

【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4月30日(2009.4.30)

【公表番号】特表2008-538105(P2008-538105A)

【公表日】平成20年10月9日(2008.10.9)

【年通号数】公開・登録公報2008-040

【出願番号】特願2008-500977(P2008-500977)

【国際特許分類】

A 6 1 K	9/127	(2006.01)
A 6 1 K	47/24	(2006.01)
A 6 1 K	47/48	(2006.01)
A 6 1 K	47/44	(2006.01)
A 6 1 K	47/28	(2006.01)
A 6 1 K	31/282	(2006.01)
A 6 1 K	33/24	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/7088	(2006.01)
A 6 1 K	31/337	(2006.01)
A 6 1 K	49/00	(2006.01)
C 0 7 F	9/10	(2006.01)
C 0 7 F	9/572	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	9/127	
A 6 1 K	47/24	
A 6 1 K	47/48	
A 6 1 K	47/44	
A 6 1 K	47/28	
A 6 1 K	31/282	
A 6 1 K	33/24	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	31/7088	
A 6 1 K	31/337	
A 6 1 K	49/00	Z
C 0 7 F	9/10	C S P B
C 0 7 F	9/572	Z

【手続補正書】

【提出日】平成21年3月9日(2009.3.9)

【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】

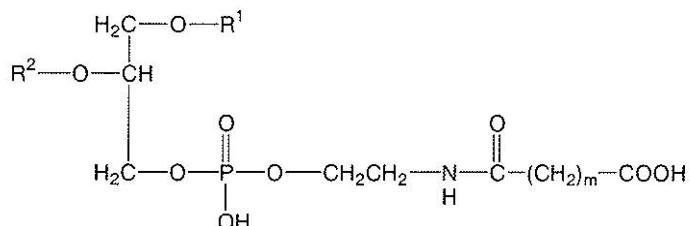
1 またはそれ以上のリン脂質, N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミン, 標的化因子で修飾されたN - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタ

ノールアミン、封入されている薬剤または標識された化合物、および任意に少なくとも1つの追加の脂質を含む標的化リポソームであって、

ここで、標的化因子で修飾されたN-( )-ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンは、第2のN-( )-ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンに連結された標的化リガンドを含み；および

N-( )-ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンは式1：

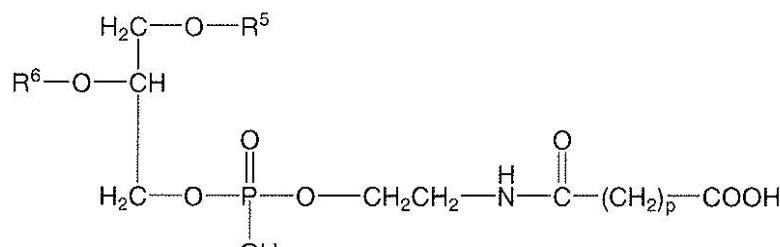
【化1】



式1

で表され、第2のN-( )-ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンは式3：

【化2】



式3

[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、それぞれアシル基であり、ここで、アシル基は独立して、18-22個の炭素原子を有する飽和または不飽和脂肪族カルボン酸由来であり、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同じであり、かつR<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は同じであり、および  
mおよびpは、独立して、1-10の整数である]

で表され；および、

リポソームは誘導化されていないホスファチジルエタノールアミン、卵ホスファチジルコリン、または親水性ポリマーを含まず、かつ標的化リガンドは無傷の抗体ではない、ことを特徴とする標的化リポソーム。

【請求項2】

少なくとも1つの追加の脂質が存在する、請求項1記載の標的化リポソーム。

【請求項3】

少なくとも1つの追加の脂質が、コレステロールまたはコレステロール誘導体である、請求項2記載の標的化リポソーム。

【請求項4】

1またはそれ以上のリン脂質は、ホスファチジルコリン、ホスファチジン酸、ホスファチジルセリンおよびホスファチジルグリセロールからなる群より選択される、請求項1記載の標的化リポソーム。

【請求項5】

1またはそれ以上のリン脂質は中性リン脂質である、請求項1記載の標的化リポソーム。

【請求項6】

1またはそれ以上のリン脂質はホスファチジルコリンである、請求項1記載の標的化リポソーム。

**【請求項 7】**

ホスファチジルコリンは飽和脂肪酸の成分を含む，請求項 6 記載の標的化リポソーム。

**【請求項 8】**

1 またはそれ以上のリン脂質は，D M P C，D S P C，P O P C またはD P P C である，請求項 6 記載の標的化リポソーム。

**【請求項 9】**

少なくとも 1 つの追加の脂質が存在する，請求項 7 記載の標的化リポソーム。

**【請求項 10】**

少なくとも 1 つの追加の脂質は，コレステロールまたはコレステロール誘導体である，請求項 9 記載の標的化リポソーム。

**【請求項 11】**

リポソームは，D M P C およびコレステロール，D S P C およびコレステロール，P O P C およびコレステロール，またはD P P C およびコレステロールを含む，請求項 10 記載の標的化リポソーム。

**【請求項 12】**

リポソームはD M P C およびコレステロールを含む，請求項 10 記載の標的化リポソーム。

**【請求項 13】**

標的化リガンドは，トランスフェリン，葉酸，ヒアルロン酸，糖鎖，およびモノクローナル抗体のフラグメントからなる群より選択される，請求項 1 記載の標的化リポソーム。

**【請求項 14】**

標的化リガンドは，トランスフェリン，葉酸，ヒアルロン酸および糖鎖からなる群より選択される，請求項 13 記載の標的化リポソーム。

**【請求項 15】**

標的化リガンドはトランスフェリンである，請求項 14 記載の標的化リポソーム。

**【請求項 16】**

トランスフェリンはホロ形でありアポ形ではない，請求項 15 記載の標的化リポソーム。

**【請求項 17】**

リポソームの平均直径が約 5 0 n m - 約 2 5 0 n m である，請求項 1 記載の標的化リポソーム。

**【請求項 18】**

R<sup>1</sup>，R<sup>2</sup>，R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は，オレオイルまたはステアロイルであり，および m および p は 3 である，請求項 1 記載の標的化リポソーム。

**【請求項 19】**

1 またはそれ以上のリン脂質は，D M P C またはD S P C であり，および少なくとも 1 つの追加の脂質が存在し，これはコレステロールである，請求項 18 記載の標的化リポソーム。

**【請求項 20】**

m および p はそれぞれ独立して，2 - 4 の整数である，請求項 1 記載の標的化リポソーム。

**【請求項 21】**

m および p は等しく，2 - 4 の整数である，請求項 1 記載の標的化リポソーム。

**【請求項 22】**

m および p は等しく，3 である，請求項 21 記載の標的化リポソーム。

**【請求項 23】**

R<sup>1</sup>，R<sup>2</sup>，R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は，独立して，オレオイルまたはステアロイルである，請求項 1 記載の標的化リポソーム。

**【請求項 24】**

R<sup>1</sup>，R<sup>2</sup>，R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は同じである，請求項 1 記載の標的化リポソーム。

**【請求項 25】**

標的化リガンドはトランスフェリンである，請求項18記載の標的化リポソーム。

【請求項26】

薬剤が存在する，請求項25記載の標的化リポソーム。

【請求項27】

薬剤はオキザリプラチンである，請求項26記載の標的化リポソーム。

【請求項28】

少なくとも1つの追加の脂質が存在し，これはコレステロールである，請求項27記載の標的化リポソーム。

【請求項29】

標識された化合物が存在する，請求項25記載の標的化リポソーム。

【請求項30】

薬剤は抗癌剤である，請求項1記載の標的化リポソーム。

【請求項31】

薬剤は細胞毒性薬剤である，請求項1記載の標的化リポソーム。

【請求項32】

薬剤はトポイソメラーゼI阻害剤である，請求項1記載の標的化リポソーム。

【請求項33】

トポイソメラーゼI阻害剤はトポテカンまたはイリノテカンである，請求項32記載の標的化リポソーム。

【請求項34】

薬剤はビンカアルカロイドである，請求項1記載の標的化リポソーム。

【請求項35】

ビンカアルカロイドは，ビンクリスチン，ビンプラスチン，ビンレウロシン，ビンロジシン，ビノレルビンまたはビンデシンである，請求項34記載の標的化リポソーム。

【請求項36】

薬剤は核酸である，請求項1記載の標的化リポソーム。

【請求項37】

核酸は，アンチセンスオリゴヌクレオチドまたはリボザイムである，請求項36記載の標的化リポソーム。

【請求項38】

薬剤は白金化合物である，請求項1記載の標的化リポソーム。

【請求項39】

白金化合物は，ビプラチン，シスプラチン，カルボプラチン，オルマプラチン，オキザリプラチン，ゼニプラチン，エンロプラチン，ロバプラチンまたはスピロプラチンである，請求項38記載の標的化リポソーム。

【請求項40】

白金化合物はオキザリプラチンである，請求項39記載の標的化リポソーム。

【請求項41】

$R^1$ ， $R^2$ ， $R^5$ および $R^6$ はオレオイルであり， $m$ および $p$ は3であり，標的化リガンドはトランスフェリンであり，1またはそれ以上のリン脂質はDMPCであり，および少なくとも1つの追加の脂質が存在しこれはコレステロールである，請求項40記載の標的化リポソーム。

【請求項42】

薬剤はアルキル化剤である，請求項1記載の標的化リポソーム。

【請求項43】

薬剤はタキサンである，請求項1記載の標的化リポソーム。

【請求項44】

薬剤は代謝性アンタゴニストである，請求項1記載の標的化リポソーム。

【請求項45】

薬剤は抗腫瘍抗生物質である，請求項1記載の標的化リポソーム。

**【請求項 4 6】**

薬剤はホルモン療法薬剤である，請求項 1 記載の標的化リポソーム。

**【請求項 4 7】**

薬剤は分子標的薬である，請求項 1 記載の標的化リポソーム。

**【請求項 4 8】**

オキザリプラチンは，トレハロース，マルトース，スクロース，マンノース，ラクトース，マンニトール，グリセロールおよびデキストロースからなる群より選択される糖の水性溶液に溶解されている，請求項 4 0 記載の標的化リポソーム。

**【請求項 4 9】**

糖は，約 300 mM 糖の濃度である，請求項 4 8 記載の標的化リポソーム。

**【請求項 5 0】**

リポソーム中のオキザリプラチンの濃度は，約 0.1 mg / ml - 約 2.5 mg / ml である，請求項 4 0 記載の標的化リポソーム。

**【請求項 5 1】**

トランスフェリンはホロ形である，請求項 1 5 記載の標的化リポソーム。

**【請求項 5 2】**

リポソームはカチオン性脂質を含まない，請求項 1 記載の標的化リポソーム。

**【請求項 5 3】**

リポソームはアニオン性脂質を含まない，請求項 1 記載の標的化リポソーム。

**【請求項 5 4】**

請求項 1 記載の標的化リポソームを製造する方法であって，

a) 1 またはそれ以上のリン脂質，N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミン，標的化因子で修飾された N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミン，および，任意に少なくとも 1 つの追加の脂質を混合して脂質混合物を形成し；

b) 工程 (a) で形成された脂質混合物に薬剤または標識された化合物を加え；そして

c) リポソームを形成する

の各工程を含む方法。

**【請求項 5 5】**

さらに，工程 (c) のリポソームを精製する工程 (d) を含む，請求項 5 4 記載の方法。

**【請求項 5 6】**

工程 (b) の薬剤が混合前に水性溶液中にある，請求項 5 4 記載の方法。

**【請求項 5 7】**

工程 (c) は超音波処理または攪拌を含む，請求項 5 4 記載の方法。

**【請求項 5 8】**

工程 (c) は押し出しを含む，請求項 5 4 記載の方法。

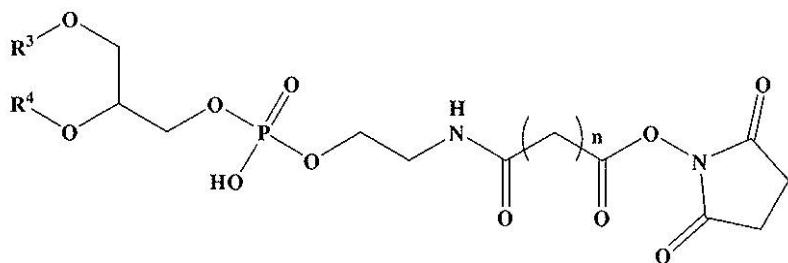
**【請求項 5 9】**

請求項 1 記載の標的化リポソームを製造する方法であって，

a) 1 またはそれ以上のリン脂質，N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミン，N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンのスクシンイミジルエステル，および，任意に少なくとも 1 つの追加の脂質を混合して脂質混合物を形成し，

ここで，N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンのスクシンイミジルエステルは式 2：

## 【化3】



式2

[式中，R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は，それぞれアシル基であり，ここで、アシル基は独立して、18-22個の炭素原子を有する飽和または不飽和脂肪族カルボン酸由来であり、かつR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は同じであり、およびnは，独立して，1-10の整数である]で表され；

b) 工程(a)で形成された脂質混合物に薬剤または標識された化合物を加え；  
 c) リポソームを形成し；そして  
 d) N-( )-ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンのスクシンイミジルエステルに標的化リガンドを連結させる，  
 の各工程を含む方法。

## 【請求項60】

さらに工程(d)のリポソームを精製する工程(e)を含む，請求項59記載の方法。

## 【請求項61】

工程(b)における薬剤は混合前に水性溶液中にある，請求項59記載の方法。

## 【請求項62】

工程(c)は超音波処理または攪拌を含む，請求項59記載の方法。

## 【請求項63】

工程(c)は押し出しを含む，請求項59記載の方法。

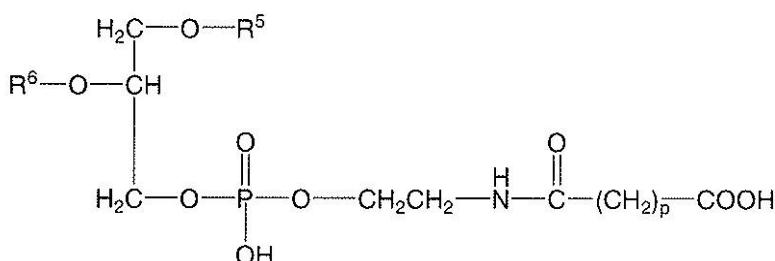
## 【請求項64】

請求項1記載の標的化リポソーム，および1またはそれ以上の薬学的に許容しうる担体，賦形剤，希釈剤，安定化剤，または保存剤を含む医薬処方物。

## 【請求項65】

トランスフェリンで修飾されたN-( )-ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンであって，N-( )-ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンは式3：

## 【化4】



式3

[式中，R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は，それぞれアシル基であり，ここでR<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は同じであり、およびpは1-10の整数である]で表され，

およびトランスフェリンはN-( )-ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンに連結されていることを特徴とする，トランスフェリンで修飾されたN-( )-ジ

カルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミン。

【請求項 6 6】

p は 2 - 4 の整数である, 請求項 6 5 記載のトランスフェリンで修飾された N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミン。

【請求項 6 7】

p は 3 である, 請求項 6 6 記載のトランスフェリンで修飾された N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミン。

【請求項 6 8】

R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> はオレオイルである, 請求項 6 6 記載のトランスフェリンで修飾された N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミン。

【請求項 6 9】

R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> はオレオイルまたはステアロイルである, 請求項 6 6 記載のトランスフェリンで修飾された N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミン。

【請求項 7 0】

R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> はオレオイルまたはステアロイルであり, p は 3 である, 請求項 6 6 記載のトランスフェリンで修飾された N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミン。

【請求項 7 1】

請求項 6 6 または 7 0 記載のトランスフェリンで修飾された N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミン, および 1 またはそれ以上の薬学的に許容しうる担体, 賦形剤, 希釈剤, 安定化剤, または保存剤を含む医薬処方物。

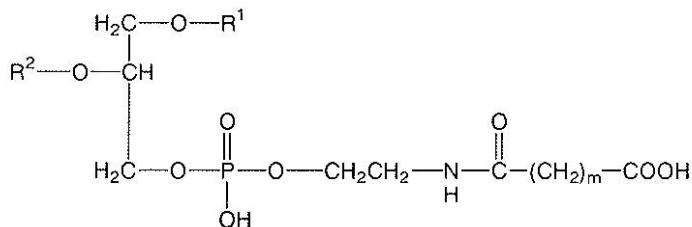
【請求項 7 2】

1 またはそれ以上のリン脂質, N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミン, 標的化因子で修飾された N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミン, および, 任意に少なくとも 1 つの追加の脂質を含む空リポソームであって,

ここで, 標的化因子で修飾された N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンは, 第 2 の N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンに連結された標的化リガンドを含み; および

N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンは式 1 :

【化 5】

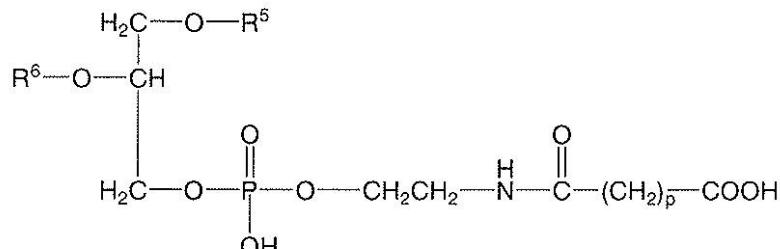


式 1

で表され, および

第 2 の N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンは式 3 :

## 【化6】



式3

[式中，R<sup>1</sup>，R<sup>2</sup>，R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は，それぞれアシル基であり，ここで、アシル基は独立して、18-22個の炭素原子を有する飽和または不飽和脂肪族カルボン酸由来であり、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同じであり、かつR<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は同じであり、およびmおよびpは，独立して，1-10の整数である]

で表され；および，

リポソームは誘導化されていないホスファチジルエタノールアミン、卵ホスファチジルコリン、または親水性ポリマーを含まず，および標的化リガンドは無傷の抗体ではない，ことを特徴とする空リポソーム。

## 【請求項73】

少なくとも1つの追加の脂質が存在する，請求項72記載の空リポソーム。

## 【請求項74】

少なくとも1つの追加の脂質はコレステロールまたはコレステロール誘導体である，請求項73記載の空リポソーム。

## 【請求項75】

1またはそれ以上のリン脂質は，ホスファチジルコリン，ホスファチジン酸，ホスファチジルセリンおよびホスファチジルグリセロールからなる群より選択される，請求項72記載の空リポソーム。

## 【請求項76】

1またはそれ以上のリン脂質は中性リン脂質である，請求項72記載の空リポソーム。

## 【請求項77】

1またはそれ以上のリン脂質はホスファチジルコリンである，請求項72記載の空リポソーム。

## 【請求項78】

ホスファチジルコリンは飽和脂肪酸の成分を含む，請求項77記載の空リポソーム。

## 【請求項79】

1またはそれ以上のリン脂質はDMPc，DSPc，POPCまたはDPPCである，請求項77記載の空リポソーム。

## 【請求項80】

リポソームは少なくとも1つの追加の脂質を含む，請求項79記載の空リポソーム。

## 【請求項81】

少なくとも1つの追加の脂質はコレステロールまたはコレステロール誘導体である，請求項80記載の空リポソーム。

## 【請求項82】

混合物は，DMPcおよびコレステロール，DSPcおよびコレステロール，POPCおよびコレステロール，またはDPPCおよびコレステロールを含む，請求項81記載の空リポソーム。

## 【請求項83】

混合物はDMPcおよびコレステロールを含む，請求項82記載の空リポソーム。

## 【請求項84】

標的化リガンドは，トランスフェリン，葉酸，ヒアルロン酸，糖鎖，およびモノクローナ

ル抗体のフラグメントからなる群より選択される，請求項7\_2記載の空リポソーム。

【請求項 8\_5】

標的化リガンドは，トランスフェリン，葉酸，ヒアルロン酸および糖鎖からなる群より選択される，請求項8\_4記載の空リポソーム。

【請求項 8\_6】

標的化リガンドはトランスフェリンである，請求項8\_5記載の空リポソーム。

【請求項 8\_7】

標的化リガンドはトランスフェリンである，請求項8\_4記載の空リポソーム。

【請求項 8\_8】

トランスフェリンはホロ形でありアポ形ではない，請求項8\_6記載の空リポソーム。

【請求項 8\_9】

リポソームの平均直径は約 50 nm - 約 250 nm である，請求項7\_2記載の空リポソーム。

【請求項 9\_0】

R<sup>1</sup>，R<sup>2</sup>，R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> はオレオイルまたはステアロイルであり，および m および p は 3 である，請求項7\_2記載の空リポソーム。

【請求項 9\_1】

1 またはそれ以上のリン脂質は D M P C または D S P C であり，および少なくとも 1 つの追加の脂質が存在しこれはコレステロールである，請求項9\_0記載の空リポソーム。

【請求項 9\_2】

m および p は，それぞれ独立して，2 - 4 の整数である，請求項7\_2記載の空リポソーム。

【請求項 9\_3】

m および p は等しく，2 - 4 の整数である，請求項7\_2記載の空リポソーム。

【請求項 9\_4】

m および p は等しく，3 である，請求項9\_3記載の空リポソーム。

【請求項 9\_5】

R<sup>1</sup>，R<sup>2</sup>，R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は，独立して，オレオイルまたはステアロイルである，請求項7\_2記載の空リポソーム。

【請求項 9\_6】

R<sup>1</sup>，R<sup>2</sup>，R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は同じである，請求項7\_2記載の空リポソーム。

【請求項 9\_7】

R<sup>1</sup>，R<sup>2</sup>，R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> はオレオイルである，請求項9\_0記載の空リポソーム。

【請求項 9\_8】

標的化リガンドはトランスフェリンである，請求項9\_0記載の空リポソーム。

【請求項 9\_9】

トランスフェリンはホロ形である，請求項9\_8記載の空リポソーム。

【請求項 1\_0\_0】

リポソームはカチオン性脂質を含まない，請求項7\_2記載の空リポソーム。

【請求項 1\_0\_1】

リポソームはアニオン性脂質を含まない，請求項7\_2記載の空リポソーム。

【請求項 1\_0\_2】

請求項7\_2記載の空リポソームを製造する方法であって，

a ) 1 またはそれ以上のリン脂質，N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミン，標的化因子で修飾された N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミン，および，任意に少なくとも 1 つの追加の脂質を混合して脂質混合物を形成し；そして

b ) リポソームを形成する，

の各工程を含む方法。

【請求項 1\_0\_3】

さらに，工程（b）のリポソームを精製する工程（c）を含む，請求項102記載の方法。

【請求項104】

工程（b）は超音波処理または攪拌を含む，請求項102記載の方法。

【請求項105】

工程（b）は押し出しを含む，請求項102記載の方法。

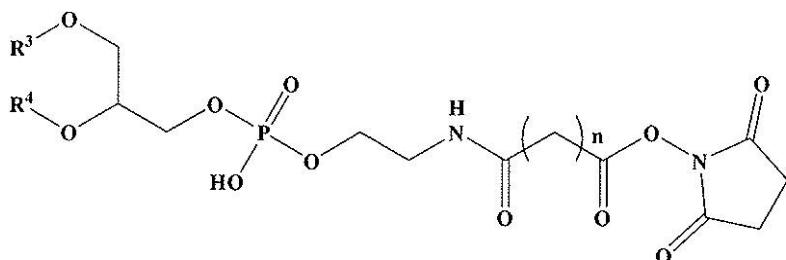
【請求項106】

請求項72記載の空リポソームを製造する方法であって，

a) 1またはそれ以上のリン脂質，N-（ ）-ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミン，およびN-（ ）-ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンのスクシンイミジルエステル，および，任意に少なくとも1つの追加の脂質を混合して脂質混合物を形成し，

ここで，N-（ ）-ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンのスクシンイミジルエステルは式2：

【化7】



式2

[式中，R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は，それぞれアシル基であり，ここで、アシル基は独立して、18-22個の炭素原子を有する飽和または不飽和脂肪族カルボン酸由来であり、かつR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は同じであり、nは，独立して，1-10の整数である]

で表され；

b) リポソームを形成し；そして

c) N-（ ）-ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンのスクシンイミジルエステルに標的化リガンドを連結させて，標的化因子で修飾されたN-（ ）-ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンを形成する，の各工程を含む方法。

【請求項107】

さらに，工程（c）のリポソームを精製する工程（d）を含む，請求項106記載の方法。

【請求項108】

工程（b）は超音波処理または攪拌を含む，請求項106記載の方法。

【請求項109】

工程（b）は押し出しを含む，請求項106記載の方法。

【請求項110】

標的化リガンドはトランスフェリンである，請求項106記載の方法。

【請求項111】

治療用リポソームを製造する方法であって，

a) 請求項72記載の空リポソーム中に薬剤を封入する，の工程を含む方法。

【請求項112】

診断用リポソームを製造する方法であって，

a) 請求項72記載の空リポソーム中に標識された化合物を封入する，

の工程を含む方法。

【請求項 1 1 3】

治療用リポソームを製造する方法であって、

a ) 請求項 8 3 記載の空リポソーム中に薬剤を封入する、  
の工程を含む方法。

【請求項 1 1 4】

診断用リポソームを製造する方法であって、

a ) 請求項 8 3 記載の空リポソーム中に標識された化合物を封入する、  
の工程を含む方法。

【請求項 1 1 5】

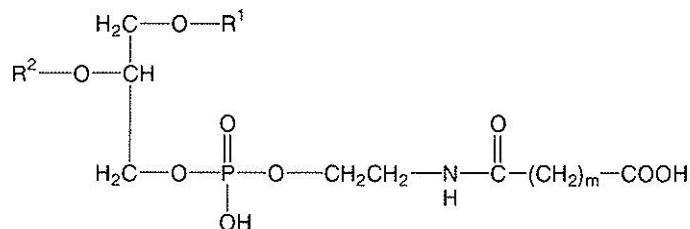
請求項 7 2 記載の空リポソーム、および 1 またはそれ以上の薬学的に許容しうる担体、賦形剤、希釈剤、安定化剤、または保存剤を含む医薬処方物。

【請求項 1 1 6】

1 またはそれ以上のリン脂質、N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミン、N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンのスクシンイミジルエステル、および、任意に、少なくとも 1 つの追加の脂質の混合物を含む脂質混合物であって、

N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンは式 1 :

【化 8】

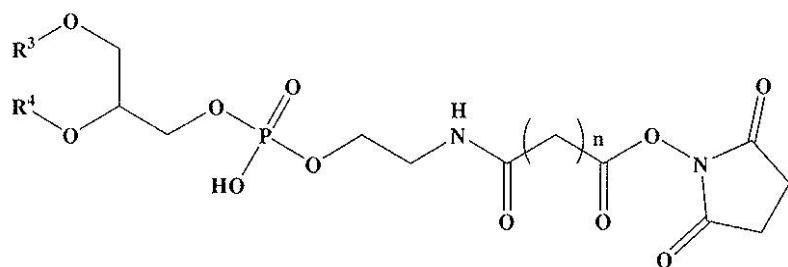


式 1

で表され、

N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンのスクシンイミジルエステルは式 2 :

【化 9】



式 2

[ 式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、それぞれアシル基であり、ここで、アシル基は独立して、18 - 22 個の炭素原子を有する飽和または不飽和脂肪族カルボン酸由来であり、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は同じであり、かつ R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は同じであり、および m および n は、独立して、1 - 10 の整数である ]

で表され；および、

混合物は誘導化されていないホスファチジルエタノールアミン、卵ホスファチジルコリン、または親水性ポリマーを含まない、

ことを特徴とする脂質混合物。

【請求項 1 1 7】

少なくとも 1 つの追加の脂質が存在する，請求項 1 1 6 記載の脂質混合物。

【請求項 1 1 8】

少なくとも 1 つの追加の脂質はコレステロールまたはコレステロール誘導体である，請求項 1 1 7 記載の脂質混合物。

【請求項 1 1 9】

1 またはそれ以上のリン脂質は，ホスファチジルコリン，ホスファチジン酸，ホスファチジルセリンおよびホスファチジルグリセロールからなる群より選択される，請求項 1 1 6 記載の脂質混合物。

【請求項 1 2 0】

1 またはそれ以上のリン脂質は中性リン脂質である，請求項 1 1 6 記載の脂質混合物。

【請求項 1 2 1】

1 またはそれ以上のリン脂質はホスファチジルコリンである，請求項 1 1 9 記載の脂質混合物。

【請求項 1 2 2】

1 またはそれ以上のリン脂質は，D M P C，D S P C，P O P C または D P P C である，請求項 1 2 1 記載の脂質混合物。

【請求項 1 2 3】

少なくとも 1 つの追加の脂質が存在する，請求項 1 2 1 記載の脂質混合物。

【請求項 1 2 4】

少なくとも 1 つの追加の脂質はコレステロールまたはコレステロール誘導体である，請求項 1 2 3 記載の脂質混合物。

【請求項 1 2 5】

混合物は，D M P C およびコレステロール，D S P C およびコレステロール，P O P C およびコレステロール，またはD P P C およびコレステロールを含む，請求項 1 2 4 記載の脂質混合物。

【請求項 1 2 6】

混合物はD M P C およびコレステロールを含む，請求項 1 2 5 記載の脂質混合物。

【請求項 1 2 7】

m および n は，それぞれ独立して，2 - 4 の整数である，請求項 1 1 6 記載の脂質混合物。

【請求項 1 2 8】

m および n は等しく，2 - 4 の整数である，請求項 1 1 6 記載の脂質混合物。

【請求項 1 2 9】

m および n は等しく，3 である，請求項 1 2 8 記載の脂質混合物。

【請求項 1 3 0】

R<sup>1</sup>，R<sup>2</sup>，R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は，それぞれ独立して，オレオイルまたはステアロイルである，請求項 1 1 6 記載の脂質混合物。

【請求項 1 3 1】

R<sup>1</sup>，R<sup>2</sup>，R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は同じである，請求項 1 1 6 記載の脂質混合物。

【請求項 1 3 2】

R<sup>1</sup>，R<sup>2</sup>，R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> はオレオイルまたはステアロイルである，請求項 1 3 1 記載の脂質混合物。

【請求項 1 3 3】

m および n は 3 であり，1 またはそれ以上のリン脂質はD M P C またはD S P C であり，少なくとも 1 つの追加の脂質が存在しこれはコレステロールである，請求項 1 3 2 記載の脂質混合物。

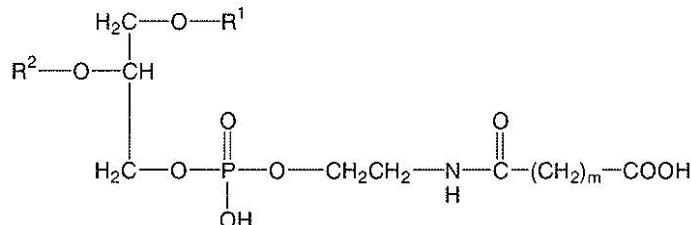
【請求項 1 3 4】

1 またはそれ以上のリン脂質，N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノ-

ルアミン，標的化因子で修飾されたN - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミン，および，任意に少なくとも1つの追加の脂質の混合物を含む脂質混合物であって，

N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンは式1：

【化10】



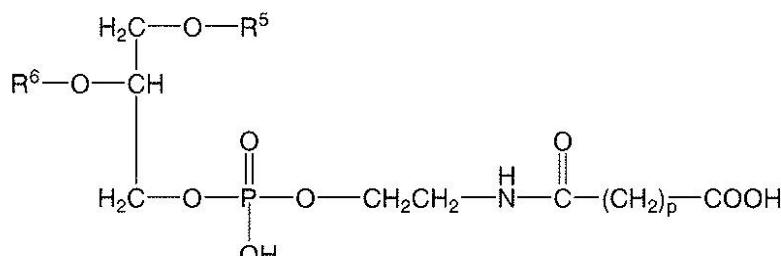
式1

で表され，

標的化因子で修飾されたN - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンは第2のN - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンに連結された標的化リガンドを含み；および

第2のN - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンは式3：

【化11】



式3

[式中，R<sup>1</sup>，R<sup>2</sup>，R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は，それぞれアシル基であり，ここで、アシル基は独立して、18-22個の炭素原子を有する飽和または不飽和脂肪族カルボン酸由来であり、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同じであり、かつR<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は同じであり、およびmおよびpは，独立して，1-10の整数である]

で表され；および，

混合物は誘導化されていないホスファチジルエタノールアミン、卵ホスファチジルコリン、または親水性ポリマーを含まず，および標的化リガンドは無傷の抗体ではない，ことを特徴とする脂質混合物。

【請求項135】

少なくとも1つの追加の脂質が存在する，請求項134記載の脂質混合物。

【請求項136】

少なくとも1つの追加の脂質はコレステロールまたはコレステロール誘導体である，請求項135記載の脂質混合物。

【請求項137】

1またはそれ以上のリン脂質は，ホスファチジルコリン，ホスファチジン酸，ホスファチジルセリンおよびホスファチジルグリセロールからなる群より選択される，請求項134記載の脂質混合物。

【請求項138】

1またはそれ以上のリン脂質は中性リン脂質である，請求項134記載の脂質混合物。

## 【請求項 1 3 9】

1 またはそれ以上のリン脂質はホスファチジルコリンである，請求項1 3 7記載の脂質混合物。

## 【請求項 1 4 0】

1 またはそれ以上のリン脂質は，D M P C，D S P C，P O P C またはD P P C である，請求項1 3 9記載の脂質混合物。

## 【請求項 1 4 1】

少なくとも 1 つの追加の脂質が存在する，請求項1 3 9記載の脂質混合物。

## 【請求項 1 4 2】

少なくとも 1 つの追加の脂質はコレステロールまたはコレステロール誘導体である，請求項1 4 1記載の脂質混合物。

## 【請求項 1 4 3】

混合物は，D M P C およびコレステロール，D S P C およびコレステロール，P O P C およびコレステロール，またはD P P C およびコレステロールを含む，請求項1 4 2記載の脂質混合物。

## 【請求項 1 4 4】

混合物はD M P C およびコレステロールを含む，請求項1 4 3記載の脂質混合物。

## 【請求項 1 4 5】

m および p は，それぞれ独立して，2 - 4 の整数である，請求項1 3 4記載の脂質混合物。

## 【請求項 1 4 6】

m および p は等しく，2 - 4 の整数である，請求項1 3 4記載の脂質混合物。

## 【請求項 1 4 7】

m および p は等しく，3 である，請求項1 4 6記載の脂質混合物。

## 【請求項 1 4 8】

R<sup>1</sup>，R<sup>2</sup>，R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は，オレオイルである，請求項1 3 4記載の脂質混合物。

## 【請求項 1 4 9】

R<sup>1</sup>，R<sup>2</sup>，R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は同じである，請求項1 3 4記載の脂質混合物。

## 【請求項 1 5 0】

R<sup>1</sup>，R<sup>2</sup>，R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> はオレオイルまたはステアロイルである，請求項1 4 9記載の脂質混合物。

## 【請求項 1 5 1】

標的化リガンドは，トランスフェリン，葉酸，ヒアルロン酸，糖鎖，およびモノクローナル抗体のフラグメントからなる群より選択される，請求項1 3 4記載の脂質混合物。

## 【請求項 1 5 2】

標的化リガンドは，トランスフェリン，葉酸，ヒアルロン酸および糖鎖からなる群より選択される，請求項1 5 1記載の脂質混合物。

## 【請求項 1 5 3】

標的化リガンドはトランスフェリンである，請求項1 5 2記載の脂質混合物。

## 【請求項 1 5 4】

トランスフェリンはホロ形であってアポ形ではない，請求項1 5 3記載の脂質混合物。

## 【請求項 1 5 5】

R<sup>1</sup>，R<sup>2</sup>，R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> はオレオイルまたはステアロイルであり，m および p は 3 であり，1 またはそれ以上のリン脂質はD M P C またはD S P C であり，少なくとも 1 つの追加の脂質はコレステロールであり，および標的化リガンドはトランスフェリンである，請求項1 3 5記載の脂質混合物。

## 【請求項 1 5 6】

請求項1 1 6記載の脂質混合物を製造する方法であって，1 またはそれ以上のリン脂質，N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンおよびN - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンのスクシンイミジルエステルを混合す

る，の工程を含む方法。

【請求項 157】

請求項 117 記載の脂質混合物を製造する方法であって，1またはそれ以上のリン脂質，少なくとも1つの追加の脂質，N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンおよびN - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンのスクシンイミジルエステルを混合する，の工程を含む方法。

【請求項 158】

請求項 134 記載の脂質混合物を製造する方法であって，1またはそれ以上のリン脂質，N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンおよび標的化因子で修飾されたN - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンを混合する，の工程を含む方法。

【請求項 159】

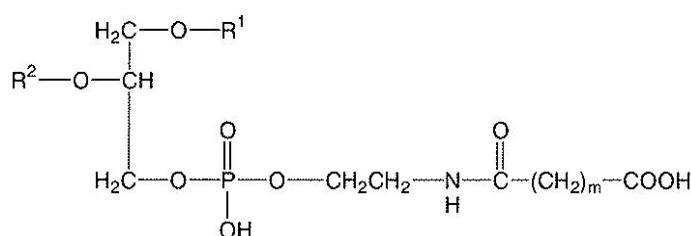
請求項 135 記載の脂質混合物を製造する方法であって，1またはそれ以上のリン脂質，少なくとも1つの追加の脂質，N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンおよび標的化因子で修飾されたN - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンを混合する，の工程を含む方法。

【請求項 160】

1またはそれ以上のリン脂質，N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミン，N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンのスクシンイミジルエステル，および，任意に少なくとも1つの追加の脂質を含むリポソームを含むリポソーム含有組成物であって，

ここで，N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンは式1：

【化12】

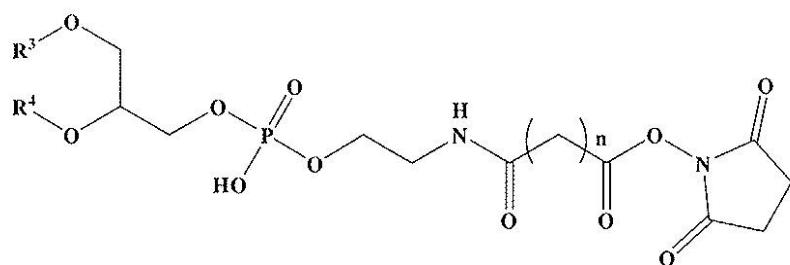


式1

で表され，

N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンのスクシンイミジルエステルは式2：

【化13】



式2

[式中，R<sup>1</sup>，R<sup>2</sup>，R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は，それぞれアシル基であり，ここで、アシル基は独立して、18 - 22 個の炭素原子を有する飽和または不飽和脂肪族カルボン酸由来であり、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は同じであり、かつ R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は同じであり、および m および n

は，独立して，1 - 10の整数である】

で表され；および，

組成物は誘導化されていないホスファチジルエタノールアミン、卵ホスファチジルコリン、または親水性ポリマーを含まない，  
ことを特徴とするリポソーム含有組成物。

【請求項 161】

少なくとも1つの追加の脂質が存在する，請求項160記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 162】

少なくとも1つの追加の脂質はコレステロールまたはコレステロール誘導体である，請求項161記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 163】

1またはそれ以上のリン脂質は，ホスファチジルコリン，ホスファチジン酸，ホスファチジルセリンおよびホスファチジルグリセロールからなる群より選択される，請求項160記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 164】

1またはそれ以上のリン脂質は中性リン脂質である，請求項160記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 165】

1またはそれ以上のリン脂質はホスファチジルコリンである，請求項163記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 166】

1またはそれ以上のリン脂質は，D M P C，D S P C，P O P CまたはD P P Cである，請求項165記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 167】

R<sup>1</sup>，R<sup>2</sup>，R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>はオレオイルまたはステアロイルであり，およびmおよびnは3である，請求項166記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 168】

少なくとも1つの追加の脂質が存在する，請求項166記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 169】

少なくとも1つの追加の脂質はコレステロールまたはコレステロール誘導体である，請求項168記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 170】

リポソームは，D M P Cおよびコレステロール，D S P Cおよびコレステロール，P O P Cおよびコレステロール，またはD P P Cおよびコレステロールを含む，請求項169記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 171】

リポソームはD M P Cおよびコレステロールを含む，請求項170記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 172】

mおよびnは，それぞれ独立して，2 - 4の整数である，請求項160記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 173】

mおよびnは等しく，2 - 4の整数である，請求項160記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 174】

mおよびnは等しく，3である，請求項173記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 175】

R<sup>1</sup>，R<sup>2</sup>，R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は，独立して，オレオイルまたはステアロイルである，請求項160記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 176】

R<sup>1</sup>，R<sup>2</sup>，R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は同じである，請求項160記載のリポソーム含有組成物。

## 【請求項 1 7 7】

R<sup>1</sup> , R<sup>2</sup> , R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> はオレオイルまたはステアロイルである , 請求項 1 7 6 記載のリポソーム含有組成物。

## 【請求項 1 7 8】

さらに溶液を含む , 請求項 1 6 0 記載のリポソーム含有組成物。

## 【請求項 1 7 9】

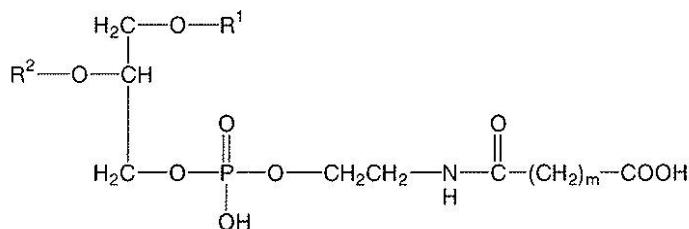
溶液は , 水性溶液または水性溶液と水混和性溶媒との混合物である , 請求項 1 7 8 記載のリポソーム含有組成物。

## 【請求項 1 8 0】

1 またはそれ以上のリン脂質 , N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミン , 標的化因子で修飾された N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミン , および , 任意に少なくとも 1 つの追加の脂質を含むリポソームを含むリポソーム含有組成物であって ,

ここで , N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンは式 1 :

## 【化 1 4】



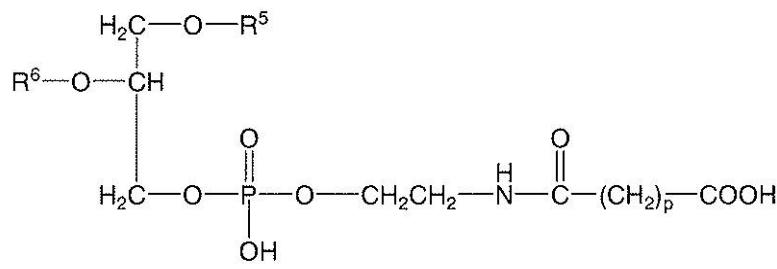
式 1

で表され ,

標的化因子で修飾された N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンは , 第 2 の N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンに連結された標的化リガンドを含み ; および

第 2 の N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンは式 3 :

## 【化 1 5】



式 3

[ 式中 , R<sup>1</sup> , R<sup>2</sup> , R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は , それぞれアシル基であり , ここで、アシル基は独立して、1 8 - 2 2 個の炭素原子を有する飽和または不飽和脂肪族カルボン酸由来であり、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は同じであり、かつ R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は同じであり、および m および p は , 独立して , 1 - 1 0 の整数である ]

で表され ; および ,

組成物は誘導化されていないホスファチジルエタノールアミン、卵ホスファチジルコリン、または親水性ポリマーを含まず , および標的化リガンドは無傷の抗体ではない , ことを特徴とするリポソーム含有組成物。

## 【請求項 1 8 1】

少なくとも 1 つの追加の脂質が存在する , 請求項 1 8 0 記載のリポソーム含有組成物。

## 【請求項 1 8 2】

少なくとも 1 つの追加の脂質はコレステロールまたはコレステロール誘導体である，請求項 1 8 1 記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 1 8 3】

1 またはそれ以上のリン脂質は，ホスファチジルコリン，ホスファチジン酸，ホスファチジルセリンおよびホスファチジルグリセロールからなる群より選択される，請求項 1 8 0 記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 1 8 4】

1 またはそれ以上のリン脂質は中性リン脂質である，請求項 1 8 0 記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 1 8 5】

1 またはそれ以上のリン脂質はホスファチジルコリンである，請求項 1 8 3 記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 1 8 6】

1 またはそれ以上のリン脂質は D M P C , D S P C , P O P C または D P P C である，請求項 1 8 5 記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 1 8 7】

少なくとも 1 つの追加の脂質が存在する，請求項 1 8 5 記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 1 8 8】

少なくとも 1 つの追加の脂質はコレステロールまたはコレステロール誘導体である，請求項 1 8 7 記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 1 8 9】

リポソームは，D M P C およびコレステロール，D S P C およびコレステロール，P O P C およびコレステロール，またはD P P C およびコレステロールを含む，請求項 1 8 8 記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 1 9 0】

リポソームは D M P C およびコレステロールを含む，請求項 1 8 9 記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 1 9 1】

m および p は，それぞれ独立して，2 - 4 の整数である，請求項 1 8 0 記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 1 9 2】

m および p は等しく，2 - 4 の整数である，請求項 1 8 0 記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 1 9 3】

m および p は等しく，3 である，請求項 1 9 2 記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 1 9 4】

R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> , R <sup>5</sup> および R <sup>6</sup> は，オレオイルである，請求項 1 8 0 記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 1 9 5】

R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> , R <sup>5</sup> および R <sup>6</sup> は同じである，請求項 1 8 0 記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 1 9 6】

R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> および R <sup>6</sup> はオレオイルまたはステアロイルである，請求項 1 8 0 記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 1 9 7】

標的化リガンドは，トランスフェリン，葉酸，ヒアルロン酸，糖鎖，およびモノクローナル抗体のフラグメントからなる群より選択される，請求項 1 8 0 記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 1 9 8】

標的化リガンドは，トランスフェリン，葉酸，ヒアルロン酸および糖鎖からなる群より選択される，請求項 1 9 7 記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 1 9 9】

標的化リガンドはトランスフェリンである，請求項1 9 7記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 2 0 0】

トランスフェリンはホロ形であってアポ形ではない，請求項1 9 9記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 2 0 1】

R<sup>1</sup>，R<sup>2</sup>，R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>はオレオイルまたはステアロイルであり，少なくとも1つの追加の脂質が存在しこれはコレステロールであり，および標的化リガンドはトランスフェリンである，請求項1 8 6記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 2 0 2】

1またはそれ以上のリン脂質はD M P CまたはD S P Cである，請求項2 0 1記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 2 0 3】

さらに溶液を含む，請求項1 8 0記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 2 0 4】

溶液は，水性溶液または水性溶液と水混和性溶媒との混合物である，請求項2 0 3記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 2 0 5】

R<sup>1</sup>，R<sup>2</sup>，R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>はオレオイルまたはステアロイルであり，1またはそれ以上のリン脂質はD M P CまたはD S P Cであり，少なくとも1つの追加の脂質はコレステロールであり，および標的化リガンドはトランスフェリンである，請求項1 8 1記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 2 0 6】

さらに薬剤を含む，請求項1 6 0，1 6 1，1 6 6，1 8 0，1 8 1または1 8 6のいずれかに記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 2 0 7】

薬剤は抗癌剤である，請求項2 0 6記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 2 0 8】

薬剤は細胞毒性薬剤である，請求項2 0 6記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 2 0 9】

薬剤はトポイソメラーゼI阻害剤である，請求項2 0 6記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 2 1 0】

トポイソメラーゼI阻害剤はトポテカンまたはイリノテカンである，請求項2 0 9記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 2 1 1】

薬剤はビンカアルカロイドである，請求項2 0 6記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 2 1 2】

ビンカアルカロイドは，ビンクリスチン，ビンプラスチン，ビンレウロシン，ビンロジシン，ビノレルビンまたはビンデシンである，請求項2 1 1記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 2 1 3】

薬剤は核酸である，請求項2 0 6記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 2 1 4】

核酸はアンチセンスオリゴヌクレオチドまたはリボザイムである，請求項2 1 3記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 2 1 5】

薬剤は白金化合物である，請求項2 0 6記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 2 1 6】

白金化合物は，ビプラチニン，シスプラチニン，カルボプラチニン，オルマプラチニン，オキザリプラチニン，ゼニプラチニン，エンロプラチニン，ロバプラチニンまたはスピロプラチニンである，請求項2 1 5記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 2 1 7】

白金化合物はオキザリプラチンである，請求項2 1 6記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 2 1 8】

少なくとも1つの追加の脂質が存在する場合には，これはコレステロールまたはコレステロール誘導体である，請求項2 1 7記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 2 1 9】

少なくとも1つまたはそれ以上のリン脂質はD M P CまたはD S P Cである，請求項2 1 8記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 2 2 0】

1またはそれ以上のリン脂質は中性リン脂質である，請求項2 1 8記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 2 2 1】

リポソームが追加の脂質を含む場合，脂質はコレステロールまたはコレステロール誘導体である，請求項2 2 0記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 2 2 2】

1またはそれ以上のリン脂質はホスファチジルコリンである，請求項2 1 7記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 2 2 3】

リポソーム中のオキザリプラチンの濃度は約0.1m g / m l - 約25m g / m lである，請求項2 1 7記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 2 2 4】

薬剤はアルキル化剤である，請求項2 0 6記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 2 2 5】

薬剤はタキサンである，請求項2 0 6記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 2 2 6】

薬剤は代謝性アンタゴニストである，請求項2 0 6記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 2 2 7】

薬剤は抗腫瘍抗生物質である，請求項2 0 6記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 2 2 8】

薬剤はホルモン療法薬剤である，請求項2 0 6記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 2 2 9】

薬剤は分子標的薬である，請求項2 0 6記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 2 3 0】

オキザリプラチンは，トレハロース，マルトース，スクロース，ラクトース，マンノース，マンニトール，グリセロールおよびデキストロースからなる群より選択される糖の水性溶液に溶解されている，請求項2 1 7記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 2 3 1】

標的化リガンドが存在する場合には，これはトランスフェリンである，請求項2 0 6記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 2 3 2】

1またはそれ以上のリン脂質はD M P CまたはD S P Cであり，R<sup>1</sup>，R<sup>2</sup>，および存在する場合にはR<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は，オレオイルまたはステアロイルであり，mおよび，存在する場合にはpは3であり，少なくとも1つの追加の脂質が存在する場合にはこれはコレステロールであり，薬剤はオキザリプラチンであり，および標的化リガンドが存在する場合にはこれはトランスフェリンである，請求項2 0 6記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 2 3 3】

糖は約300m M糖の濃度である，請求項2 3 0記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 2 3 4】

さらに標識された化合物を含む，請求項1 6 0，1 6 1，1 6 6，1 8 0，1 8 1または1 8 6のいずれかに記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 2 3 5】

標識された化合物は放射性同位体成分を含む，請求項2 3 4記載のリポソーム含有組成物。

【請求項 2 3 6】

請求項2 0 6記載のリポソーム含有組成物を製造する方法であって，

a ) 1またはそれ以上のリン脂質脂質，およびN - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミン，および，存在する場合にはN - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンまたはターゲティング因子で修飾されたN - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンのスクシンイミジルエステル，および，任意に存在する場合には少なくとも1つの追加の脂質を混合して脂質混合物を形成し；そして

b ) 工程(a)で形成された脂質混合物に薬剤を加え；そして

c ) リポソーム含有組成物を形成する，

の各工程を含む方法。

【請求項 2 3 7】

請求項2 3 4記載のリポソーム含有組成物を製造する方法であって，

a ) 1またはそれ以上のリン脂質脂質，およびN - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミン，および，存在する場合にはN - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンまたはターゲティング因子で修飾されたN - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンのスクシンイミジルエステル，および，任意に存在する場合には少なくとも1つの追加の脂質を混合して脂質混合物を形成し；そして

b ) 工程(a)で形成された脂質混合物に標識された化合物を加え，

c ) リポソーム含有組成物を形成する，

の各工程を含む方法。

【請求項 2 3 8】

請求項1 8 0記載のリポソーム含有組成物を製造する方法であって，

a ) 1またはそれ以上のリン脂質，N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミン，および標的化因子で修飾されたN - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミン，および，任意に少なくとも1つの追加の脂質を混合して脂質混合物を形成し；そして

b ) 工程(a)で形成された混合物に溶媒を加えてリポソーム含有組成物を形成する，の各工程を含む方法。

【請求項 2 3 9】

混合する工程(a)が有機溶媒の存在下で行われる，請求項2 3 8記載の方法。

【請求項 2 4 0】

工程(b)における溶媒が，水性溶液または水性溶液と水混和性溶媒との混合物である，請求項2 3 8記載の方法。

【請求項 2 4 1】

工程(b)は超音波処理または攪拌を含む，請求項2 3 8記載の方法。

【請求項 2 4 2】

工程(b)は押し出しを含む，請求項2 3 8記載の方法。

【請求項 2 4 3】

工程(a)において少なくとも1つの追加の脂質が存在する，請求項2 3 6記載の方法。

【請求項 2 4 4】

工程(a)において，N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンのスクシンイミジルエステルが存在する，請求項2 4 3記載の方法。

【請求項 2 4 5】

工程(a)において，標的化因子で修飾されたN - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンが存在する，請求項2 4 3記載の方法。

【請求項 2 4 6】

少なくとも 1 つの追加の脂質が存在し、これはコレステロールであり、薬剤が存在し、これは抗癌剤であり、標的化リガンドはトランスフェリンである、請求項 18 記載の標的化リポソーム。

【請求項 247】

少なくとも 1 つの追加の脂質が存在し、これはコレステロールであり、標的化リガンドはトランスフェリンである、請求項 90 記載の空リポソーム。

【請求項 248】

さらに薬剤を含み、これは抗癌剤である、請求項 201 記載のリポソーム含有組成物。

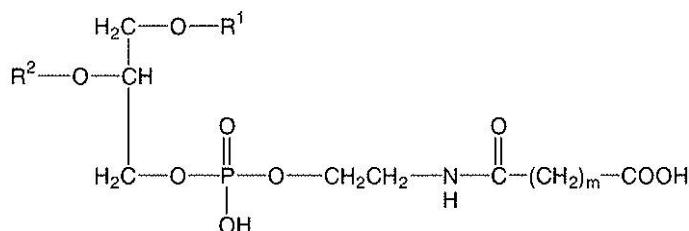
【請求項 249】

1 またはそれ以上のホスファチジルコリン、N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミン、標的化因子で修飾されたN - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミン、封入されている薬剤または標識された化合物、およびコレステロールまたはコレステロール誘導体である少なくとも 1 つの追加の脂質を含む標的化リポソームであって、

ここで、標的化因子で修飾されたN - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンは、第 2 のN - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンに連結された標的化リガンドを含み；および

N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンは式 1：

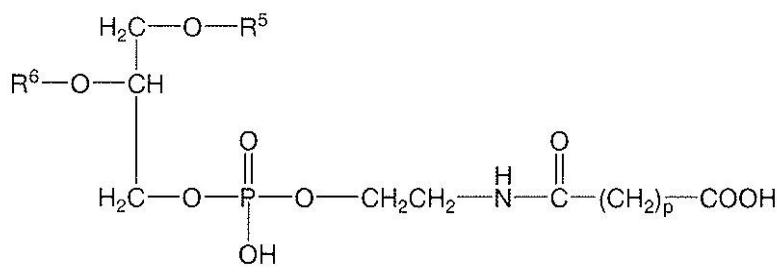
【化 16】



式 1

で表され、第 2 のN - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンは式 3：

【化 17】



式 3

[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は、それぞれアシル基であり、ここで、アシル基は 18 - 22 個の炭素原子を有する飽和または不飽和脂肪族カルボン酸由来のアシル基であり、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は同じであり、かつ R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は同じであり、および m および p は、独立して、1 - 10 の整数である]

で表され；および、

リポソームは誘導化されていないホスファチジルエタノールアミン、卵ホスファチジルコリン、またはリポソームの循環半減期を増加させるために用いられる親水性ポリマーを含まず、かつ標的化リガンドは無傷の抗体ではない、

ことを特徴とする標的化リポソーム。

【請求項 250】

標的化リポソームは約 1  $\mu$  g 標的化リガンド / mg 脂質から約 50  $\mu$  g 標的化リガンド / mg 脂質を含む、請求項 249 記載の標的化リポソーム。

**【請求項 251】**

薬剤はオキザリプラチンであり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> はオレオイルであり、m および p は 3 であり、標的化リガンドはトランスフェリンであり、1 またはそれ以上のホスファチジルコリンは D M P C であり、および標的化リポソームは約 1  $\mu$  g 標的化リガンド / mg 脂質から約 50  $\mu$  g 標的化リガンド / mg 脂質を含む、請求項 249 記載の標的化リポソーム。

**【請求項 252】**

空リポソームは約 1  $\mu$  g 標的化リガンド / mg 脂質から約 50  $\mu$  g 標的化リガンド / mg 脂質を含む、請求項 72 記載の空リポソーム。

**【請求項 253】**

標的化リポソームは約 10  $\mu$  g 標的化リガンド / mg 脂質から約 50  $\mu$  g 標的化リガンド / mg 脂質を含む、請求項 249 記載の標的化リポソーム。

**【請求項 254】**

薬剤はオキザリプラチンであり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> はオレオイルであり、m および p は 3 であり、標的化リガンドはトランスフェリンであり、1 またはそれ以上のホスファチジルコリンは D M P C であり、および標的化リポソームは約 10  $\mu$  g 標的化リガンド / mg 脂質から約 50  $\mu$  g 標的化リガンド / mg 脂質を含む、請求項 249 記載の標的化リポソーム。

**【請求項 255】**

空リポソームは約 10  $\mu$  g 標的化リガンド / mg 脂質から約 50  $\mu$  g 標的化リガンド / mg 脂質を含む、請求項 72 記載の空リポソーム。

**【請求項 256】**

標的化リポソームは約 10  $\mu$  g 標的化リガンド / mg 脂質から約 25  $\mu$  g 標的化リガンド / mg 脂質を含む、請求項 249 記載の標的化リポソーム。

**【請求項 257】**

薬剤はオキザリプラチンであり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> はオレオイルであり、m および p は 3 であり、標的化リガンドはトランスフェリンであり、1 またはそれ以上のホスファチジルコリンは D M P C であり、および標的化リポソームは、約 10  $\mu$  g 標的化リガンド / mg 脂質から約 25  $\mu$  g 標的化リガンド / mg 脂質を含む、請求項 249 記載の標的化リポソーム。

**【請求項 258】**

空リポソームは、約 10  $\mu$  g 標的化リガンド / mg 脂質から約 25  $\mu$  g 標的化リガンド / mg 脂質を含む、請求項 72 記載の空リポソーム。

**【請求項 259】**

N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンおよび標的化因子で修飾された N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンの合計 m o 1 % は総脂質含量の約 2 - 約 6 m o 1 % である、請求項 249 記載の標的化リポソーム。

**【請求項 260】**

薬剤はオキザリプラチンであり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> はオレオイルであり、m および p は 3 であり、標的化リガンドはトランスフェリンであり、1 またはそれ以上のホスファチジルコリンは D M P C であり、および N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンおよび標的化因子で修飾された N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンの合計 m o 1 % は総脂質含量の約 2 - 約 6 m o 1 % である、請求項 249 記載の標的化リポソーム。

**【請求項 261】**

N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンおよび標的化因子で修飾された N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンの合計 m o 1 % は総脂質含量の約 2 - 約 6 m o 1 % である、請求項 72 記載の空リポソーム。

## 【請求項 262】

N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンおよび標的化因子で修飾されたN - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンの合計m o 1 %は総脂質含量の約2 - 約6m o 1 %である、請求項250記載の標的化リポソーム。

## 【請求項 263】

N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンおよび標的化因子で修飾されたN - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンの合計m o 1 %は総脂質含量の約2 - 約6m o 1 %である、請求項251記載の標的化リポソーム。

## 【請求項 264】

N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンおよび標的化因子で修飾されたN - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンの合計m o 1 %は総脂質含量の約2 - 約6m o 1 %である、請求項252記載の空リポソーム。

## 【請求項 265】

N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンおよび標的化因子で修飾されたN - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンの合計m o 1 %は総脂質含量の約2 - 約6m o 1 %である、請求項256記載の標的化リポソーム。

## 【請求項 266】

N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンおよび標的化因子で修飾されたN - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンの合計m o 1 %は総脂質含量の約2 - 約6m o 1 %である、請求項257記載の標的化リポソーム。

## 【請求項 267】

N - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンおよび標的化因子で修飾されたN - ( ) - ジカルボン酸誘導化ホスファチジルエタノールアミンの合計m o 1 %は、総脂質含量の約2 - 約6m o 1 %である、請求項258記載の空リポソーム。

## 【請求項 268】

癌を治療するための医薬組成物であって、

請求項1 - 28, 30 - 53, 246, 249 - 251, 253, 254, 256, 257, 259, 260, 262, 263, 265および266のいずれかに記載の標的化リポソームを癌を治療するのに有効な量で含み、ここで、標的化リポソームは薬剤を含み、および薬剤は抗癌剤であることを特徴とする医薬組成物。

## 【請求項 269】

癌を診断するための組成物であって、

請求項1 - 25, 28, 29, 51 - 53, 249 - 250, 253, 256, 259, 262、および265のいずれかに記載の標的化リポソームを検出に有効な量で含み、ここで、標的化リポソームは標識された化合物を含むことを特徴とする組成物。

## 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0492

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0492】

実施例8：オキザリプラチン含有リポソーム（NG - D S P E : T f - NG - D S P E : D S P C : C H ) の製造

リポソームの組成は以下のとおりである：

ジステアロイルホスファチジルコリン（1, 2 - デステアロイル - s n - グリセロ - 3 - ホスホコリン：D S P C )

コレステロール（C H )

N - グルタリル - デステアロイルホスファチジルエタノールアミン（N - グルタリル - 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、ナトリウム塩：D S P E - ( C H <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - C O O H ; 以下、NG - D S P E と称する )

D S P C : C H : N G - D S P E = 2 : 1 : 0 . 2 ( m o l / m o l )