【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】令和4年4月4日(2022.4.4)

【国際公開番号】WO2019/195164
【公表番号】特表2021-520344(P2021-520344A)
【公表日】令和3年8月19日(2021.8.19)
【出願番号】特願2020-553619(P2020-553619)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ 47/59(2017.01)
Ａ６１Ｐ 35/00(2006.01)
Ａ６１Ｐ 35/02(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/7068(2006.01)
Ａ６１Ｋ 9/19(2006.01)
Ａ６１Ｐ 11/00(2006.01)
Ａ６１Ｐ 1/18(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ 47/59
Ａ６１Ｐ 35/00
Ａ６１Ｐ 35/02
Ａ６１Ｋ 31/7068
Ａ６１Ｋ 9/19
Ａ６１Ｐ 11/00
Ａ６１Ｐ 1/18

【手続補正書】
【提出日】令和4年3月25日(2022.3.25)
【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】
ゲムシタビンまたはゲムシタビン誘導体の４（Ｎ）－オリゴ－Ｌ－乳酸コンジュゲートであって、前記コンジュゲート中の前記オリゴ－Ｌ－乳酸が、２～２０個の乳酸サブユニットを含み、かつ、アミド結合によって前記ゲムシタビンまたはゲムシタビン誘導体の４－アミノの窒素に結合している、前記４（Ｎ）－オリゴ－Ｌ－乳酸コンジュゲート。
【請求項２】
前記オリゴ－Ｌ－乳酸が、７～２０個の乳酸サブユニットを含む、請求項１に記載の４（Ｎ）－オリゴ－Ｌ－乳酸コンジュゲート。
【請求項３】
ゲムシタビンまたはゲムシタビン誘導体の４（Ｎ）－オリゴ－Ｄ－乳酸コンジュゲートであって、前記コンジュゲート中の前記オリゴ－Ｄ－乳酸が、２～２０個の乳酸サブユニットを含み、かつ、アミド結合によって前記ゲムシタビンまたはゲムシタビン誘導体の４－アミノの窒素に結合している、前記４（Ｎ）－オリゴ－Ｄ－乳酸コンジュゲート。
【請求項４】
前記オリゴ－Ｄ－乳酸が、７～２０個の乳酸サブユニットを含む、請求項３に記載の４（Ｎ）－オリゴ－Ｄ－乳酸コンジュゲート。
【請求項５】

ゲムシタビンまたはゲムシタビン誘導体の４（Ｎ）－オリゴ－Ｌ－乳酸コンジュゲートと、ゲムシタビンまたはゲムシタビン誘導体の４（Ｎ）－オリゴ－Ｄ－乳酸コンジュゲートとのステレオコンプレックスを含む組成物であって、
各コンジュゲート中の前記オリゴ－Ｌ－乳酸および前記オリゴ－Ｄ－乳酸が、７～２０個の乳酸サブユニットを含み、
前記オリゴ－Ｌ－乳酸または前記オリゴ－Ｄ－乳酸が、アミド結合によって前記ゲムシタビンまたはゲムシタビン誘導体の４－アミノの窒素に結合している、
前記組成物。
【請求項６】
ゲムシタビンまたはゲムシタビン誘導体の４（Ｎ）－オリゴ－Ｌ－乳酸コンジュゲートの、ゲムシタビンまたはゲムシタビン誘導体の４（Ｎ）－オリゴ－Ｄ－乳酸コンジュゲートに対するモル比が、約２：１～約１：２の範囲である、請求項５に記載の組成物。
【請求項７】
水およびミセルを含む組成物であって、
前記ミセルが、
請求項５もしくは請求項６のいずれか一項に記載の組成物、
請求項１もしくは請求項２に記載のゲムシタビンもしくはゲムシタビン誘導体の４（Ｎ）－オリゴ－Ｌ－乳酸コンジュゲート、または
請求項３もしくは請求項４に記載のゲムシタビンもしくはゲムシタビン誘導体の４（Ｎ）－オリゴ－Ｄ－乳酸コンジュゲート
を含む、前記組成物。
【請求項８】
前記ステレオコンプレックスの負荷が、前記ミセルの質量に対して約１重量％～約５０重量％である、請求項７に記載の組成物。
【請求項９】
前記ステレオコンプレックスの濃度が、前記組成物中の前記水の体積に対して約０．６ｍｇ／ｍＬ～約４０ｍｇ／ｍＬである、請求項７に記載の組成物。
【請求項１０】
ポリ（エチレングリコール）－ブロック－ポリ乳酸（ＰＥＧ－ｂ－ＰＬＡ）コポリマーをさらに含む、請求項５～９のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１１】
前記ＰＥＧ－ｂ－ＰＬＡコポリマーのポリ（エチレングリコール）ブロックの分子量が、約１，０００ｇ／ｍｏｌ～約３５，０００ｇ／ｍｏｌであるか、前記ＰＥＧ－ｂ－ＰＬＡコポリマーのポリ（乳酸）ブロックの分子量が、約１，０００ｇ／ｍｏｌ～約１５，０００ｇ／ｍｏｌであるか、またはそれらの組み合わせである、請求項１０に記載の組成物。
【請求項１２】
前記ＰＥＧ－ｂ－ＰＬＡコポリマーのポリ（エチレングリコール）ブロックの分子量が、約１，５００ｇ／ｍｏｌ～約１４，０００ｇ／ｍｏｌであるか、前記ＰＥＧ－ｂ－ＰＬＡコポリマーのポリ（乳酸）ブロックの分子量が、約１，５００ｇ／ｍｏｌ～約７，０００ｇ／ｍｏｌであるか、またはそれらの組み合わせである、請求項１０または請求項１１に記載の組成物。
【請求項１３】
請求項１～４のいずれか一項に記載の、ゲムシタビンもしくはゲムシタビン誘導体の４（Ｎ）－オリゴ－Ｌ－乳酸コンジュゲート、またはゲムシタビンもしくはゲムシタビン誘導体の４（Ｎ）－オリゴ－Ｄ－乳酸コンジュゲートを作製する方法であって、
遊離４－アミノ基を有するゲムシタビンまたはゲムシタビン誘導体を、カップリング剤、およびヒドロキシル基を有するオリゴ－Ｌ－乳酸またはヒドロキシル基を有するオリゴ－Ｄ－乳酸と接触させることを含み、
前記オリゴ－Ｌ－乳酸および前記オリゴ－Ｄ－乳酸が、２～２０個の乳酸サブユニットを含む、

前記方法。
【請求項１４】
前記ヒドロキシル基が、以前は保護されているヒドロキシル基であった、請求項１３に記載の方法。
【請求項１５】
前記オリゴ－Ｌ－乳酸または前記オリゴ－Ｄ－乳酸が、７～２０個の乳酸サブユニットを含む、請求項１３に記載の方法。
【請求項１６】
ゲムシタビンまたはゲムシタビン誘導体の４（Ｎ）－オリゴ－Ｌ－乳酸コンジュゲートと、ゲムシタビンまたはゲムシタビン誘導体の４（Ｎ）－オリゴ－Ｄ－乳酸コンジュゲートとのステレオコンプレックスを含む第１の組成物のｔブタノール／水溶液を凍結乾燥させること
を含み、
各コンジュゲート中の前記オリゴ－Ｌ－乳酸または前記オリゴ－Ｄ－乳酸が、２～２０個の乳酸サブユニットを含み、
前記オリゴ－Ｌ－乳酸または前記オリゴ－Ｄ－乳酸が、アミド結合によって前記ゲムシタビンまたはゲムシタビン誘導体の４－アミノの窒素に結合している、
請求項５～１２のいずれか一項に記載の組成物を作製する方法。
【請求項１７】
ゲムシタビンまたはゲムシタビン誘導体に感受性のがん細胞を阻害するまたは死滅させるための薬学的組成物であって、有効阻害量または致死量の請求項５～１２のいずれか一項に記載の組成物を含む、前記薬学的組成物。
【請求項１８】
がんの治療を必要とする対象においてがんを治療するための薬学的組成物であって、有効量の請求項５～１２のいずれか一項に記載の組成物を含み、前記がんが、ゲムシタビンまたはゲムシタビン誘導体に感受性である、前記薬学的組成物。
【請求項１９】
前記がんが、卵巣がん、白血病、血管肉腫、乳がん、結腸直腸がん、前立腺がん、肺がん、膵がん、胆管癌、脳がん、神経膠腫、腺癌、肝細胞腫、および胆道がんからなる群から選択される、請求項１８に記載の薬学的組成物。
【請求項２０】
前記がんが、卵巣がん、乳がん、肺がん、膵がん、胆管癌、および胆道がんからなる群から選択される、請求項１８または請求項１９に記載の薬学的組成物。
【請求項２１】
前記がんが、肺がんまたは膵がんである、請求項１８～２０のいずれか一項に記載の薬学的組成物。
【請求項２２】
局所的に、鼻腔内に、全身的に、静脈内に、皮下に、腹腔内に、皮内に、眼内に、イオン泳動的に、経粘膜的に、または筋肉内に投与される、請求項１８～２１のいずれか一項に記載の薬学的組成物。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０００７
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０００７】
いくつかの実施形態では、本技術は、オリゴ乳酸ならびに血漿安定性および抗がん効果の増強を有するゲムシタビンまたはゲムシタビン誘導体のコンジュゲートおよびステレオコンプレックスを提供する。本明細書に提供されるコンジュゲートは、がんの治療に有用である薬学的組成物および薬剤として、ミセルに製剤化することができる。また、薬学的製

剤および薬剤の調製におけるコンジュゲートの使用も提供される。

[本発明１００１]

ゲムシタビンまたはゲムシタビン誘導体の４（Ｎ）－オリゴ－Ｌ－乳酸コンジュゲートであって、前記コンジュゲート中の前記オリゴ－Ｌ－乳酸が、２～２０個の乳酸サブユニットを含み、かつ、アミド結合によって前記ゲムシタビンまたはゲムシタビン誘導体の４－アミノの窒素に結合している、前記４（Ｎ）－オリゴ－Ｌ－乳酸コンジュゲート。

[本発明１００２]

前記オリゴ－Ｌ－乳酸が、７～２０個の乳酸サブユニットを含む、本発明１００１の４（Ｎ）－オリゴ－Ｌ－乳酸コンジュゲート。

[本発明１００３]

ゲムシタビンまたはゲムシタビン誘導体の４（Ｎ）－オリゴ－Ｄ－乳酸コンジュゲートであって、前記コンジュゲート中の前記オリゴ－Ｄ－乳酸が、２～２０個の乳酸サブユニットを含み、かつ、アミド結合によって前記ゲムシタビンまたはゲムシタビン誘導体の４－アミノの窒素に結合している、前記４（Ｎ）－オリゴ－Ｄ－乳酸コンジュゲート。

[本発明１００４]

前記オリゴ－Ｄ－乳酸が、７～２０個の乳酸サブユニットを含む、本発明１００３の４（Ｎ）－オリゴ－Ｄ－乳酸コンジュゲート。

[本発明１００５]

ゲムシタビンまたはゲムシタビン誘導体の４（Ｎ）－オリゴ－Ｌ－乳酸コンジュゲートと、ゲムシタビンまたはゲムシタビン誘導体の４（Ｎ）－オリゴ－Ｄ－乳酸コンジュゲートとのステレオコンプレックスを含む組成物であって、

各コンジュゲート中の前記オリゴ－Ｌ－乳酸および前記オリゴ－Ｄ－乳酸が、７～２０個の乳酸サブユニットを含み、

前記オリゴ－Ｌ－乳酸または前記オリゴ－Ｄ－乳酸が、アミド結合によって前記ゲムシタビンまたはゲムシタビン誘導体の４－アミノの窒素に結合している、

前記組成物。

[本発明１００６]

ゲムシタビンまたはゲムシタビン誘導体の４（Ｎ）－オリゴ－Ｌ－乳酸コンジュゲートの、ゲムシタビンまたはゲムシタビン誘導体の４（Ｎ）－オリゴ－Ｄ－乳酸コンジュゲートに対するモル比が、約２：１～約１：２の範囲である、本発明１００５の組成物。

[本発明１００７]

水およびミセルを含む組成物であって、

前記ミセルが、

本発明１００５もしくは本発明１００６のいずれかの組成物、

本発明１００１もしくは本発明１００２のゲムシタビンもしくはゲムシタビン誘導体の４（Ｎ）－オリゴ－Ｌ－乳酸コンジュゲート、または

本発明１００３もしくは本発明１００４のゲムシタビンもしくはゲムシタビン誘導体の４（Ｎ）－オリゴ－Ｄ－乳酸コンジュゲート

を含む、前記組成物。

[本発明１００８]

前記ステレオコンプレックスの負荷が、前記ミセルの質量に対して約１重量％～約５０重量％である、本発明１００７の組成物。

[本発明１００９]

前記ステレオコンプレックスの濃度が、前記組成物中の前記水の体積に対して約０．６ｍｇ／ｍＬ～約４０ｍｇ／ｍＬである、本発明１００７の組成物。

[本発明１０１０]

ポリ（エチレングリコール）－ブロック－ポリ乳酸（ＰＥＧ－ｂ－ＰＬＡ）コポリマーをさらに含む、本発明１００５～１００９のいずれかの組成物。

[本発明１０１１]

前記ＰＥＧ－ｂ－ＰＬＡコポリマーのポリ（エチレングリコール）ブロックの分子量が

、約１，０００ｇ／ｍｏｌ～約３５，０００ｇ／ｍｏｌであるか、前記ＰＥＧ－ｂ－ＰＬＡコポリマーのポリ（乳酸）ブロックの分子量が、約１，０００ｇ／ｍｏｌ～約１５，０００ｇ／ｍｏｌであるか、またはそれらの組み合わせである、本発明１０１０の組成物。

[本発明１０１２]

前記ＰＥＧ－ｂ－ＰＬＡコポリマーのポリ（エチレングリコール）ブロックの分子量が、約１，５００ｇ／ｍｏｌ～約１４，０００ｇ／ｍｏｌであるか、前記ＰＥＧ－ｂ－ＰＬＡコポリマーのポリ（乳酸）ブロックの分子量が、約１，５００ｇ／ｍｏｌ～約７，０００ｇ／ｍｏｌであるか、またはそれらの組み合わせである、本発明１０１０または本発明１０１１の組成物。

[本発明１０１３]

本発明１００１～１００４のいずれかの、ゲムシタビンもしくはゲムシタビン誘導体の４（Ｎ）－オリゴ－Ｌ－乳酸コンジュゲート、またはゲムシタビンもしくはゲムシタビン誘導体の４（Ｎ）－オリゴ－Ｄ－乳酸コンジュゲートを作製する方法であって、

遊離４－アミノ基を有するゲムシタビンまたはゲムシタビン誘導体を、カップリング剤、およびヒドロキシル基を有するオリゴ－Ｌ－乳酸またはヒドロキシル基を有するオリゴ－Ｄ－乳酸と接触させることを含み、

前記オリゴ－Ｌ－乳酸および前記オリゴ－Ｄ－乳酸が、２～２０個の乳酸サブユニットを含む、

前記方法。

[本発明１０１４]

前記ヒドロキシル基が、以前は保護されているヒドロキシル基であった、本発明１０１３の方法。

[本発明１０１５]

前記オリゴ－Ｌ－乳酸または前記オリゴ－Ｄ－乳酸が、７～２０個の乳酸サブユニットを含む、本発明１０１３の方法。

[本発明１０１６]

ゲムシタビンまたはゲムシタビン誘導体の４（Ｎ）－オリゴ－Ｌ－乳酸コンジュゲートと、ゲムシタビンまたはゲムシタビン誘導体の４（Ｎ）－オリゴ－Ｄ－乳酸コンジュゲートとのステレオコンプレックスを含む第１の組成物のｔブタノール／水溶液を凍結乾燥させること

を含み、

各コンジュゲート中の前記オリゴ－Ｌ－乳酸または前記オリゴ－Ｄ－乳酸が、２～２０個の乳酸サブユニットを含み、

前記オリゴ－Ｌ－乳酸または前記オリゴ－Ｄ－乳酸が、アミド結合によって前記ゲムシタビンまたはゲムシタビン誘導体の４－アミノの窒素に結合している、

本発明１００５～１０１２のいずれかの組成物を作製する方法。

[本発明１０１７]

ゲムシタビンまたはゲムシタビン誘導体に感受性のがん細胞を阻害するまたは死滅させる方法であって、前記がん細胞を、有効阻害量または致死量の本発明１００５～１０１２のいずれかの組成物と接触させることを含む、前記方法。

[本発明１０１８]

前記接触が、インビトロで行われる、本発明１０１７の方法。

[本発明１０１９]

がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法であって、有効量の本発明１００５～１０１２のいずれかの組成物を前記対象に投与することを含み、前記がんが、ゲムシタビンまたはゲムシタビン誘導体に感受性である、前記方法。

[本発明１０２０]

前記がんが、卵巣がん、白血病、血管肉腫、乳がん、結腸直腸がん、前立腺がん、肺がん、膵がん、胆管癌、脳がん（神経膠腫など）、腺癌、肝細胞腫、および胆道がんからなる群から選択される、本発明１０１９の方法。

[本発明１０２１]
前記がんが、卵巣がん、乳がん、肺がん、膵がん、胆管癌、および胆道がんからなる群から選択される、本発明１０１９または本発明１０２０の方法。
[本発明１０２２]
前記がんが、肺がんまたは膵がんである、本発明１０１９～１０２１のいずれかの方法。
[本発明１０２３]
前記組成物が、局所的に、鼻腔内に、全身的に、静脈内に、皮下に、腹腔内に、皮内に、眼内に、イオン泳動的に、経粘膜的に、または筋肉内に投与される、本発明１０１９～１０２２のいずれかの方法。