

【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 8 月 6 日 (2020.8.6)

【公表番号】特表 2019-519568 (P2019-519568A)

【公表日】令和 1 年 7 月 11 日 (2019.7.11)

【年通号数】公開・登録公報 2019-027

【出願番号】特願 2018-567951 (P2018-567951)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/34 (2017.01)

A 6 1 K 47/24 (2006.01)

A 6 1 K 9/14 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 K 31/56 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/24

A 6 1 K 9/14

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 31/56

A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 6 月 26 日 (2020.6.26)

【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】

脂質ナノ粒子であって、

(a) カチオン性脂質、

(b) 非カチオン性脂質、

(c) コルチコステロイド、及び

(d) 核酸を含み、前記核酸及び前記コルチコステロイドが前記脂質ナノ粒子内に封入される、前記脂質ナノ粒子。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の脂質ナノ粒子を含む脂質ナノ粒子の集団。

【請求項 3】

脂質ナノ粒子の集団であって、

(a) 各々がカチオン性脂質、非カチオン性脂質、及びコルチコステロイドを含む脂質ナノ粒子の第一の集団、ならびに

(b) 各々がカチオン性脂質、非カチオン性脂質、及び核酸を含む脂質ナノ粒子の第二の集団

から選択される脂質ナノ粒子の少なくとも 1 つの集団を含み、

脂質ナノ粒子の前記第一の集団は核酸を含まず、脂質ナノ粒子の前記第二の集団はコルチ

コステロイドを含まない、前記集団。

【請求項 4】

請求項 3 に記載の脂質ナノ粒子の前記第一及び第二の集団を含む脂質ナノ粒子の集団。

【請求項 5】

前記核酸が mRNA である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子またはその集団。

【請求項 6】

前記コルチコステロイドが、 $3.0$  より大きい  $\log P$  を有する、及び/または、前記コルチコステロイドが、グルココルチコイド、鉱質コルチコイドもしくはクロベタゾールである、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子またはその集団。

【請求項 7】

前記非カチオン性脂質が、PEG-脂質コンジュゲート及びリン脂質から選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子またはその集団。

【請求項 8】

さらにコレステロールを含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子またはその集団。

【請求項 9】

前記リン脂質が、ジパルミトイルホスファチジルコリン (DPPC)、ジステアロイルホスファチジルコリン (DSPC)、またはそれらの混合物を含む、請求項 7 及び 8 のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子またはその集団。

【請求項 10】

前記 PEG-脂質コンジュゲートが、PEG-ジアシルグリセロール (PEG-DAG) コンジュゲート、PEG-ジアルキルオキシプロピル (PEG-DAA) コンジュゲート、PEG-リン脂質コンジュゲート、PEG-セラミド (PEG-Cer) コンジュゲート、及びそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 7 及び 8 のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子またはその集団。

【請求項 11】

前記 PEG-脂質コンジュゲートが、PEG-DAA コンジュゲートである、請求項 10 に記載の脂質ナノ粒子またはその集団。

【請求項 12】

前記 PEG-DAA コンジュゲートが、PEG-ジデシルオキシプロピル ( $C_{10}$ ) コンジュゲート、PEG-ジラウリルオキシプロピル ( $C_{12}$ ) コンジュゲート、PEG-ジミリスチルオキシプロピル ( $C_{14}$ ) コンジュゲート、PEG-ジパルミチルオキシプロピル ( $C_{16}$ ) コンジュゲート、PEG-ジステアリルオキシプロピル ( $C_{18}$ ) コンジュゲート、及びそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 11 に記載の脂質ナノ粒子またはその集団。

【請求項 13】

脂質：核酸の質量比が、約  $9:1$  ~ 約  $20:1$  である、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子またはその集団。

【請求項 14】

前記 mRNA が化学的に修飾される、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子またはその集団。

【請求項 15】

高電子密度のコアを含む、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子またはその集団。

【請求項 16】

高電子密度のコアを含み、前記 mRNA が、前記高電子密度のコア内に位置する、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子またはその集団。

【請求項 17】

多様な請求項 1 に記載の脂質ナノ粒子を含む脂質粒子の集団。

## 【請求項 18】

リン酸緩衝生理食塩水の参照 I F I T 反応の 30 倍を超えない I F I T 反応を有する、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子またはその集団。

## 【請求項 19】

少なくとも 3 モルパーセントの量で存在する P E G - 脂質コンジュゲート、及び脂質粒子内に封入された m R N A を有する請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子またはその集団であって、前記脂質粒子が、リン脂質を 0 . 5 モルパーセント未満含むことを条件とする、前記脂質ナノ粒子またはその集団。

## 【請求項 20】

請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子またはその集団、及び医薬的に許容される担体を含む医薬組成物。

## 【請求項 21】

請求項 5 ~ 20 のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子またはその集団を含む、タンパク質をコードする m R N A を細胞に導入するための組成物。

## 【請求項 22】

治療有効量の請求項 5 ~ 20 のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子またはその集団を含む、ヒトにおける、前記ヒトのタンパク質の発現障害によって引き起こされる疾患に関連する 1 つ以上の症状を治療及び / または改善するための組成物であって、前記脂質粒子内に封入された m R N A が前記タンパク質をコードする、前記組成物。

## 【請求項 23】

多様な脂質ナノ粒子を含む脂質ナノ粒子製剤であって、各脂質ナノ粒子が、  
( a ) カチオン性脂質、  
( b ) 非カチオン性脂質、及び  
( c ) 前記脂質粒子内に封入される m R N A を含み、  
リン酸緩衝生理食塩水の参照 I F I T 反応の 30 倍を超えない I F I T 反応を有する、前記脂質ナノ粒子製剤。

## 【請求項 24】

脂質ナノ粒子の製造方法であって、  
( a ) カチオン性脂質、  
( b ) 非カチオン性脂質、及び  
( c ) 精製された m R N A  
を混合して脂質ナノ粒子を形成することを含む前記方法であり、前記 m R N A は、前記脂質ナノ粒子内に封入され、前記脂質ナノ粒子は、リン酸緩衝生理食塩水の参照 I F I T 反応の 30 倍を超えない I F I T 反応を有する、前記方法。

## 【請求項 25】

多様な脂質ナノ粒子を含む脂質ナノ粒子製剤の製造方法であって、  
( a ) カチオン性脂質、  
( b ) 非カチオン性脂質、及び  
( c ) 精製された m R N A  
を混合して多様な脂質ナノ粒子を含む脂質ナノ粒子製剤を形成するステップを含む前記方法であり、前記 m R N A は、前記脂質ナノ粒子製剤の脂質粒子内に封入され、前記脂質ナノ粒子製剤は、リン酸緩衝生理食塩水の参照 I F I T 反応の 30 倍を超えない I F I T 反応を有する、前記方法。

## 【請求項 26】

( a ) カチオン性脂質、  
( b ) 非カチオン性脂質、及び  
( c ) 精製された m R N A  
を混合して多様な脂質ナノ粒子を含む脂質ナノ粒子製剤を形成するステップを含む工程により製造される、多様な脂質ナノ粒子を含む脂質ナノ粒子製剤であって、前記 m R N A は、前記脂質ナノ粒子製剤の脂質粒子内に封入され、前記脂質ナノ粒子製剤は、リン酸緩衝

生理食塩水の参照 I F I T 反応の 3 0 倍を超えない I F I T 反応を有する、前記脂質ナノ粒子製剤。

【請求項 2 7】

( a ) カチオン性脂質、  
( b ) 少なくとも 3 モルパーセントの量で存在する P E G - 脂質コンジュゲート、及び  
( c ) 脂質粒子内に封入される m R N A  
を含む脂質ナノ粒子であって、前記脂質粒子は、リン脂質を 0 . 5 モルパーセント未満含むことを条件とする、前記脂質ナノ粒子。

【請求項 2 8】

脂質ナノ粒子の集団であって、前記集団の各脂質ナノ粒子が、  
( a ) カチオン性脂質、  
( b ) 少なくとも 3 モルパーセントの量で存在する P E G - 脂質コンジュゲート、及び  
( c ) 前記脂質ナノ粒子内に封入される m R N A  
を含み、前記脂質ナノ粒子は、リン脂質を 0 . 5 モルパーセント未満含むことを条件とする、前記集団。