

【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ボソームを含むリボソームポ

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

【請求項 2】

前記リボソームがペグ化される、請求項 1 に記載の L P A 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 L P A 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（M T X）、ポリグルタミン酸化ペメトレキセド（P M X）、ポリグルタミン酸化ロメトレキソール（L T X）、ポリグルタミン酸化 A G 2 0 3 4、ポリグルタミン酸化ラルチトレキセド（R T X）、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トトレキサート、ポリグルタミン酸化 A G 2 0 3 4、ポリグルタミン酸化 G W 1 8 4 3、ポリグルタミン酸化アミノプテリン、およびポリグルタミン酸化 L Y 3 0 9 8 8 7 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 L P A 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 P M X、M T X、R T X、または L T X である、請求項 1 ~ 4 のいずれか に記載の L P A 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 L P A 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 P M X、M T X、R T X、または L T X を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか に記載の L P A 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 P M X を含む、請求項 6 に記載の L P A 組成物。

【請求項 9】

前記リボソームが 2 0 ~ 2 0 0 n m または 8 0 ~ 1 2 0 n m の範囲の直径を有する、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の L P A 組成物。

【請求項 1 0】

前記リボソームが、アニオン性脂質および中性脂質の少なくとも 1 種類；

D S P E、D S P E - P E G - マレイミド、H S P C、H S P C - P E G、コレステロール、コレステロール - P E G、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；

D S P E、D S P E - P E G - F I T C、D S P E - P E G - マレイミド、コレステロール、および H S P C 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（P E G）、ポリ - L - リジン（P L L）、モノシアロガングリオシド（G M 1）、ポリ（ビニルピロリドン）（P V P）、ポリ（アクリルアミド）（P A A）、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ボ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 L P A 組成物。

【請求項 1 1】

P E G が 2 0 0 ~ 5 0 0 0 ダルトンの数平均分子量（M n）を有する、請求項 1 ~ 1 0 のいずれかに記載の L P A 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 ~ 1 1 のいずれかに記載の L P A 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、 $0 \sim -150 \text{ mV}$ であるゼータ電位を有するか、または $-30 \sim -50 \text{ mV}$ であるゼータ電位を有する、請求項 1 ~ 1 2 のいずれかに記載の L P A 組成物。

【請求項 1 4】

前記リポソームが内部空間を有しか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 ~ 1 3 のいずれかに記載の L P A 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 $5 \sim 20 \%$ 重量のトレハロースを含むか、 $5 \sim 200 \text{ mM}$ の濃度および $2.8 \sim 6$ の pH でクエン酸緩衝剤を含むか、 $50 \sim 500 \text{ mM}$ 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 $5 \sim 8$ の pH である、請求項 1 4 に記載の L P A 組成物。

【請求項 1 6】

P E G 化リポソームが $200,000$ 分子未満または $10,000 \sim 100,000$ 分子のポリグルタミン酸化抗葉酸剤を含む、請求項 1 ~ 1 5 のいずれかに記載の L P A 組成物。

【請求項 1 7】

P E G 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 E G 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 ~ 1 6 のいずれかに記載の L P A 組成物。

【請求項 1 8】

前記標的化部分がピ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 (K d) 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 (F R -)、葉酸受容体 (F R -)、および葉酸受容体 (F R -) 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 1 7 に記載の L P A 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 1 7 または 1 8 に記載の L P A 組成物。

【請求項 2 0】

前記リポソームがペグ化され、かつ $30 \sim 200$ 個の標的化部分を含む、請求項 1 7 ~ 2 0 のいずれかに記載の L P A 組成物。

【請求項 2 1】

P E G 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 E G 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 (F I T C) ；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 (F I T C) 、 D N P 、 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 ~ 2 0 のいずれかに記載の L P A 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ボ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ボソーム組成物を調製する方法であって、リボ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ボ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ボ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ボ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ボソーム組成物を調製する方法であって、リボ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ボ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 / または封入するリボソームを形成させるステップ、および前記リボ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ボ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。