

【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28年7月14日 (2016.7.14)

【公表番号】特表2015-519346(P2015-519346A)

【公表日】平成27年7月9日 (2015.7.9)

【年通号数】公開・登録公報2015-044

【出願番号】特願2015-514189(P2015-514189)

【国際特許分類】

A 6 1 K	9/16	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/7088	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	47/42	(2006.01)
A 6 1 K	47/22	(2006.01)
A 6 1 K	47/28	(2006.01)
A 6 1 K	47/24	(2006.01)
A 6 1 K	31/713	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/715	(2006.01)
A 6 1 K	51/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/7105	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	38/16	(2006.01)
A 6 1 K	47/18	(2006.01)
C 1 2 N	15/113	(2010.01)

【F I】

A 6 1 K	9/16	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	31/7088	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	47/42	
A 6 1 K	47/22	
A 6 1 K	47/28	
A 6 1 K	47/24	
A 6 1 K	31/713	
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 K	31/715	
A 6 1 K	43/00	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	31/7105	
A 6 1 K	39/395	C
A 6 1 K	39/395	L
A 6 1 K	37/14	
A 6 1 K	47/18	
C 1 2 N	15/00	Z N A G

【手続補正書】

【提出日】平成28年5月23日 (2016.5.23)

【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】

ターゲティング剤および高カチオン化されたアルブミン - 重合体複合体（ＡＰＣ）を含む脂質ナノ粒子組成物であって、

前記脂質ナノ粒子は、脂質でコーティングされたアルブミンナノ粒子（ＬＣＡＮ）を形成するために前記高カチオン化されたアルブミン - 重合体複合体（ＡＰＣ）を封入する、ことを特徴とする脂質ナノ粒子組成物。

【請求項２】

前記ナノ粒子は、核酸、タンパク質、多糖、脂質、放射性物質、治療剤、プロドラッグ、およびこれらの組合せからなる群から選択される治療剤をさらに含むことを特徴とする請求項１に記載の脂質ナノ粒子組成物。

【請求項３】

前記治療剤は、核酸であることを特徴とする請求項２に記載の脂質ナノ粒子組成物。

【請求項４】

前記核酸は、pDNA、アンチセンスオリゴヌクレオチド、miR、抗miR、shRNA、siRNA、またはこれらの組合せからなる群から選択されることを特徴とする請求項３に記載の脂質ナノ粒子組成物。

【請求項５】

アンチセンスオリゴヌクレオチド（ＡＳＯ）を含む治療剤をさらに含み、

前記ＡＳＯは、

Akt-1をコードする核酸の一部をターゲティングし、Akt-1の発現を調節するＡＳＯ、および、

HIF-1をコードする核酸の一部をターゲティングし、HIF-1の発現を調節するＡＳＯ、

からなる群から選択される、

ことを特徴とする請求項１に記載の脂質ナノ粒子組成物。

【請求項６】

前記ターゲティング剤は、前記脂質ナノ粒子の外表面に、直接的な接続を介して、または架橋剤を介して結合していることを特徴とする請求項１から５のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子組成物。

【請求項７】

前記ターゲティング剤は、cRGDペプチド、ガラクトース含有部分、トランスフェリン、葉酸、低密度リボタンパク質、上皮成長因子、抗体、および、抗体断片からなる群から選択される部分を含むことを特徴とする請求項１から５のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子組成物。

【請求項８】

前記ターゲティング剤は、抗体または抗体断片を含むことを特徴とする請求項７に記載の脂質ナノ粒子組成物。

【請求項９】

前記ターゲティング剤は、cRGDfCまたは葉酸を含むことを特徴とする請求項７に記載の脂質ナノ粒子組成物。

【請求項１０】

前記ターゲティング剤は、葉酸 - PEG - CHEMS（葉酸 - ポリエチレングリコール - コレステルヘミスクシネート）、葉酸 - PEG - DSPE（葉酸 - ポリエチレングリコール - ジステアロイルホスファチジルエタノールアミン）、およびcRGDfC - PE

G - D S P E (シ ク ロ (R G D f C) - ポ リ エ チ レ ン グ リ コ ー ル - ジ ス テ ア ロ イ ル ホ ス フ ァ チ ジ ル エ タ ノ ー ル ア ミ ン) か ら な る 群 か ら 選 択 さ れ る 複 合 体 を 含 む こ と を 特 徴 と す る 請 求 項 9 に 記 載 の 脂 質 ナ ノ 粒 子 組 成 物 。

【請求項 11】

前記脂質ナノ粒子は、D O T A P、s o y P C、T P G S、およびc R G D f C - P E G - D S P E を 含 む こ と を 特 徴 と す る 請 求 項 1 か ら 5 の い ず れ か 一 項 に 記 載 の 脂 質 ナ ノ 粒 子 組 成 物 。

【請求項 12】

D O T A P : s o y P C : T P G S : c R G D f C - P E G - D S P E の モ ル 比 は、約 2 5 : 7 0 : 4 : 1 で あ る こ と を 特 徴 と す る 請 求 項 1 1 に 記 載 の 脂 質 ナ ノ 粒 子 組 成 物 。

【請求項 13】

高カチオン化されたアルブミン - 重合体複合体 (A P C) およびアンチセンスオリゴヌクレオチド (A S O) を 含 む 治 療 剤 を 含 む 脂 質 ナ ノ 粒 子 組 成 物 で あ っ て、

前記脂質ナノ粒子は、脂質でコーティングされたアルブミンナノ粒子 (L C A N) を 形 成 す る た め に 前 記 高 カ チ オ ン 化 さ れ た ア ル ブ ミ ン - 重 合 体 複 合 体 (A P C) を 封 入 し、
前記 A S O は、

A k t - 1 を コ ー ド す る 核 酸 の 一 部 を タ ー ゲ テ ィ ン グ し、A k t - 1 の 発 現 を 調 節 す る A S O、および、

H I F - 1 を コ ー ド す る 核 酸 の 一 部 を タ ー ゲ テ ィ ン グ し、H I F - 1 の 発 現 を 調 節 す る A S O、

か ら な る 群 か ら 選 択 さ れ る、

こ と を 特 徴 と す る 脂 質 ナ ノ 粒 子 組 成 物 。

【請求項 14】

前記結合は、架橋剤を介することを特徴とする請求項 1 から 1 3 の い ず れ か 一 項 に 記 載 の 脂 質 ナ ノ 粒 子 組 成 物 。

【請求項 15】

前記高カチオン化されたアルブミン - 重合体複合体 (A P C) は、ペンタエチレンヘキサミン (P A H A) を 含 む、および、前記重合体は、ヒト血清アルブミン (H S A) を 含 む、

こ と を 特 徴 と す る 請 求 項 1 か ら 1 4 の い ず れ か 一 項 に 記 載 の 脂 質 ナ ノ 粒 子 組 成 物 。

【請求項 16】

P E H A 分 子 の、H S A 分 子 に 対 す る 比 は、約 1 1 : 1 で あ る こ と を 特 徴 と す る 請 求 項 1 5 に 記 載 の 脂 質 ナ ノ 粒 子 組 成 物 。

【請求項 17】

前記高カチオン化されたアルブミン - 重合体複合体 (A P C) は、テトラエチレンペンタミンを 含 む、および、前記重合体は、ヒト血清アルブミン (H S A) を 含 む こ と を 特 徴 と す る 請 求 項 1 か ら 1 4 の い ず れ か 一 項 に 記 載 の 脂 質 ナ ノ 粒 子 組 成 物 。

【請求項 18】

前記脂質ナノ粒子は、2 つ以上の低分子量重合体の混合物を含むことを特徴とする請求項 1 から 1 7 の い ず れ か 一 項 に 記 載 の 脂 質 ナ ノ 粒 子 組 成 物 。

【請求項 19】

前記脂質ナノ粒子は、D O T A P、S P C、およびT P G S を 含 む こ と を 特 徴 と す る 請 求 項 1 か ら 1 8 の い ず れ か 一 項 に 記 載 の 脂 質 ナ ノ 粒 子 組 成 物 。

【請求項 20】

D O T A P : S P C : T P G S の モ ル 比 は、約 2 5 : 7 0 : 5 で あ る こ と を 特 徴 と す る 請 求 項 1 9 に 記 載 の 脂 質 ナ ノ 粒 子 組 成 物 。

【請求項 21】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドは、5 ' g c t g c a t g a t c t c c t t g g c g 3 ' (配 列 番 号 1) を 含 む 配 列 を 有 し、ヒト A k t - 1 を コ ー ド す る 核 酸 分 子 を タ ー ゲ テ ィ ン グ し、A k t - 1 の 発 現 を 調 節 す る 化 合 物 で あ る こ と を 特 徴 と す る 請 求 項 5

または 1 3 に記載の脂質ナノ粒子組成物。

【請求項 2 2】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドは、5' a a t g a g c c a c c a g t g t c c a a 3' (配列番号 2) を含む配列を有し、ヒト H I F - 1 をコードする核酸分子をターゲティングし、H I F - 1 の発現を調節する化合物であることを特徴とする請求項 5 または 1 3 に記載の脂質ナノ粒子組成物。

【請求項 2 3】

融合性ペプチドをさらに含むことを特徴とする請求項 1 から 2 2 のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子組成物。

【請求項 2 4】

前記脂質ナノ粒子の粒子サイズは、約 3 0 0 n m 未満であることを特徴とする請求項 1 から 2 3 のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子組成物。

【請求項 2 5】

前記脂質ナノ粒子の粒子サイズは、約 1 5 0 n m 未満であることを特徴とする請求項 1 から 2 3 のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子組成物。

【請求項 2 6】

請求項 1 から 2 5 のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子組成物と、薬学的に許容される添加剤とを含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項 2 7】

滅菌溶液または滅菌懸濁液であることを特徴とする請求項 2 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

脂質でコーティングされたアルブミンナノ粒子 (L C A N) を作製する方法であって、
H S A - P E H A 複合体を合成するステップと、
脂質の混合物を調製するステップと、
前記脂質の混合物を、前記 H S A - P E H A 複合体に添加するステップと、
アンチセンスオリゴヌクレオチド (A S O) を、前記脂質の混合物および前記 H S A - P E H A 複合体に添加して、L C A N 前駆体を得るステップと、
を含み、

前記脂質の混合物は、前記 H S A - P E H A 複合体に封入され、
前記 A S O は、A k t - 1 をコードする核酸の一部をターゲティングし、A k t - 1 の発現を調節する A S O 、および H I F - 1 をコードする核酸の一部をターゲティングし、H I F - 1 の発現を調節する A S O からなる群から選択される、
ことを特徴とする方法。

【請求項 2 9】

脂質でコーティングされたアルブミンナノ粒子 (L C A N) を作製する方法であって、
H S A - P E H A 複合体を合成するステップと、
脂質の混合物を調製するステップと、
ターゲティング剤および前記脂質の混合物を、前記 H S A - P E H A 複合体に添加するステップと、
を含み、

前記脂質の混合物は、前記 H S A - P E H A 複合体に封入される、
ことを特徴とする方法。

【請求項 3 0】

前記ターゲティング剤は、c R G D ペプチド、ガラクトース含有部分、トランスフェリン、葉酸、低密度リボタンパク質、上皮成長因子、および抗体からなる群から選択される部分を含むことを特徴とする請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 1】

前記ターゲティング剤は、c R G D f C または葉酸を含むことを特徴とする請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記ターゲティング剤は、葉酸 - P E G - C H E M S (葉酸 - ポリエチレングリコール - コレスチリルヘミスクシネート)、葉酸 - P E G - D S P E (葉酸 - ポリエチレングリコール - ジステアロイルホスファチジルエタノールアミン)、および c R G D f C - P E G - D S P E (シクロ (R G D f C) - ポリエチレングリコール - ジステアロイルホスファチジルエタノールアミン) からなる群から選択される複合体を含むことを特徴とする請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記脂質の混合物は、D O T A P、s o y P C、T P G S、および c R G D f C - P E G - D S P E を含むことを特徴とする請求項 2 8 から 3 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 4】

D O T A P : s o y P C : T P G S : c R G D f C - P E G - D S P E のモル比は、約 2 5 : 7 0 : 4 : 1 であることを特徴とする請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記脂質の混合物は、D O T A P、S P C、および T P G S を含むことを特徴とする請求項 2 8 から 3 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 6】

D O T A P : S P C : T P G S のモル比は、約 2 5 : 7 0 : 5 であることを特徴とする請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 3 7】

治療剤を、前記脂質とターゲティング剤との混合物に添加するステップをさらに含み、前記治療剤は、p D N A、アンチセンスオリゴヌクレオチド、m i R、抗 m i R、s h R N A、s i R N A、またはこれらの組合せから選択される核酸であることを特徴とする請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記治療剤は、アンチセンスオリゴヌクレオチド (A S O) を含み、前記 A S O は、A k t - 1 をコードする核酸の一部をターゲティングし、A k t - 1 の発現を調節する A S O、および H I F - 1 をコードする核酸の一部をターゲティングし、H I F - 1 の発現を調節する A S O からなる群から選択されることを特徴とする請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 3 9】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドは、5 ' g c t g c a t g a t c t c c t t g g c g 3 ' (配列番号 1) を含む配列を有し、ヒト A k t - 1 をコードする核酸分子をターゲティングし、A k t - 1 の発現を調節する化合物であることを特徴とする請求項 2 8 または 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドは、5 ' a a t g a g c c a c c a g t g t c c a a 3 ' (配列番号 2) を含む配列を有し、ヒト H I F - 1 をコードする核酸分子をターゲティングし、H I F - 1 の発現を調節する化合物であることを特徴とする請求項 2 8 または 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 1】

がんまたは感染性疾患を診断または処置する方法であって、有効量の、請求項 2 6 に記載の医薬組成物を、それを必要とする患者に投与するステップを含むことを特徴とする方法。

【請求項 4 2】

前記がんは、脳腫瘍、膀胱がん、肺がん、乳がん、黒色腫、皮膚がん、表皮癌、結腸直腸がん、非ホジキンリンパ腫、子宮内膜がん、膵臓がん、腎臓 (腎細胞) がん、前立腺がん、白血病、甲状腺がん、頭頸部がん、卵巣がん、肝細胞がん、子宮頸がん、肉腫、胃がん、多発性骨髄腫、リンパ腫、および消化器がん、および子宮がんからなる群から選択されることを特徴とする請求項 4 1 に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記がんは、乳がん、表皮癌、および膵臓がんからなる群から選択されることを特徴と

する請求項 4 2 に記載の方法。