

【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】

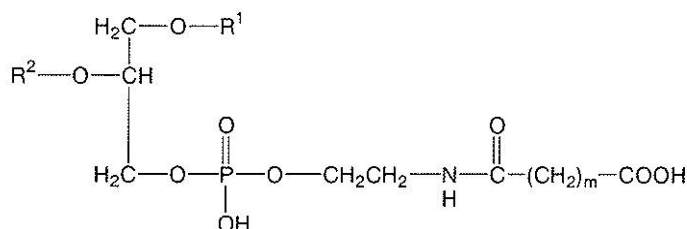
【特許請求の範囲】

【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ボソームであって，
 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：

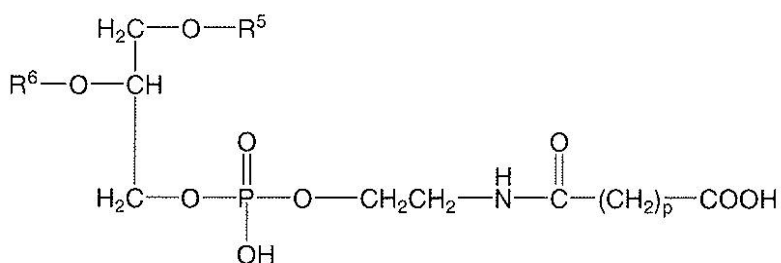
【化 1】



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^1 ， R^2 ， R^5 および R^6 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^1 および R^2 は同じであり、かつ R^5 および R^6 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，

リボ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ボソーム。

【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 記載の標的化リボソーム。

【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 記載の標的化リボソーム。

【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 記載の標的化リボソーム。

【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 記載の標的化リボソーム。

【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 記載の標的化リボソーム。

【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 記載の標的化リボソーム。

【請求項 8】

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 6 記載の標的化リボソーム。

【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 記載の標的化リボソーム。

【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 記載の標的化リボソーム。

【請求項 11】

リボソームは，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 10 記載の標的化リボソーム。

【請求項 12】

リボソームは DMPC およびコレステロールを含む，請求項 10 記載の標的化リボソーム。

【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 記載の標的化リボソーム。

【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 記載の標的化リボソーム。

【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 記載の標的化リボソーム。

【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 記載の標的化リボソーム。

【請求項 17】

リボソームの平均直径が約 50 nm - 約 250 nm である，請求項 1 記載の標的化リボソーム。

【請求項 18】

R^1 ， R^2 ， R^5 および R^6 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 記載の標的化リボソーム。

【請求項 19】

1 またはそれ以上のリン脂質は，DMPC または DSPC 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 記載の標的化リボソーム。

【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 記載の標的化リボソーム。

【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 記載の標的化リボソーム。

【請求項 22】

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

【請求項 23】

R^1 ， R^2 ， R^5 および R^6 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 記載の標的化リボソーム。

【請求項 24】

R^1 ， R^2 ， R^5 および R^6 は同じである，請求項 1 記載の標的化リボソーム。

【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 記載の標的化リボソーム。

【請求項 26】

薬剤が存在する，請求項 25 記載の標的化リボソーム。

【請求項 27】

薬剤はオキザリプラチンである，請求項 26 記載の標的化リボソーム。

【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 記載の標的化リボソーム。

【請求項 29】

標識された化合物が存在する，請求項 25 記載の標的化リボソーム。

【請求項 30】

薬剤は抗癌剤である，請求項 1 記載の標的化リボソーム。

【請求項 31】

薬剤は細胞毒性薬剤である，請求項 1 記載の標的化リボソーム。

【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 記載の標的化リボソーム。

【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 記載の標的化リボソーム。

【請求項 34】

薬剤はピンカアルカロイドである，請求項 1 記載の標的化リボソーム。

【請求項 35】

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

【請求項 36】

薬剤は核酸である，請求項 1 記載の標的化リボソーム。

【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 記載の標的化リボソーム。

【請求項 38】

薬剤は白金化合物である，請求項 1 記載の標的化リボソーム。

【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 記載の標的化リボソーム。

【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 記載の標的化リボソーム。

【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 D M 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 40 記載の標的化リボソーム。

【請求項 42】

薬剤はアルキル化剤である，請求項 1 記載の標的化リボソーム。

【請求項 43】

薬剤はタキサンである，請求項 1 記載の標的化リボソーム。

【請求項 44】

薬剤は代謝性アンタゴニストである，請求項 1 記載の標的化リボソーム。

【請求項 45】

薬剤は抗腫瘍抗生物質である，請求項 1 記載の標的化リボソーム。

【請求項 4 6】

薬剤はホルモン療法薬剤である，請求項 1 記載の標的化リボソーム。

【請求項 4 7】

薬剤は分子標的薬である，請求項 1 記載の標的化リボソーム。

【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 記載の標的化リボソーム。

【請求項 4 9】

糖は，約 3 0 0 m M 糖の濃度である，請求項 4 8 記載の標的化リボソーム。

【請求項 5 0】

リボソーム中のオキザリプラチンの濃度は，約 0 . 1 m g / m l - 約 2 5 m g / m l である，請求項 4 0 記載の標的化リボソーム。

【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 記載の標的化リボソーム。

【請求項 5 2】

リボソームはカチオン性脂質を含まない，請求項 1 記載の標的化リボソーム。

【請求項 5 3】

リボソームはアニオン性脂質を含まない，請求項 1 記載の標的化リボソーム。

【請求項 5 4】

請求項 1 記載の標的化リボ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) リボソームを形成する

の各工程を含む方法。

【請求項 5 5】

さらに，工程 (c) のリボ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。

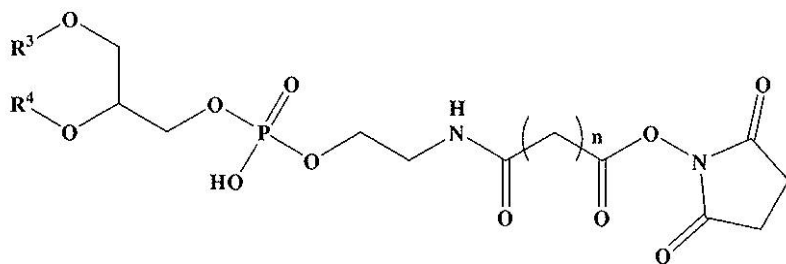
【請求項 5 9】

請求項 1 記載の標的化リボ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^3 および R^4 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^3 および R^4 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 6 0】

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 5 9 記載の方法。

【請求項 6 1】

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 5 9 記載の方法。

【請求項 6 2】

工程 (c) は超音波処理または撹拌を含む，請求項 5 9 記載の方法。

【請求項 6 3】

工程 (c) は押し出しを含む，請求項 5 9 記載の方法。

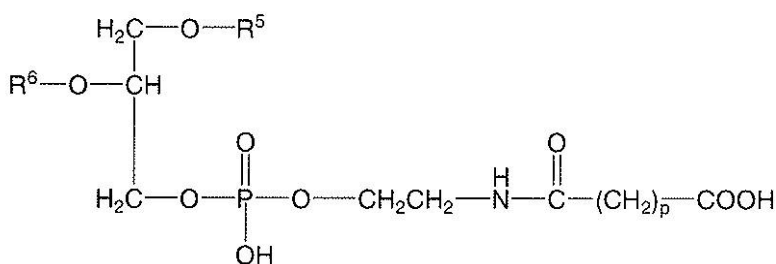
【請求項 6 4】

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 6 5】

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^5 および R^6 は，それぞれアシル基であり，ここで R^5 および R^6 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】

R⁵ および R⁶ 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】

R⁵ および R⁶ 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】

R⁵ および R⁶ 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。

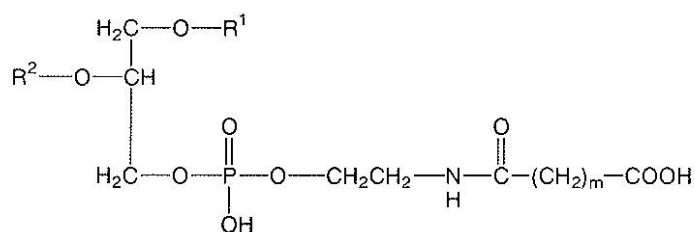
【請求項 7 2】

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ボソームであって

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】

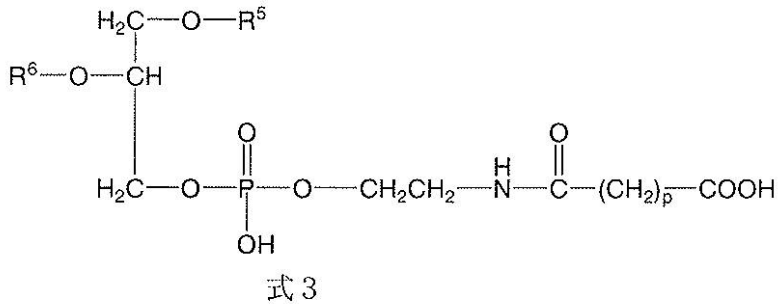


式 1

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】



[式中， R^1 ， R^2 ， R^5 および R^6 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^1 および R^2 は同じであり、かつ R^5 および R^6 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 7 3】

少なくとも 1 つの追加の脂質が存在する，請求項 7 2 記載の空リポソーム。

【請求項 7 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 7 3 記載の空リポソーム。

【請求項 7 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，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 7 2 記載の空リポソーム。

【請求項 7 6】

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 7 2 記載の空リポソーム。

【請求項 7 7】

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 7 2 記載の空リポソーム。

【請求項 7 8】

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 7 7 記載の空リポソーム。

【請求項 7 9】

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 7 7 記載の空リポソーム。

【請求項 8 0】

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 7 9 記載の空リポソーム。

【請求項 8 1】

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 8 0 記載の空リポソーム。

【請求項 8 2】

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 8 1 記載の空リポソーム。

【請求項 8 3】

混合物は DMPC およびコレステロールを含む，請求項 8 2 記載の空リポソーム。

【請求項 8 4】

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 記載の空リボソーム。

【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 記載の空リボソーム。

【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 記載の空リボソーム。

【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 記載の空リボソーム。

【請求項 8 8】

トランスフェリンはホ口形でありアボ形ではない，請求項 8 6 記載の空リボソーム。

【請求項 8 9】

リボソームの平均直径は約 5 0 n m - 約 2 5 0 n m である，請求項 7 2 記載の空リボソーム。

【請求項 9 0】

R¹，R²，R⁵ および R⁶ 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 記載の空リボソーム。

【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 記載の空リボソーム。

【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 記載の空リボソーム。

【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 記載の空リボソーム。

【請求項 9 4】

m および p は等しく，3 である，請求項 9 3 記載の空リボソーム。

【請求項 9 5】

R¹，R²，R⁵ および R⁶ 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 記載の空リボソーム。

【請求項 9 6】

R¹，R²，R⁵ および R⁶ は同じである，請求項 7 2 記載の空リボソーム。

【請求項 9 7】

R¹，R²，R⁵ および R⁶ はオレオイルである，請求項 9 0 記載の空リボソーム。

【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 記載の空リボソーム。

【請求項 9 9】

トランスフェリンはホ口形である，請求項 9 8 記載の空リボソーム。

【請求項 1 0 0】

リボソームはカチオン性脂質を含まない，請求項 7 2 記載の空リボソーム。

【請求項 1 0 1】

リボソームはアニオン性脂質を含まない，請求項 7 2 記載の空リボソーム。

【請求項 1 0 2】

請求項 7 2 記載の空リボ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) リボソームを形成する，
の各工程を含む方法。

【請求項 1 0 3】

さらに、工程（b）のリボソームを精製する工程（c）を含む、請求項 1 0 2 記載の方法。

【請求項 1 0 4】

工程（b）は超音波処理または攪拌を含む、請求項 1 0 2 記載の方法。

【請求項 1 0 5】

工程（b）は押し出しを含む、請求項 1 0 2 記載の方法。

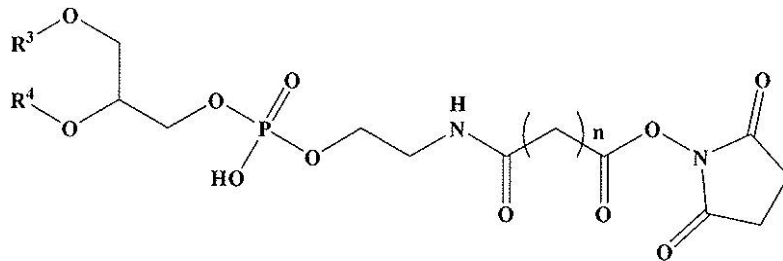
【請求項 1 0 6】

請求項 7 2 記載の空リボ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^3 および R^4 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^3 および R^4 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) リボソームを形成し；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 1 0 7】

さらに、工程（c）のリボソームを精製する工程（d）を含む、請求項 1 0 6 記載の方法。

【請求項 1 0 8】

工程（b）は超音波処理または攪拌を含む、請求項 1 0 6 記載の方法。

【請求項 1 0 9】

工程（b）は押し出しを含む、請求項 1 0 6 記載の方法。

【請求項 1 1 0】

標的化リガンドはトランスフェリンである、請求項 1 0 6 記載の方法。

【請求項 1 1 1】

治療用リボソームを製造する方法であって、

a) 請求項 7 2 記載の空リボ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 2】

診断用リボソームを製造する方法であって、

a) 請求項 7 2 記載の空リボ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】

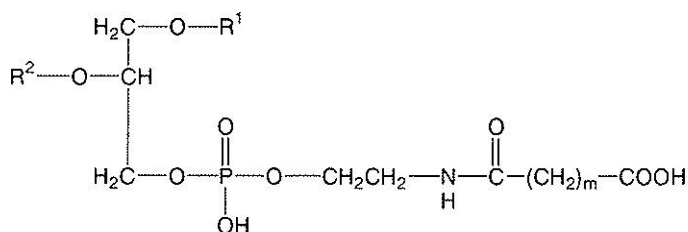
請求項 7 2 記載の空リポソーム、および 1 またはそれ以上の薬学的に許容しうる担体、賦形剤、希釈剤、安定化剤、または保存剤を含む医薬処方物。

【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】

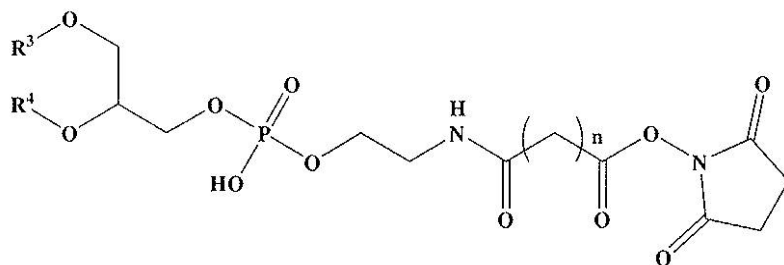


式 1

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^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 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^1 および R^2 は同じであり、かつ R^3 および R^4 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，DMPC，DSPC，POPC または DPPC 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，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 1 2 4 記載の脂質混合物。

【請求項 1 2 6】

混合物は DMPC 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^1 ， R^2 ， R^3 および R^4 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^1 ， R^2 ， R^3 および R^4 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^1 ， R^2 ， R^3 および R^4 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 DMPC または DSPC 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。

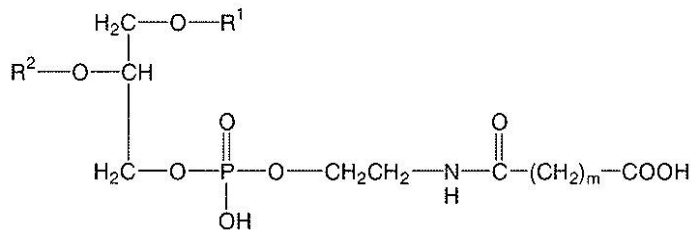
【請求項 1 3 4】

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 1 0】



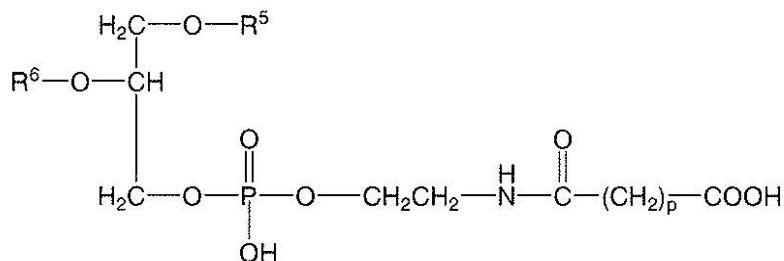
式 1

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 1】



式 3

[式中， R^1 ， R^2 ， R^5 および R^6 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^1 および R^2 は同じであり、かつ R^5 および R^6 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 1 3 5】

少なくとも 1 つの追加の脂質が存在する，請求項 1 3 4 記載の脂質混合物。

【請求項 1 3 6】

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 3 5 記載の脂質混合物。

【請求項 1 3 7】

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 3 4 記載の脂質混合物。

【請求項 1 3 8】

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 3 4 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】

R¹，R²，R⁵ および R⁶ 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】

R¹，R²，R⁵ および R⁶ 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】

R¹，R²，R⁵ および R⁶ 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口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】

R¹，R²，R⁵ および R⁶ 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 1 5 7】

請求項 1 1 7 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 1 5 8】

請求項 1 3 4 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。

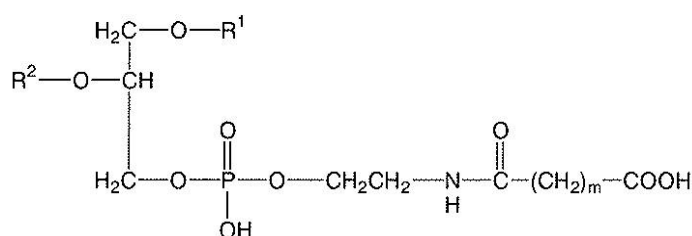
【請求項 1 5 9】

請求項 1 3 5 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 1 6 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，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 1 2】

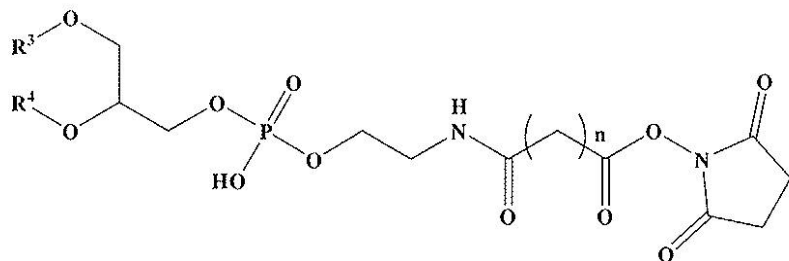


式 1

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 1 3】



式 2

〔式中， R^1 ， R^2 ， R^3 および R^4 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^1 および R^2 は同じであり、かつ R^3 および R^4 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ボソーム含有組成物。

【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記載のリボソーム含有組成物。

【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記載のリボソーム含有組成物。

【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記載のリボソーム含有組成物。

【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記載のリボソーム含有組成物。

【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記載のリボソーム含有組成物。

【請求項166】

1またはそれ以上のリン脂質は、DMPC、DSPC、POPCまたはDPPCである、請求項165記載のリボソーム含有組成物。

【請求項167】

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 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記載のリボソーム含有組成物。

【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記載のリボソーム含有組成物。

【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記載のリボソーム含有組成物。

【請求項170】

リボソームは、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169記載のリボソーム含有組成物。

【請求項171】

リボソームはDMPCおよびコレステロールを含む、請求項170記載のリボソーム含有組成物。

【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記載のリボソーム含有組成物。

【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記載のリボソーム含有組成物。

【請求項174】

mおよびnは等しく、3である、請求項173記載のリボソーム含有組成物。

【請求項175】

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 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記載のリボソーム含有組成物。

【請求項176】

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は同じである、請求項160記載のリボソーム含有組成物。

【請求項 177】

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はオレオイルまたはステアロイルである、請求項 176 記載のリボソーム含有組成物。

【請求項 178】

さらに溶液を含む、請求項 160 記載のリボソーム含有組成物。

【請求項 179】

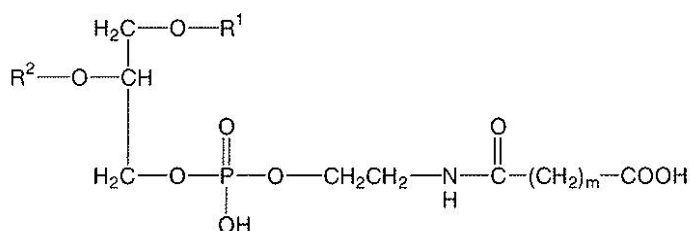
溶液は、水性溶液または水性溶液と水混和性溶媒との混合物である、請求項 178 記載のリボソーム含有組成物。

【請求項 180】

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ボソームを含むリボ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 14】



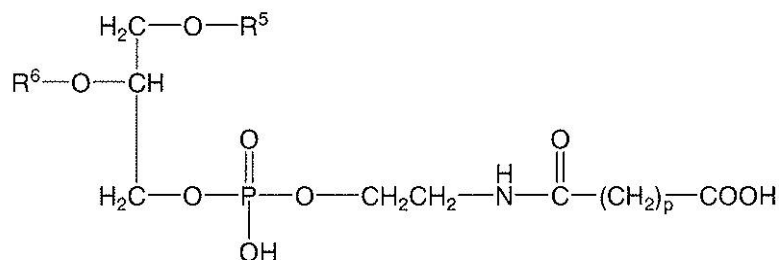
式 1

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 15】



式 3

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 および R^6 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^1 および R^2 は同じであり、かつ R^5 および R^6 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、

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ボソーム含有組成物。

【請求項 181】

少なくとも 1 つの追加の脂質が存在する、請求項 180 記載のリボソーム含有組成物。

【請求項 182】

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181記載のリボソーム含有組成物。

【請求項183】

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180記載のリボソーム含有組成物。

【請求項184】

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180記載のリボソーム含有組成物。

【請求項185】

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183記載のリボソーム含有組成物。

【請求項186】

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185記載のリボソーム含有組成物。

【請求項187】

少なくとも1つの追加の脂質が存在する，請求項185記載のリボソーム含有組成物。

【請求項188】

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187記載のリボソーム含有組成物。

【請求項189】

リボソームは，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188記載のリボソーム含有組成物。

【請求項190】

リボソームはDMPCおよびコレステロールを含む，請求項189記載のリボソーム含有組成物。

【請求項191】

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180記載のリボソーム含有組成物。

【請求項192】

mおよびpは等しく，2 - 4の整数である，請求項180記載のリボソーム含有組成物。

【請求項193】

mおよびpは等しく，3である，請求項192記載のリボソーム含有組成物。

【請求項194】

R¹，R²，R⁵およびR⁶は，オレオイルである，請求項180記載のリボソーム含有組成物。

【請求項195】

R¹，R²，R⁵およびR⁶は同じである，請求項180記載のリボソーム含有組成物。

【請求項196】

R¹，R²，R³およびR⁶はオレオイルまたはステアロイルである，請求項180記載のリボソーム含有組成物。

【請求項197】

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180記載のリボソーム含有組成物。

【請求項198】

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197記載のリボソーム含有組成物。

【請求項199】

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 記載のリボソーム含有組成物。

【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 記載のリボソーム含有組成物。

【請求項 2 0 1】

R¹，R²，R⁵ および R⁶ 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 記載のリボソーム含有組成物。

【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 記載のリボソーム含有組成物。

【請求項 2 0 3】

さらに溶液を含む，請求項 1 8 0 記載のリボソーム含有組成物。

【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 記載のリボソーム含有組成物。

【請求項 2 0 5】

R¹，R²，R⁵ および R⁶ 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 記載のリボソーム含有組成物。

【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ボソーム含有組成物。

【請求項 2 0 7】

薬剤は抗癌剤である，請求項 2 0 6 記載のリボソーム含有組成物。

【請求項 2 0 8】

薬剤は細胞毒性薬剤である，請求項 2 0 6 記載のリボソーム含有組成物。

【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 記載のリボソーム含有組成物。

【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 記載のリボソーム含有組成物。

【請求項 2 1 1】

薬剤はピンカルアルカロイドである，請求項 2 0 6 記載のリボソーム含有組成物。

【請求項 2 1 2】

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

【請求項 2 1 3】

薬剤は核酸である，請求項 2 0 6 記載のリボソーム含有組成物。

【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 記載のリボソーム含有組成物。

【請求項 2 1 5】

薬剤は白金化合物である，請求項 2 0 6 記載のリボソーム含有組成物。

【請求項 2 1 6】

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 2 1 5 記載のリボソーム含有組成物。

【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 記載のリボソーム含有組成物。

【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 記載のリボソーム含有組成物。

【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 記載のリボソーム含有組成物。

【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 記載のリボソーム含有組成物。

【請求項 2 2 1】

リボ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 記載のリボソーム含有組成物。

【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 記載のリボソーム含有組成物。

【請求項 2 2 3】

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

【請求項 2 2 4】

薬剤はアルキル化剤である，請求項 2 0 6 記載のリボソーム含有組成物。

【請求項 2 2 5】

薬剤はタキサンである，請求項 2 0 6 記載のリボソーム含有組成物。

【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 記載のリボソーム含有組成物。

【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 記載のリボソーム含有組成物。

【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 記載のリボソーム含有組成物。

【請求項 2 2 9】

薬剤は分子標的薬である，請求項 2 0 6 記載のリボソーム含有組成物。

【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溶液に溶解されている，請求項 2 1 7 記載のリボソーム含有組成物。

【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 記載のリボソーム含有組成物。

【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^1 ， R^2 ，および存在する場合には R^5 および R^6 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 記載のリボソーム含有組成物。

【請求項 2 3 3】

糖は約 300 mM 糖の濃度である，請求項 2 3 0 記載のリボソーム含有組成物。

【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ボソーム含有組成物。

【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 記載のリボソーム含有組成物。

【請求項 2 3 6】

請求項 2 0 6 記載のリボ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) リボ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 記載のリボ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) リボ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 記載のリボ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ボ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記載の標的化リボソーム。

【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記載の空リボソーム。

【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記載のリボソーム含有組成物。

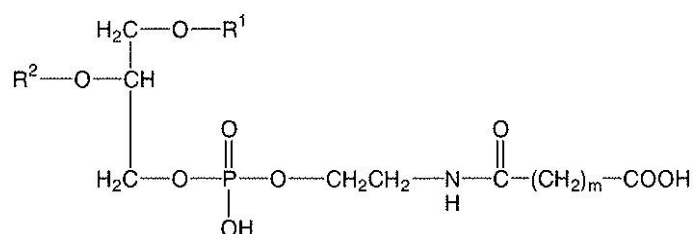
【請求項249】

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ボソームであって，

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：

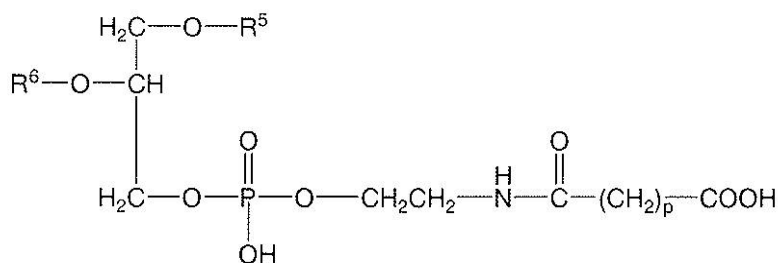
【化16】



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^1 ， R^2 ， R^5 および R^6 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^1 および R^2 は同じであり、かつ R^5 および R^6 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，

リボ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、またはリボ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ボソーム。

【請求項250】

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

【請求項 251】

薬剤はオキザリプラチンであり、 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、および標的化リボソームは約 $1 \mu\text{g}$ 標的化リガンド / mg 脂質から約 $50 \mu\text{g}$ 標的化リガンド / mg 脂質を含む、請求項 249 記載の標的化リボソーム。

【請求項 252】

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

【請求項 253】

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

【請求項 254】

薬剤はオキザリプラチンであり、 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、および標的化リボソームは約 $10 \mu\text{g}$ 標的化リガンド / mg 脂質から約 $50 \mu\text{g}$ 標的化リガンド / mg 脂質を含む、請求項 249 記載の標的化リボソーム。

【請求項 255】

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

【請求項 256】

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

【請求項 257】

薬剤はオキザリプラチンであり、 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、および標的化リボソームは、約 $10 \mu\text{g}$ 標的化リガンド / mg 脂質から約 $25 \mu\text{g}$ 標的化リガンド / mg 脂質を含む、請求項 249 記載の標的化リボソーム。

【請求項 258】

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

【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 $\text{mol} \%$ は総脂質含量の約 2 - 約 6 $\text{mol} \%$ である、請求項 249 記載の標的化リボソーム。

【請求項 260】

薬剤はオキザリプラチンであり、 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 $\text{mol} \%$ は総脂質含量の約 2 - 約 6 $\text{mol} \%$ である、請求項 249 記載の標的化リボソーム。

【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 $\text{mol} \%$ は総脂質含量の約 2 - 約 6 $\text{mol} \%$ である、請求項 72 記載の空リボソーム。

【請求項 2 6 2】

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 l % は総脂質含量の約 2 - 約 6 m o l % である、請求項 2 5 0 記載の標的化リボソーム。

【請求項 2 6 3】

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 l % は総脂質含量の約 2 - 約 6 m o l % である、請求項 2 5 1 記載の標的化リボソーム。

【請求項 2 6 4】

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 l % は総脂質含量の約 2 - 約 6 m o l % である、請求項 2 5 2 記載の空リボソーム。

【請求項 2 6 5】

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 l % は総脂質含量の約 2 - 約 6 m o l % である、請求項 2 5 6 記載の標的化リボソーム。

【請求項 2 6 6】

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 l % は総脂質含量の約 2 - 約 6 m o l % である、請求項 2 5 7 記載の標的化リボソーム。

【請求項 2 6 7】

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 l % は、総脂質含量の約 2 - 約 6 m o l % である、請求項 2 5 8 記載の空リボソーム。

【請求項 2 6 8】

癌を治療するための医薬組成物であって、

請求項 1 - 2 8 , 3 0 - 5 3 , 2 4 6 , 2 4 9 - 2 5 1 , 2 5 3 , 2 5 4 , 2 5 6 , 2 5 7 , 2 5 9 , 2 6 0 , 2 6 2 , 2 6 3 , 2 6 5 および 2 6 6 のいずれかに記載の標的化リボソームを癌を治療するのに有効な量で含み、ここで、標的化リボ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 2 6 9】

癌を診断するための組成物であって、

請求項 1 - 2 5 , 2 8 , 2 9 , 5 1 - 5 3 , 2 4 9 - 2 5 0 , 2 5 3 , 2 5 6 , 2 5 9 , 2 6 2 , および 2 6 5 のいずれかに記載の標的化リボソームを検出に有効な量で含み、ここで、標的化リボ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】0 4 9 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 4 9 2】

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

リボ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 - ジステアロイル - 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 - ジ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 - ジステアロイル - 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 ₂)₃ - C O O H ; 以下 , N G - 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)