

【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25年9月19日 (2013.9.19)

【公表番号】特表2013-501756(P2013-501756A)

【公表日】平成25年1月17日 (2013.1.17)

【年通号数】公開・登録公報2013-003

【出願番号】特願2012-524236(P2012-524236)

【国際特許分類】

A 6 1 K	39/00	(2006.01)
A 6 1 K	9/16	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
A 6 1 K	9/10	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/39	(2006.01)
A 6 1 K	47/38	(2006.01)
A 6 1 K	47/42	(2006.01)
A 6 1 K	47/36	(2006.01)
A 6 1 K	47/34	(2006.01)
A 6 1 K	47/32	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 K	9/107	(2006.01)
A 6 1 K	9/02	(2006.01)
A 6 1 K	9/20	(2006.01)
A 6 1 K	9/06	(2006.01)
A 6 1 P	31/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 K	47/44	(2006.01)
A 6 1 K	9/48	(2006.01)
A 6 1 K	9/26	(2006.01)
A 6 1 K	9/40	(2006.01)
A 2 3 K	1/00	(2006.01)
A 2 3 K	1/16	(2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K	39/00
A 6 1 K	9/16
A 6 1 P	37/02
A 6 1 K	9/10
A 6 1 K	45/00
A 6 1 K	39/39
A 6 1 K	47/38
A 6 1 K	47/42
A 6 1 K	47/36
A 6 1 K	47/34
A 6 1 K	47/32
A 6 1 K	37/02
A 6 1 K	9/107
A 6 1 K	9/02
A 6 1 K	9/20
A 6 1 K	9/06

A 6 1 P 31/00
A 6 1 P 1/04
A 6 1 K 47/44
A 6 1 K 9/48
A 6 1 K 9/26
A 6 1 K 9/40
A 2 3 K 1/00 Z
A 2 3 K 1/16 3 0 5

【手続補正書】

【提出日】平成25年8月9日(2013.8.9)

【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】

油小滴が分散している水可溶性のポリマーマトリックスを含んで成る医薬組成物であって、アジュバント、抗原またはそれらの組合せから選択された少なくとも1つの免疫調節剤を含んで成る、医薬組成物。

【請求項 2】

免疫調節が、ワクチン接種、免疫寛容化または免疫療法である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

少なくとも1つの免疫調節剤が油小滴の少なくとも幾つかに含まれる、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

組成物が経口投与用である、先行するいずれか1つの請求項に記載の組成物。

【請求項 5】

本発明の該組成物が少なくとも1つの抗原および少なくとも1つのアジュバントを含んで成る、先行するいずれか1つの請求項に記載の組成物。

【請求項 6】

経口投与用に適しており及び消化管での油小滴の放出用に適している、先行するいずれか1つの請求項に記載の組成物。

【請求項 7】

油小滴の制御された又は標的を狙った放出を可能にする被覆を有する、先行するいずれか1つの請求項に記載の組成物。

【請求項 8】

腸溶性のポリマー、例えばHPMCPをさらに含む、先行するいずれか1つの請求項に記載の組成物。

【請求項 9】

該組成物が1以上の界面活性剤、随意に非イオン性の界面活性剤から選択された界面活性剤を含んで成る、先行するいずれか1つの請求項に記載の組成物。

【請求項 10】

1以上の界面活性剤の少なくとも一部および随意に該組成物の界面活性剤全体含量が油小滴中に存在する、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

該組成物が、ポリマー性被覆、例えば結腸に存在する細菌性酵素の存在下で分解するポリマーの被覆を有する、先行するいずれか1つの請求項に記載の組成物。

【請求項 1 2】

該組成物がpH非依存性のポリマーを伴った細孔形成剤を含んで成る、先行するいずれか1つの請求項に記載の組成物。

【請求項 1 3】

粘膜表面および/または下層の粘膜性リンパ組織、M細胞、パイエル板または他の疫関連細胞もしくは細胞系へのワクチン抗原の吸着および吸収を増強する1以上の剤を含んで成る、先行するいずれか1つの請求項に記載の組成物。

【請求項 1 4】

水可溶性ポリマーがゼラチン、寒天、ポリエチレングリコール、デンプン、カゼイン、キトサン、大豆蛋白質、紅花蛋白質、アルギン酸塩、ゲランガム、カラギーナン、キサンタンガム、フタル酸化ゼラチン、コハク酸化ゼラチン、セルロースフタレートアセテート、オレオレジン、ポリ酢酸ビニル、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アクリルまたはメタアクリルエステルの重合体およびポリ酢酸ビニルフタレート、およびそれらの組合せから選択されたもの、並びに随意にゼラチン、寒天およびカラギーナンから選択されたものである、先行するいずれか1つの請求項に記載の組成物。

【請求項 1 5】

油小滴が分散した水可溶性のポリマーマトリックスを含んでなる、先行するいずれか1つの請求項に記載の医薬組成物であって、組成物が死滅した微生物または修飾された生の微生物を含んでなる抗原性物質を含んでなり、ここで、油小滴はポリエチレングリコールのエステル及び/または脂肪酸エステルを含んでなる、医薬組成物。

【請求項 1 6】

油小滴がポリエチレングリコールのエステルを含んでなる、先行するいずれか1つの請求項に記載の組成物。

【請求項 1 7】

乾燥した水中油エマルジョンである、先行するいずれか1つの請求項に記載の組成物。

【請求項 1 8】

油小滴が、グリセロールの脂肪酸モノエステル、ジエステルおよびトリエステル、並びにポリエチレングリコールの脂肪酸モノエステル及びジエステルの混合物である脂肪酸マクロゴールグリセリド；例えばオレオイルマクロゴールグリセリドおよびリノエオイルマクロゴールグリセリドを含んでなる、先行するいずれか1つの請求項に記載の組成物。

【請求項 1 9】

油小滴がポリエチレングリコールを含んでなる、先行するいずれか1つの請求項に記載の組成物。

【請求項 2 0】

脂肪酸エステルが、長鎖のC₁₂~C₂₄ 脂肪酸、例えば、C₁₅~C₂₂脂肪酸のエステルである、請求項 1 5または1 7~1 9のいずれか1つに記載の組成物。

【請求項 2 1】

組成物がアジュバントを含んでなる、先行するいずれか1つの請求項に記載の組成物。

【請求項 2 2】

アジュバントが、

(QS21およびQuilAの様なソープバークツリー(Quillaja saponaria)から誘導されたものを含めた)サポニン、サポニンの断片、合成されたサポニンの成分、ISCOMS、ムラミルジペプチドおよび類縁体、プロロン酸ポリオール、トレハロースジミコール酸、アミン含有化合物、サイトカインおよびリポ多糖誘導体、セラミド(例えば、-ガラクトシルセラミドおよびアルファ-ガラクトシルセラミドのチオール化誘導体(そこでは、グリコシド基の酸素原子が硫黄原子によって置換されている)、それらのラセミ体、エナンチオマーまたはジアステレオマー)、キトサン、コレラ毒素(例えばrCTB:コレラ毒素の組み替えBサブユニット)、大腸菌熱不安定エンテロトキシン(例えばmLT)、オリゴヌクレオチド、例えば誘導体化されているか否かは問わずCpG(シトシン/グアニンリン酸ジエステル)およびODN1a(デオキシイノシン/デオキシシトシン)の様なオリゴデオキシヌクレオチド

、モノリン脂質 (MPL)、例えばMPLA、BCG、ポリI:C (ポリイノシン酸：ポリシチジリック酸またはポリイノシン酸-ポリシチジリック酸ナトリウム塩)および先の全ての物質の誘導体；並びに

海産誘導体、例えばスポンジおよびその誘導体；LPS、リポ蛋白質、リポペプチド、鞭毛抗原、二本鎖RNA、非メチル化 CpG島ならびに細菌およびウイルスによって古典的に放出されるDNAおよびRNAの多様な他の形態を含むトール様受容体リガンド、および好ましくはTLR3およびTLR9リガンド、抗原提示細胞上のCD1d蛋白質に結合する物質、ヤドリギ抽出物（特に、解毒されたヤドリギ抽出物）、ノッド様受容体 (NLR)リガンド、ムラミルジペプチド、KLKL5KLK、およびODN1aとの組合せになるKLKL5KLK、および

それら単独またはそれらの多様な組合せ

からなる群から選択されたものである、請求項 2 1 に記載の組成物。

【請求項 2 3】

アジュバントがセラミド、例えば -ガラクトシルセラミドである、請求項 2 2 に記載の組成物。

【請求項 2 4】

抗原性物質が、ヘリコバクターピロリ菌、コレラ菌、毒素原性大腸菌(ETEC)、赤痢菌、クロストリジウムディフィシレ菌、ロタウイルスおよびカリシウイルス；マイコプラズマ肺炎、インフルエンザウイルス、および呼吸器合胞体ウイルスで引き起された呼吸器疾患を含む呼吸器感染の作因；および、HIV、クラミジアトラコーマチス、ナイセリアゴノレエ（淋菌）および単純ヘルペスウイルスで引起された生殖器感染を含め性的に伝染した生殖器感染の作因；ストレプトコッカス属；スタフィロコッカス属、例えば、黄色ブドウ球菌；ポリオミエリティスウイルス（ポリオ）から選択された感染因子から誘導され又はその感染因子に基づくものである、先行するいずれか 1 つの請求項に記載の組成物。

【請求項 2 5】

ミニビーズの形態にある、先行するいずれか 1 つの請求項に記載の組成物。

【請求項 2 6】

ミニビーズが 1 以上の被覆をマトリックス上に有し、ミニビーズが、

a) 例えば有効成分の放出を制御するためにポリマー性被覆を有するミニビーズであって、その皮膜は随意に、結腸中の細菌性酵素の存在下で分解する被覆および細孔形成剤を含んでなる被覆から選択されるミニビーズ；

b) H M P C を含むミニビーズ；

c) 組成物から有効成分の放出を制御するために被覆を有するミニビーズであって、被覆は 1 つ以上のポリマー的性質の物質を含んでなり、ポリマー性被覆物質はメタクリル酸コポリマー、アミノメタクリレートコポリマー、又はそれらの混合物を含んでなるミニビーズ；及び

d) エチルセルロース（好ましくは、アンモニウムオレエートの様な乳化剤および／またはジブチルセバケートまたは中鎖トリグリセリドの様な可塑剤で処理される）と、通常結腸中に見出される細菌性酵素による分解を受けやすい多糖類との組合せを含んでなる被覆を有するミニビーズ

から選択される、請求項 2 5 に記載の組成物。

【請求項 2 7】

組成物が抗原およびアジュバントを含んで成るミニビーズの形態にあり、および随意に油小滴が油相を構成してその油相がミニビーズの抗原含量の少なくとも一部を含んで成るミニビーズの形態にある、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 2 8】

胃腸の蛋白質分解に対して抗原およびアジュバントを保護するための腸溶性の物質をさらに含んで成る、請求項 2 7 に記載の組成物。

【請求項 2 9】

腸溶性の物質が外側被覆を形成し又はそこに含有され、またはマトリックス中に含まれ、又はそのいずれでもある、請求項 2 8 に記載の組成物。

【請求項 30】

腸溶性の物質が外側被覆を形成し又はそこに含有され、および該組成物が塩基を含有しない、請求項 28 に記載の組成物。

【請求項 31】

1 以上の界面活性剤、随意には非イオン性の界面活性剤から選択された界面活性剤、を含んで成る、請求項 27 ~ 30 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【請求項 32】

ミニビーズが 0.5mm ~ 5mm の直径、および随意に 0.5mm ~ 2.5mm の直径、を有する、請求項 25 ~ 30 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【請求項 33】

以下の表に列記された組成物の一つではない、先行するいずれか 1 つの請求項に記載の組成物：

【表 1】

組成	mg/g
卵アルブミン	6-10
アルファGalCer	0.1-0.5
Montanide ISA 720	70-120
Labrafil M 1944 CS	280-320
Span 85	1-5
Tween 80	1-5
ゼラチン	450-550
D-ソルビトール	50-80
NaOH	1-10
HPMCP	30-80

表中、HPMCPはヒドロキシプロピルメチルセルロース・フタレートまたはヒプロメロース・フタレートであり、

【表 2】

組成	mg/g
rCTB	1-5
アルファGalCer	1-5
Montanide ISA 720	80-120
Labrafil M 1944 CS	250-300
Span 85	10-20
Tween 80	25-35
ゼラチン	450-550
D-ソルビトール	30-60
NaOH	5-10
HPMCP	30-60

表中、rCTB はコレラ毒素の組み替えサブユニットであり、

【表 3】

組成	mg/g
rCTB	1-5
アルファGalCer	1-5
Montanide ISA 720	60-100
Labrafil M 1944 CS	200-260
Span 85	5-20
Tween 80	20-50
ゼラチン	500-600
D-ソルビトール	50-70

【請求項 3 4】

請求項 2 5 ~ 3 2 のいずれか 1 つまたは請求項 3 3 と請求項 2 5 ~ 3 2 のいずれか 1 つとの組合せで規定されたミニビーズから本質的に成るミニビーズの集団。

【請求項 3 5】

請求項 2 5 ~ 3 2 のいずれか 1 つまたは請求項 3 3 と請求項 2 5 ~ 3 2 のいずれか 1 つとの組合せで規定されたミニビーズの集団を含んで成るプロダクト。

【請求項 3 6】

請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 つに記載の組成物、請求項 3 4 に記載の集団、または請求項 3 5 に記載のプロダクトから選択された調合薬であって、

調合薬は抗原を含んで成り、および；

調合薬は結腸または直腸中に抗原を放出するために適用され；および / または

調合薬は更にシクロスポリンまたは他の免疫抑制剤を含んで成る、調合薬。

【請求項 3 7】

先行するいずれか 1 つの請求項に記載の組成物であって、該組成物は複数の随意に被覆された水可溶性のポリマーマトリックスのミニビーズを含んで成り、該マトリックスは少なくとも 1 つの免疫調節剤を含んで成る油小滴を含有し、該少なくとも 1 つの免疫調節剤は少なくとも 1 つのワクチン免疫調節剤を含んで成る、組成物。

【請求項 3 8】

先行するいずれか 1 つの請求項に記載の組成物であって、該組成物は複数の乾燥された水中油エマルジョンのミニビーズを含んで成り、該組成物は少なくとも 1 つのワクチン免疫調節剤をエマルジョンの油部分に含んで成る、組成物。

【請求項 3 9】

油小滴が分散された水可溶性のポリマーマトリックスを含んで成るミニビーズの第 1 の集団、および油小滴が分散された水可溶性のポリマーマトリックスを含んで成るミニビーズの第 2 の集団を含んで成るプロダクトであって、ミニビーズの第 1 および第 2 の集団が異なり、少なくとも第 1 集団のミニビーズが請求項 2 5 ~ 3 2、3 6、3 7 または 3 8 のいずれか 1 つによって、または、請求項 3 3 と請求項 2 5 ~ 3 2 のいずれか 1 つとの組合せによって規定される、プロダクト。

【請求項 4 0】

先行するいずれか 1 つの請求項に記載の組成物であって、該組成物は、座薬、ペッサリー、ピル、錠剤、軟膏および流体から選択されたプロダクトの形態にあり、該プロダクトは随意に、請求項 2 5 ~ 3 2、3 6、3 7 または 3 8 のいずれか 1 つによって、または、請求項 3 3 と請求項 2 5 ~ 3 2 のいずれか 1 つとの組合せによって規定される複数のミニビーズを含んで成る組成物。

【請求項 4 1】

感染因子によって悪化させられ又は直接的もしくは間接的に引き起こされた胃腸の状態の治療または予防方法であって、請求項 1 ~ 3 5 または 3 7 ~ 3 9 のいずれか 1 つに記載の組成物を動物に、例えば経口的に、投与することを含んで成る方法。

【請求項 4 2】

請求項 1 ~ 3 5 または 3 7 ~ 3 9 のいずれか 1 つに記載のワクチン組成物を、プライミングワクチン接種を非経口的に受けた動物に経口投与することを含んで成る、免疫応答を促進する方法。

【請求項 4 3】

ワクチン接種または免疫応答を誘発する方法であって、該方法は、：

請求項 1 ~ 3 5 または 3 7 ~ 3 9 のいずれか 1 つに記載の組成物を口腔、消化管、鼻、直腸または膈の表面の様な粘膜表面と接触させること；または

請求項 1 ~ 3 5 または 3 7 ~ 3 9 のいずれか 1 つに記載の組成物を餌または飲料水の一部として動物に投与すること、または魚が再生産し、食べ、または別の方法で棲んでいる水中に導入すること；

を含んで成る、請求項 1 ~ 3 5 または 3 7 ~ 3 9 のいずれか 1 つに記載の組成物を動物に口腔投与する方法。

【請求項 4 4】

経口免疫寛容を哺乳類に誘発する方法であって、請求項 3 6 に記載の調合薬を哺乳類に投与することを含んで成る方法。

【請求項 4 5】

水可溶性のポリマーを含んで成る液体水性外部相の使用であって、水溶性ポリマー中には油小滴が分散され、水性相が固化、例えば、架橋、冷却または加熱による固化、を生じさせ又は可能にすることによって請求項 1 ~ 3 9 のいずれか 1 つに記載の組成物を形成する、使用。

【請求項 4 6】

水可溶性のポリマーの水性溶液を、油ベースの液体と混合して、油中水エマルジョン、少なくとも 1 つの水性溶液および抗原またはアジュバントまたはそれらの組合せを含んで成る油ベースの液体、を形成すること、並びに、次に、得られた懸濁液を 1 以上のビーズまたは他の成形された構成要素とし又はそれを可能にすること、を含んで成る免疫調節組成物の製造方法。

【請求項 4 7】

油ベースの液体が抗原またはアジュバントまたはそれらの組合せを含んで成る、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 4 8】

ビーズまたは他の成形された構成要素を腸溶性のおよび / または他のポリマー被覆で被覆することを更に含んで成る、請求項 4 6 または請求項 4 7 に記載の方法。

【請求項 4 9】

成形された構成要素が 0.5mm ~ 2.5mm の直径を有するビーズである、請求項 4 6 ~ 4 8 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 5 0】

油ベースの液体が、単一の油脂相を有するか、または油中水エマルジョンであって、マクロゴールグリセリドおよび炭化水素油（例えば、テルペン）の組合せを、1 以上の界面活性剤、例えば、非イオン性の界面活性剤と一緒に含んで成り、および随意に、マクロゴールグリセリド、例えば、オレオイル マクロゴールグリセリドおよびスクワレンの組合せを、1 以上の界面活性剤、例えば、非イオン性の界面活性剤と一緒に含んで成る油ベースの液体である、請求項 4 6 ~ 4 9 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 5 1】

成形された構成要素を、カプセル、錠剤、座薬、ペッサリーまたは投与のための他の投与形態に加工する工程を更に含んで成る、請求項 4 6 ~ 4 9 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 5 2】

油が、随意に、懸濁した固体を含有し又は追加の内側の水相を含有する、単一の液体油脂相から成る、先行する請求項のいずれか 1 つに記載の主題。

【請求項 53】

油が脂肪酸；脂肪酸エステル；ポリエチレングリコールのエステル；炭化水素油；およびステロイドから選択された 1 以上の油を含んで成る先行する請求項のいずれか 1 つに記載の主題であり、油は随意に、1 以上の界面活性剤、例えば、非イオン性の界面活性剤と一緒にマクロゴールグリセリドおよび炭化水素油(例えば、テルペン)を含んで成り、例えば、マクロゴールグリセリド、例えばオレオイルマクロゴールグリセリドおよびスクワレンを、1 以上の界面活性剤、例えば、非イオン性の界面活性剤と一緒に含んで成る請求項 1 ~ 14 又は 46 ~ 51 のいずれか 1 つに記載の主題。