

【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28年6月16日 (2016.6.16)

【公表番号】特表2015-523326(P2015-523326A)

【公表日】平成27年8月13日 (2015.8.13)

【年通号数】公開・登録公報2015-051

【出願番号】特願2015-510839(P2015-510839)

【国際特許分類】

A 6 1 K 51/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 43/00 Z N A

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 K 39/395 L

A 6 1 K 39/395 C

C 0 7 K 16/18

【手続補正書】

【提出日】平成28年4月13日 (2016.4.13)

【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】

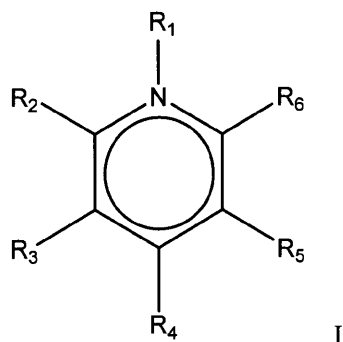
【請求項 1】

組織標的化部分と、4つの3, 2 - H O P O 部分を含む八座ヒドロキシピリジノン含有配位子と、アルファ放射性トリウム放射性核種のイオンとを含む組織標的化錯体であって、前記4つのH O P O 部分のすべてがN位においてヒドロキシアルキル可溶化基で置換されており、前記組織標的化部分がC D 3 3 受容体に対して結合親和性を有する、組織標的化錯体。

【請求項 2】

式 I

【化 1】



のキレート部分を4つ含む八座配位子を含み、式中、

R_1 がヒドロキシアルキル部分であり；

基 $R_4 \sim R_6$ がそれぞれ独立してH、短いヒドロカルビル基、リンカー部分および/またはカップリング部分から選択され、 R_3 がOHであり、 R_2 が=Oである、

請求項1に記載の錯体。

【請求項3】

基 $R_4 \sim R_6$ のうちの少なくとも1つがリンカー部分である、請求項2に記載の錯体。

【請求項4】

前記4つのHOP O基のそれぞれの前記N置換基がそれぞれ独立してHOC H₂-、HOC H₂CH₂-、HO-CH₂CH₂CH₂-、HO-CH(CH₃)CH₂-、HO-CH₂CH₂CH₂CH₂-、HO-CH(CH₃)CH₂CH₂-、HO-CH(CH₂CH₃)CH₂-、HO-C(CH₃)₂CH₂-、HO-CH(CH₃)CH(CH₃)-およびHOC H₂CH(CH₂CH₃)-から選択される、請求項1～3のいずれかに記載の錯体。

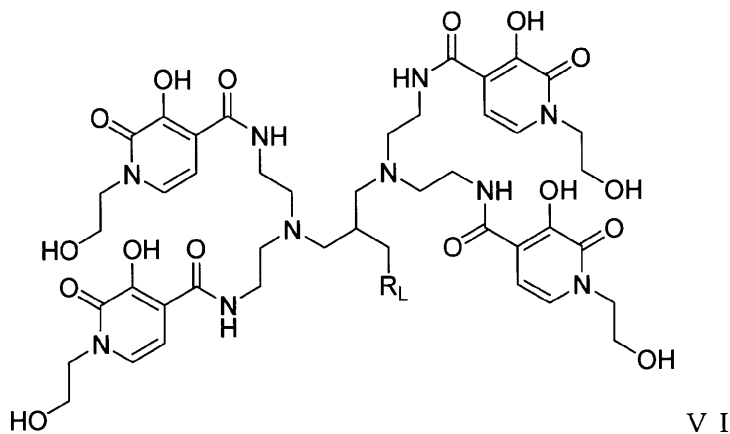
【請求項5】

前記アルファ放射性トリウム放射性核種のイオンが、²²⁷Thなどのアルファ放射性トリウム放射性核種の4+イオンである、請求項1～4のいずれかに記載の錯体。

【請求項6】

式VI：

【化2】



の配位子部分を含み、式中、 R_L が任意の適切なリンカー部分である、請求項1～5のいずれかに記載の錯体。

【請求項7】

前記組織標的化部分がモノクローナル抗体またはポリクローナル抗体、抗体フラグメント(Fab、F(ab')₂、Fab'またはscFv)、またはこのような抗体および/またはフラグメントの構築物である、請求項1～6のいずれかに記載の錯体。

【請求項8】

前記組織標的化部分が、以下の配列：

フラグメントの可変VHドメイン：

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYNMHWVRQA
APGQGLEWIGYIYPYNGGTGYNQKFKSKATITADESTNTA
YME LSS LRS EDTAVYYCARGRPAMDYWGQGTLVTVSS

フラグメントの可変VLドメイン：

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASESVDNYGISFMNW
FQQKPGKAPKLLIYAASNQGS GVPSPRFS GSGSGSGTDFTLTI
SSLQPD D F A T Y Y C Q Q S K E V P W T F G Q G T K V E I K

のうちの一方または両方と少なくとも90%の配列類似性を有するペプチド鎖を少なくと

も 1 つ含む、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の錯体。

【請求項 9】

過形成性疾患または腫瘍性疾患の治療のための薬物の製造における、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の組織標的化錯体の使用。

【請求項 10】

前記疾患が癌腫、肉腫、骨髄腫、白血病、リンパ腫または混合型癌である、請求項 9 に記載の使用。

【請求項 11】

癌腫、肉腫、骨髄腫、白血病、リンパ腫または混合型癌などの過形成性疾患および / または腫瘍性疾患の治療に使用する、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の組織標的化錯体。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の組織標的化錯体を少なくとも 1 つの医薬担体または添加剤とともに含む、医薬組成物。

【請求項 13】

請求項 9 または 10 のいずれかに記載の方法に使用するキットであって、4 つの 3, 2 - H O P O 部分を含む八座ヒドロキシピリジノン含有配位子とコンジュゲートしているがコンジュゲート可能な組織標的化部分を含み、前記 4 つの H O P O 部分のすべてが N 位においてヒドロキシアルキル可溶化基で置換されており、前記組織標的化部分が C D 3 3 受容体に対して結合親和性を有し、任意選択で、また好ましくは、 ^{227}Th などのアルファ放射性トリウム放射性核種を含む、キット。

【請求項 14】

組織標的化錯体を形成する方法であって、水溶液中で組織標的化部分と八座ヒドロキシピリジノン含有配位子とをカップリングさせることを含み、前記錯体が 4 つの 3, 2 - H O P O 部分とアルファ放射性トリウム放射性核種のイオンとを含み、前記 4 つの H O P O 部分のすべてが N 位においてヒドロキシアルキル可溶化基で置換されており、前記組織標的化部分が C D 3 3 受容体に対して結合親和性を有する、方法。

【請求項 15】

八座ヒドロキシピリジノン含有配位子の第一の水溶液および前記組織標的化部分の第二の水溶液を調製することと、前記第一の水溶液と前記第二の水溶液とを接触させることとを含む、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記接触を 40 未満で実施する、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

前記接触を、いかなる有機溶媒も実質的に存在しない状態で実施する、請求項 15 または 16 に記載の方法。

【請求項 18】

前記カップリングにより、前記配位子部分と前記標的化部分との間にアミド結合、エステル結合、エーテル結合またはアミン結合が生じる、請求項 14 ~ 17 のいずれかに記載の方法。

【請求項 19】

前記アミド結合またはエステル結合が、少なくとも 1 つの活性エステル基によって形成される、例えば、N - ヒドロキシマレイミドカップリング試薬、カルボジイミドカップリング試薬またはアゾカルボキシラートカップリング試薬によって形成される、請求項 18 に記載の方法。