

【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22年11月11日 (2010.11.11)

【公表番号】特表2010-504318(P2010-504318A)

【公表日】平成22年2月12日 (2010.2.12)

【年通号数】公開・登録公報2010-006

【出願番号】特願2009-528813(P2009-528813)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

A 6 1 K 9/51 (2006.01)

A 6 1 K 31/4745 (2006.01)

A 6 1 K 31/337 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

C 0 7 D 491/22 (2006.01)

C 0 7 D 305/14 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 9/51

A 6 1 K 31/4745

A 6 1 K 31/337

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 35/00

C 0 7 D 491/22

C 0 7 D 305/14

【手続補正書】

【提出日】平成22年9月24日 (2010.9.24)

【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】

水不溶性医薬活性薬剤の pH 標的化送達用組成物であって、pH 約 2 の水溶液と接触する際には約 10% 未満の医薬活性薬剤が組成物から 2 時間後に放出されるが、pH 約 6 以上の水溶液においては少なくとも 60% の医薬活性薬剤が組成物から 2 時間以内に放出されるように、

(a) 複数の pH 感受性ジブロックコポリマー；及び

(b) ジブロックコポリマーと会合した水不溶性医薬活性薬剤を含む組成物。

【請求項 2】

ジブロックコポリマーの第 1 ブロックが、ポリ(エチレングリコール)及びポリ(ビニルピロリドン)からなる群より選ばれるモノマーを含む、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 3】

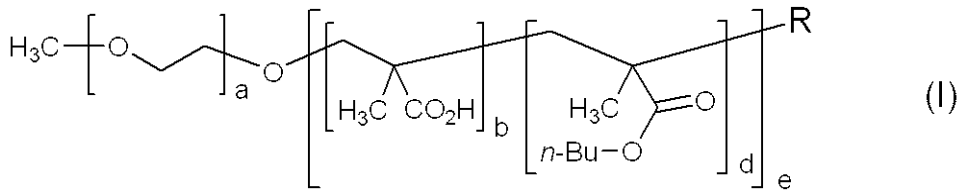
ジブロックコポリマーの第 2 ブロックが、(i) メタクリル酸及びアクリル酸からなる群より選ばれるイオン性モノマーサブユニット、並びに (ii) メタクリレート及びそれらの誘導体、アクリレート及びそれらの誘導体、メタクリルアミド及びアクリルアミドか

らなる群より選ばれる疎水性モノマーを含む、請求項 1 又は 2 記載の組成物。

【請求項 4】

ジブロックコポリマーが、以下の式 (I) :

【化 1】



(式中、

R は、H、アルキル、ヒドロキシル、アルコキシル又はハロゲンであり、

a は、約 20 ~ 約 60 の範囲の整数であり、

b は、各々の存在に関して独立して、0 ~ 約 20 の範囲の整数であり、

d は、各々の存在に関して独立して、0 ~ 約 20 の範囲の整数であり、

e は、約 10 ~ 約 50 の範囲の整数であり、

但し、少なくとも 1 つの b が > 0 であり、かつ少なくとも 1 つの d が > 0 である) により表される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 5】

水不溶性医薬活性薬剤の pH 標的化送達用の pH 感受性ミセル組成物であって、

(a) 複数の pH 感受性ジブロックコポリマーを含むミセル; 及び

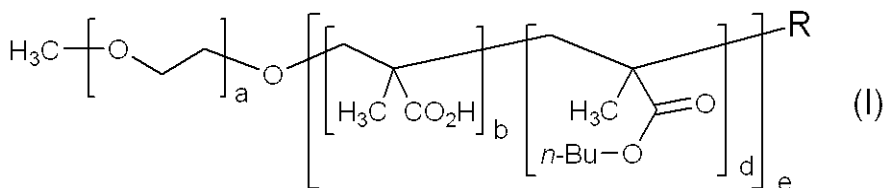
(b) ミセル内に配置された水不溶性医薬活性薬剤

を含み、pH 約 2 の水溶液においては約 10% 未満の医薬活性薬剤がミセル組成物から 2 時間後に放出されるが、pH 約 6 以上では少なくとも 60% の医薬活性薬剤がミセル組成物から 2 時間以内に放出される、前記組成物。

【請求項 6】

ジブロックコポリマーが、以下の式 (I) :

【化 2】



(式中、

R は、H、アルキル、ヒドロキシル、アルコキシル又はハロゲンであり、

a は、約 20 ~ 約 60 の範囲の整数であり、

b は、各々の存在に関して独立して、0 ~ 約 20 の範囲の整数であり、

d は、各々の存在に関して独立して、0 ~ 約 20 の範囲の整数であり、

e は、約 10 ~ 約 50 の範囲の整数であり、

但し、少なくとも 1 つの b が > 0 であり、かつ少なくとも 1 つの d が > 0 である) により表される、請求項 5 記載の組成物。

【請求項 7】

医薬活性薬剤が抗癌剤である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 8】

抗癌剤が SN-38 である、請求項 7 記載の組成物。

【請求項 9】

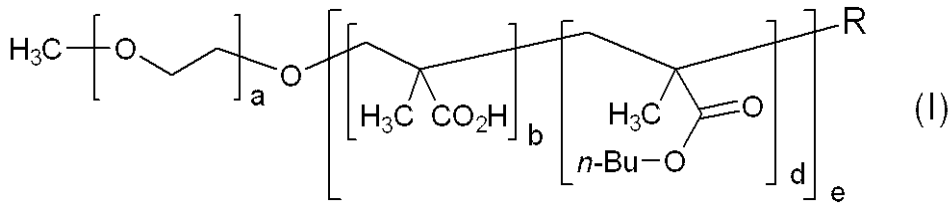
ミセルの平均直径が約 20nm ~ 約 950nm の範囲にある、請求項 5 又は 6 記載の組成物。

【請求項 10】

以下の (a) 及び (b) を含む組成物:

(a) 以下の式 (I) :

【化 3】



(式中、

R は、H、アルキル、ヒドロキシル、アルコキシル又はハロゲンであり、

a は、約20～約60の範囲の整数であり、

b は、各々の存在に関して独立して、0～約20の範囲の整数であり、

d は、各々の存在に関して独立して、0～約20の範囲の整数であり、

e は、約10～約50の範囲の整数であり、

但し、少なくとも1つのbが>0であり、かつ少なくとも1つのdが>0である)により表される、複数のpH感受性ジブロックコポリマー、及び

(b) ジブロックコポリマーと会合したカンプトセシン誘導体。

【請求項 1 1】

カンプトセシン誘導体がSN-38である、請求項 1 0 記載の組成物。

【請求項 1 2】

水不溶性医薬活性薬剤のpH標的化送達用組成物の製造方法であって、

(a) pH感受性ジブロックコポリマー及び医薬活性薬剤を含む溶液を製造する工程；及び

(b) 工程(a)の溶液を乾燥させて、乾燥品を製造する工程を含む方法。

【請求項 1 3】

工程(a)の後であって工程(b)の前に、溶液のpHを約5～約7に調整する工程をさらに含む、請求項 1 2 記載の方法。

【請求項 1 4】

工程(a)の前に、pH感受性ジブロックコポリマー及び医薬活性薬剤を、別々に、同一溶媒の2つの離れた部分に溶解する、請求項 1 2 又は 1 3 記載の方法。

【請求項 1 5】

工程(a)の前に、pH感受性ジブロックコポリマー及び医薬活性薬剤を、異なる溶媒に溶解する、請求項 1 2 又は 1 3 記載の方法。

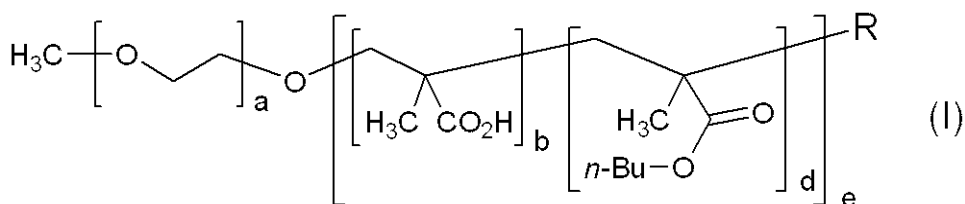
【請求項 1 6】

医薬活性薬剤がSN-38である、請求項 1 2 又は 1 3 記載の方法。

【請求項 1 7】

pH感受性ジブロックコポリマーサブユニットが、以下の式(I)：

【化 4】



(式中、

R は、H、アルキル、ヒドロキシル、アルコキシル又はハロゲンであり、

a は、約20～約60の範囲の整数であり、

b は、各々の存在に関して独立して、0～約20の範囲の整数であり、

d は、各々の存在に関して独立して、0～約20の範囲の整数であり、

e は、約10～約50の範囲の整数であり、  
 但し、少なくとも1つのbが>0であり、かつ少なくとも1つのdが>0である)により表される、請求項12～16のいずれか1項記載の方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0044

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0044】

(参照による組み込み)

本明細書で参照した各特許及び科学文献の全開示は、全ての目的のため、参照によって本明細書に組み込まれる。

(均等物)

本発明をその好ましい実施形態を用いて説明したが、本発明は、添付の特許請求の範囲の精神及び範囲から逸脱することなく、本発明の広い局面を包含することを意図するものと解釈する。

以下に本発明の態様を示す。

1. 水不溶性医薬活性薬剤のpH標的化送達用組成物であって、pH約2の水溶液と接触する際には約10%未満の医薬活性薬剤が組成物から2時間後に放出されるが、pH約6以上の水溶液においては少なくとも60%の医薬活性薬剤が組成物から2時間以内に放出されるように、

(a) 複数のpH感受性ジブロックコポリマー；及び

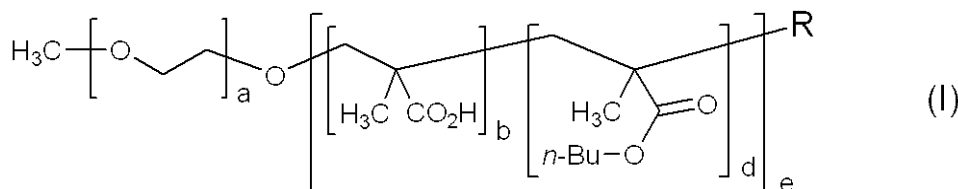
(b) ジブロックコポリマーと会合した水不溶性医薬活性薬剤を含む組成物。

2. ジブロックコポリマーの第1ブロックが、ポリ(エチレングリコール)及びポリ(ビニルピロリドン)からなる群より選ばれるモノマーを含む、上記1記載の組成物。

3. ジブロックコポリマーの第2ブロックが、(i)メタクリル酸及びアクリル酸からなる群より選ばれるイオン性モノマーサブユニット、並びに(ii)メタクリレート及びそれらの誘導体、アクリレート及びそれらの誘導体、メタクリルアミド及びアクリルアミドからなる群より選ばれる疎水性モノマーを含む、上記1又は2記載の組成物。

4. ジブロックコポリマーが、以下の式(I)：

【化9】



(式中、

Rは、H、アルキル、ヒドロキシル、アルコキシル又はハロゲンであり、

aは、約20～約60の範囲の整数であり、

bは、各々の存在に関して独立して、0～約20の範囲の整数であり、

dは、各々の存在に関して独立して、0～約20の範囲の整数であり、

eは、約10～約50の範囲の整数であり、

但し、少なくとも1つのbが>0であり、かつ少なくとも1つのdが>0である)により表される、上記1～3のいずれか1項記載の組成物。

5. 水不溶性医薬活性薬剤のpH標的化送達用のpH感受性ミセル組成物であって、

(a) 複数のpH感受性ジブロックコポリマーを含むミセル；及び

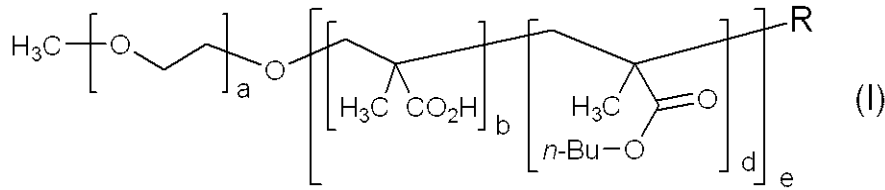
(b) ミセル内に配置された水不溶性医薬活性薬剤

を含み、pH約2の水溶液においては約10%未満の医薬活性薬剤がミセル組成物から2時

間後に放出されるが、pH 約 6 以上では少なくとも 60% の医薬活性薬剤がミセル組成物から 2 時間以内に放出される、前記組成物。

6. ジブロックコポリマーが、以下の式 (I) :

【化 10】



(式中、

R は、H、アルキル、ヒドロキシル、アルコキシル又はハロゲンであり、

a は、約 20 ~ 約 60 の範囲の整数であり、

b は、各々の存在に関して独立して、0 ~ 約 20 の範囲の整数であり、

d は、各々の存在に関して独立して、0 ~ 約 20 の範囲の整数であり、

e は、約 10 ~ 約 50 の範囲の整数であり、

但し、少なくとも 1 つの b が > 0 であり、かつ少なくとも 1 つの d が > 0 である) により表される、上記 5 記載の組成物。

7. pH 約 6 以上においては少なくとも 70% の医薬活性薬剤が組成物から 2 時間以内に放出される、上記 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の組成物。

8. pH 約 6 以上においては少なくとも 80% の医薬活性薬剤が組成物から 2 時間以内に放出される、上記 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の組成物。

9. 医薬活性薬剤が抗癌剤である、上記 1 ~ 8 のいずれか 1 項記載の組成物。

10. 抗癌剤がカンプトセシン誘導体である、上記 9 記載の組成物。

11. カンプトセシン誘導体が SN-38 である、上記 10 記載の組成物。

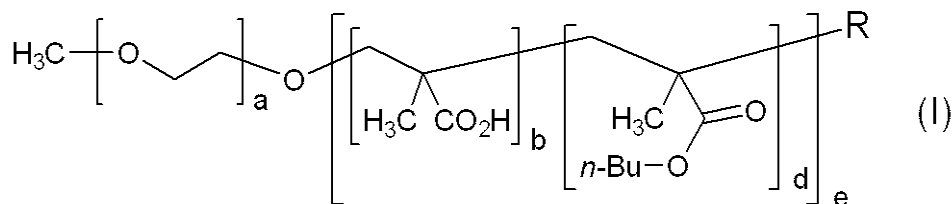
12. ミセルの平均直径が約 20nm ~ 約 950nm の範囲にある、上記 5 又は 6 記載の組成物。

13. ミセルの平均直径が約 50nm ~ 約 200nm の範囲にある、上記 12 記載の組成物。

14. 以下の (a) 及び (b) を含む組成物:

(a) 以下の式 (I) :

【化 11】



(式中、

R は、H、アルキル、ヒドロキシル、アルコキシル又はハロゲンであり、

a は、約 20 ~ 約 60 の範囲の整数であり、

b は、各々の存在に関して独立して、0 ~ 約 20 の範囲の整数であり、

d は、各々の存在に関して独立して、0 ~ 約 20 の範囲の整数であり、

e は、約 10 ~ 約 50 の範囲の整数であり、

但し、少なくとも 1 つの b が > 0 であり、かつ少なくとも 1 つの d が > 0 である) により表される、複数の pH 感受性ジブロックコポリマー、及び

(b) ジブロックコポリマーと会合したカンプトセシン誘導体。

15. カンプトセシン誘導体が SN-38 である、上記 14 記載の組成物。

16. 水不溶性医薬活性薬剤の pH 標的化送達用組成物の製造方法であって、

(a) pH 感受性ジブロックコポリマー及び医薬活性薬剤を含む溶液を製造する工程; 及び

(b) 工程 (a) の溶液を乾燥させて、乾燥品を製造する工程

を含む方法。

17. 工程 (a) で製造した溶液の pH が約 7 より高い、上記 16 記載の方法。

18. 工程 (a) の後であって工程 (b) の前に、溶液の pH を約 5 ~ 約 7 に調整する工程をさらに含む、上記 16 又は 17 記載の方法。

19. pH を約 6 に低減させる、上記 18 記載の方法。

20. 工程 (a) で製造した溶液の pH が約 5 ~ 約 7 である、上記 16 記載の方法。

21. 工程 (a) の前に、pH 感受性ジブロックコポリマー及び医薬活性薬剤を、別々に、同一溶媒の 2 つの離れた部分に溶解する、上記 16 ~ 20 のいずれか 1 項記載の方法。

22. 工程 (a) の前に、pH 感受性ジブロックコポリマー及び医薬活性薬剤を、異なる溶媒に溶解する、上記 16 ~ 20 のいずれか 1 項記載の方法。

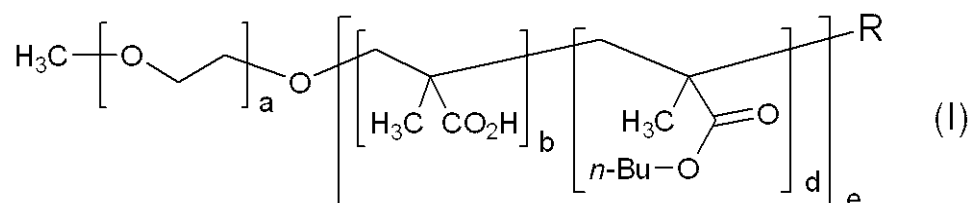
23. 工程 (a) における医薬活性薬剤が抗癌剤である、上記 16 ~ 22 のいずれか 1 項記載の方法。

24. 抗癌剤がカンプトセシン誘導体である、上記 23 記載の方法。

25. カンプトセシン誘導体が SN-38 である、上記 24 記載の方法。

26. pH 感受性ジブロックコポリマーサブユニットが、以下の式 (I) :

【化 12】



(式中、

R は、H、アルキル、ヒドロキシル、アルコキシル又はハロゲンであり、

a は、約 20 ~ 約 60 の範囲の整数であり、

b は、各々の存在に関して独立して、0 ~ 約 20 の範囲の整数であり、

d は、各々の存在に関して独立して、0 ~ 約 20 の範囲の整数であり、

e は、約 10 ~ 約 50 の範囲の整数であり、

但し、少なくとも 1 つの b が > 0 であり、かつ少なくとも 1 つの d が > 0 である) により表される、上記 16 ~ 25 のいずれか 1 項記載の方法。

27. 乾燥品を生理学的に許容可能な溶液中で再構成する工程をさらに含む、上記 16 ~ 26 のいずれか 1 項記載の方法。

28. 上記 16 ~ 27 のいずれか 1 項記載の方法により製造した組成物。

29. 水不溶性医薬活性薬剤を、医薬活性薬剤を必要とする哺乳類に対して投与する方法であって、哺乳類に対して、上記 1 ~ 15 及び 28 のいずれか 1 項記載の組成物中の有効量の医薬活性薬剤を投与することを含む、前記方法。

30. 組成物が経口投与される、上記 29 記載の方法。

31. 組成物が非経口投与される、上記 29 記載の方法。

32. 哺乳類の癌を治療する方法であって、哺乳類に対して、上記 9 ~ 11、14 又は 15 のいずれか 1 項記載の組成物中の有効量の抗癌剤を投与することを含む、前記方法。