

【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】

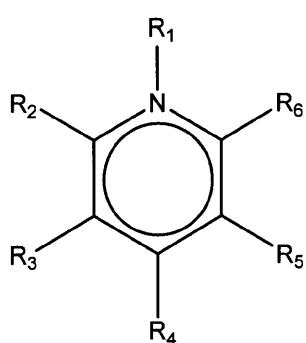
【請求項1】

組織標的化部分と、4つの3,2-HOPO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HOP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CD33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 ～ 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 ～ 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HOPO基のそれぞれの前記N置換基がそれぞれ独立して HOCH_2 -、 HOCH_2CH_2 -、 $\text{HO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -、 $\text{HO}-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ -、 $\text{HO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -、 $\text{HO}-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2$ -、 $\text{HO}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2$ -、 $\text{HO}-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$ -、 $\text{HO}-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)$ -および $\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ -から選択される、請求項1～3のいずれかに記載の錯体。

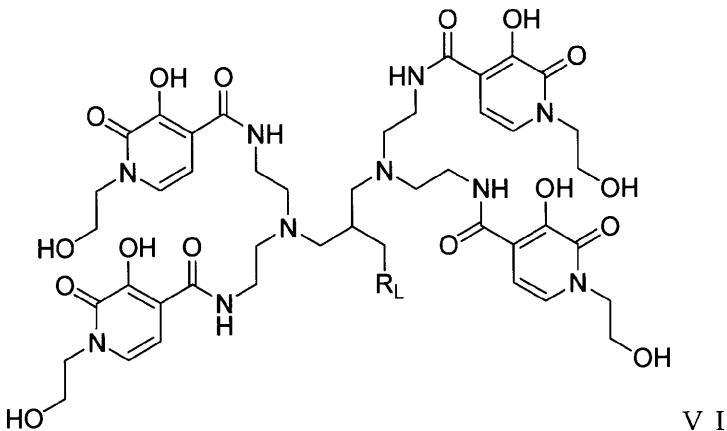
【請求項5】

前記アルファ放射性トリウム放射性核種のイオンが、 ^{227}Th 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、Fab')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：

Q V Q L V Q S G A E V K K P G S S V K V S C K A S G Y T F T D Y N M H W V R Q
A P G Q G L E W I G Y I Y P Y N G G T G Y N Q K F K S K A T I T A D E S T N T A
Y M E L S S L R S E D T A V Y Y C A R G R P A M D Y W G Q G T L V T V S S

フラグメントの可変VLドメイン：

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S E S V D N Y G I S F M N W
F Q Q K P G K A P K L L I Y A A S N Q G S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I
S S L Q P D 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
-HOP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か
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HOP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CD33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、²²⁷Th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
HOP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HOP
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CD33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ジ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1
8に記載の方法。