がコール酸であり、各 R'' がピロフェオホルビド - a であり、及び添字 k が 0 である化合物；

(2) 各 L^2 がリンカー E b e s であり、各 Y^2 が存在せず、各 R' がコール酸であり、各 R'' がピロフェオホルビド - a であり、及び添字 k が 0 である化合物；

(3) 各 L^2 が結合であり、各 Y^2 がシステインであり、各 R' がコール酸であり、各 R'' がピロフェオホルビド - a であり、及び添字 k が 0 である化合物；

(4) 各 L^2 がリンカー E b e s であり、各 Y^2 がシステインであり、各 R' がコール酸であり、各 R'' がピロフェオホルビド - a であり、及び添字 k が 0 である化合物；

(5) 各 L^2 が結合であり、各 Y^2 が存在せず、各 R' がコール酸であり、各 R'' がピロフェオホルビド - a であり、及び添字 k が 1 である化合物；

(6) 各 L^2 がリンカー E b e s であり、各 Y^2 が存在せず、各 R' がコール酸であり、各 R'' がピロフェオホルビド - a であり、及び添字 k が 1 である化合物；

(7) 各 L^2 が結合であり、各 Y^2 がシステインであり、各 R' がコール酸であり、各 R'' がピロフェオホルビド - a であり、及び添字 k が 1 である化合物；並びに

(8) 各 L^2 がリンカー E b e s であり、各 Y^2 がシステインであり、各 R' がコール酸であり、各 R'' がピロフェオホルビド - a であり、及び添字 k が 1 である化合物からなる群から選択される、請求項 16 記載の化合物。

【請求項 20】

内側及び外側を有するナノ担体であって、該ナノ担体が、複数の第一のコンジュゲートを含み、ここで各コンジュゲートは、

ポリエチレングリコール (PEG) ポリマー；

親水面及び疎水面の両方を有する、少なくとも 2 つの両親媒性化合物；

少なくとも 1 個のポルフィリン；
任意に少なくとも 2 個の架橋基；及び

P E G、両親媒性化合物、ポルフィリン及び架橋基に共有結合された、樹状分岐高分子：
を含み、

ここで各コンジュゲートは、水性溶媒中で自己組織化し、ナノ担体を形成し、その結果疎水性ポケットが、各両親媒性化合物の疎水面の互いへの配向により、ナノ担体の内側に形成され、ここで各コンジュゲートの P E G は、ナノ担体の外側上に自己組織化している、ナノ担体。

【請求項 2 1】

各コンジュゲートが、請求項 1 記載の化合物である、請求項 2 0 記載のナノ担体。

【請求項 2 2】

ナノ担体が、疎水性薬物又は造影剤を更に含み、その結果疎水性薬物又は造影剤が、ナノ担体の疎水性ポケット内に封鎖されている、請求項 2 0 記載のナノ担体。

【請求項 2 3】

少なくとも 1 個のモノマー単位が、光学プローブ、放射性核種、常磁性物質、金属キレート及び薬物からなる群から選択される一員に任意に連結されている、請求項 2 0 記載のナノ担体。

【請求項 2 4】

疎水性薬物が、ボルテゾミブ、パクリタキセル、S N 3 8、カンプトテシン、エトポシド及びドキソルビシン、ドセタキセル、ダウノルビシン、V P 1 6、プレドニソン、デキサメタゾン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、テムシロリムス、カルムシン、ソラフィニブ、ラパチニブ、及びボルテゾミオブからなる群から選択される、請求項 2 2 記載のナノ担体。

【請求項 2 5】

ナノ担体が、ポルフィリンにキレートされた金属陽イオンを更に含む、請求項 2 0 記載のナノ担体。

【請求項 2 6】

ナノ担体が、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{177}Lu 、 ^{67}Ga 、 ^{111}In 、及び ^{90}Y からなる群から選択される放射性 - 金属陽イオンを更に含み、ここで放射性金属が、ポルフィリンへキレートされている、請求項 2 0 記載のナノ担体。

【請求項 2 7】

コンジュゲートが、架橋基を介して架橋される、請求項 2 0 記載のナノ担体。

【請求項 2 8】

各コンジュゲートが：

少なくとも 2 個のコール酸；

少なくとも 2 個のピロフェオホルビド - a 基；及び

少なくとも 2 個の架橋基を含み、ここでナノ担体のコンジュゲートが、架橋基を介して架橋されている、請求項 2 0 記載のナノ担体。

【請求項 2 9】

少なくとも 1 個のピロフェオホルビド - a 基にキレートされた金属を更に含む、請求項 2 8 記載のナノ担体。

【請求項 3 0】

ポリエチレングリコール (P E G) ポリマー；

P E G ポリマーに連結された結合リガンド；

親水面及び疎水面の両方を有する、少なくとも 2 個の両親媒性化合物；

P E G 及び両親媒性化合物へ、共有結合された、樹状分岐高分子：を含む、少なくとも 1 個の結合コンジュゲートを更に含む、ナノ担体であって、

ここで各結合コンジュゲートは、水性溶媒中で第一のコンジュゲートと自己組織化し、ナノ担体を形成し、その結果疎水性ポケットが、各両親媒性化合物の疎水面の互いへの配向により、ナノ担体の内側に形成され、ここで各コンジュゲートの P E G が、ナノ担体の

外側上に自己組織化している、請求項 20 記載のナノ担体。

【請求項 31】

治療有効量の請求項 25 記載のナノ担体を含む、光線力学法又は光温熱療法によって疾患を治療するための医薬組成物であって、該医薬組成物はそれを必要とする対象へ投与され、且つ該対象は放射線に曝露される、医薬組成物。

【請求項 32】

疾患が、癌である、請求項 31 記載の医薬組成物。

【請求項 33】

疾患が、膀胱癌及び卵巣癌からなる群から選択される、請求項 31 記載の医薬組成物。

【請求項 34】

ナノ担体が、請求項 29 記載のナノ担体である、請求項 31 記載の医薬組成物。

【請求項 35】

有効量の請求項 20 記載のナノ担体を含む造影剤であって、該ナノ担体は造影剤を更に含み、該造影剤は造影されるべき対象へ投与される、造影剤。

【請求項 36】

治療有効量の請求項 25 記載のナノ担体を含む、音波力学療法により疾患を治療するための医薬組成物であって、該医薬組成物はそれを必要とする対象へ投与され、且つ該対象は音波に曝露される、医薬組成物。

【請求項 37】

対象における腫瘍検出方法であって、

有効量の請求項 20 記載のナノ担体を投与され且つ第一波長の放射線へ曝露された対象由来の試料を準備し、

ここで該放射線は、ナノ担体上に存在するポルフィリンを励起し、その結果ポルフィリンが、第二波長の放射線を放出すること；並びに

励起されたポルフィリンにより放出された放射線を検出することを含む、腫瘍検出方法。