

【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6年2月5日(2024.2.5)

【国際公開番号】WO2021/155274

【公表番号】特表2023-513043(P2023-513043A)

【公表日】令和5年3月30日(2023.3.30)

【年通号数】公開公報(特許)2023-059

【出願番号】特願2022-546480(P2022-546480)

【国際特許分類】

A 6 1 K 9/10(2006.01)

A 6 1 K 9/127(2006.01)

A 6 1 K 9/51(2006.01)

A 6 1 K 47/24(2006.01)

A 6 1 K 47/12(2006.01)

A 6 1 K 47/34(2017.01)

A 6 1 K 47/02(2006.01)

A 6 1 K 47/18(2017.01)

A 6 1 K 47/10(2017.01)

A 6 1 K 47/26(2006.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

A 6 1 K 31/7088(2006.01)

A 6 1 K 47/28(2006.01)

A 6 1 K 31/713(2006.01)

A 6 1 K 31/7105(2006.01)

A 6 1 K 9/08(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

【F I】

A 6 1 K 9/10

A 6 1 K 9/127

A 6 1 K 9/51

A 6 1 K 47/24

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 47/18

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 47/28

A 6 1 K 31/713

A 6 1 K 31/7105

A 6 1 K 9/08

A 6 1 P 43/00 1 0 5

【手続補正書】

【提出日】令和6年1月26日(2024.1.26)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

10

20

30

40

50

【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】

空の脂質ナノ粒子（空の L N P）を含む空の脂質ナノ粒子溶液（空の L N P 溶液）を調製する方法であって、

（ i ）イオン化可能な脂質と、リン脂質と、PEG 脂質と、構造的脂質とを含む脂質溶液を、第 1 の緩衝剤を含む水性緩衝液と混合することによって、前記空の L N P を含む前記空の L N P 溶液を形成することを、混合ステップであって、前記空の L N P が、約 10 . 1 m o l % ~ 約 0 . 5 m o l % の前記 P E G 脂質を含み、

10

前記空の L N P 溶液が、酢酸緩衝液を含み、約 4 . 6 ~ 約 6 . 0 の範囲の p H を有する

、  
前記混合ステップを含む、方法。

【請求項 2】

前記空の L N P 溶液を処理することをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記空の L N P 溶液を処理することが、p H 調整を含む、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記 p H 調整が、第 2 の緩衝剤を添加することを、請求項 3 に記載の方法。

20

【請求項 5】

前記空の L N P 溶液を処理することが、濾過を含む、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 6】

前記空の L N P 溶液を処理することが、前記空の L N P 溶液を希釈することを、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 7】

前記混合ステップと前記処理との間に滞留時間が存在し、前記滞留時間は、約 1 . 0 ミリ秒 ~ 約 6 0 分、約 2 . 0 ミリ秒 ~ 約 3 0 分、約 3 . 0 ミリ秒 ~ 約 1 5 分、約 4 . 0 ミリ秒 ~ 約 1 0 分、約 5 . 0 ミリ秒 ~ 約 5 分、約 1 0 . 0 ミリ秒 ~ 約 2 分、約 1 0 0 . 0 ミリ秒 ~ 約 1 . 0 分、または約 1 0 0 0 ミリ秒 ~ 約 1 . 0 分の範囲である、請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 8】

前記空の L N P 溶液を処理することが、濾過を含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 9】

前記空の L N P 溶液を処理することが、前記空の L N P 溶液を希釈することを、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 10】

前記混合ステップと前記処理との間に滞留時間が存在し、前記滞留時間は、約 1 . 0 ミリ秒 ~ 約 6 0 分、約 2 . 0 ミリ秒 ~ 約 3 0 分、約 3 . 0 ミリ秒 ~ 約 1 5 分、約 4 . 0 ミリ秒 ~ 約 1 0 分、約 5 . 0 ミリ秒 ~ 約 5 分、約 1 0 . 0 ミリ秒 ~ 約 2 分、約 1 0 0 . 0 ミリ秒 ~ 約 1 . 0 分、または約 1 0 0 0 ミリ秒 ~ 約 1 . 0 分の範囲である、請求項 3 に記載の方法。

40

【請求項 11】

前記水性緩衝液が、約 4 . 5 ~ 約 6 . 5、約 4 . 6 ~ 約 6 . 0、約 4 . 7 ~ 約 5 . 7 5、約 4 . 8 ~ 約 5 . 5、または約 4 . 9 ~ 約 5 . 2 5 の範囲の p H を有する、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

前記水性緩衝液が、約 5 . 0 の p H を有する、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 13】

前記空の L N P 溶液が、約 4 . 8 ~ 約 5 . 8、約 5 . 0 ~ 約 5 . 7 5、または約 5 . 0

50

～約 5.5 の範囲の pH を有する、請求項 1～10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 14】

前記脂質溶液が、第 1 の有機溶媒をさらに含む、請求項 1～10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 15】

前記第 1 の緩衝剤が、第 1 の水性緩衝液を含む、請求項 1～10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 16】

前記第 1 の水性緩衝液が、酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液、及びトリス緩衝液からなる群から選択される、請求項 15 に記載の方法。

10

【請求項 17】

前記空の LNP が、  
約 30～60 mol % のイオン化可能な脂質と、  
約 0～30 mol % のリン脂質と、  
約 15～50 mol % の構造的脂質と、  
約 0.1～0.5 mol % の PEG 脂質と、  
を含む、請求項 1～10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 18】

(ii) 核酸を含む核酸溶液を前記空の LNP 溶液と混合することによって、充填された LNP を含む充填された LNP 溶液を形成することを含む、充填ステップをさらに含む、請求項 1～10 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 19】

前記充填された LNP 溶液を処理することによって脂質ナノ粒子製剤 (LNP 製剤) を形成することをさらに含む、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

前記充填された LNP 溶液を処理することが、前記充填された LNP にポリエチレングリコール脂質 (PEG 脂質) を添加することを含む、第 1 の添加ステップを含む、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

前記充填された LNP 溶液を処理することが、緩衝液交換をさらに含む、請求項 19 または 20 に記載の方法。

30

【請求項 22】

前記緩衝液交換が、第 3 の緩衝剤を含む水性緩衝液の添加を含む、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

前記充填された LNP 溶液を処理することが、前記充填された LNP にポリエチレングリコール脂質 (PEG 脂質) を添加することを含む、第 2 の添加ステップを含む、請求項 19～22 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 24】

前記充填された LNP 溶液が、約 4.5～約 6.0、約 4.6～約 5.8、約 4.8～約 5.6、約 5.0～約 5.5、または約 5.1～約 5.4 の範囲の pH を有する、請求項 18～23 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 25】

前記 PEG 脂質が、PEG 修飾ホスファチジルエタノールアミン、PEG 修飾ホスファチジン酸、PEG 修飾セラミド、PEG 修飾ジアルキルアミン、PEG 修飾ジアシルグリセロール、及び PEG 修飾ジアルキルグリセロールからなる群から選択される、請求項 1～10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 26】

前記構造的脂質が、コレステロール、フェコステロール、シトステロール、エルゴステロール、カンペステロール、スチグマステロール、ブラジカステロール、トマチジン、ウ

50

ルソール酸、及びアルファ-トコフェロールからなる群から選択される、請求項1~10のいずれか1項に記載の方法。

【請求項27】

前記リン脂質が、1,2-ジリノレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DLPC)、1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-ホスホコリン(DMPC)、1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DOPC)、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DPPC)、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DSPC)、1,2-ジウンデカノイル-sn-グリセロ-ホスホコリン(DUPC)、1-パルミトイル-2-オレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(POPC)、1,2-ジ-O-オクタデセニル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(18:0ジエテルPC)、1-オレオイル-2-コレステリルヘミスクシノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(OChemSPC)、1-ヘキサデシル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(C16LysoPC)、1,2-ジリノレノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジアラキドノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジドコサヘキサエノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン(DOPE)、1,2-ジフィタノイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン(ME16.0PE)、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1,2-ジリノレノイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1,2-ジアラキドノイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1,2-ジドコサヘキサエノイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-rac-(1-グリセロール)ナトリウム塩(DOPG)、及びスフィンゴミエリンからなる群から選択される、請求項1~10のいずれか1項に記載の方法。

10

20

【請求項28】

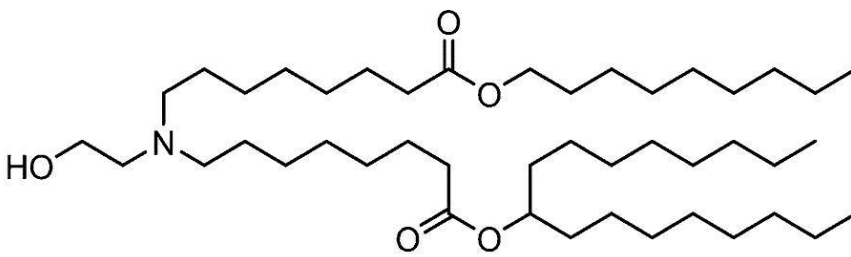
前記イオン化可能な脂質が、イオン化可能なアミノ脂質を含む、請求項1~10のいずれか1項に記載の方法。

【請求項29】

前記イオン化可能な脂質が、

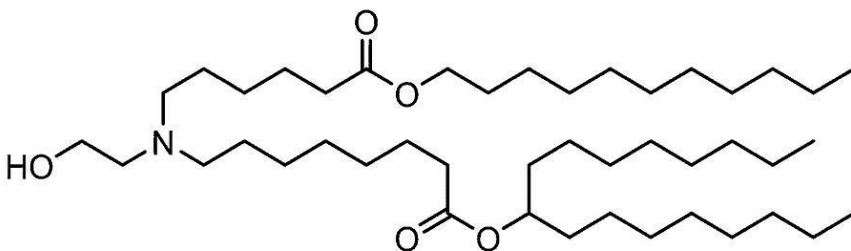
30

【化1】



または

40



またはそれらの塩である、請求項18に記載の方法。

【請求項30】

50

請求項 1 ~ 10のいずれか 1 項に記載の方法によって調製された、空の L N P。

10

20

30

40

50