

【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24年11月22日 (2012.11.22)

【公表番号】特表2012-505913(P2012-505913A)

【公表日】平成24年3月8日 (2012.3.8)

【年通号数】公開・登録公報2012-010

【出願番号】特願2011-532268(P2011-532268)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/14 (2006.01)

A 6 1 K 9/127 (2006.01)

A 6 1 K 47/22 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/713 (2006.01)

A 6 1 K 31/7105 (2006.01)

A 6 1 K 31/711 (2006.01)

A 6 1 K 47/42 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 19/08 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

C 0 7 K 7/06 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 47/14

A 6 1 K 9/127

A 6 1 K 47/22

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 31/713

A 6 1 K 31/7105

A 6 1 K 31/711

A 6 1 K 47/42

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 19/08

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 31/12

C 0 7 K 7/06 Z N A

C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成24年9月27日 (2012.9.27)

【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】

活性薬剤を含む組成物を作製するためのプロセスであって、

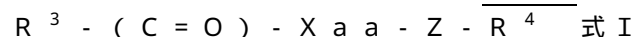
- a) 活性薬剤の水性緩衝溶液を含む第 1 の流れを提供することと、
- b) 有機溶媒中に 1 つ以上のリポソーム形成化合物の非水溶液を含む第 2 の流れを提供することと、
- c) 前記第 1 の流れと前記第 2 の流れとを衝突させ、それによって、約 20% ~ 約 50% v/v の前記有機溶媒の濃度を有し、約 6 ~ 約 7.4 の pH を有する、衝突流を形成することと、
- d) 約 20 ~ 約 35 の温度で、約 0.5 時間 ~ 約 8 時間、収集リザーバ中で前記衝突流を培養し、それによって、リポソームを含む培養物を形成することと、を含む、プロセス。

【請求項 2】

約 20% v/v 未満の前記有機溶媒の濃度を作製するのに十分な緩衝液を前記培養物に添加することによって、前記培養物を反応停止させることをさらに含む、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 3】

前記リポソーム形成化合物は、式 I :



(式中、

Xaa は、一般式 $-NR^N - CR^1R^2 - (C=O) -$ を有する任意の D - または L - アミノ酸残基、または 2 ~ 20 アミノ酸残基のペプチドであり、式中、

R^1 は、非水素、アミノ酸の、置換もしくは非置換の側鎖であり、

R^2 は、水素、または炭素、酸素、窒素、硫黄、および水素原子からなり、かつ 1 ~ 20 個の炭素原子を有する有機基、または C (1 - 5) アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、C (3 - 5) アルケニル、C (3 - 5) アルキニル、C (1 - 5) アルカノイル、C (1 - 5) アルカノイルオキシ、C (1 - 5) アルコキシ、C (1 - 5) アルコキシ - C (1 - 5) アルキル、C (1 - 5) アルコキシ - C (1 - 5) アルコキシ、C (1 - 5) アルキル - アミノ - C (1 - 5) アルキル - 、C (1 - 5) ジアルキル - アミノ - C (1 - 5) アルキル - 、ニトロ - C (1 - 5) アルキル、シアノ - C (1 - 5) アルキル、アリール - C (1 - 5) アルキル、4 - ビフェニル - C (1 - 5) アルキル、カルボキシル、もしくはヒドロキシルであり、

R^N は、水素、または炭素、酸素、窒素、硫黄、および水素原子からなり、かつ 1 ~ 20 個の炭素原子を有する有機基、または C (1 - 5) アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、C (3 - 5) アルケニル、C (3 - 5) アルキニル、C (1 - 5) アルカノイル、C (1 - 5) アルカノイルオキシ、C (1 - 5) アルコキシ、C (1 - 5) アルコキシ - C (1 - 5) アルキル、C (1 - 5) アルコキシ - C (1 - 5) アルコキシ、C (1 - 5) アルキル - アミノ - C (1 - 5) アルキル - 、C (1 - 5) ジアルキル - アミノ - C (1 - 5) アルキル - 、ニトロ - C (1 - 5) アルキル、シアノ - C (1 - 5) アルキル、アリール - C (1 - 5) アルキル、4 - ビフェニル - C (1 - 5) アルキル、カルボキシル、もしくはヒドロキシルであり、

R^3 は、天然に存在するか、もしくは合成のリン脂質、糖脂質、トリアシルグリセロール、グリセロリン脂質、スフィンゴ脂質、セラミド、スフィンゴミエリン、セレブロシド、もしくはガングリオシドに由来する親油性尾部；または置換もしくは非置換の、C (3 - 22) アルキル、C (6 - 12) シクロアルキル、C (6 - 12) シクロアルキル - C

(3 - 2 2) アルキル、C (3 - 2 2) アルケニル、C (3 - 2 2) アルキニル、C (3 - 2 2) アルコキシ、もしくはC (6 - 1 2) アルコキシ - C (3 - 2 2) アルキル；または任意の他の天然に存在するか、もしくは合成の脂質の親油性尾部であり；

R⁴ は、天然に存在するか、もしくは合成のリン脂質、糖脂質、トリアシルグリセロール、グリセロリン脂質、スフィンゴ脂質、セラミド、スフィンゴミエリン、セレブロシド、もしくはガングリオシドに由来する親油性尾部；または置換もしくは非置換の、C (3 - 2 2) アルキル、C (6 - 1 2) シクロアルキル、C (6 - 1 2) シクロアルキル - C (3 - 2 2) アルキル、C (3 - 2 2) アルケニル、C (3 - 2 2) アルキニル、C (3 - 2 2) アルコキシ、もしくはC (6 - 1 2) アルコキシ - C (3 - 2 2) アルキル；または任意の他の天然に存在するか、もしくは合成の脂質の親油性尾部であり；

Z は、NH、O、S、-CH₂S-、-CH₂S(O)-、または水素、炭素、酸素、窒素、および硫黄原子から選択される 1 ~ 4 0 個の原子からなる有機リンカーである）を有する、1 つ以上の D I L A 2 アミノ酸化合物、ならびにその塩である、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 4】

前記リボソーム形成化合物の 1 つは、P O N A であり、前記 P O N A は、C 1 8 : 1 - ノル A r g - C 1 6 である、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 5】

前記第 1 の流れの体積流量は、前記第 2 の流れの体積流量の 2 倍以上である、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 6】

前記衝突流の前記 p H を、約 3 ~ 約 6 であるように調節することと、
約 3 ~ 約 6 の p H で培養することと
をさらに含む、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 7】

前記有機溶媒の濃度を調節するために、前記収集リザーバに緩衝液を添加することをさらに含む、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 8】

前記活性薬剤が、約 5 0 % を上回るレベルで、好ましくは約 7 0 % を上回るレベルでリボソーム中にカプセル化される、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 9】

前記活性薬剤は、遺伝子発現抑制剤、遺伝子調節剤、アンチセンス薬剤、ペプチド核酸薬剤、リボザイム薬剤、RNA 薬剤、または DNA 薬剤であり、好ましくはロックされない核酸塩基アナログを含有する s i R N A である、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 1 0】

接線流濾過後、前記リボソームは、直径約 1 6 0 n m 未満の均一の大きさであるか、または約 4 0 n m ~ 約 1 6 0 n m、もしくは約 8 0 n m ~ 約 1 5 0 n m の平均直径を有する、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 1 1】

前記有機溶媒は、注射用の滅菌水中で約 4 0 ~ 約 9 9 % v / v の濃度の (C 1 - 6) アルカノールである、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 1 2】

前記培養時間は、約 1 時間 ~ 約 4 時間である、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 1 3】

請求項 1 ~ 1 2 のうちのいずれか 1 項に記載のプロセスによって作製される、薬学的組成物。

【請求項 1 4】

生体細胞に治療核酸を送達するための非治療的方法であって、請求項 1 ~ 1 2 のうちのいずれか 1 項に記載のプロセスに従って組成物を調製することと、前記組成物で前記細胞を処置することと、を含む、方法。

【請求項 15】

癌、膀胱癌、肝臓癌、肝疾患、高コレステロール血症、炎症性疾患、代謝性疾患、炎症、関節炎、リウマチ性関節炎、脳炎、骨折、心臓疾患、およびウイルス性疾患を含む疾患を治療するための組成物であって、請求項 1 ~ 12 のうちのいずれか 1 項に記載のプロセスに従って作製される組成物。

【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】

幾つかの変形において、本開示は、リウマチ性関節炎を含む炎症性疾患、高コレステロール血症を含む代謝性疾患、肝疾患、脳炎、骨折、心臓疾患、肝炎およびインフルエンザを含むウイルス性疾患、ならびに癌から選択される疾患を治療するためのリボソーム組成物の使用を提供する。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目 1)

活性薬剤を含む組成物を作製するためのプロセスであって、

a) 活性薬剤の水性緩衝溶液を含む第 1 の流れを提供することと、

b) 有機溶媒中に 1 つ以上のリボソーム形成化合物の非水溶液を含む第 2 の流れを提供することと、

c) 前記第 1 の流れを前記第 2 の流れに衝突させ、それによって、約 20% ~ 約 50% v/v の前記有機溶媒の濃度を有し、約 6 ~ 約 7.4 の pH を有する、衝突流を形成することと、

d) 約 20 ~ 約 35 の温度で、約 0.5 時間 ~ 約 8 時間、収集リザーバ中で前記衝突流を培養し、それによって、リボソームを含む培養物を形成することと、を含む、プロセス。

(項目 2)

約 20% v/v 未満の前記有機溶媒の濃度を作製するのに十分な緩衝液を前記培養物に添加することによって、前記培養物を反応停止させることをさらに含む、項目 1 に記載のプロセス。

(項目 3)

前記リボソーム形成化合物は、1 つ以上の DILA2 アミノ酸化合物である、項目 1 に記載のプロセス。

(項目 4)

前記リボソーム形成化合物の 1 つは、PONA、C18:1 - ノルArg - C16 である、項目 1 に記載のプロセス。

(項目 5)

前記第 1 の流れの体積流量は、前記第 2 の流れの体積流量の 2 倍以上であることをさらに含む、項目 1 に記載のプロセス。

(項目 6)

前記第 1 の流れの体積流量は、前記第 2 の流れの体積流量の 3 倍以上であることをさらに含む、項目 1 に記載のプロセス。

(項目 7)

前記第 1 の流れの体積流量は、前記第 2 の流れの体積流量の 5 倍以上であることをさらに含む、項目 1 に記載のプロセス。

(項目 8)

前記衝突流の前記 pH を、約 3 ~ 約 6 であるように調節することをさらに含む、項目 1 に記載のプロセス。

(項目 9)

約 3 ～ 約 6 の pH で培養することをさらに含む、項目 1 に記載のプロセス。

(項目 1 0)

前記有機溶媒の濃度を調節するために、前記収集リザーバに緩衝液を添加することをさらに含む、項目 1 に記載のプロセス。

(項目 1 1)

前記活性薬剤が、約 5 0 % を上回るレベルでリボソーム中にカプセル化されることをさらに含む、項目 1 に記載のプロセス。

(項目 1 2)

前記活性薬剤が、約 7 0 % を上回るレベルでリボソーム中にカプセル化されることをさらに含む、項目 1 に記載のプロセス。

(項目 1 3)

前記活性薬剤は、遺伝子発現抑制剤、遺伝子調節剤、アンチセンス薬剤、ペプチド核酸薬剤、リボザイム薬剤、RNA 薬剤、または DNA 薬剤である、項目 1 に記載のプロセス。

(項目 1 4)

前記活性薬剤は U s i RNA である、項目 1 に記載のプロセス。

(項目 1 5)

前記活性薬剤は薬学的化合物である、項目 1 に記載のプロセス。

(項目 1 6)

前記リボソーム組成物は、4 5 の温度で 7 日間、遺伝子発現抑制活性を保持する、項目 1 に記載のプロセス。

(項目 1 7)

前記リボソーム組成物は、4 5 の温度で 7 日間、前記活性薬剤のカプセル化を保持する、項目 1 に記載のプロセス。

(項目 1 8)

接線流濾過後、前記リボソームは、直径約 1 6 0 n m 未満の均一の大きさである、項目 1 に記載のプロセス。

(項目 1 9)

接線流濾過後、前記リボソームは、約 4 0 n m ～ 約 1 6 0 n m の平均直径を有する均一の大きさである、項目 1 に記載のプロセス。

(項目 2 0)

接線流濾過後、前記リボソームは、約 8 0 n m ～ 約 1 5 0 n m の平均直径を有する均一の大きさである、項目 1 に記載のプロセス。

(項目 2 1)

接線流濾過および透析濾過によって前記培養物を濾過することをさらに含む、項目 1 に記載のプロセス。

(項目 2 2)

前記培養物を滅菌することをさらに含む、項目 1 に記載のプロセス。

(項目 2 3)

異なる薬学的に許容される緩衝液と前記有機溶媒を交換することをさらに含む、項目 1 に記載のプロセス。

(項目 2 4)

約 1 % ～ 約 4 0 % v / v の濃度で、前記第 1 の流れに有機溶媒を添加することをさらに含む、項目 1 に記載のプロセス。

(項目 2 5)

前記有機溶媒は、注射用の滅菌水中で約 4 0 ～ 約 9 9 % v / v の濃度の (C 1 - 6) アルカノールである、項目 1 に記載のプロセス。

(項目 2 6)

前記有機溶媒は、注射用の滅菌水中の約 7 0 ～ 約 9 5 % v / v の濃度の (C 1 - 6) アルカノールである、項目 1 に記載のプロセス。

(項目 2 7)

前記培養時間は、約 1 時間～約 4 時間である、項目 1 に記載のプロセス。

(項目 2 8)

項目 1 ～ 2 7 のうちのいずれか 1 項に記載のプロセスによって作製される、薬学的組成物。

(項目 2 9)

生体細胞に治療核酸を送達するための方法であって、項目 1 ～ 2 7 のうちのいずれか 1 項に記載のプロセスに従って組成物を調製することと、前記組成物で前記細胞を処置することと、を含む、方法。

(項目 3 0)

生体細胞内の遺伝子の発現を阻害するための方法であって、項目 1 ～ 2 7 のうちのいずれか 1 項に記載のプロセスに従って組成物を調製すること、および前記組成物で前記細胞を処置することを含む、方法。

(項目 3 1)

哺乳動物において、遺伝子の発現を阻害するための方法であって、項目 1 ～ 2 7 のうちのいずれか 1 項に記載のプロセスに従って組成物を調製することと、前記哺乳動物に前記組成物を投与することと、を含む、方法。

(項目 3 2)

ヒトにおいて、疾患を治療するための方法であって、項目 1 ～ 2 7 のうちのいずれか 1 項に記載のプロセスに従って組成物を調製することと、前記ヒトに前記組成物を投与することと、を含み、前記疾患は、癌、膀胱癌、肝臓癌、肝疾患、高コレステロール血症、炎症性疾患、代謝性疾患、炎症、関節炎、リウマチ性関節炎、脳炎、骨折、心臓疾患、およびウイルス性疾患である、方法。

(項目 3 3)

癌、膀胱癌、肝臓癌、肝疾患、高コレステロール血症、炎症性疾患、代謝性疾患、炎症、関節炎、リウマチ性関節炎、脳炎、骨折、心臓疾患、およびウイルス性疾患を含む疾患を治療するための、項目 1 ～ 2 7 のうちのいずれか 1 項に記載のプロセスに従って作製される組成物の使用。

(項目 3 4)

癌、膀胱癌、肝臓癌、肝疾患、高コレステロール血症、炎症性疾患、代謝性疾患、炎症、関節炎、リウマチ性関節炎、脳炎、骨折、心臓疾患、およびウイルス性疾患を含む疾患を治療するための医薬の調製における、項目 1 ～ 2 7 のうちのいずれか 1 項に記載のプロセスに従って作製される組成物の使用。

(項目 3 5)

1 個以上の担体粒子を含有するリボソームを含む組成物であって、各担体粒子は、活性核酸薬剤およびペプチドを含み、前記ペプチドの質量 + 前記リボソームの質量 / 前記核酸薬剤の質量の比は、約 1.5 未満である、組成物。

(項目 3 6)

前記ペプチドの質量 + 前記リボソームの質量 / 前記核酸薬剤の質量の比は、約 1.2 未満である、項目 3.5 に記載の組成物。

(項目 3 7)

前記ペプチドの質量 + 前記リボソームの質量 / 前記核酸薬剤の質量の比は、約 1.0 未満である、項目 3.5 に記載の組成物。

(項目 3 8)

前記ペプチドの質量 + 前記リボソームの質量 / 前記核酸薬剤の質量の比は、約 0.9 未満である、項目 3.5 に記載の組成物。

(項目 3 9)

前記ペプチドの質量 + 前記リボソームの質量 / 前記核酸薬剤の質量の比は、約 0.8 未満である、項目 3.5 に記載の組成物。

(項目 4 0)

前記ペプチドの質量 + 前記リボソームの質量 / 前記核酸薬剤の質量の比は、約 5 未満である、項目 35 に記載の組成物。

(項目 41)

前記組成物は、生体内で、A p o B の遺伝子発現を抑制するための 50 % 以上のノックダウン活性を有する、項目 35 に記載の組成物。

(項目 42)

前記組成物は、生体内で、A p o B の遺伝子発現を抑制するための 70 % 以上のノックダウン活性を有する、項目 35 に記載の組成物。

(項目 43)

前記組成物は、生体内で、A p o B の遺伝子発現を抑制するための 90 % 以上のノックダウン活性を有する、項目 35 に記載の組成物。

(項目 44)

前記組成物は、アミノ酸脂質を含むリボソームを含有する、項目 35 に記載の組成物。

(項目 45)

前記組成物は、荷電した担体粒子を含有する、項目 35 に記載の組成物。

(項目 46)

前記組成物は、負に荷電した担体粒子を含有する、項目 35 に記載の組成物。

(項目 47)

前記組成物は、正に荷電した担体粒子を含有する、項目 35 に記載の組成物。

(項目 48)

前記活性核酸薬剤は、RNA i 誘導薬剤またはアンチセンス薬剤である、項目 35 に記載の組成物。

(項目 49)

前記活性核酸薬剤は、RNA i 誘導薬剤またはアンチセンス薬剤であり、各リボソームは、前記活性薬剤分子の 500 個以上の複製を含有する、項目 35 に記載の組成物。

(項目 50)

前記活性核酸薬剤は、RNA i 誘導薬剤またはアンチセンス薬剤であり、各リボソームは、前記活性薬剤分子の 1000 個以上の複製を含有する、項目 35 に記載の組成物。

(項目 51)

前記活性核酸薬剤は、RNA i 誘導薬剤またはアンチセンス薬剤であり、各リボソームは、前記活性薬剤分子の 5000 個以上の複製を含有する、項目 35 に記載の組成物。

(項目 52)

前記ペプチドは、切断可能なペプチドである、項目 35 に記載の組成物。

(項目 53)

前記ペプチドは、架橋可能なペプチドである、項目 35 に記載の組成物。

(項目 54)

前記ペプチドは、配列番号 373 を有する P N 4 1 1 0 である、項目 35 に記載の組成物。

(項目 55)

前記ペプチドは、配列番号 375 を有する P N 1 8 3 である、項目 35 に記載の組成物。

(項目 56)

細胞に活性核酸薬剤を送達するための方法であって、項目 35 ~ 55 のうちのいずれか 1 項に従って組成物を調製することと、前記組成物で前記細胞を処置することと、を含む、方法。

(項目 57)

細胞内の遺伝子の発現を阻害するための方法であって、項目 35 ~ 55 のうちのいずれか 1 項に従って組成物を調製することと、前記組成物で前記細胞を処置することと、を含む、方法。

(項目 58)

哺乳動物において、遺伝子の発現を阻害するための方法であって、項目 35 ~ 55 のうち

のいずれか 1 項に従って組成物を調製することと、前記哺乳動物に前記組成物を投与することと、を含む、方法。

(項目 5 9)

ヒトにおいて、疾患を治療するための方法であって、該疾患は、リウマチ性関節炎を含む炎症性疾患、高コレステロール血症を含む代謝性疾患、肝疾患、脳炎、骨折、心臓疾患、肝炎およびインフルエンザを含むウイルス性疾患、ならびに癌から選択され、項目 3 5 ~ 5 5 のうちのいずれか 1 項に従って組成物を調製することと、前記ヒトに前記組成物を投与することと、を含む、方法。

(項目 6 0)

リウマチ性関節炎を含む炎症性疾患、高コレステロール血症を含む代謝性疾患、肝疾患、脳炎、骨折、心臓疾患、肝炎およびインフルエンザを含むウイルス性疾患、ならびに癌を含む疾患を治療するための医薬の調製における、項目 3 5 ~ 5 5 のうちのいずれか 1 項に記載の組成物の使用。

(項目 6 1)

リウマチ性関節炎を含む炎症性疾患、高コレステロール血症を含む代謝性疾患、肝疾患、脳炎、骨折、心臓疾患、肝炎およびインフルエンザを含むウイルス性疾患、ならびに癌を含む疾患を治療するための、項目 3 5 ~ 5 5 のうちのいずれか 1 項に記載の組成物の使用

。