

【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9月13日(2022.9.13)

【国際公開番号】WO2020/051223

【公表番号】特表2021-535227(P2021-535227A)

【公表日】令和3年12月16日(2021.12.16)

【出願番号】特願2021-536681(P2021-536681)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/685(2006.01)

10

A 6 1 K 31/7088(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 K 47/69(2017.01)

A 6 1 K 47/18(2006.01)

A 6 1 K 47/24(2006.01)

A 6 1 K 31/56(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

C 1 2 N 15/88(2006.01)

C 1 2 N 15/113(2010.01)

C 1 2 N 15/09(2006.01)

20

【F I】

A 6 1 K 31/685 Z N A

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 47/69

A 6 1 K 47/18

A 6 1 K 47/24

A 6 1 K 31/56

A 6 1 P 43/00 1 2 1

C 1 2 N 15/88 Z

C 1 2 N 15/113 Z

C 1 2 N 15/09 1 1 0

30

【手続補正書】

【提出日】令和4年9月5日(2022.9.5)

【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】

40

【特許請求の範囲】

【請求項1】

選択的臓器標的化(SORT)脂質組成物と組み合わせられた治療剤を含む、対象における非肝臓臓器またはその中の非肝臓細胞への該治療剤の標的化送達のための薬学的組成物であって、該SORT脂質組成物は、

カチオン性イオン化可能脂質；および

該カチオン性イオン化可能脂質とは別のSORT脂質であって、カチオン性SORT脂質、双性イオン性SORT脂質、およびアニオン性SORT脂質からなる群より選択される、SORT脂質

を含み、該SORT脂質組成物は、2-(p-トルイジノ)-6-ナフタレンスルホン酸滴定アッセ

50

イによって決定される、約6～約7の範囲外の見かけのイオン化定数(pKa)を特徴とし、それにより、該対象の該非肝臓臓器またはその中の該非肝臓細胞において、該SORT脂質が存在しない場合に達成されるのと比較して、該治療薬のより多くの量または活性をもたらす、前記薬学的組成物。

【請求項2】

前記SORT脂質組成物の前記pKaが、約8以上、または約6以下である、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項3】

前記非肝臓臓器または前記細胞が、肺、もしくは脾臓、またはそれらの細胞であるか、または前記非肝臓細胞が、肺細胞、もしくは脾臓細胞である、請求項1記載の薬学的組成物。

10

【請求項4】

前記SORT脂質が、前記SORT脂質組成物中に約5%～約65%のモル百分率で存在する、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項5】

前記SORT脂質が、前記SORT脂質組成物中に約5%～約50%のモル百分率で存在する、請求項1記載の薬学的組成物。

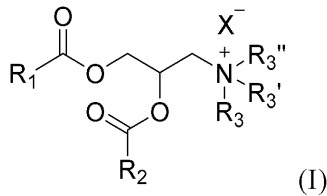
【請求項6】

前記カチオン性SORT脂質が、四級アンモニウムイオンを含む永久カチオン性SORT脂質である、請求項1記載の薬学的組成物。

20

【請求項7】

カチオン性SORT脂質が、式(I)、式(II)、または式(III)の構造を有する永久カチオン性SORT脂質、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、互変異性体である、請求項1記載の薬学的組成物:



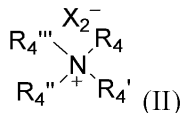
30

式(I)中、

R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は各々独立して、アルキル(C<sub>8</sub>～C<sub>24</sub>)、アルケニル(C<sub>8</sub>～C<sub>24</sub>)、またはいずれかの基の置換型であり;

R<sub>3</sub>、R<sub>3'</sub>、およびR<sub>3''</sub>は各々独立して、アルキル(C<sub>6</sub>)または置換アルキル(C<sub>6</sub>)であり;

X<sup>-</sup>は一価アニオンである;



40

式(II)中、

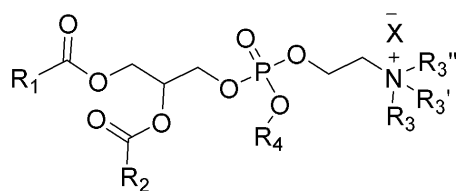
R<sub>4</sub>およびR<sub>4'</sub>が各々独立して、アルキル(C<sub>6</sub>～C<sub>24</sub>)、アルケニル(C<sub>6</sub>～C<sub>24</sub>)、またはいずれかの基の置換型であり;

R<sub>4''</sub>が、アルキル(C<sub>24</sub>)、アルケニル(C<sub>24</sub>)、またはいずれかの基の置換型であり;

R<sub>4'''</sub>が、アルキル(C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>)、アルケニル(C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>)、またはいずれかの基の置換型であり;かつ

X<sub>2</sub>が一価アニオンである;

50



(III)

式(III)中、

$R_1$ および $R_2$ が各々独立して、アルキル(C<sub>8</sub>~C<sub>24</sub>)、アルケニル(C<sub>8</sub>~C<sub>24</sub>)、またはいずれかの基の置換型であり;

10

$R_3$ 、 $R_3'$ 、および $R_3''$ が各々独立して、アルキル(C<sub>6</sub>)または置換アルキル(C<sub>6</sub>)であり;

$R_4$ が、アルキル(C<sub>6</sub>)または置換アルキル(C<sub>6</sub>)であり;かつ

$X^-$ が一価アニオンである。

【請求項 8】

前記双性イオン性SORT脂質が双性イオン性リン脂質である、請求項1記載の薬学的組成物。

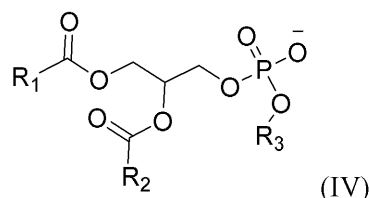
【請求項 9】

前記アニオン性SORT脂質がリン酸基を含む、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項 10】

20

前記アニオン性SORT脂質が式(IV)の構造を有する、請求項1記載の薬学的組成物:



(IV)

式(IV)中、

$R_1$ および $R_2$ が各々独立して、アルキル(C<sub>8</sub>~C<sub>24</sub>)、アルケニル(C<sub>8</sub>~C<sub>24</sub>)、またはいずれかの基の置換型であり;

30

$R_3$ が、水素、アルキル(C<sub>6</sub>)、または置換アルキル(C<sub>6</sub>)、または $-Y_1-R_4$ であり、式中、

$Y_1$ が、アルカンジイル(C<sub>6</sub>)または置換アルカンジイル(C<sub>6</sub>)であり;かつ

$R_4$ が、アシルオキシ(C<sub>8</sub>~24)または置換アシルオキシ(C<sub>8</sub>~24)である。

【請求項 11】

前記SORT脂質組成物が、前記SORT脂質とは別の、リン脂質、ポリマー結合脂質、ステロイドもしくはステロイド誘導体、またはそれらの組み合わせをさらに含む、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項 12】

40

前記SORT脂質とは別の前記カチオン性イオン化可能脂質が、前記SORT脂質組成物中に約5%~約30%のモル百分率で存在する、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項 13】

前記SORT脂質とは別の前記リン脂質が、前記SORT脂質組成物中に約8%~約23%のモル百分率で存在する、請求項11記載の薬学的組成物。

【請求項 14】

前記SORT脂質とは別の前記ポリマー結合脂質が、前記SORT脂質組成物中に約0.5%~約10%のモル百分率で存在する、請求項11記載の薬学的組成物。

【請求項 15】

前記SORT脂質とは別の前記ステロイドまたはステロイド誘導体が、前記SORT脂質組

50

成物中に約15%～約46%のモル百分率で存在する、請求項11記載の薬学的組成物。

【請求項16】

前記治療剤が、低干渉性リボ核酸 (siRNA)、マイクロリボ核酸 (miRNA)、プライマリマイクロリボ核酸 (pri-miRNA)、メッセンジャーリボ核酸 (mRNA)、クラスター化して規則的な配置の短い回文配列リピート (CRISPR) 関連核酸、CRISPR-RNA (crRNA)、シングルガイドリボ核酸 (sgRNA)、トランス活性化CRISPRリボ核酸 (tracrRNA)、プラスミドデオキシリボ核酸 (pDNA)、トランスファーリボ核酸 (tRNA)、アンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO)、ガイドリボ核酸、二本鎖デオキシリボ核酸 (dsDNA)、一本鎖デオキシリボ核酸 (ssDNA)、一本鎖リボ核酸 (ssRNA)、二本鎖リボ核酸 (dsRNA)、タンパク質、CRISPR関連 (Cas) タンパク質、またはそれらの組合せを含む、請求項1記載の薬学的組成物。

10

【請求項17】

前記治療剤が、約1:1～約1:100の前記治療剤と前記SORT脂質組成物の比で存在する、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項18】

選択的臓器標的化 (SORT) 脂質組成物と組み合わせられた治療剤を含む、対象における非肝臓臓器または非肝臓細胞への該治療剤の標的化送達のための薬学的組成物であって、該SORT脂質組成物は、

カチオン性イオン化可能脂質; および

カチオン性SORT脂質

20

を含み、それにより、該対象の該非肝臓臓器または該非肝臓細胞において、該カチオン性SORT脂質が存在しない場合に達成されるのと比較して、該治療薬のより多くの量または活性をもたらす、前記薬学的組成物。

【請求項19】

前記非肝臓臓器または前記細胞が肺であるか、または前記非肝臓細胞が肺細胞である、請求項18記載の薬学的組成物。

【請求項20】

前記カチオン性SORT脂質が、永久カチオン性SORT脂質である、請求項18記載の薬学的組成物。

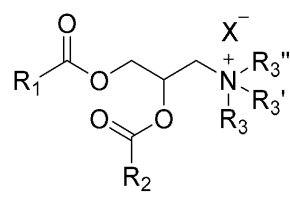
【請求項21】

30

前記永久カチオン性SORT脂質が四級アンモニウムイオンを含む、請求項18記載の薬学的組成物。

【請求項22】

前記永久カチオン性SORT脂質が、式(I)、式(II)、または式(III)の構造、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、互変異性体を有する、請求項21記載の薬学的組成物:



(I)

40

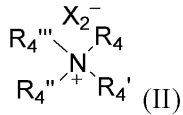
式(I)中、

R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>が各々独立して、アルキル(C<sub>8</sub>~C<sub>24</sub>)、アルケニル(C<sub>8</sub>~C<sub>24</sub>)、またはいずれかの基の置換型であり;

R<sub>3</sub>、R<sub>3</sub>'、およびR<sub>3</sub>''が各々独立して、アルキル(C<sub>6</sub>)または置換アルキル(C<sub>6</sub>)であり;

X<sup>-</sup>が一価アニオンである;

50



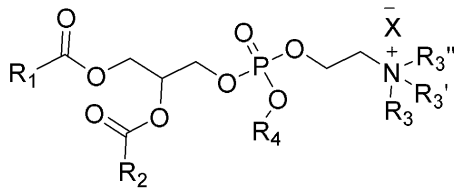
式(II)中、

R<sub>4</sub>およびR<sub>4</sub>'が各々独立して、アルキル(C<sub>6</sub>~C<sub>24</sub>)、アルケニル(C<sub>6</sub>~C<sub>24</sub>)、またはいずれかの基の置換型であり;

R<sub>4</sub>''が、アルキル(C<sub>24</sub>)、アルケニル(C<sub>24</sub>)、またはいずれかの基の置換型であり;

R<sub>4</sub>'''が、アルキル(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)、アルケニル(C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>)、またはいずれかの基の置換型であり;かつ

X<sub>2</sub>が一価アニオンである;



式(III)中、

R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>が各々独立して、アルキル(C<sub>8</sub>~C<sub>24</sub>)、アルケニル(C<sub>8</sub>~C<sub>24</sub>)、またはいずれかの基の置換型であり;

R<sub>3</sub>、R<sub>3</sub>'、およびR<sub>3</sub>''が各々独立して、アルキル(C<sub>6</sub>)または置換アルキル(C<sub>6</sub>)であり;

R<sub>4</sub>が、アルキル(C<sub>6</sub>)または置換アルキル(C<sub>6</sub>)であり;かつ

X<sup>-</sup>が一価アニオンである。

【請求項23】

前記カチオン性SORT脂質が、カチオン性イオン化可能SORT脂質である、請求項18記載の薬学的組成物。

【請求項24】

前記カチオン性イオン化可能SORT脂質が、1,2-ジオレオイル-3-ジメチルアンモニウム-プロパン(DODAP)である、請求項23記載の薬学的組成物。

【請求項25】

前記カチオン性SORT脂質が、前記SORT脂質組成物中に約5%~約65%のモル百分率で存在する、請求項18記載の薬学的組成物。

【請求項26】

前記SORT脂質組成物が、前記カチオン性SORT脂質とは別の、リン脂質、ポリマー結合脂質、ステロイドもしくはステロイド誘導体、またはそれらの組み合わせをさらに含む、請求項18記載の薬学的組成物。

【請求項27】

前記治療剤が、低干渉性リボ核酸(siRNA)、マイクロリボ核酸(miRNA)、プライマリマイクロリボ核酸(pri-miRNA)、メッセンジャーリボ核酸(mRNA)、クラスター化して規則的な配置の短い回文配列リピート(CRISPR)関連核酸、CRISPR-RNA(crRNA)、シングルガイドリボ核酸(sgRNA)、トランス活性化CRISPRリボ核酸(tracrRNA)、プラスミドデオキシリボ核酸(pDNA)、トランスファーリボ核酸(tRNA)、アンチセンスオリゴヌクレオチド(ASO)、ガイドリボ核酸、二本鎖デオキシリボ核酸(dsDNA)、一本鎖デオキシリボ核酸(ssDNA)、一本鎖リボ核酸(ssRNA)、二本鎖リボ核酸(dsRNA)、タンパク質、CRISPR関連(Cas)タンパク質、またはそれらの組み合わせを含む、請求項18記載の薬学的組成物。

10

20

30

40

50

## 【請求項 28】

前記SORT脂質組成物が、2-(p-トルイジノ)-6-ナフタレンスルホン酸滴定アッセイによって決定される、約8～約13の見かけのイオン化定数(pKa)を特徴とする、請求項18記載の薬学的組成物。

## 【請求項 29】

前記SORT脂質組成物が、2-(p-トルイジノ)-6-ナフタレンスルホン酸滴定アッセイによって決定される、約9以上の見かけのイオン化定数(pKa)を特徴とする、請求項18記載の薬学的組成物。

## 【請求項 30】

前記SORT脂質組成物が、2-(p-トルイジノ)-6-ナフタレンスルホン酸滴定アッセイによって決定される、約3～約6の見かけのイオン化定数(pKa)を特徴とする、請求項18記載の薬学的組成物。

10

## 【請求項 31】

前記SORT脂質組成物の前記pKaが、約8以上である、請求項1記載の薬学的組成物。

## 【請求項 32】

前記SORT脂質組成物の前記pKaが、約8～約13である、請求項1記載の薬学的組成物。

## 【請求項 33】

前記SORT脂質組成物の前記pKaが、約9以上である、請求項1記載の薬学的組成物。

## 【請求項 34】

全身投与される、請求項18記載の薬学的組成物。

20

## 【請求項 35】

静脈内投与される、請求項18記載の薬学的組成物。

## 【請求項 36】

全身投与される、請求項1記載の薬学的組成物。

## 【請求項 37】

静脈内投与される、請求項1記載の薬学的組成物。

## 【請求項 38】

前記非肝臓臓器が肺であるか、または前記非肝臓細胞が肺細胞である、請求項1記載の薬学的組成物。

30

## 【請求項 39】

前記非肝臓臓器が脾臓であるか、または前記非肝臓細胞が脾臓細胞である、請求項1記載の薬学的組成物。

## 【請求項 40】

選択的臓器標的化(SORT)脂質組成物と組み合わせられた治療剤を含む、対象における該治療剤の非肝臓標的化送達のための薬学的組成物であって、該SORT脂質組成物は、

(i) カチオン性イオン化可能脂質; および

(ii) 該カチオン性イオン化可能脂質とは別のSORT脂質であって、カチオン性SORT脂質、双性イオン性SORT脂質、およびアニオン性SORT脂質からなる群より選択される、SORT脂質

40

を含み、該SORT脂質組成物の表面が該対象におけるアポリポタンパク質(Apo E)でない内因性タンパク質よりも低い程度でApo Eと相互作用し、それにより、該対象の肝臓またはその中の細胞において、該SORT脂質が存在しない場合に達成されるのと比較して、該治療薬のより少ない量または活性をもたらす、前記薬学的組成物。

## 【請求項 41】

前記内因性タンパク質が、Apo Eよりも多い量で、前記対象における前記SORT脂質組成物の前記表面に結合する、請求項40記載の薬学的組成物。

## 【請求項 42】

前記内因性タンパク質が、ビトロネクチン、2糖タンパク質1、またはアポリポタンパク質H(Apo H)である、請求項40記載の薬学的組成物。

50

## 【請求項 4 3】

前記内因性タンパク質が、2糖タンパク質またはアポリポタンパク質H (Apo H) である、請求項40記載の薬学的組成物。

## 【請求項 4 4】

前記内因性タンパク質が、-2糖タンパク質1またはアポリポタンパク質H (Apo H) ではなく；かつ前記SORT脂質組成物の前記表面が、前記対象における前記内因性タンパク質よりも低い程度でApo Hと相互作用する、請求項40記載の薬学的組成物。

## 【請求項 4 5】

前記内因性タンパク質がピトロネクチンである、請求項44記載の薬学的組成物。

## 【請求項 4 6】

全身投与される、請求項40記載の薬学的組成物。

10

## 【請求項 4 7】

静脈内投与される、請求項40記載の薬学的組成物。

## 【請求項 4 8】

前記SORT脂質が存在しない場合に達成されるのと比較して、前記対象における非肝臓臓器またはその中の細胞において前記治療薬のより多くの量または活性をもたらす、請求項40記載の薬学的組成物。

## 【請求項 4 9】

前記非肝臓臓器またはその中の前記細胞が、肺、脾臓、骨髄、リンパ節、またはこれらの臓器のいずれかにおける細胞を含む、請求項48記載の薬学的組成物。

20

## 【請求項 5 0】

前記非肝臓臓器またはその中の前記細胞が、肺、またはその中の細胞を含む、請求項49記載の薬学的組成物。

## 【請求項 5 1】

前記非肝臓臓器またはその中の前記細胞が、脾臓、骨髄、リンパ節、またはこれらの臓器のいずれかにおける細胞を含む、請求項49記載の薬学的組成物。

## 【請求項 5 2】

前記SORT脂質が、前記SORT脂質組成物中に約5%～約65%のモル百分率で存在する、請求項40記載の薬学的組成物。

## 【請求項 5 3】

前記カチオン性SORT脂質が、永久カチオン性SORT脂質またはカチオン性イオン化可能SORT脂質である、請求項40記載の薬学的組成物。

30

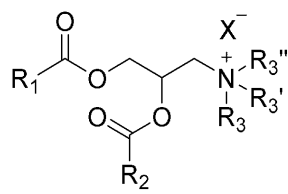
## 【請求項 5 4】

前記カチオン性SORT脂質が、四級アンモニウムイオンを含む永久カチオン性SORT脂質である、請求項40記載の薬学的組成物。

## 【請求項 5 5】

カチオン性SORT脂質が、式(I)、式(II)、または式(III)の構造を有する永久カチオン性SORT脂質、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、互変異性体である、請求項40記載の薬学的組成物：

40



式(I)中、

R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>が各々独立して、アルキル(C<sub>8</sub> - C<sub>24</sub>)、アルケニル(C<sub>8</sub> - C<sub>24</sub>)、またはいずれかの基の置換型であり；

R<sub>3</sub>、R<sub>3</sub>'、およびR<sub>3</sub>''が各々独立して、アルキル(C<sub>6</sub>)または置換アルキル(C<sub>6</sub>)

50



## 【請求項 59】

前記カチオン性SORT脂質が、1,2-ジオレオイル-3-ジメチルアンモニウム-プロパン(DODAP)である、請求項40記載の薬学的組成物。

## 【請求項 60】

前記カチオン性イオン化可能脂質が、前記SORT脂質組成物中に約5%～約30%のモル百分率で存在する、請求項40記載の薬学的組成物。

## 【請求項 61】

前記カチオン性イオン化可能脂質が、デンドリマーもしくはデンドロン、またはその薬学的に許容される塩である、請求項40記載の薬学的組成物。

## 【請求項 62】

前記SORT脂質組成物が、前記SORT脂質とは別の、リン脂質、ポリマー結合脂質、ステロイドもしくはステロイド誘導体、またはそれらの組み合わせをさらに含む、請求項40記載の薬学的組成物。

10

## 【請求項 63】

前記SORT脂質組成物が、前記SORT脂質とは別のポリマー結合脂質をさらに含む、請求項40記載の薬学的組成物。

## 【請求項 64】

前記ポリマー結合脂質が、それぞれが少なくとも6個の炭素原子を含む1つまたは複数の疎水性部位を含む、請求項63記載の薬学的組成物。

## 【請求項 65】

前記ポリマー結合脂質が、それぞれが6～24個の炭素原子を含む1つまたは複数の疎水性部位を含む、請求項63記載の薬学的組成物。

20

## 【請求項 66】

前記ポリマー結合脂質が、約100ダルトン(Da)～約15,000ダルトンの平均分子量を有するポリマー成分を含む、請求項63記載の薬学的組成物。

## 【請求項 67】

前記ポリマー結合脂質が、ポリエチレングリコール(PEG)結合脂質である、請求項63記載の薬学的組成物。

## 【請求項 68】

前記治療剤が、低干渉性リボ核酸(siRNA)、マイクロリボ核酸(miRNA)、プライマリマイクロリボ核酸(pri-miRNA)、メッセンジャーリボ核酸(mRNA)、クラスター化して規則的な配置の短い回文配列リピート(CRISPR)関連核酸、CRISPR-RNA(crRNA)、シングルガイドリボ核酸( sgRNA)。トランス活性化CRISPRリボ核酸(tracrRNA)、プラスミドデオキシリボ核酸(pDNA)、トランスファーリボ核酸(tRNA)、アンチセンスオリゴヌクレオチド(ASO)、ガイドリボ核酸、二本鎖デオキシリボ核酸(dsDNA)、一本鎖デオキシリボ核酸(ssDNA)、一本鎖リボ核酸(ssRNA)、二本鎖リボ核酸(dsRNA)、タンパク質、CRISPR関連(Cas)タンパク質、またはそれらの組合せを含む、請求項40記載の薬学的組成物。

30

## 【請求項 69】

前記治療剤が、前記SORT脂質組成物に対して約1:1～約1:100の比で存在する、請求項40記載の薬学的組成物。

40

## 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0065

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0065】

[本発明1001]

—(A)治療剤と、

—(B)

50

(1) 選択的臓器標的化合物:

(2) カチオン性イオン化可能脂質; および

(3) リン脂質

を含む脂質ナノ粒子組成物と

を含む、組成物であって、核酸を、肺、心臓、脳、脾臓、リンパ節、骨、骨格筋、胃、小腸、大腸、腎臓、膀胱、乳房、精巣、卵巣、子宮、脾臓、胸腺、脳幹、小脳、脊髄、眼、耳、舌、または皮膚より選択される標的臓器に優先的に送達する、前記組成物。

[本発明1002]

標的臓器が、肺、リンパ節、または脾臓である、本発明1001の組成物。

[本発明1003]

選択的臓器標的化合物が永久カチオン性脂質である、本発明1001または1002の組成物。

[本発明1004]

永久カチオン性脂質が、約5%~約20%の、脂質ナノ粒子組成物に対するモル百分率で存在する、本発明1003の組成物。

[本発明1005]

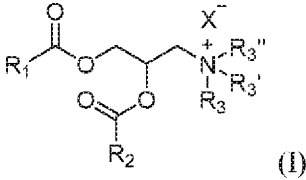
永久カチオン性脂質が、約20%~約65%の、脂質ナノ粒子組成物に対するモル百分率で存在する、本発明1003の組成物。

[本発明1006]

永久カチオン性脂質が四級アンモニウムイオンを含む、本発明1003~1005のいずれかの組成物。

[本発明1007]

永久カチオン性脂質が、



としてさらに定義され、

式中、

$R_1$  および  $R_2$  が各々独立して、アルキル(C<sub>8</sub>~C<sub>24</sub>)、アルケニル(C<sub>8</sub>~C<sub>24</sub>)、またはいずれかの基の置換型であり;

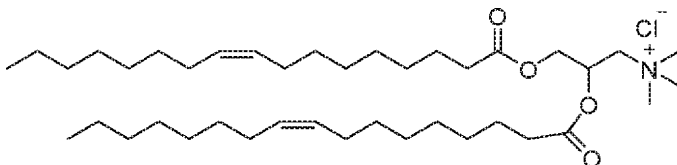
$R_3$ 、 $R_3'$ 、および  $R_3''$  が各々独立して、アルキル(C<sub>6</sub>)または置換アルキル(C<sub>6</sub>)であり;

$X^-$  が一価アニオンである、

本発明1003~1006のいずれかの組成物。

[本発明1008]

永久カチオン性脂質が、



としてさらに定義される、本発明1007の組成物。

[本発明1009]

永久カチオン性脂質が、

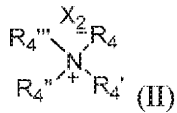
10

20

30

40

50



としてさらに定義され、

式中、

$\text{R}_4$  および  $\text{R}_4'$  が各々独立して、アルキル(C6~C24)、アルケニル(C6~C24)、またはいずれかの基の置換型であり;

$\text{R}_4''$  が、アルキル(C 24)、アルケニル(C 24)、またはいずれかの基の置換型であり;

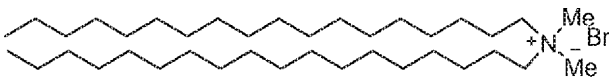
$\text{R}_4'''$  が、アルキル(C1~C8)、アルケニル(C2~C8)、またはいずれかの基の置換型であり;かつ

$\text{X}_2$  が一価アニオンである、

本発明1003~1006のいずれかの組成物。

[本発明1010]

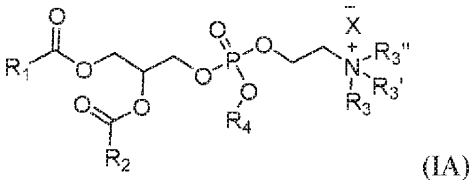
永久カチオン性脂質が、



としてさらに定義される、本発明1009の組成物。

[本発明1011]

永久カチオン性脂質が、



としてさらに定義され、

式中、

$\text{R}_1$  および  $\text{R}_2$  が各々独立して、アルキル(C8~C24)、アルケニル(C8~C24)、またはいずれかの基の置換型であり;

$\text{R}_3$ 、 $\text{R}_3'$ 、および  $\text{R}_3''$  が各々独立して、アルキル(C 6)または置換アルキル(C 6)であり;

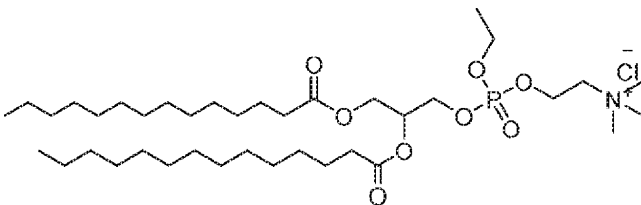
$\text{R}_4$  が、アルキル(C 6)または置換アルキル(C 6)であり;かつ

$\text{X}^-$  が一価アニオンである、

本発明1003~1006のいずれかの組成物。

[本発明1012]

永久カチオン性脂質が、



としてさらに定義される、本発明1011の組成物。

[本発明1013]

選択的臓器標的化合物が永久アニオン性脂質である、本発明1001または1002の組成物。

[本発明1014]

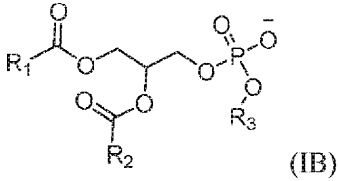
永久アニオン性脂質が、約5%～約50%の、脂質ナノ粒子組成物に対するモル百分率で存在する、本発明1013の組成物。

[本発明1015]

永久アニオン性脂質がリン酸基を含む、本発明1013または1014の組成物。

[本発明1016]

永久アニオン性脂質が、



10

としてさらに定義され、

式中、

$R_1$ および $R_2$ が各々独立して、アルキル(C<sub>8</sub>～C<sub>24</sub>)、アルケニル(C<sub>8</sub>～C<sub>24</sub>)、またはいずれかの基の置換型であり、

$R_3$ が、水素、アルキル(C<sub>6</sub>)、または置換アルキル(C<sub>6</sub>)、または $-Y_1-R_4$ であり、

式中、

$Y_1$ が、アルカンジイル(C<sub>6</sub>)または置換アルカンジイル(C<sub>6</sub>)であり;かつ

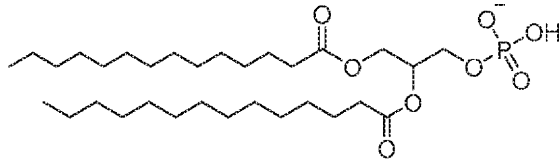
$R_4$ が、アシルオキシ(C<sub>8</sub>～24)または置換アシルオキシ(C<sub>8</sub>～24)である、

本発明1013～1015のいずれかの組成物。

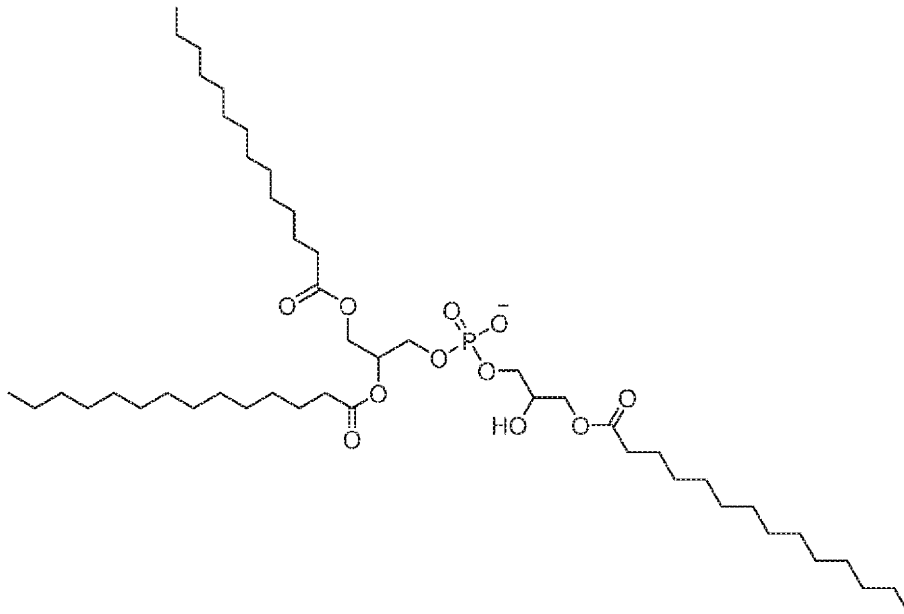
20

[本発明1017]

永久アニオン性脂質が、



または



30

40

としてさらに定義される、本発明1016の組成物。

[本発明1018]

選択的臓器標的化合物が、C<sub>6</sub>～C<sub>24</sub>ジアシルホスホチジルコリン(diacyl phosphatidylcholine)である、本発明1001または1002の組成物。

[本発明1019]

50

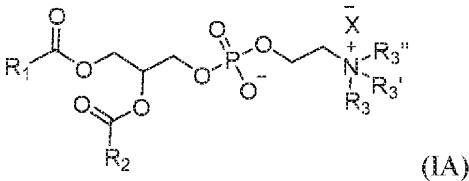
ジアシルホスホチジルコリンが、約5%～約50%の、脂質ナノ粒子組成物に対するモル百分率で存在する、本発明1018の組成物。

[本発明1020]

選択的臓器標的化合物が、少なくとも2つの脂肪酸鎖、四級アミン、およびアニオン性リン酸基を含む、本発明1018または1019の組成物。

[本発明1021]

ジアシルホスホチジルコリンが、



10

としてさらに定義され、

式中、

$R_1$ および $R_2$ が各々独立して、アルキル(C<sub>8</sub>～C<sub>24</sub>)、アルケニル(C<sub>8</sub>～C<sub>24</sub>)、またはいずれかの基の置換型であり、

$R_3$ 、 $R_3'$ 、および $R_3''$ が各々独立して、アルキル(C<sub>6</sub>)または置換アルキル(C<sub>6</sub>)であり、かつ

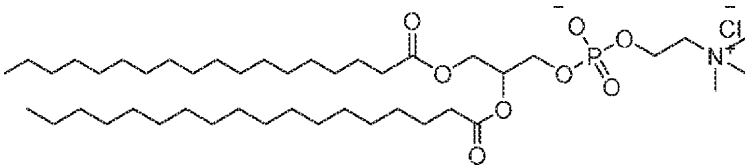
X<sup>-</sup>が一価アニオンである、

20

本発明1018～1020のいずれかの組成物。

[本発明1022]

ジアシルホスホチジルコリンが、



としてさらに定義される、本発明1021の組成物。

30

[本発明1023]

カチオン性イオン化可能脂質が、約5%～約30%の、脂質ナノ粒子組成物に対するモル百分率で存在する、本発明1001～1022のいずれかの組成物。

[本発明1024]

カチオン性イオン化可能脂質が、約15%～約30%の、脂質ナノ粒子組成物に対するモル百分率で存在する、本発明1001～1022のいずれかの組成物。

[本発明1025]

カチオン性イオン化可能脂質が、生理学的pHで正に荷電するアンモニウム基を含み、かつ少なくとも2つの疎水基を含有する、本発明1001～1024のいずれかの組成物。

[本発明1026]

カチオン性イオン化可能脂質が、少なくとも2つのC<sub>6</sub>～C<sub>24</sub>アルキル基またはアルケニル基を含む、本発明1025の組成物。

40

[本発明1027]

リン脂質が、約8%～約20%の、脂質ナノ粒子組成物に対するモル百分率で存在する、本発明1001～1026のいずれかの組成物。

[本発明1028]

リン脂質が、約20%～約23%の、脂質ナノ粒子組成物に対するモル百分率で存在する、本発明1001～1026のいずれかの組成物。

[本発明1029]

リン脂質が、1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミンまたは1,2-

50

ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリンとしてさらに定義される、本発明1001~1028のいずれかの組成物。

[本発明1030]

ステロイドをさらに含む、本発明1001~1029のいずれかの組成物。

[本発明1031]

ステロイドが、約39%~約46%の、脂質ナノ粒子組成物に対するモル百分率で存在する、本発明1030の組成物。

[本発明1032]

ステロイドが、約15%~約39%の、脂質ナノ粒子組成物に対するモル百分率で存在する、本発明1031の組成物。

[本発明1033]

ステロイドがコレステロールである、本発明1031または1032の組成物。

[本発明1034]

PEG化脂質をさらに含む、本発明1001~1033のいずれかの組成物。

[本発明1035]

PEG化脂質が、約0.5%~約10.0%の、脂質ナノ粒子組成物に対するモル百分率で存在する、本発明1034の組成物。

[本発明1036]

PEG化脂質が、約3.9%~約4.6%の、脂質ナノ粒子組成物に対するモル百分率で存在する、本発明1035の組成物。

[本発明1037]

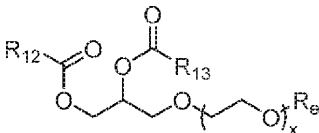
PEG化脂質が、約1000~約10,000ダルトンのPEG成分を含む、本発明1035または1036の組成物。

[本発明1038]

PEG脂質がPEG化ジアシルグリセロールである、本発明1037の組成物。

[本発明1039]

PEG脂質が、下記式:



によってさらに定義され、

式中、

$R_{12}$ および $R_{13}$ が各々独立して、アルキル(C<sub>24</sub>)、アルケニル(C<sub>24</sub>)、またはこれらの基のいずれかの置換型であり;

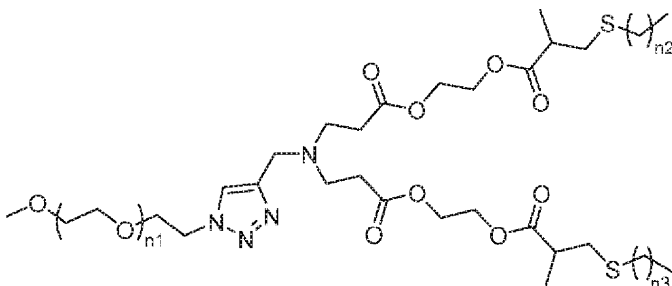
$R_e$ が、水素、アルキル(C<sub>8</sub>)、または置換アルキル(C<sub>8</sub>)であり;かつ

$x$ が1~250である、

本発明1038の組成物。

[本発明1040]

PEG脂質が、ジミリストイル-sn-グリセロールまたは下記式:



の化合物であり、  
式中、

$n_1$  が 5 ~ 250 であり、かつ  
 $n_2$  および  $n_3$  が 各々 独立して、2 ~ 25 である、  
本発明 1035 または 1036 の組成物。

[本発明 1041]

治療剤が低分子である、本発明 1001 ~ 1040 のいずれかの組成物。

[本発明 1042]

治療剤がタンパク質である、本発明 1001 ~ 1040 のいずれかの組成物。

[本発明 1043]

治療剤が核酸である、本発明 1001 ~ 1040 のいずれかの組成物。

[本発明 1044]

核酸が治療用核酸である、本発明 1043 の組成物。

[本発明 1045]

核酸が、siRNA、miRNA、pri-miRNA、メッセンジャーRNA(mRNA)、クラスター化して規則的な配置の短い回文配列リピート(CRISPR)関連核酸、シングルガイドRNA(sgRNA)、CRISPR-RNA(crRNA)、トランス活性化crRNA(tracrRNA)、プラスミドDNA(pDNA)、トランスファーRNA(tRNA)、アンチセンスオリゴヌクレオチド(ASO)、ガイドRNA、二本鎖DNA(dsDNA)、一本鎖DNA(ssDNA)、一本鎖RNA(ssRNA)、および二本鎖RNA(dsRNA)である、本発明 1043 の組成物。

[本発明 1046]

核酸が、約 1:1 ~ 約 1:100 の脂質ナノ粒子組成物と核酸の比で存在する、本発明 1043 ~ 1045 のいずれかの組成物。

[本発明 1047]

タンパク質をさらに含む、本発明 1001 ~ 1046 のいずれかの組成物。

[本発明 1048]

タンパク質と核酸の両方を含む、本発明 1001 ~ 1047 のいずれかの組成物。

[本発明 1049]

(A) 本発明 1001 ~ 1048 のいずれかの組成物と、

(B) 賦形剤と

を含む、薬学的組成物。

[本発明 1050]

核酸を細胞に送達する工程を含む、遺伝子の発現を調節する方法であって、細胞への核酸の取り込みを引き起こすのに十分な条件下で、細胞を本発明 1001 ~ 1049 のいずれかの組成物または薬学的組成物と接触させる工程を含む、前記方法。

[本発明 1051]

疾患または障害の処置の必要がある患者に、薬学的に有効な量の本発明 1001 ~ 1049 のいずれかの組成物または薬学的組成物を投与する工程を含む、患者において疾患または障害を処置する方法であって、

組成物または薬学的組成物が疾患または障害に対する治療用核酸を含む、前記方法。

[本発明 1052]

脂質ナノ粒子を調製する方法であって、以下の工程を含む方法：

(A) 選択的臓器標的化合物、カチオン性イオン化可能脂質、およびリン脂質を第 1 の溶液中で溶解して脂質溶液を形成する工程であって、脂質溶液が有機溶媒中に形成される、工程；

(B) 治療剤を緩衝液中で溶解して、緩衝化された治療剤溶液を形成する工程であって、緩衝液が pH 約 6.8 ~ 約 7.6 の緩衝液である、工程；ならびに

(C) 脂質溶液を、緩衝化された治療剤溶液と混合して脂質ナノ粒子を形成する工程。

[本発明 1053]

(A) 治療剤と、

10

20

30

40

50

(B)

(1)カチオン性イオン化可能脂質;

(2)リン脂質;および

(3)選択的臓器標的化合物

を含む脂質ナノ粒子組成物と

を含む、組成物であって、

臓器標的化リガンドが、肝臓以外の臓器への組成物の優先的な送達を引き起こす、前記組成物。

[本発明1054]

治療剤と、

(A)カチオン性イオン化可能脂質;

(B)リン脂質;および

(C)選択的臓器標的化合物

を含む脂質ナノ粒子組成物と

を含む、組成物であって、

約8~約13の見かけの $pK_a$ を有し、主として核酸を肺に送達する、前記組成物。

[本発明1055]

治療剤と、

(A)カチオン性イオン化可能脂質;

(B)リン脂質;および

(C)選択的臓器標的化合物

を含む脂質ナノ粒子組成物と

を含む、組成物であって、

約3~約6の見かけの $pK_a$ を有し、主として核酸を脾臓に送達する、前記組成物。

[本発明1056]

治療剤と、

(A)カチオン性イオン化可能脂質;

(B)リン脂質;および

(C) $C_6$ ~ $C_{24}$ ジアシルホスホチジルコリン

を含む脂質ナノ粒子組成物と

を含む、組成物であって、

主として核酸をリンパ節に送達する、前記組成物。

[本発明1057]

治療剤と、

(A)カチオン性イオン化可能脂質;

(B)リン脂質;および

(C)選択的臓器標的化合物

を含む脂質ナノ粒子組成物と

を含む、組成物であって、

組成物の表面がビトロネクチンと相互作用し、組成物が主として核酸を肺に送達する、前記組成物。

[本発明1058]

治療剤と、

(A)カチオン性イオン化可能脂質;

(B)リン脂質;および

(C)選択的臓器標的化合物

を含む脂質ナノ粒子組成物と

を含む、組成物であって、

組成物の表面がApoHと相互作用し、組成物が主として核酸を脾臓に送達する、前記組成物。

10

20

30

40

50

[本発明1059]

治療剤と脂質ナノ粒子組成物とを含む組成物であって、組成物の表面のタンパク質コロナが、標的臓器に実質的に存在するタンパク質に結合し、かつ標的臓器が肝臓でない、前記組成物。

[本発明1060]

タンパク質がビトロネクチンであり、かつ標的臓器が肺である、本発明1059の組成物。

[本発明1061]

タンパク質がApoHであり、かつ標的臓器が脾臓である、本発明1059の組成物。

[本発明1062]

脂質ナノ粒子組成物が、タンパク質コロナ上のタンパク質の結合を改変する選択的臓器標的化合物をさらに含む、本発明1059～1061のいずれかの組成物。 10

[本発明1063]

治療剤と脂質ナノ粒子組成物とを含む組成物であって、脂質ナノ粒子組成物が、選択的臓器標的化合物を含み、かつ選択的臓器標的化合物が、約3～約6の見かけの $pK_a$ を有する脂質ナノ粒子組成物をもたらす、前記組成物。

[本発明1064]

治療剤と脂質ナノ粒子組成物とを含む組成物であって、脂質ナノ粒子組成物が、選択的臓器標的化合物を含み、かつ選択的臓器標的化合物が、約8～約13の見かけの $pK_a$ を有する脂質ナノ粒子組成物をもたらす、前記組成物。

本開示の他の目的、特徴、および利点は以下の詳細な説明から明らかになる。しかしながら、本開示の特定の態様が示されているものの、この詳細な説明から当業者には本開示の趣旨および範囲内のさまざまな変更および修正が明らかになるものと思われるので、詳細な説明および具体的な実施例は実例としてのみ与えられたものであると理解されるべきである。 20

30

40

50