

【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 6 月 15 日 (2017.6.15)

【公表番号】特表 2016-517885 (P2016-517885A)

【公表日】平成 28 年 6 月 20 日 (2016.6.20)

【年通号数】公開・登録公報 2016-037

【出願番号】特願 2016-511809 (P2016-511809)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/28 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/43 (2006.01)

A 6 1 K 9/06 (2006.01)

A 6 1 K 47/36 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/50 (2017.01)

【F I】

A 6 1 K 37/26

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 37/48

A 6 1 K 9/06

A 6 1 K 47/36

A 6 1 P 3/10

A 6 1 K 47/48

【手続補正書】

【提出日】平成 29 年 4 月 25 日 (2017.4.25)

【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】

治療薬剤、予防薬剤または診断薬剤の制御放出のための注射可能なポリマーナノ粒子架橋ネットワーク製剤であって、  
酸分解性ポリマーマトリクス、  
応答性シグナル伝達成分、および  
治療薬剤、予防薬剤または診断薬剤  
を含む粒子を含み、  
第 1 の複数の該粒子が表面に第 1 の非ゼロ電荷を有し、第 2 の複数の該粒子が表面に第 2 の反対の非ゼロ電荷を有し、それらが相互作用して注射可能なポリマーナノ粒子架橋ネットワークを形成し、  
該応答性シグナル伝達成分が生理学的成分の存在下で酸を生成し、該酸が該ポリマーを分解して該治療薬剤、予防薬剤または診断薬剤を放出する製剤。

【請求項 2】

前記薬剤が、インスリンもしくはインスリン類似体またはインスリン濃度を増加させる薬剤である、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 3】

前記応答性シグナル伝達成分が、グルコースオキシダーゼおよびカタラーゼを含む、請

求項 2 に記載の製剤。

【請求項 4】

グルコースオキシダーゼおよびカタラーゼの酸分解性ポリマーマトリクスに対する比 ( $w/w$ ) が  $1:100 \sim 1:15$  である、請求項 3 に記載の製剤。

【請求項 5】

前記グルコースオキシダーゼとカタラーゼが  $4:1$  の比 ( $w/w$ ) で存在する、請求項 4 に記載の製剤。

【請求項 6】

その表面に正電荷を有する前記第 1 の複数の粒子と、その表面に負電荷を有する前記第 2 の複数の粒子が相互作用してゲルを形成する、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 7】

前記第 1 の複数の粒子中の該粒子のゼータ電位および前記第 2 の複数の粒子中の該粒子のゼータ電位が、 $5 \sim 15 \text{ mV}$  の大きさを有する、請求項 6 に記載の製剤。

【請求項 8】

前記第 1 の複数の粒子中の前記粒子が、表面改質剤をさらに含む、請求項 6 に記載の製剤。

【請求項 9】

前記表面改質剤が、キトサンまたはアルギネートである、請求項 8 に記載の製剤。

【請求項 10】

前記粒子が、 $350 \text{ nm}$  未満の流体力学的半径を有する、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 11】

前記酸分解性ポリマーマトリクスが、架橋性ポリマーおよび酸分解性架橋剤を含む、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 12】

前記酸分解性ポリマーマトリクスが、複数の加水分解可能な部分を有するポリマーを含む、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 13】

高血糖状態で解離し、通常のグルコースレベルで実質的に解離しない、請求項 2 に記載の製剤。

【請求項 14】

$400 \text{ mg/dL}$  のグルコース濃度で 8 時間後に解離する、請求項 13 に記載の製剤。

【請求項 15】

正常なグルコースレベルで 15 時間後に実質的に解離しない、請求項 13 に記載の製剤。

【請求項 16】

グルコース濃度が正常な状態と高血糖状態の間で周期的に変動する場合、インスリンまたはインスリン類似体またはインスリン濃度を増加させる薬剤の放出が脈動的である、請求項 13 に記載の製剤。

【請求項 17】

処置を必要とする患者を処置する ための請求項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 18】

前記薬剤が、インスリンもしくはインスリン類似体またはインスリン濃度を増加させる薬剤であり、前記個体が 1 型または 2 型の糖尿病を有する、請求項 17 に記載の 製剤。

【請求項 19】

正常血糖、正常な糖化アルブミンレベルまたはより高いボディコンディションスコアを維持するために 投与されることを特徴とする、 請求項 18 に記載の 製剤。

【請求項 20】

血液グルコース濃度を  $70 \sim 130 \text{ mg/dL}$  または  $90 \sim 110 \text{ mg/dL}$  の間で維持するのに有効な量 を含む、 請求項 19 に記載の 製剤。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0019

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0019】

投与を必要とする個体に有効量の本明細書で開示するような注射可能なポリマーナノ粒子架橋ネットワーク製剤を投与するステップを含む、処置を必要とする患者を処置する方法も開示する。一部の実施形態では、薬剤はインスリンもしくはインスリン類似体またはインスリン濃度を増加させる薬剤であり、個体は1型または2型の糖尿病を有する。一部の実施形態では、正常血糖、正常な糖化 (g l y c a l a t e d) アルブミンレベルまたはより高いボディコンディションスコアを維持するために、この製剤を投与する。一部の実施形態では、血液グルコース濃度を70 ~ 130 mg / d Lまたは90 ~ 110 mg / d Lの間で維持するのに有効な量の製剤を投与する。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

治療薬剤、予防薬剤または診断薬剤の制御放出のための注射可能なポリマーナノ粒子架橋ネットワーク製剤であって、

酸分解性ポリマーマトリクス、

応答性シグナル伝達成分、および

治療薬剤、予防薬剤または診断薬剤

を含む粒子を含み、

第1の複数の該粒子が表面に第1の非ゼロ電荷を有し、第2の複数の該粒子が表面に第2の反対の非ゼロ電荷を有し、それらが相互作用して注射可能なポリマーナノ粒子架橋ネットワークを形成し、

該応答性シグナル伝達成分が生理学的成分の存在下で酸を生成し、該酸が該ポリマーを分解して該治療薬剤、予防薬剤または診断薬剤を放出する製剤。

(項目2)

前記薬剤が、インスリンもしくはインスリン類似体またはインスリン濃度を増加させる薬剤である、項目1に記載の製剤。

(項目3)

前記応答性シグナル伝達成分が、グルコースオキシダーゼおよびカタラーゼを含む、項目2に記載の製剤。

(項目4)

グルコースオキシダーゼおよびカタラーゼの酸分解性ポリマーマトリクスに対する比 (w / w) が1 : 100 ~ 1 : 15である、項目3に記載の製剤。

(項目5)

前記グルコースオキシダーゼとカタラーゼが4 : 1の比 (w / w) で存在する、項目4に記載の製剤。

(項目6)

その表面に正電荷を有する前記第1の複数の粒子と、その表面に負電荷を有する前記第2の複数の粒子が相互作用してゲルを形成する、項目1に記載の製剤。

(項目7)

前記第1の複数の粒子中の該粒子のゼータ電位および前記第2の複数の粒子中の該粒子のゼータ電位が、5 ~ 15 m Vの大きさを有する、項目6に記載の製剤。

(項目8)

前記第1の複数の粒子中の前記粒子が、表面改質剤をさらに含む、項目6に記載の製剤。

(項目9)

前記表面改質剤が、キトサンまたはアルギネートである、項目8に記載の製剤。

( 項目 1 0 )

前記粒子が、350nm未満の流体力学的半径を有する、項目1に記載の製剤。

( 項目 1 1 )

前記酸分解性ポリマーマトリクスが、架橋性ポリマーおよび酸分解性架橋剤を含む、項目1に記載の製剤。

( 項目 1 2 )

前記酸分解性ポリマーマトリクスが、複数の加水分解可能な部分を有するポリマーを含む、項目1に記載の製剤。

( 項目 1 3 )

高血糖状態で解離し、通常のグルコースレベルで実質的に解離しない、項目2に記載の製剤。

( 項目 1 4 )

400mg/dLのグルコース濃度で8時間後に解離する、項目13に記載の製剤。

( 項目 1 5 )

正常なグルコースレベルで15時間後に実質的に解離しない、項目13に記載の製剤。

( 項目 1 6 )

グルコース濃度が正常な状態と高血糖状態の間で周期的に変動する場合、インスリンまたはインスリン類似体またはインスリン濃度を増加させる薬剤の放出が脈動的である、項目13に記載の製剤。

( 項目 1 7 )

投与を必要とする個体に有効量の項目1～16のいずれか一項に記載の製剤を投与するステップを含む、処置を必要とする患者を処置する方法。

( 項目 1 8 )

前記薬剤が、インスリンもしくはインスリン類似体またはインスリン濃度を増加させる薬剤であり、前記個体が1型または2型の糖尿病を有する、項目17に記載の方法。

( 項目 1 9 )

正常血糖、正常な糖化アルブミンレベルまたはより高いボディコンディションスコアを維持するために、前記製剤を投与するステップを含む、項目18に記載の方法。

( 項目 2 0 )

血液グルコース濃度を70～130mg/dLまたは90～110mg/dLの間で維持するのに有効な量で投与される、項目19に記載の方法。