【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1月10日(2024.1.10)

【公開番号】特開2023-144134(P2023-144134A)
【公開日】令和5年10月6日(2023.10.6)
【年通号数】公開公報(特許)2023-189
【出願番号】特願2023-134027(P2023-134027)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　9/51(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/7105(2006.01)
Ａ６１Ｋ 47/10(2017.01)
Ａ６１Ｋ 47/18(2017.01)
Ａ６１Ｋ 47/28(2006.01)
Ａ６１Ｋ 48/00(2006.01)
Ａ６１Ｐ 43/00(2006.01)
Ｃ１２Ｎ 15/88(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　9/51
Ａ６１Ｋ 31/7105
Ａ６１Ｋ 47/10
Ａ６１Ｋ 47/18
Ａ６１Ｋ 47/28
Ａ６１Ｋ 48/00
Ａ６１Ｐ 43/00　１１１
Ｃ１２Ｎ 15/88　　ＺＺＮＡ

【手続補正書】
【提出日】令和5年12月26日(2023.12.26)
【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】
メッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）を脂質ナノ粒子内にカプセル化するプロセスであって、該プロセスが、
ｍＲＮＡ原液を約５ｍｌ／分以上の流速で緩衝液と混合することによって、ｍＲＮＡ溶液を生成するステップと、
低パルス流ポンプによりｍＲＮＡ溶液および脂質溶液を混合するステップであって、該ｍＲＮＡ溶液および／または該脂質溶液が、周囲温度を超える所定の温度である、ステップと
を含む、プロセス。
【請求項２】
メッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）を脂質ナノ粒子内にカプセル化するプロセスであって、該プロセスが、
緩衝液を約６０ｍｌ／分以上の流速でｍＲＮＡ原液と混合することによって、ｍＲＮＡ溶液を生成するステップと、
低パルス流ポンプにより該ｍＲＮＡ溶液および脂質溶液を混合するステップであって、

該ｍＲＮＡ溶液および／または該脂質溶液が、周囲温度を超える所定の温度である、ステップと
を含む、プロセス。
【請求項３】
前記所定の温度が、約３０℃、３７℃、４０℃、４５℃、５０℃、５５℃、６０℃、６５℃、または７０℃以上である、請求項１または２に記載のプロセス。
【請求項４】
前記所定の温度が、約２５～７０℃、約３０～７０℃、約３５～７０℃、約４０～７０℃、約４５～７０℃、約５０～７０℃、または約６０～７０℃の範囲である、請求項１～３のいずれか一項に記載のプロセス。
【請求項５】
前記所定の温度が約６５℃である、請求項１～４のいずれか一項に記載のプロセス。
【請求項６】
前記ｍＲＮＡ溶液および前記脂質溶液が、前記混合前に別々に前記所定の温度まで加熱される、請求項１～５のいずれか一項に記載のプロセス。
【請求項７】
前記混合前に、前記ｍＲＮＡ溶液が、前記所定温度まで加熱され、前記脂質溶液が周囲温度である、請求項１～５のいずれか一項に記載のプロセス。
【請求項８】
周囲温度のｍＲＮＡ原液を加熱された緩衝液に加えて前記所定の温度にすることによって、前記ｍＲＮＡ溶液が、前記所定の温度まで加熱される、請求項１～７のいずれか一項に記載のプロセス。
【請求項９】
前記緩衝液が、約４．５以下のｐＨを有する、請求項８に記載のプロセス。
【請求項１０】
前記ポンプがギアポンプである、請求項１～９のいずれか一項に記載のプロセス。
【請求項１１】
前記ポンプが渦巻きポンプである、請求項１～１０のいずれか一項に記載のプロセス。
【請求項１２】
前記ｍＲＮＡ溶液が、約１５０～２５０ｍｌ／分、２５０～５００ｍｌ／分、５００～１０００ｍｌ／分、１０００～２０００ｍｌ／分、２０００～３０００ｍｌ／分、３０００～４０００ｍｌ／分、または４０００～５０００ｍｌ／分の範囲の流速で混合される、請求項１～１１のいずれか一項に記載のプロセス。
【請求項１３】
前記ｍＲＮＡ溶液が、約２００ｍｌ／分、約５００ｍｌ／分、約１０００ｍｌ／分、約２０００ｍｌ／分、約３０００ｍｌ／分、約４０００ｍｌ／分、または約５０００ｍｌ／分の流速で混合される、請求項１～１２のいずれか一項に記載のプロセス。
【請求項１４】
前記脂質溶液が、約２５～７５ｍｌ／分、約７５～２００ｍｌ／分、約２００～３５０ｍｌ／分、約３５０～５００ｍｌ／分、約５００～６５０ｍｌ／分、約６５０～８５０ｍｌ／分、または約８５０～１０００ｍｌ／分の範囲の流速で混合される、請求項１～１３のいずれか一項に記載のプロセス。
【請求項１５】
前記脂質溶液が、約５０ｍｌ／分、約１００ｍｌ／分、約１５０ｍｌ／分、約２００ｍｌ／分、約２５０ｍｌ／分、約３００ｍｌ／分、約３５０ｍｌ／分、約４００ｍｌ／分、約４５０ｍｌ／分、約５００ｍｌ／分、約５５０ｍｌ／分、約６００ｍｌ／分、約６５０ｍｌ／分、約７００ｍｌ／分、約７５０ｍｌ／分、約８００ｍｌ／分、約８５０ｍｌ／分、約９００ｍｌ／分、約９５０ｍｌ／分、または約１０００ｍｌ／分の流速で混合される、請求項１～１４のいずれか一項に記載のプロセス。
【請求項１６】

前記緩衝液が、クエン酸塩緩衝液である、請求項１～１５のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項１７】

前記クエン酸塩緩衝液が、約１０ｍＭクエン酸塩、約１５０ｍＭ　ＮａＣｌ、約４．５のｐＨを含む、請求項１６に記載のプロセス。

【請求項１８】

前記ｍＲＮＡ原液が、前記ｍＲＮＡを、約１ｍｇ／ｍｌ、約１０ｍｇ／ｍｌ、約５０ｍｇ／ｍｌ、約１００ｍｇ／ｍｌ以上の濃度で含む、請求項１～１７のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項１９】

前記緩衝液が、約１００～３００ｍｌ／分、３００～６００ｍｌ／分、６００～１２００ｍｌ／分、１２００～２４００ｍｌ／分、２４００～３６００ｍｌ／分、３６００～４８００ｍｌ／分、または４８００～６０００ｍｌ／分の間の範囲の流速で混合される、請求項１または２に記載のプロセス。

【請求項２０】

前記緩衝液は、約１００ｍｌ／分、１４０ｍｌ／分、１８０ｍｌ／分、２２０ｍｌ／分、２６０ｍｌ／分、３００ｍｌ／分、３４０ｍｌ／分、３８０ｍｌ／分、４２０ｍｌ／分、４８０ｍｌ／分、５４０ｍｌ／分、６００ｍｌ／分、１２００ｍｌ／分、２４００ｍｌ／分、３６００ｍｌ／分、４８００ｍｌ／分、または６０００ｍｌ／分以上の流速で混合される、請求項１または２に記載のプロセス。

【請求項２１】

前記緩衝液が、前記ｍＲＮＡ溶液の流速よりも大きい流速で混合される、請求項１～２０のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項２２】

前記ｍＲＮＡ原液が、約１０～３０ｍｌ／分、約３０～６０ｍｌ／分、約６０～１２０ｍｌ／分、約１２０～２４０ｍｌ／分、約２４０～３６０ｍｌ／分、約３６０～４８０ｍｌ／分、または約４８０～６００ｍｌ／分の間の範囲の流速で混合される、請求項１～２１のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項２３】

前記ｍＲＮＡ原液が、約１０ｍｌ／分、約１５ｍｌ／分、約２０ｍｌ／分、約４０ｍｌ／分、約６０ｍｌ／分、約８０ｍｌ／分、約１００ｍｌ／分、約２００ｍｌ／分、約３００ｍｌ／分、約４００ｍｌ／分、約５００ｍｌ／分、または約６００ｍｌ／分以上の流速で混合される、請求項１～２２のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項２４】

前記脂質溶液が、１つ以上のカチオン性脂質、１つ以上のヘルパー脂質、１つ以上のコレステロール系脂質及びＰＥＧ脂質をエタノール中に含む、請求項１～２３のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項２５】

前記ｍＲＮＡ溶液及び前記脂質溶液が、２０％エタノール中に混合され、脂質ナノ粒子の懸濁液をもたらす、請求項１～２４のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項２６】

前記脂質ナノ粒子が、タンジェンシャルフローろ過によりさらに精製される、請求項２５に記載のプロセス。

【請求項２７】

前記精製されたナノ粒子の約５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％超が、１００ｎｍ未満のサイズを有する、請求項２６に記載のプロセス。

【請求項２８】

実質的に全ての前記精製されたナノ粒子が、１００ｎｍ未満のサイズを有する、請求項２７に記載のプロセス。

【請求項２９】
前記精製されたナノ粒子の約７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％超が５０～８０ｎｍの範囲のサイズを有する、請求項２６～２８のいずれか一項に記載のプロセス。
【請求項３０】
実質的に全ての前記精製されたナノ粒子が、５０～８０ｎｍの範囲のサイズを有する、請求項２６～２９のいずれか一項に記載のプロセス。
【請求項３１】
前記精製されたナノ粒子が、約８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％を超えるカプセル化率を有する、請求項２６～３０のいずれか一項に記載のプロセス。
【請求項３２】
前記プロセスが、約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％を超えるｍＲＮＡの回収をもたらす、請求項１～３１のいずれか一項に記載のプロセス。
【請求項３３】
前記１つ以上のカチオン性脂質が、Ｃ１２－２００、ＭＣ３、ＤＬｉｎＤＭＡ、ＤＬｉｎｋＣ２ＤＭＡ、ｃＫＫ－Ｅ１２、ＩＣＥ（イミダゾール系）、ＨＧＴ５０００、ＨＧＴ５００１、ＤＯＤＡＣ、ＤＤＡＢ、ＤＭＲＩＥ、ＤＯＳＰＡ、ＤＯＧＳ、ＤＯＤＡＰ、ＤＯＤＭＡ及びＤＭＤＭＡ、ＤＯＤＡＣ、ＤＬｅｎＤＭＡ、ＤＭＲＩＥ、ＣＬｉｎＤＭＡ、ＣｐＬｉｎＤＭＡ、ＤＭＯＢＡ、ＤＯｃａｒｂＤＡＰ、ＤＬｉｎＤＡＰ、ＤＬｉｎｃａｒｂＤＡＰ、ＤＬｉｎＣＤＡＰ、ＫＬｉｎ－Ｋ－ＤＭＡ、ＤＬｉｎ－Ｋ－ＸＴＣ２－ＤＭＡ、ＨＧＴ４００３、及びそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項２４に記載のプロセス。
【請求項３４】
前記１つ以上の非カチオン性脂質が、ＤＳＰＣ（１,２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン）、ＤＰＰＣ（１,２－ジパルミトイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン）、ＤＯＰＥ（１,２－ジオレイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン）、ＤＯＰＣ（１,２－ジオレイル－ｓｎ－グリセロ－３－フォスホチジルコリン）ＤＰＰＥ（１,２－ジパルミトイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン）、ＤＭＰＥ（１,２－ジミリストイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン）、ＤＯＰＧ（、２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホ－（１’－ｒａｃ－グリセロール））から選択される、請求項２４に記載のプロセス。
【請求項３５】
前記１つ以上のコレステロール系脂質が、コレステロールまたはＰＥＧ化コレステロールである、請求項２４に記載のプロセス。
【請求項３６】
前記１つ以上のＰＥＧ修飾された脂質が、C_{6}－C_{20}長さのアルキル鎖（複数可）を有する脂質に共有付着した最大で５ｋＤａまでの長さのポリ（エチレン）グリコール鎖を含む、請求項２４に記載のプロセス。
【請求項３７】
前記ｍＲＮＡが、１つ以上の修飾されたヌクレオチドを含む、請求項１～３６のいずれか一項に記載のプロセス。
【請求項３８】
前記ｍＲＮＡが、未修飾である、請求項１～３７のいずれか一項に記載のプロセス。