

【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26年5月8日(2014.5.8)

【公表番号】特表2013-525431(P2013-525431A)

【公表日】平成25年6月20日(2013.6.20)

【年通号数】公開・登録公報2013-032

【出願番号】特願2013-507951(P2013-507951)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/685	(2006.01)
A 6 1 K	39/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/02	(2006.01)
A 6 1 K	9/127	(2006.01)
A 6 1 P	31/12	(2006.01)
A 6 1 P	31/04	(2006.01)
A 6 1 K	39/39	(2006.01)
A 6 1 K	47/24	(2006.01)
A 6 1 K	47/48	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/685	
A 6 1 K	39/00	H
A 6 1 K	39/02	
A 6 1 K	9/127	
A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	31/04	
A 6 1 K	39/00	G
A 6 1 K	39/39	
A 6 1 K	47/24	
A 6 1 K	47/48	

【手続補正書】

【提出日】平成26年3月19日(2014.3.19)

【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

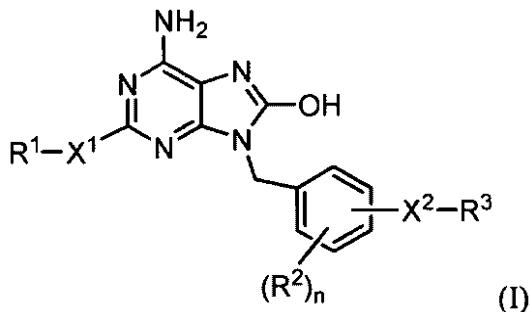
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

炭疽菌による感染に対して哺乳動物において免疫応答を増強するための組成物であって、該組成物は、有効量の有効成分を含み、該有効成分は、式(I)：

【化18】



の化合物もしくはその互変異性体またはそれらの薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物からなり、式中、

X^1 は、 - O - 、 - S - または - NR^c - であり；

R¹ は、水素、(C₁ ~ C₁₀)アルキル、置換(C₁ ~ C₁₀)アルキル、C₆ ~ C₁₀アリール、または置換C₆ ~ C₁₀アリール、C₅ ~ C₉複素環、置換C₅ ~ C₉複素環であり；

R^c は、水素、C₁ ~ C₁₀アルキル、もしくは置換C₁ ~ C₁₀アルキルであるか；またはR^c およびR¹ は、それらが結合している窒素と一緒にになって、複素環式環もしくは置換複素環式環を形成し；

各R² は、独立に、- OH、(C₁ ~ C₆)アルキル、置換(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシ、置換(C₁ ~ C₆)アルコキシ、- C(O) - (C₁ ~ C₆)アルキル、- C(O) - (C₆ ~ C₁₀)アリール(アロイル)、置換-C(O) - (C₆ ~ C₁₀)アリール、- C(O)OH(カルボキシル)、- C(O)O(C₁ ~ C₆)アルキル(アルコキカルボニル)、置換-C(O)O(C₁ ~ C₆)アルキル、- NR^aR^b、- C(O)NR^aR^b(カルバモイル)、ハロ、ニトロもしくはシアノであるか、またはR² は不在であり；

各R^a およびR^b は、独立に、水素、(C₁ ~ C₆)アルキル、置換(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₃ ~ C₈)シクロアルキル、置換(C₃ ~ C₈)シクロアルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシ、置換(C₁ ~ C₆)アルコキシ、(C₁ ~ C₆)アルカノイル、置換(C₁ ~ C₆)アルカノイル、アリール、アリール(C₁ ~ C₆)アルキル、H et、Het(C₁ ~ C₆)アルキル、または(C₁ ~ C₆)アルコキカルボニルであり；ここで、

任意のアルキル基、アリール基または複素環式基上の置換基は、ヒドロキシ、C₁ ~ C₆アルキル、ヒドロキシC₁ ~ C₆アルキレン、C₁ ~ C₆アルコキシ、C₃ ~ C₆シクロアルキル、C₁ ~ C₆アルコキシC₁ ~ C₆アルキレン、アミノ、シアノ、ハロまたはアリールであり；

n は、0、1、2、3 または 4 であり；

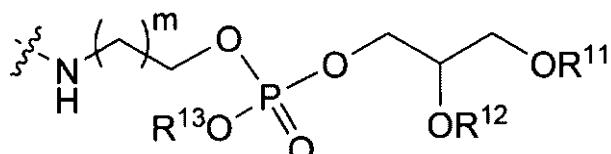
X² は、結合または連結基であり；ならびに

R³ は、1 または 2 個のカルボン酸エステルを含むリン脂質である、
組成物。

【請求項2】

R³ が、式：

【化19】



の基を含み、式中、R¹ ~ R⁴ およびR¹ ~ R² は、各々独立に、水素またはアシル基であり、R

^{1 3} は、負電荷または水素であり、ならびに m は、1 から 8 であり；波線は、結合の位置を示し；O R ^{1 2} を保有する炭素原子での絶対配置は、R、S またはそれらの任意の混合である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

m が、1 である、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

R ^{1 1} および R ^{1 2} が、各々、オレオイル基である、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 5】

R ³ のリン脂質が、2 個のカルボン酸エステルを含み、および各カルボン酸エステルが、1、2、3 または 4 部位の不飽和、エポキシ化、水酸化またはそれらの組み合わせを含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記リン脂質の各カルボン酸エステルが、C 9 - C 10 に不飽和部位を有する C 18 カルボン酸エステルである、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

X ² が、結合であるか、または鎖内に 1 から約 10 個の原子を有する鎖であり、ここで、該鎖の原子は、炭素、窒素、硫黄および酸素からなる群より選択され、任意の炭素原子はオキソで置換されていることがある、そして任意の硫黄原子が 1 または 2 個のオキソ基で置換されていることがある、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 8】

R ³ が、1, 2 - ジオレオイル - s n - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミンであり、および X ² が、C (O) である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 9】

X ¹ が、酸素である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 10】

R ¹ が、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ヒドロキシ C ₁ ~ ₄ アルキレンまたは C ₁ ~ ₄ アルコキシ C ₁ ~ ₄ アルキレンである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 11】

X ¹ が、O であり、R ¹ が、C ₁ ~ ₄ アルコキシ - エチルであり、n が、0 であり、X ² が、カルボニルであり、および R ³ が、1, 2 - ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン (D O P E) である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記組成物が、前記感染の予防、抑制または処置に有効であることを特徴とする、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記感染は、炭疽菌の胞子による感染である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記哺乳動物が、ヒトである、請求項 1 に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 7】

さらに、本発明はまた、少なくとも 1 種の本発明のリン脂質結合体またはその薬学的に受容可能な塩を、薬学的に受容可能な希釈剤もしくは担体と組み合わせて、場合により、微生物の抗原などの選択された抗原の調製物、例えば、死滅した調製物もしくは抽出物、選択された微生物の単離されたタンパク質または選択された微生物の単離された炭水化物（多糖）と組み合わせて含む薬学的組成物を提供する。一実施形態では、薬学的組成物は

、少なくとも1種の本発明のリン脂質結合体またはその薬学的に受容可能な塩を水性溶媒、例えば、P B S 中で合わせることによって、または少なくとも1種の本発明のリン脂質結合体またはその薬学的に受容可能な塩とリン脂質の調製物とを、例えば、水性溶媒中で合わせることによって形成されたナノ粒子を含む。

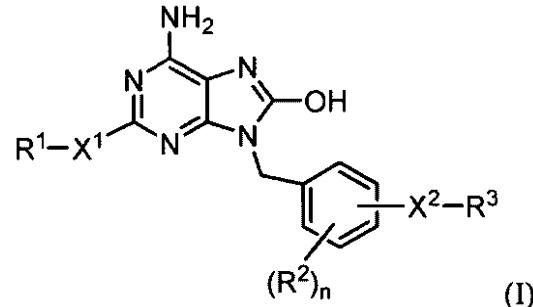
本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目1)

哺乳動物において免疫応答を増強するための方法であって、該方法は、該哺乳動物に、

式(I)：

【化18】



の化合物もしくはその互変異性体またはそれらの薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物を含む、有効量の組成物を投与する工程を包含し、式中、

X¹は、-O-、-S-または-NR^c-であり；

R¹は、水素、(C₁~C₁₀)アルキル、置換(C₁~C₁₀)アルキル、C₆~C₁₀アリール、または置換C₆~C₁₀アリール、C₅~C₉複素環、置換C₅~C₉複素環であり；

R^cは、水素、C₁~C₁₀アルキル、もしくは置換C₁~C₁₀アルキルであるか；またはR^cおよびR¹は、それらが結合している窒素と一緒にになって、複素環式環もしくは置換複素環式環を形成し；

各R²は、独立に、-OH、(C₁~C₆)アルキル、置換(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルコキシ、置換(C₁~C₆)アルコキシ、-C(O)-(C₁~C₆)アルキル、-C(O)-(C₆~C₁₀)アリール(アロイル)、置換-C(O)-(C₆~C₁₀)アリール、-C(O)OH(カルボキシル)、-C(O)O(C₁~C₆)アルキル(アルコキシカルボニル)、置換-C(O)O(C₁~C₆)アルキル、-NR^aR^b、-C(O)NR^aR^b(カルバモイル)、ハロ、ニトロもしくはシアノであるか、またはR²は不在であり；

各R^aおよびR^bは、独立に、水素、(C₁~C₆)アルキル、置換(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル、置換(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₁~C₆)アルコキシ、置換(C₁~C₆)アルコキシ、(C₁~C₆)アルカノイル、置換(C₁~C₆)アルカノイル、アリール、アリール(C₁~C₆)アルキル、Het、Het(C₁~C₆)アルキル、または(C₁~C₆)アルコキシカルボニルであり；ここで、

任意のアルキル基、アリール基または複素環式基上の置換基は、ヒドロキシ、C₁~C₆アルキル、ヒドロキシC₁~C₆アルキレン、C₁~C₆アルコキシ、C₃~C₆シクロアルキル、C₁~C₆アルコキシC₁~C₆アルキレン、アミノ、シアノ、ハロまたはアリールであり；

nは、0、1、2、3または4であり；

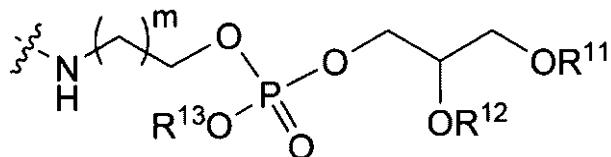
X²は、結合または連結基であり；ならびに

R³は、1または2個のカルボン酸エステルを含むリン脂質である、方法。

(項目2)

R^3 が、式：

【化19】



の基を含み、式中、 $R^{1\ 1}$ および $R^{1\ 2}$ は、各々独立に、水素またはアシル基であり、 $R^{1\ 3}$ は、負電荷または水素であり、ならびに m は、1から8であり；波線は、結合の位置を示し； $OR^{1\ 2}$ を保有する炭素原子での絶対配置は、R、Sまたはそれらの任意の混合である、項目1に記載の方法。

(項目3)

m が、1である、項目2に記載の方法。

(項目4)

$R^{1\ 1}$ および $R^{1\ 2}$ が、各々、オレオイル基である、項目2に記載の方法。

(項目5)

R^3 のリン脂質が、2個のカルボン酸エステルを含み、および各カルボン酸エステルが、1、2、3または4部位の不飽和、エポキシ化、水酸化またはそれらの組み合わせを含む、項目1に記載の方法。

(項目6)

R^3 のリン脂質が、2個のカルボン酸エステルを含み、それらのカルボン酸エステルが、同じである、または異なる、項目1に記載の方法。

(項目7)

前記リン脂質の各カルボン酸エステルが、C8-C9に不飽和部位を有するC17カルボン酸エステルである、項目6に記載の方法。

(項目8)

前記リン脂質の各カルボン酸エステルが、C9-C10に不飽和部位を有するC18カルボン酸エステルである、項目6に記載の方法。

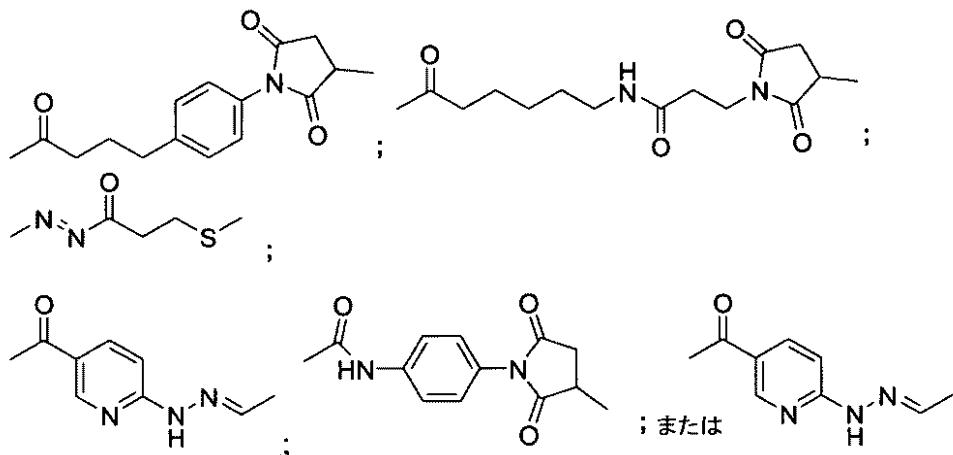
(項目9)

X^2 が、結合であるか、または鎖内に1から約10個の原子を有する鎖であり、ここで、該鎖の原子は、炭素、窒素、硫黄および酸素からなる群より選択され、任意の炭素原子はオキソで置換されていることがあり、そして任意の硫黄原子が1または2個のオキソ基で置換されていることがある、項目1~8のいずれか一項に記載の方法。

(項目10)

X^2 が、C(O)、

【化 2 0】

である、項目 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。(項目 1 1)R³ が、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン (D O P E) を含む、項目 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の方法。(項目 1 2)R³ が、1, 2 - デオレオイル - s n - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミンであり、および X² が、C(=O) である、項目 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の方法。(項目 1 3)X¹ が、酸素である、項目 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の方法。(項目 1 4)X¹ が、硫黄または - N R^c - であり、ここで、R^c は、水素、C_{1 ~ 6} アルキルまたは置換 C_{1 ~ 6} アルキルであり、該アルキルの置換基は、ヒドロキシ、C_{3 ~ 6} シクロアルキル、C_{1 ~ 6} アルコキシ、アミノ、シアノまたはアリールである、項目 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の方法。(項目 1 5)X¹ が、- NH - である、項目 1 4 に記載の方法。(項目 1 6)R¹ および R^c が一緒になって、複素環式環または置換複素環式環を形成する、項目 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の方法。(項目 1 7)R¹ および R^c が一緒になって、置換または非置換のモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジノまたはピペラジノ環を形成する、項目 1 6 に記載の方法。(項目 1 8)R¹ が、C_{1 ~ 6} アルコキシで置換された C_{1 ~ C 1 0} アルキルである、項目 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の方法。(項目 1 9)R¹ が、水素、C_{1 ~ 4} アルキルまたは置換 C_{1 ~ 4} アルキルである、項目 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の方法。(項目 2 0)R¹ が、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ヒドロキシ C_{1 ~ 4} アルキレンまたは C_{1 ~ 4} アルコキシ C_{1 ~ 4} アルキレンである、項目 1 9 に記載の方法。(項目 2 1)R¹ が、水素、メチル、エチル、メトキシエチルまたはエトキシエチルである、項目 2 0 に記載の方法。(項目 2 2)

R² が、ハロゲンもしくはC₁～₄アルキルであるか、またはR² が、不在である、項目1～21のいずれか一項に記載の方法。

(項目23)

R² が、クロロ、ブロモ、メチルもしくはエチルであるか、またはR² が、不在である、項目22に記載の方法。

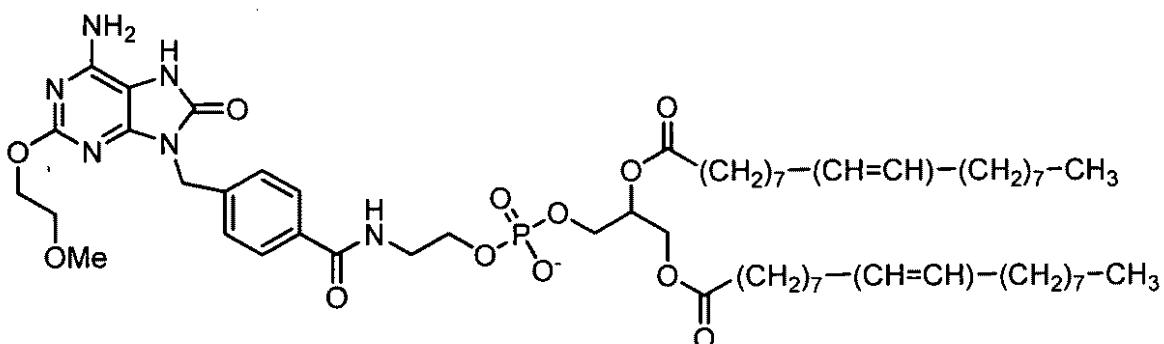
(項目24)

X¹ が、Oであり、R¹ が、C₁～₄アルコキシ-エチルであり、nが、0であり、X² が、カルボニルであり、およびR³ が、1,2-ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン(DOPE)である、項目1～23のいずれか一項に記載の方法。

(項目25)

式(I)の化合物が、

【化21】

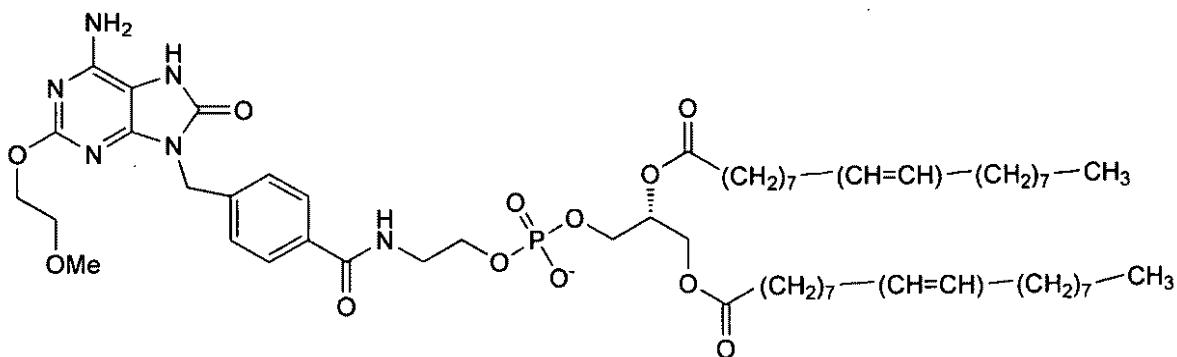


である、項目1～24のいずれか一項に記載の方法。

(項目26)

式(I)の化合物が、

【化22】



である、項目1～25のいずれか一項に記載の方法。

(項目27)

前記組成物が、一定量の抗原をさらに含む、項目1～26のいずれか一項に記載の方法。

。

(項目28)

前記抗原が、微生物、タンパク質または胞子である、項目27に記載の方法。

(項目29)

抗原を投与する工程をさらに包含する、項目1～26のいずれか一項に記載の方法。

(項目30)

前記抗原が、前記組成物と同時に投与される、項目29に記載の方法。

(項目31)

前記抗原が、前記組成物より前または後に投与される、項目29に記載の方法。

(項目32)

前記抗原が、微生物、タンパク質または胞子である、項目29に記載の方法。

(項目33)

前記投与が、微生物感染の予防、抑制または処置に有効である、項目28または29に記載の方法。

(項目34)

前記微生物が、細菌である、項目28、32または33に記載の方法。

(項目35)

前記抗原が、細菌胞子を含む、項目27または29に記載の方法。

(項目36)

前記哺乳動物が、ヒトである、項目1～35のいずれか一項に記載の方法。

(項目37)

前記組成物が、鼻腔内投与される、項目1～36のいずれか一項に記載の方法。

(項目38)

前記組成物が、皮膚に投与される、項目1～36のいずれか一項に記載の方法。

(項目39)

投与される前記量が、感染の予防に有効である、項目1～38のいずれか一項に記載の方法。

(項目40)

投与される前記量が、膀胱状態の予防、抑制または処置に有効である、項目1～38のいずれか一項に記載の方法。

(項目41)

投与される前記量が、皮膚状態の予防、抑制または処置に有効である、項目1～38のいずれか一項に記載の方法。

(項目42)

投与される前記量が、食欲不振または低体温症をもたらす結果とならない、項目1～41のいずれか一項に記載の方法。

(項目43)

投与される前記量が、Th2免疫応答を誘導するが、有意なTh1免疫応答を誘導しない、項目1～42のいずれか一項に記載の方法。

(項目44)

前記組成物が、脂質二重層を形成するナノ粒子と前記化合物とを含む、項目1～11のいずれか一項に記載の方法。

(項目45)

抗原または腫瘍関連抗原と、一定量の、項目1に記載の式(I)を有する化合物もしくはその互変異性体；またはそれらの薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物とを含む組成物を含むワクチン。

(項目46)

脂質二重層の形成を含むナノ粒子と項目1に記載の式(1)の化合物とを含む調製物。

(項目47)

水性媒体に分散された、項目1～26のいずれかに記載の化合物と脂質とを含むナノ粒子を含む、ナノ粒子分散物であって、該ナノ粒子が少なくとも50nmから約300nmの平均値粒子直径を有する、ナノ粒子分散物。

(項目48)

前記脂質が、リン脂質である、項目47に記載のナノ粒子分散物。