

【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21年7月2日(2009.7.2)

【公表番号】特表2008-542270(P2008-542270A)

【公表日】平成20年11月27日(2008.11.27)

【年通号数】公開・登録公報2008-047

【出願番号】特願2008-513540(P2008-513540)

【国際特許分類】

A 6 1 K	9/10	(2006.01)
A 6 1 K	47/24	(2006.01)
A 6 1 K	47/28	(2006.01)
A 6 1 K	47/22	(2006.01)
A 6 1 K	47/34	(2006.01)
A 6 1 K	47/26	(2006.01)
A 6 1 K	38/21	(2006.01)
A 6 1 K	47/48	(2006.01)
A 6 1 P	31/12	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	31/14	(2006.01)
A 6 1 P	31/20	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	9/10	
A 6 1 K	47/24	
A 6 1 K	47/28	
A 6 1 K	47/22	
A 6 1 K	47/34	
A 6 1 K	47/26	
A 6 1 K	37/66	H
A 6 1 K	47/48	
A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	31/14	
A 6 1 P	31/20	

【手続補正書】

【提出日】平成21年5月18日(2009.5.18)

【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】

少なくとも1種のインターフェロン、両親媒性脂質および伸張両親媒性脂質を含んで成る脂質構築物であって、前記伸張両親媒性脂質が近位、中位および遠位部分を含んでいて前記近位部分が前記伸張両親媒性脂質を該構築物と連結させており、前記遠位部分によって該構築物が肝細胞の提示する受容体を標的にし、そして前記中位部分が前記近位部分と遠位部分を連結させている脂質構築物。

【請求項2】

インターフェロンがインターフェロン - アルファ ,インターフェロン - アルファ - 1 a , P E G 化インターフェロン - アルファ - 1 a ,インターフェロン - アルファ - n 1 ,インターフェロン - アルファ - 2 a ,インターフェロン - アルファ - 2 b ,インターフェロン - アルファ - n 3 ,インターフェロン - アルファコン - 1 ,インターフェロン - n - 3 , P E G インターフェロン - アルファ 2 a ,P E G インターフェロン - アルファ 2 b ,インターフェロンベータ ;インターフェロンベータ - 1 a ;インターフェロンベータ - 1 b ,インターフェロンガンマ ;インターフェロンガンマ - 1 a ;インターフェロンガンマ - 1 b ,P E G 化インターフェロンベータ - 1 a ,P E G 化インターフェロンベータ - 1 b ,これらの誘導体および前記インターフェロンのいずれかの組み合わせから成る群から選択される請求項 1 記載の脂質構築物。

【請求項 3】

インターフェロンでもインターフェロン誘導体でもない少なくとも 1 種の抗ウイルス薬、両親媒性脂質および伸張両親媒性脂質を含んで成る脂質構築物であって、前記伸張両親媒性脂質が近位、中位および遠位部分を含んでいて前記近位部分が前記伸張両親媒性脂質を該構築物と連結させており、前記遠位部分によって該構築物が肝細胞の提示する受容体を標的にし、そして前記中位部分が前記近位部分と遠位部分を連結させている脂質構築物。

【請求項 4】

少なくとも 1 種の抗ウイルス薬を、更に含んでおり、前記抗ウイルス薬がインターフェロンでもインターフェロン誘導体でもない請求項 1 記載の脂質構築物。

【請求項 5】

脂質構築物と合併している不溶形態の少なくとも 1 種の有効成分も、更に、含んで成る請求項 1 記載の脂質構築物。

【請求項 6】

両親媒性脂質が 1 , 2 - デステアロイル - s n - グリセロ - 3 - ホスホコリン、コレステロール、ジセチルホスフェート、1 , 2 - デパルミトイール - s n - グリセロール - [ 3 - ホスホ - r a c - ( 1 - グリセロ ) ] 、1 , 2 - デステアロイル - s n - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン、1 , 2 - デパルミトイール - s n - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン - N - ( スクシニル ) 、これらの誘導体および前記化合物のいずれかの混合物から成る群から選択される少なくとも 1 種の脂質を含んで成る請求項 1 記載の脂質構築物。

【請求項 7】

伸張両親媒性脂質の近位部分がバックボーンと結合している長鎖アシル炭化水素鎖を少なくとも 1 個であるが、2 個以下の数で含んでおり、前記炭化水素鎖の各々が独立して飽和炭化水素鎖および不飽和炭化水素鎖から成る群から選択される請求項 1 記載の脂質構築物。

【請求項 8】

バックボーンがグリセロールを含んで成る請求項 7 記載の脂質構築物。

【請求項 9】

伸張両親媒性脂質の遠位部分がビオチン、ビオチン誘導体、イミノビオチン、イミノビオチン誘導体、ビオシチン、ビオシチン誘導体、イミノビオシチン、イミノビオシチン誘導体および肝細胞上の受容体と結合する肝細胞特異的分子から成る群から選択される少なくとも一員を含んで成る請求項 1 記載の脂質構築物。

【請求項 10】

伸張両親媒性脂質が N - ヒドロキシスクシニミド ( N H S ) ビオチン；スルホ - N H S - ビオチン；N - ヒドロキシスクシニミド長鎖ビオチン，スルホ - N - ヒドロキシスクシニミド長鎖ビオチン；D - ビオチン；ビオシチン；スルホ - N - ヒドロキシスクシニミド - S - S - ビオチン；ビオチン - B M C C ；ビオチン - H P D P ；ヨードアセチル - L C - ビオチン；ビオチン - ヒドラジド；ビオチン - L C - ヒドラジド；ビオシチンヒドラジド；ビオチンカダベリン；カルボキシビオチン；フォトビオチン；トリフルオロ酢酸 -

アミノベンゾイルビオシチン； - ジアゾベンゾイルビオシチン； ビオチン D H P E ; ビオチン - X - D H P E ; 1 2 - ((ビオチニル)アミノ)ドデカン酸 ; 1 2 - ((ビオチニル)アミノ)ドデカン酸スクシニミジルエステル ; S - ビオチニルホモシスティン ; ビオシチン X ; ビオシチン x - ヒドラジド ; ビオチンエチレンジアミン ; ビオチン - X L ; ビオチン - X - エチレンジアミン ; ビオチン - X X - ヒドラジド ; ビオチン - X X - S E ; ビオチン - X X , S S E ; ビオチン - X - カダベリン ; - (t - B O C ) ビオシチン ; N - (ビオチニル) - N ' - (ヨードアセチル)エチレンジアミン ; D N P - X - ビオシチン X - S E ; ビオチン - X - ヒドラジド ; 塩酸ノルビオチンアミン ; 3 - (N - マレイミジルプロピオニル)ビオシチン ; A R P ; ビオチン - 1 - スルホキサイド ; ビオチンのメチルエステル ; ビオチン - マレイミド ; ビオチン - ポリ(エチレングリコール)アミン ; (+) ビオチン 4 - アミド安息香酸ナトリウム塩 ; ビオチン 2 - N - アセチルアミノ - 2 - デオキシ - D - グルコピラノシド ; ビオチン - D - N - アセチルニューラミニド ; ビオチン - L - フコシド ; ビオチンラクト - N - ビオシド ; ビオチン - ルイス - A 三糖 ; ビオチン - ルイス - Y 四糖 ; ビオチン - D - マンノピラノシド ; ビオチン 6 - O - ホスホ - D - マンノピラノシド ; およびポリクロム - ポリ(ビス) - [N - (2, 6 - (ジイソプロピルフェニル)カルバモイルメチル)イミノジ酢酸から成る群から選択される請求項 1 記載の脂質構築物。

#### 【請求項 1 1】

伸張両親媒性脂質の中位部分がチオ - アセチルトリグリシン重合体またはこれの誘導体を含んでおり、前記伸張両親媒性脂質の分子が該脂質構築物の表面から外側に伸びている請求項 1 記載の脂質構築物。

#### 【請求項 1 2】

水に不溶な標的分子錯体と合併している少なくとも 1 種の有効成分も、更に、含んでおり、前記錯体が多数の連結した個々の単位を含んでおり、ここで、前記個々の単位が、  
 a . 遷移元素、内部遷移元素、遷移元素の同胞元素および前記元素のいずれかの混合物から成る群から選択される橋かけ成分；および  
 b . 錯体形成成分；

を含んで成るが、但し前記遷移元素がクロムの時にはクロム標的分子錯体が生じることを条件とする請求項 1 記載の脂質構築物。

#### 【請求項 1 3】

標的分子錯体と合併していない少なくとも 1 種の有効成分も、更に、含んで成る請求項 1 2 記載の脂質構築物。

#### 【請求項 1 4】

橋かけ成分がクロムである請求項 1 2 記載の脂質構築物。

#### 【請求項 1 5】

錯体形成成分がポリ(ビス) - [(N - (2, 6 - (ジイソプロピルフェニル)カルバモイルメチル)イミノジ酢酸]を含んで成る請求項 1 2 記載の脂質構築物。

#### 【請求項 1 6】

脂質成分が 1, 2 - ジステアロイル - s n - グリセロ - 3 - ホスホコリンとコレステロールとジセチルホスフェートの混合物を含んで成る請求項 5 1 記載の肝細胞標的組成物。

#### 【請求項 1 7】

伸張両親媒性脂質の遠位成分が非極性誘導体化ベンゼン環または複素二環式環構造を含んで成る請求項 1 記載の脂質構築物。

#### 【請求項 1 8】

正電荷、負電荷またはこれらの組み合わせを含んで成る請求項 1 記載の脂質構築物。

#### 【請求項 1 9】

伸張両親媒性脂質が前記遠位部分の末端終点から約 13.5 オングストローム以内の距離に位置するカルボニル部分を少なくとも 1 個含んで成る請求項 1 記載の脂質構築物。

#### 【請求項 2 0】

伸張両親媒性脂質が第二級アミン含有カルバモイル部分を少なくとも 1 個含んで成る請

求項1記載の脂質構築物。

【請求項21】

伸張両親媒性脂質が帯電したクロムを中位に含んで成る請求項1記載の脂質構築物。

【請求項22】

酢酸水素フタル酸セルロースも、更に含んで成る請求項1記載の脂質構築物。

【請求項23】

少なくとも1種の有効成分、両親媒性脂質および伸張両親媒性脂質を含んでおり、前記伸張両親媒性脂質が近位、中位および遠位部分を含んでおり、ここで、前記近位部分が前記伸張両親媒性脂質を該構築物と連結させており、前記遠位部分によって該構築物が肝細胞の提示する受容体を標的にし、そして前記中位部分が前記近位部分と遠位部分を連結させている脂質構築物を製造する方法であって、

- a. 前記両親媒性脂質と前記伸張両親媒性脂質を含む混合物を生じさせ；
- b. 前記脂質構築物が水性媒体に入っている懸濁液を生じさせ；そして
- c. 有効成分を前記脂質構築物の中に充填する；

ことを含んで成る方法。

【請求項24】

有効成分を前記脂質構築物の中に充填する段階が平衡充填および非平衡充填を含んで成る請求項23記載の方法。

【請求項25】

有効成分を前記脂質構築物に充填する段階が遊離有効成分の入っている溶液を前記脂質構築物が水性媒体に入っている混合物に添加し、そして前記有効成分と前記混合物を平衡状態に到達するまで接触させたままにしておくことを含んで成る請求項23記載の方法。

【請求項26】

請求項25記載の方法において、

- d. 前記混合物が平衡に到達した後に前記有効成分を前記脂質構築物の中に最終的に充填し、前記遊離有効成分が入っている溶液を前記構築物から除去する段階であって、前記構築物が前記構築物と合併している少なくとも1種の有効成分も、更に含有する、段階も、更に、含んで成る上記方法。

【請求項27】

請求項25記載の方法において、

- e. 急速濾過手順、遠心分離、濾過遠心分離およびイオン交換樹脂またはビオチン、イミノビオチンもしくはこれらの誘導体に親和性を示すストレプトアビジンアガロース親和性樹脂ゲルが用いられているクロマトグラフィーから成る群から選択した方法を用いて前記遊離有効成分が入っている溶液を前記構築物と合併している少なくとも1種の有効成分を含有する前記脂質構築物から除去する、段階も、更に、含んで成る上記方法。

【請求項28】

- f. 多数の連結した個々の単位を含んで成るクロム錯体を前記脂質構築物に添加する、段階も、更に、含んで成る請求項23記載の方法。

【請求項29】

- g. 酢酸水素フタル酸セルロースを前記脂質構築物に添加する、段階も、更に、含んで成る請求項23記載の方法。

【請求項30】

- h. 有効成分、イオン交換樹脂およびストレプトアビジンアガロース親和性ゲルから成る群から選択した少なくとも1種の材料を工程から回収する、段階も、更に、含んで成る請求項23記載の方法。

【請求項31】

少なくとも1種の有効成分の生物学的利用能を向上させる方法であって、

- a. 少なくとも1種の有効成分を多数の非共有多座結合部位を含む脂質構築物と一緒にすることを含んで成る、上記方法。

**【請求項 3 2】**

少なくとも 1 種の有効成分が示す等電点を調節する段階も、更に、含んで成る請求項 3 1 記載の方法。

**【請求項 3 3】**

有効成分がインターフェロン - アルファ , インターフェロン - アルファ - 1 a , PEG 化インターフェロン - アルファ - 1 a , インターフェロン - アルファ - n 1 , インターフェロン - アルファ - 2 a , インターフェロン - アルファ - 2 b , インターフェロン - アルファ - n 3 , インターフェロン - アルファコン - 1 , インターフェロン n - 3 , PEG インターフェロン - アルファ 2 a , PEG インターフェロン - アルファ 2 b , インターフェロンベータ ; インターフェロンベータ - 1 a ; インターフェロンベータ - 1 b , インターフェロンガンマ ; インターフェロンガンマ - 1 a ; インターフェロンガンマ - 1 b , PEG 化インターフェロンベータ - 1 a , PEG 化インターフェロンベータ - 1 b , これらの誘導体および前記インターフェロンのいずれかの組み合わせから成る群から選択される請求項 3 1 記載の方法。

**【請求項 3 4】**

有効成分が抗ウイルス薬であり、ここで、前記抗ウイルス薬がインターフェロンでもインターフェロン誘導体でもない請求項 3 1 記載の方法。

**【請求項 3 5】**

有効成分が少なくとも 1 種のインターフェロンおよび少なくとも 1 種の抗ウイルス薬を含み、前記抗ウイルス薬がインターフェロンでもインターフェロン誘導体でもない請求項 3 1 記載の方法。

**【請求項 3 6】**

脂質構築物がインターフェロン , 1 , 2 - ジステアロイル - s n - グリセロ - 3 - ホスホコリン , コレステロール , ジセチルホスフェート , 1 , 2 - ジパルミトイyl - s n - グリセロ - [ 3 - ホスホ - r a c - ( 1 - グリセロール ) ] , 1 , 2 - ジステアロイル - s n - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミンおよび 1 , 2 - ジパルミトイyl - s n - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン - N - ( スクシニル ) またはこれらの誘導体および肝細胞受容体結合分子を含んで成る請求項 3 1 記載の方法。

**【請求項 3 7】**

少なくとも 1 種の有効成分が宿主内で示す生物学的利用能を向上させる徐放性組成物を製造する方法であって、

a . 脂質構築物をイミノビオチンまたはイミノビオチン誘導体を含む脂質を通してストレプトアビジンアガロース親和性ゲルと pH 9 . 5 以上で結合させることで前記構築物を多量相媒体から取り出し；

b . 前記構築物を前記多量相媒体から分離し；そして

c . 前記親和性ゲルの水性混合物の pH を pH 4 . 5 に調整することで前記構築物を前記親和性ゲルから放出させるが、前記放出された構築物が少なくとも 1 種の不溶有効成分を含有し；ここで、

前記構築物を温血宿主に投与した後に前記不溶有効成分が宿主内の生理学的 pH 条件下で再溶解する、

ことを含んで成る、上記方法。

**【請求項 3 8】**

少なくとも 1 種のインターフェロン、両親媒性脂質および伸張両親媒性脂質を含む肝炎の治療用脂質構築物であって、前記伸張両親媒性脂質が近位、中位および遠位部分を含んでおり、かつ、前記近位部分が前記伸張両親媒性脂質を該構築物と連結させており、前記遠位部分によって該構築物が肝細胞の提示する受容体を標的にし、そして前記中位部分が前記近位部分と遠位部分を連結させている、上記脂質構築物。

**【請求項 3 9】**

肝炎が A 型肝炎、 B 型肝炎、 C 型肝炎、 D 型肝炎、 E 型肝炎、 F 型肝炎、 G 型肝炎およびそれらの組み合せから成る群から選択される少なくとも 1 種の肝炎である請求項 3 8 記

載の脂質構築物。

【請求項 4 0】

有効成分がインターフェロン - アルファ , インターフェロン - アルファ - 1 a , P E G 化インターフェロン - アルファ - 1 a , インターフェロン - アルファ - n 1 , インターフェロン - アルファ - 2 a , インターフェロン - アルファ - 2 b , インターフェロン - アルファ - n 3 , インターフェロン - アルファコン - 1 , インターフェロン - n - 3 , P E G インターフェロン - アルファ 2 a , P E G インターフェロン - アルファ 2 b , インターフェロンベータ ; インターフェロンベータ - 1 a ; インターフェロンベータ - 1 b , インターフェロンガンマ ; インターフェロンガンマ - 1 a ; インターフェロンガンマ - 1 b , P E G 化インターフェロンベータ - 1 a , P E G 化インターフェロンベータ - 1 b , これらの誘導体および前記インターフェロンのいずれかの組み合わせから成る群から選択される請求項 3 8 記載の脂質構築物。

【請求項 4 1】

有効成分が抗ウイルス薬であり、ここで、前記抗ウイルス薬がインターフェロンでもインターフェロン誘導体でもない請求項 3 8 記載の脂質構築物。

【請求項 4 2】

有効成分が少なくとも 1 種のインターフェロンおよび少なくとも 1 種の抗ウイルス薬を含み、前記抗ウイルス薬がインターフェロンでもインターフェロン誘導体でもない請求項 3 8 記載の脂質構築物。

【請求項 4 3】

脂質構築物が更に標的分子錯体も含み、前記錯体が多数の連結した個々の単位を含んでおり、ここで、前記連結した個々の単位が、

a . 遷移元素、内部遷移元素、遷移元素の同胞元素および前記元素のいずれかの混合物を包含する群から選択される橋かけ成分；および

b . 錯体形成成分；

を含んであるが、但し前記遷移元素がクロムの時にはクロム標的分子錯体が生じることを条件とする請求項 3 8 記載の脂質構築物。

【請求項 4 4】

脂質構築物が更に前記標的分子錯体と合併していない少なくとも 1 種の有効成分も含む請求項 3 8 記載の脂質構築物。

【請求項 4 5】

投与の経路が経口、非経口、皮下、肺および口腔から成る群から選択される請求項 3 8 記載の脂質構築物。

【請求項 4 6】

少なくとも 1 種の有効成分、両親媒性脂質および伸張脂質を含むウイルスに感染している患者の肝臓の中の肝細胞への少なくとも 1 種の有効成分の送達用脂質構築物であって、複数の大きさで存在しており、かつ、前記伸張脂質が肝細胞受容体と結合する部分を含んでいる、上記脂質構築物。

【請求項 4 7】

患者が A 型肝炎 , B 型肝炎 , C 型肝炎 , D 型肝炎 , E 型肝炎 , F 型肝炎または G 型肝炎または前記肝炎ウイルスの組み合わせから成る群から選択される少なくとも 1 種のウイルスに感染している請求項 4 6 記載の脂質構築物。

【請求項 4 8】

有効成分がインターフェロン - アルファ , インターフェロン - アルファ - 1 a , P E G 化インターフェロン - アルファ - 1 a , インターフェロン - アルファ - n 1 , インターフェロン - アルファ - 2 a , インターフェロン - アルファ - 2 b , インターフェロン - アルファ - n 3 , インターフェロン - アルファコン - 1 , インターフェロン - n - 3 , P E G インターフェロン - アルファ 2 a , P E G インターフェロン - アルファ 2 b , インターフェロンベータ ; インターフェロンベータ - 1 a ; インターフェロンベータ - 1 b , インターフェロンガンマ ; インターフェロンガンマ - 1 a ; インターフェロンガンマ - 1 b , P

E G 化インターフェロンベータ - 1 a , P E G 化インターフェロンベータ - 1 b , これらの誘導体および前記インターフェロンのいずれかの組み合わせから成る群から選択される請求項 4 6 記載の脂質構築物。

【請求項 4 9】

有効成分が抗ウイルス薬であり、ここで、前記抗ウイルス薬がインターフェロンでもインターフェロン誘導体でもない請求項 4 6 記載の脂質構築物。

【請求項 5 0】

有効成分が少なくとも 1 種のインターフェロンおよび少なくとも 1 種の抗ウイルス薬を含み、前記抗ウイルス薬がインターフェロンでもインターフェロン誘導体でもない請求項 4 6 記載の脂質構築物。

【請求項 5 1】

請求項 4 6 記載の脂質構築物であって、有効成分が加水分解酵素に近づくことを妨げるように脂質分子の三次元構造配列により前記脂質構築物内の前記有効成分が加水分解による劣化から保護されている、上記脂質構築物。

【請求項 5 2】

酢酸水素フタル酸セルロースも、更に、含む請求項 4 6 記載の脂質構築物。

【請求項 5 3】

有効成分の不溶化した投薬形態物を含む請求項 4 6 記載の脂質構築物。

【請求項 5 4】

ウイルスに感染した哺乳動物を治療する時に用いるに適したキットであって、少なくとも 1 種のインターフェロン、両親媒性脂質および伸張両親媒性脂質を含み、前記伸張両親媒性脂質が近位、中位および遠位部分を含んでおり、ここで、前記近位部分が前記伸張両親媒性脂質を該構築物と連結させており、前記遠位部分によって該構築物が肝細胞の提示する受容体を標的にし、そして前記中位部分が前記近位部分と遠位部分を連結させている脂質構築物、生理学的緩衝剤溶液、アプリケーターおよび使用説明資料を含んで成る、上記キット。

【請求項 5 5】

少なくとも 1 種の有効成分も、更に、含んで成る請求項 5 4 記載のキット。

【請求項 5 6】

前記患者が A 型肝炎 , B 型肝炎 , C 型肝炎 , D 型肝炎 , E 型肝炎 , F 型肝炎および G 型肝炎から成る群から選択される少なくとも 1 種のウイルスに感染している請求項 5 4 記載のキット。