

【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2年9月24日(2020.9.24)

【公表番号】特表2019-524802(P2019-524802A)

【公表日】令和1年9月5日(2019.9.5)

【年通号数】公開・登録公報2019-036

【出願番号】特願2019-507107(P2019-507107)

【国際特許分類】

| | | |
|---------|--------|-----------|
| A 6 1 K | 47/59 | (2017.01) |
| A 6 1 K | 31/519 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/542 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/517 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 9/127 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 47/10 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 47/34 | (2017.01) |
| A 6 1 K | 47/32 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 47/26 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 47/60 | (2017.01) |
| A 6 1 K | 47/64 | (2017.01) |
| A 6 1 K | 47/68 | (2017.01) |
| A 6 1 K | 39/395 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 35/00 | (2006.01) |

【F I】

| | | |
|---------|--------|---|
| A 6 1 K | 47/59 | |
| A 6 1 K | 31/519 | |
| A 6 1 K | 31/542 | |
| A 6 1 K | 31/517 | |
| A 6 1 K | 9/127 | |
| A 6 1 K | 47/10 | |
| A 6 1 K | 47/34 | |
| A 6 1 K | 47/32 | |
| A 6 1 K | 47/26 | |
| A 6 1 K | 47/60 | |
| A 6 1 K | 47/64 | |
| A 6 1 K | 47/68 | |
| A 6 1 K | 39/395 | C |
| A 6 1 K | 39/395 | L |
| A 6 1 P | 35/00 | |

【手続補正書】

【提出日】令和2年8月11日(2020.8.11)

【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】

またはD- ポリグルタミン酸化抗葉酸剤を封入するリポソームを含むリポソームポ

リグルタミン酸化抗葉酸剤（LPA）組成物であって、前記リポソームがペグ化される、またはペグ化されない、LPA組成物。

【請求項2】

前記リポソームがペグ化される、請求項1に記載のLPA組成物。

【請求項3】

前記（L- またはD- ）またはD- ポリグルタミン酸化抗葉酸剤がペンタグルタミン酸化またはヘキサグルタミン酸化抗葉酸剤を含む、請求項1または2に記載のLPA組成物。

【請求項4】

前記（L- またはD- ）またはD- ポリグルタミン酸化抗葉酸剤がポリグルタミン酸化メトトレキサート（MTX）、ポリグルタミン酸化ペメトレキセド（PMX）、ポリグルタミン酸化ロメテレキソール（LTX）、ポリグルタミン酸化AG2034、ポリグルタミン酸化ラルチトレキセド（RTX）、ポリグルタミン酸化ピリトレキシム、ポリグルタミン酸化プララトレキサート、ポリグルタミン酸化AG2034、ポリグルタミン酸化GW1843、ポリグルタミン酸化アミノブテリン、およびポリグルタミン酸化LY309887からなる群から選択されるメンバーである、請求項1～3のいずれかに記載のLPA組成物。

【請求項5】

前記またはD- ポリグルタミン酸化抗葉酸剤がポリグルタミン酸化PMX、MTX、RTX、またはLTXである、請求項1～4のいずれかに記載のLPA組成物。

【請求項6】

前記またはD- ポリグルタミン酸化抗葉酸剤がペンタグルタミン酸化またはヘキサグルタミン酸化抗葉酸剤を含む、請求項1～5のいずれかに記載のLPA組成物。

【請求項7】

前記またはD- ポリグルタミン酸化抗葉酸剤がペンタグルタミン酸化またはヘキサグルタミン酸化PMX、MTX、RTX、またはLTXを含む、請求項1～6のいずれかに記載のLPA組成物。

【請求項8】

前記ポリグルタミン酸化抗葉酸剤がペンタグルタミン酸化またはヘキサグルタミン酸化PMXを含む、請求項6に記載のLPA組成物。

【請求項9】

前記リポソームが20～200nmまたは80～120nmの範囲の直径を有する、請求項1～6のいずれかに記載のLPA組成物。

【請求項10】

前記リポソームが、アニオン性脂質および中性脂質の少なくとも1種類；DSPE、DSPE-PEG-マレイミド、HSPC、HSPC-PEG、コレステロール、コレステロール-PEG、およびコレステロール-マレイミドからなる群から選択される少なくとも1種類；

DSPE、DSPE-PEG-FITC、DSPE-PEG-マレイミド、コレステロール、およびHSPCからなる群から選択される少なくとも1種類；またはポリエチレングリコール（PEG）、ポリ-L-リジン（PLL）、モノシアロガングリオシド（GM1）、ポリ（ビニルピロリドン）（PVP）、ポリ（アクリルアミド）（PAA）、ポリ（2-メチル-2-オキサゾリン）、ポリ（2-エチル-2-オキサゾリン）、ホスファチジルポリグリセロール、ポリ[N-(2-ヒドロキシプロピル)メタクリアルアミド]、両親媒性ポリ-N-ビニルピロリドン、L-アミノ酸系ポリマー、およびポリビニルアルコールからなる群から選択される立体的安定剤を含むリポソーム成分から形成される、請求項1～9のいずれかに記載のLPA組成物。

【請求項11】

PEGが200～5000ダルトンの数平均分子量（Mn）を有する、請求項1～10のいずれかに記載のLPA組成物。

【請求項 1 2】

前記リポソームがカチオン性、アニオン性または中性である、請求項1～11のいずれかに記載のLPA組成物。

【請求項 1 3】

前記リポソームがゼロ以下であるゼータ電位を有するか、0～-150mVであるゼータ電位を有するか、または-30～-50mVであるゼータ電位を有する、請求項1～12のいずれかに記載のLPA組成物。

【請求項 1 4】

前記リポソームが内部空間を有しつつ前記内部空間が前記ポリグルタミン酸化抗葉酸剤および医薬品として許容可能な水性担体を含む、請求項1～13のいずれかに記載のLPA組成物。

【請求項 1 5】

前記医薬品として許容可能な水性担体がトレハロースであり、前記医薬品として許容可能な担体が5～20%重量のトレハロースを含むか、5～200mMの濃度および2.8～6のpHでクエン酸緩衝剤を含むか、50～500mMの酢酸ナトリウムおよび酢酸カルシウムの全濃度を含むか、または5～8のpHである、請求項14に記載のLPA組成物。

【請求項 1 6】

P EG化リポソームが200,000分子未満または10,000～100,000分子のポリグルタミン酸化抗葉酸剤を含む、請求項1～15のいずれかに記載のLPA組成物。

【請求項 1 7】

P EGおよび前記リポソームの外側の一方または両方に結合される標的化部分をさらに含み、かつ前記標的化部分が目的の標的細胞上の表面抗原に対する特異的な親和性を有し、任意で前記標的化部分が共有結合によって前記P EGおよび前記リポソームの外側の一方または両方に結合される、請求項1～16のいずれかに記載のLPA組成物。

【請求項 1 8】

前記標的化部分がビアコア分析を用いて測定されるとき $0.5 \times 10^{-10} \sim 10 \times 10^{-6}$ の範囲の平衡解離定数(Kd)で前記抗原を結合するか、または前記標的化部分が葉酸受容体(FR-)、葉酸受容体(FR-)、および葉酸受容体(FR-)からなる群から選択される1種類以上の葉酸受容体を特異的に結合する、請求項17に記載のLPA組成物。

【請求項 1 9】

前記標的化部分がポリペプチド、抗体、ヒト化抗体、抗体の抗原結合フラグメント、単鎖抗体、単一領域抗体、二重特異性抗体、合成抗体、ペグ化抗体、および多価抗体からなる群から選択される1種類以上を含む、請求項17または18に記載のLPA組成物。

【請求項 2 0】

前記リポソームがペグ化され、かつ30～200個の標的化部分を含む、請求項17～20のいずれかに記載のLPA組成物。

【請求項 2 1】

P EGおよび前記リポソームの外側の少なくとも1つに配置される免疫刺激剤およびマレイミドの1種類以上をさらに含み、少なくとも1種類の前記免疫刺激剤が前記P EGおよび前記リポソームの外側の少なくとも1つに共有結合され、かつハプテンおよびアジュバント；

フルオレセインイソチオシアネート(FITC)；またはフルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート(FITC)、DNP、グルカン、-1,3-グルカン、および-1,6-グルカンからなる群から選択される少なくとも1種類から選択される、請求項1～20のいずれかに記載のLPA組成物。

【請求項 2 2】

マンニトール、トレハロース、ソルビトール、およびスクロースからなる群から選択さ

れる少なくとも 1 種類の凍結保護剤をさらに含む、請求項 1 ~ 2 1 のいずれかに記載の L P A 組成物。

【請求項 2 3】

単位投与剤形である、請求項 1 ~ 2 2 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 2 4】

癌、免疫系の障害、または感染性疾患の治療のための、請求項 1 ~ 2 3 のいずれかに記載のリポソーム組成物を含む組成物。

【請求項 2 5】

肺癌、膵臓癌、乳癌、卵巣癌、肺癌、前立腺癌、頭頸部癌、胃癌、消化器癌、結腸癌、食道癌、子宮頸癌、腎臓癌、胆管癌、胆嚢癌、および血液悪性腫瘍からなる群から選択される癌を治療するための請求項 2 4 に記載の組成物。

【請求項 2 6】

請求項 1 ~ 2 3 のいずれかに記載のリポソーム組成物を調製する方法であって、リポソーム成分および溶液中のポリグルタミン酸化抗葉酸剤を含む混合物を形成すること、前記混合物をホモジナイズして前記溶液中にリポソームを形成させること、および前記混合物を処理してポリグルタミン酸化抗葉酸剤を含むリポソームを形成させることを含み、任意で前記処理のステップが薄膜水和化、押し出し、インライン混合、および攪拌の 1 つ以上を含み、または前記処理のステップが押し出しおよび / または超音波処理のステップの 1 つ以上によって前記リポソームのサイズを変更する 1 つ以上のステップを含む、方法。

【請求項 2 7】

請求項 1 ~ 2 3 のいずれかに記載のリポソーム組成物を調製する方法であって、リポソーム成分および溶液中のポリグルタミン酸化細胞毒性剤を含む混合物を形成するステップ、前記混合物をホモジナイズして溶液中にリポソームを形成させるステップ、前記混合物を処理してポリグルタミン酸化細胞毒性剤を捕捉および / または封入するリポソームを形成させるステップ、および前記リポソームの表面に標的化部分を加えるステップを含み、前記標的化部分が葉酸受容体 (F R -)、葉酸受容体 (F R -)、および葉酸受容体 (F R -) の少なくとも 1 つに対する特異的な親和性を有し、任意で前記処理のステップが薄膜水和化、押し出し、インライン混合、および攪拌の 1 つ以上を含み、または前記処理のステップが押し出しおよび / または超音波処理のステップの 1 つ以上によって前記リポソームのサイズを変更する 1 つ以上のステップを含む、方法。