

【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 2 月 13 日 (2014.2.13)

【公表番号】特表 2013-515693 (P2013-515693A)

【公表日】平成 25 年 5 月 9 日 (2013.5.9)

【年通号数】公開・登録公報 2013-022

【出願番号】特願 2012-545302 (P2012-545302)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/28 (2006.01)

C 0 7 J 9/00 (2006.01)

C 0 7 J 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/7105 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

C 0 8 G 65/333 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 47/28 Z N A

C 0 7 J 9/00 C S P

C 0 7 J 43/00

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 31/7105

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 1/16

C 0 8 G 65/333

【手続補正書】

【提出日】平成 25 年 12 月 18 日 (2013.12.18)

【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】

少なくとも 1 種のカチオン性脂質、少なくとも 1 種のヘルパー脂質および少なくとも 1 種のステルス脂質を含む生物活性薬物を送達するための組成物であって、生物活性薬物が

a) 組成物が約 6.2 以上の p K a を有するカチオン性脂質を有するとき、肝臓または肝臓細胞；

b) 組成物が約 6.2 以下の p K a を有するカチオン性脂質を有するとき、腫瘍または腫瘍細胞；

c) 組成物が約 5.1 ~ 約 7.4 の p K a を有するカチオン性脂質を有するとき、肝臓または肝臓細胞；および

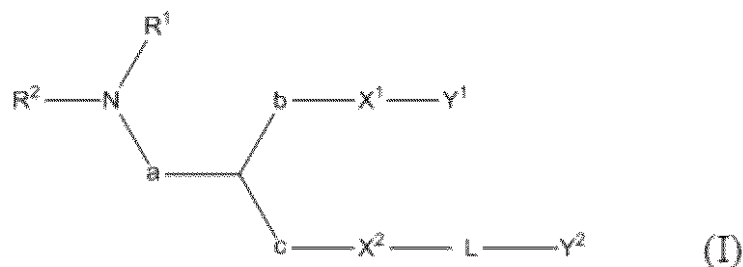
d) 組成物が約 5.0 ~ 約 6.7 の p K a を有するカチオン性脂質を有するとき、腫瘍または腫瘍細胞；

から選択される組織または細胞に送達するためのものである、組成物。

【請求項 2】

式 (I) :

【化 1】



[式中、

$R^1$  および  $R^2$  は、それらが結合している窒素原子と一体となって、所望により置換された  $C_{3-20}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{3-20}$  ヘテロシクロアルケニル、 $C_{3-20}$  ヘテロシクロアルキニルまたは  $C_{5-20}$  ヘテロアリール基を形成し；

$a$  は、存在しないか、または、所望により置換された  $C_{1-4}$  アルキレンであり；

$b$  は、存在しないか、または、所望により置換された  $C_{1-4}$  アルキレンであり；

$c$  は、存在しないか、または、所望により置換された  $C_{1-4}$  アルキレンであり；

$X^1$  は、O または S であり；

$X^2$  は、O または S であり；

$Y^1$  は、所望により置換された  $C_{10-30}$  アルケニル、 $C_{10-30}$  アルキニル、 $C_{10-30}$  ヘテロアルケニルまたは  $C_{10-30}$  ヘテロアルキニルであり；

$L$  は、存在しないか、または  $-(L^a)_d - (L^b)_e - (L^c)_f -$

{ここで、 $L^a$  は、所望により置換された  $C_{1-15}$  アルキレン、 $C_{1-15}$  アルケニレン、 $C_{1-15}$  アルキニレン、 $C_{1-15}$  ヘテロアルキレン、 $C_{1-15}$  ヘテロアルケニレンまたは  $C_{1-15}$  ヘテロアルキニレンであり；

$L^b$  は、所望により置換された  $C_{6-14}$  アリーレンまたは  $C_{5-13}$  ヘテロアリーレンであり；

$L^c$  は、所望により置換された  $C_{1-15}$  アルキレン、 $C_{1-15}$  アルケニレン、 $C_{1-15}$  アルキニレン、 $C_{1-15}$  ヘテロアルキレン、 $C_{1-15}$  ヘテロアルケニレンまたは  $C_{1-15}$  ヘテロアルキニレンであり；

$d$  は、0 または 1 であり；

$e$  は、0 または 1 であり；

$f$  は、0 または 1 である。}

であり；

$Y^2$  は、所望により置換されたステロイドである。]

の化合物またはその塩または薬学的に許容される誘導体。

【請求項 3】

1 個以上の置換基が、

(a)  $a$  が、所望により置換された  $C_{1-2}$  アルキレンおよび所望により置換された  $C_1$  アルキレンから選択され；

(b)  $b$  が、所望により置換された  $C_{0-2}$  アルキレンおよび所望により置換された  $C_1$  アルキレンから選択され；

(c)  $c$  が、存在しないか、または、所望により置換された  $C_1$  アルキレンであるか；かつ / または

(d)  $a$ 、 $b$  および  $c$  が非置換である；

(e)  $R^1$  および  $R^2$  が、それらが結合している窒素原子と一体となって、所望により置換された  $C_{3-20}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{3-20}$  ヘテロシクロアルケニルまたは  $C_{3-20}$  ヘテロシクロアルキニル基を形成し；

(f)  $R^1$  および  $R^2$  が、それらが結合している窒素原子と一体となって、所望により置換

された環状  $C_{5-16}$  基および所望により置換された環状  $C_{5-12}$  基から選択される基を形成し；

(g)  $R^1$  および  $R^2$  が、それらが結合している窒素原子と一体となって、所望により置換された環状  $C_5$  基、 $C_6$  基または  $C_7$  基を形成し；および

(h)  $R^1$  および  $R^2$  が、それらが結合している窒素原子と一体となって、頭部  $H^1 \sim H^5$  の少なくとも 1 個から選択されるものである；

(i)  $X^1$  が O であり；

(j)  $X^2$  が O であり；

(k)  $X^1$  および  $X^2$  が両方とも O であり；

(l) L が少なくとも 1 個のヘテロ原子を含み；

(m) L が少なくとも 1 個の O 原子を含み；

(n)  $L^c$  が式  $L^{c-i} \sim L^{c-xxxxiii}$  の 1 つから選択され；

(o) d が 0 であり；e が 0 であり；f が 1 である；

(p)  $Y^1$  が  $C_{12-28}$  基であり；

(q)  $Y^1$  が少なくとも 1 個のアルケニル基を有し；

(r)  $Y^1$  が少なくとも 1 個の *cis* 不飽和アルケニル基を有し；

(s)  $Y^1$  が  $Y^{1-i} \sim Y^{1-vii}$  から選択されるものであり；

(t)  $Y^2$  が所望により置換されたステロイド上で酸素原子を介して L に結合しており；

(u)  $Y^2$  がステロイドの環 A の 3 位でヒドロキシ基の水素原子が除かれたステロールであり；

(v)  $Y^2$  が (u) のステロールであり、該ステロールが、アンナステロール；アベナステロール； $\beta$ -シトステロール；ブラシカステロール；カルシフェロール；カンブエステロール；カリノステロール；チャイナステロール；コレスタノール；コレステロール；コプロスタノール；シクロアルテノール；デヒドロコレステロール；デスモステロール；ジヒドロカルシフェロール；ジヒドロコレステロール；ジヒドロエルゴステロール；ジノステロール；エピコレステロール；エルゴステロール；フコステロール；ヘキサヒドロルミステロール；ヘキサオール；ヒドロキシコレステロール；ラノステロール；ルミステロール；パルケオール；ポリフェラステロール；サリンゴステロール；シトスタノール；シトステロール；スチグマスタノール；スチグマステロール；ウェインベルステロール；チモステロール；ステロール胆汁酸(コール酸；ケノデオキシコール酸；グリココール酸；タウロコール酸；デオキシコール酸およびリトコール酸から選択される 1 つ以上を含む)；および/またはその塩もしくは薬学的に許容される誘導体からなる群から選択され；

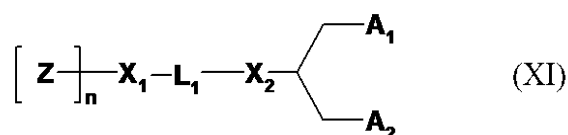
(w)  $Y^2$  がコレステロールである；

の 1 つ以上から選択されるものである、請求項 2 に記載された化合物。

#### 【請求項 4】

式 (XI)：

#### 【化 2】



[式中、

Z は、PEG、ならびに、ポリ(オキサゾリン)、ポリ(エチレンオキシド)、ポリ(ビニルアルコール)、ポリ(グリセロール)、ポリ(N-ビニルピロリドン)、ポリ[N-(2-ヒドロキシプロピル)メタクリルアミド]およびポリ(アミノ酸)をベースとするポリマー(ここで、ポリマーは直鎖であっても分枝鎖であってもよく、また、所望により置換されていてもよい。)から選択される親水性頭部であり；

ここで、Z は、n 個のサブユニットが重合したものであり；

n は、10 ユニットと 200 ユニットの間の Z の平均重合度であり、ここで、n は、異なるポリマータイプについて最適化されており；

$L_1$  は、エーテル(例えば - O -)、エステル(例えば - C(O)O -)、スクシネート(例えば - O(O)C - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - C(O)O -)、カルバメート(例えば - OC(O) - NR' -)、カーボネート(例えば - OC(O)O -)、ケトン(例えば - C - C(O) - C -)；カルボニル(例えば - C(O) -)；ウレア(例えば - NRC(O)NR' -)、アミン(例えば - NR' -)、アミド(例えば - C(O)NR' -)、イミン(例えば - C(NR') -)、チオエーテル(例えば - S -)、キサントゲン酸エステル(例えば - OC(S)S -)およびホスホジエステル(例えば - OP(O)<sub>2</sub>O -)(これらは何れも、0個、1個またはそれ以上のZ基によって置換されていてもよい。)を0個、1個、2個またはそれ以上含む、所望により置換された  $C_{1-10}$  アルキレンまたは  $C_{1-10}$  ヘテロアルキレンリンカーであり；

ここで、R' は、- H、- NH -、- O -、- S -、ホスフェートまたは所望により置換された  $C_{1-10}$  アルキレンから独立して選択され；

$X_1$  および  $X_2$  は、炭素原子、または、- NH -、- O -、- S - もしくはホスフェートから選択されるヘテロ原子から独立して選択され；

$A_1$  および  $A_2$  は、 $C_{6-30}$  アルキル、 $C_{6-30}$  アルケニルおよび  $C_{6-30}$  アルキニルから独立して選択され、ここで、 $A_1$  および  $A_2$  は、同一であっても異なってもよいが、

あるいは、 $A_1$  および  $A_2$  は、それらが結合している炭素原子と一体となって、所望により置換されたステロイドを形成する。]

のステルス脂質またはその塩または薬学的に許容される誘導体。

#### 【請求項 5】

請求項 2 ~ 4 に記載の化合物もしくはステルス脂質、またはその塩もしくは薬学的に許容される誘導体を 1 以上含む、請求項 1 に記載の組成物。

#### 【請求項 6】

生物活性薬物が肝臓または肝臓細胞に送達するためのものであり、カチオン性脂質が、少なくとも

- (a) 約 5.1 ~ 約 7.4 ；
- (b) 約 5.3 ~ 約 7.3 ；
- (c) 約 5.9 ~ 約 7.0 ；
- (d) 約 6.2 ~ 約 6.8 ；および
- (e) 約 6.1 以上

から選択される pKa を有する、請求項 1 または 5 に記載の組成物。

#### 【請求項 7】

生物活性薬物が腫瘍または腫瘍細胞に送達するためのものであり、カチオン性脂質が、少なくとも

- (a) 約 5.0 ~ 約 6.7 ；
- (b) 約 5.2 ~ 約 6.3 ；
- (c) 約 5.4 ~ 約 6.2 ；
- (d) 約 5.8 ~ 約 6.1 ；および
- (e) 約 6.1 以下

から選択される pKa を有する、請求項 1 または 5 に記載の組成物。

#### 【請求項 8】

少なくとも 1 種の中性脂質をさらに含む、請求項 1 または請求項 5 ~ 7 の何れか 1 項に記載の組成物。

#### 【請求項 9】

組成物が、ステルス脂質、製剤方法、N/P 比、粒子サイズ、および、カチオン性脂質、所望により存在する中性脂質、ヘルパー脂質、ステルス脂質および所望のアルキルレゾルシノールをベースとする脂質のモル比の少なくとも 1 つの選択によって最適化される、請求項 1 または請求項 5 ~ 8 の何れか 1 項に記載の組成物。

#### 【請求項 10】

カチオン性脂質が、E0001 ~ E0171 および E0175 ~ E0180 から選択される、請求項 1 または

請求項 5 ～ 9 の何れか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 1】

ステルス脂質が、S001～S009およびS012～S026から選択される、請求項 1 または請求項 5 ～ 10 の何れか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 2】

組成物が、標的となる細胞のタイプまたは臓器に最適化したカチオン性脂質の  $pK_a$ 、用いられるカチオン性脂質、用いられるステルス脂質、ヘルパー脂質、用いられる中性脂質、中性脂質が存在するか否か、選択されたヘルパー脂質、所望により存在する中性脂質、ステルス脂質およびカチオン性脂質の比率、N/P比、粒子サイズ、投与レジメ、投与量、製剤化方法などの個別の選択を含むがこれらに限定されない少なくとも1つのパラメーターを最適化したものである、請求項 1 または請求項 5 ～ 11 の何れか 1 項に記載された組成物。

【請求項 1 3】

生物活性薬物をさらに含む、請求項 1 または請求項 5 ～ 12 の何れか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 4】

疾患または障害の治療的処置に有効な量で、生物活性薬物を含む、請求項 1 3 に記載の組成物。

【請求項 1 5】

生物活性薬物が、抗体、コレステロール、ホルモン、抗ウイルス剤、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、核タンパク質、化学療法剤、低分子量薬物、ビタミン、補因子、ヌクレオシド、ヌクレオシド誘導体、ヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、酵素的核酸、アンチセンス核酸、三本鎖形成オリゴヌクレオチド、2,5-Aアンチセンスキメラ、アロザイム、アプタマー、デコイRNA分子およびそのアナログ、および、低分子核酸、例えばRNA干渉剤(RNAi)、低分子干渉核酸(sina)、低分子干渉RNA(sirna)、二本鎖RNA(dsRNA)、マイクロRNA(miRNA)、および低分子ヘアピン型RNA(shRNA)からなる群から選択される、請求項 1 3 または 1 4 に記載の組成物。

【請求項 1 6】

生物活性薬物が、ヌクレオシドまたはヌクレオシド誘導体、RNAi、sina、RNAi阻害剤、miRNA、sirnaおよびshRNAの1つ以上から選択される、請求項 1 5 に記載の組成物。

【請求項 1 7】

さらに薬学的に許容される担体を含む、請求項 1 または 5 ～ 16 の何れか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 8】

請求項 1 ～ 16 の何れか 1 項に記載の化合物および / または組成物の 1 つ以上、ならびに使用説明書を含むキット。

【請求項 1 9】

疾患または状態を処置するための、請求項 1 または請求項 5 ～ 17 の何れか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 0】

疾患または状態が、癌、肝臓疾患、または、RNAi構築物による処置に応答する疾患である、請求項 1 9 に記載の組成物。

【請求項 2 1】

疾患または状態を処置するための、請求項 1 または請求項 5 ～ 17 の何れか 1 項に記載の組成物の 1 つ以上および生物活性薬物を含む製剤。

【請求項 2 2】

疾患または状態が、腫瘍、肝臓疾患、または、RNAi構築物による処置に応答する疾患である、請求項 2 1 に記載の製剤。