

【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1年7月25日(2019.7.25)

【公開番号】特開2019-6815(P2019-6815A)

【公開日】平成31年1月17日(2019.1.17)

【年通号数】公開・登録公報2019-002

【出願番号】特願2018-173770(P2018-173770)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/337	(2006.01)
A 6 1 K	9/127	(2006.01)
A 6 1 K	47/24	(2006.01)
A 6 1 K	47/28	(2006.01)
A 6 1 K	47/34	(2017.01)
A 6 1 K	9/19	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/337
A 6 1 K	9/127
A 6 1 K	47/24
A 6 1 K	47/28
A 6 1 K	47/34
A 6 1 K	9/19
A 6 1 P	35/00

【手続補正書】

【提出日】令和1年6月19日(2019.6.19)

【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】

リポソームタキサンを調製する方法であって、該方法は、

a) ホスファチジルコリン脂質およびステロールを含む脂質二重層を有する第一のリポソームを形成し、ここで、該脂質二重層は水溶液を含む内部区画を封入し；

b) 該第一のリポソームにタキサン、またはその薬学的に許容され得る塩を負荷して、負荷されたリポソームを形成し、ここで、該タキサンは2'-O-位でヘテロシクリル-(C₂-₅アルカノイル)基によってエステル化されたドセタキセルであり；次いで、

c) 該負荷されたリポソームおよびポリ(エチレングリコール)-リン脂質コンジュゲート(P EG - 脂質)を含む混合物を形成し、ここで、ホスファチジルコリン脂質およびステロールの合計と該P EG - 脂質との比が、約1000:1(モル:モル)～約20:1(モル:モル)であり、該P EG - 脂質の該脂質二重層への挿入を可能とするために、約30～60分間約50～約60まで該混合物を加熱し；

それによりリポソームタキサンを形成することを含み、

ここで、約65%～87%の該タキサンが該リポソームに負荷されている、方法。

【請求項2】

前記リポソームタキサンが、0.12～0.25の薬物対脂質比を有する、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記リポソームタキサンが、0.14～0.19の薬物対脂質比を有する、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

前記ステロールが、脂質の量に対して約35重量%～45重量%の量で存在するコレステロールである、請求項1または2に記載の方法。

【請求項5】

前記ステロールが、脂質の量に対して約40重量%～45重量%の量で存在するコレステロールである、請求項1～3のいずれか1項に記載の方法。

【請求項6】

前記第一のリポソームが、DSPC/DSP-E/Chol、45/10/45；DOPC/Chol、55/45；DOPC/Chol、65/35；HSPC/Chol、55/45；DSPC/Chol、55/45；DMPC/Chol、55/45；DSPC/Chol、65/35；DPPC/Chol、55/45；SOPC/Chol、55/45；POPC/Chol、55/45；HSPC/Chol、65/35よりなる群から選択される脂質コレステロールの組合せから形成される、請求項1～3のいずれか1項に記載の方法。

【請求項7】

前記第一のリポソームが、SOPC/CholおよびPOPC/Cholよりなる群から選択される脂質コレステロールの組合せから形成され、コレステロールは約42～48モル%の量で存在し、前記PEG-脂質の挿入の結果、脂質、コレステロールおよびPEG-脂質の合わせた量に対して約2重量%～約6重量%のPEG-脂質の量がもたらされる、請求項1に記載の方法。

【請求項8】

前記ヘテロシクリル-(C₂-5アルカノイル)基が、5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-ペントノイル、4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-ブタノイル、3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-プロピオノイル、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-エタノイル、5-モルホリノ-ペントノイル、4-モルホリノ-ブタノイル、3-モルホリノ-プロピオノイル、2-モルホリノ-エタノイル、5-(ピペリジン-1-イル)ペントノイル、4-(ピペリジン-1-イル)ブタノイル、3-(ピペリジン-1-イル)プロピオノイル、および2-(ピペリジン-1-イル)-エタノイルよりなる群から選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項9】

前記ヘテロシクリル-(C₂-5アルカノイル)基が4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-ブタノイルである、請求項1に記載の方法。

【請求項10】

前記ホスファチジルコリン脂質が、ジパルミトイールホスファチジルコリン(DPPC)、ジステアロイルホスファチジルコリン(DSPC)、水素添加大豆ホスファチジルコリン(HSPC)、およびそれらの混合物よりなる群から選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項11】

前記脂質二重層がDSPCおよびコレステロールを含み、DSPC：コレステロール比が約55：45(モル：モル)である、請求項10に記載の方法。

【請求項12】

前記第一のリポソームの前記内部区画が水性硫酸アンモニウムを含む、請求項1～11のいずれか1項に記載の方法。

【請求項13】

前記PEG-脂質がジアシル-ホスファチジルエタノールアミン-N-[メトキシ(ポリエチレングリコール)]である、請求項1に記載の方法。

【請求項14】

前記 P E G - 脂質が、ジステアロイル - ホスファチジルエタノールアミン - N - [メトキシ (ポリエチレングリコール) - 2 0 0 0] (D S P E - P E G 2 0 0 0) およびジステアロイル - ホスファチジルエタノールアミン - N - [メトキシ (ポリエチレングリコール) - 5 0 0 0] (D S P E - P E G 5 0 0 0) よりなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 15】

前記 P E G - 脂質に対する合わせたホスファチジルコリンおよびステロールの比が約 3 5 : 1 (モル : モル) ~ 約 2 5 : 1 (モル : モル) である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 16】

前記 P E G - 脂質に対する合わせたホスファチジルコリンおよびステロールの比が約 3 3 : 1 (モル : モル) である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 17】

前記 P E G - 脂質に対する合わせたホスファチジルコリンおよびステロールの比が約 2 7 : 1 (モル : モル) である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 18】

工程 c) における前記混合物からのリポソームタキサンを、封入されていないタキサンおよび挿入されていない P E G - 脂質を実質的に含まない水溶液に交換することをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 19】

リポソームを含むがんの処置用の組成物であって、該リポソームが :

i) ホスファチジルコリン脂質 ;

i i) ステロール ;

i i i) P E G - 脂質 ; および

i v) タキサンまたはその薬学的に許容され得る塩

を含み ;

該タキサンが 2 ' - O - 位でヘテロシクリル - (C 2 - 5 アルカン酸) によってエステル化されたドセタキセルであって ;

ここで、約 6 5 % ~ 8 7 % の該タキサンが該リポソームに負荷されている、組成物。

【請求項 20】

前記ヘテロシクリル - (C 2 - 5 アルカン酸) が、5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - ペンタン酸、4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - ブタン酸、3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - プロピオン酸、2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - エタン酸、5 - モルホリノ - ペンタン酸、4 - モルホリノ - ブタン酸、3 - モルホリノ - プロピオン酸、2 - モルホリノ - エタン酸、5 - (ピペリジン - 1 - イル) ペンタン酸、4 - (ピペリジン - 1 - イル) ブタン酸、3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロピオン酸、および 2 - (ピペリジン - 1 - イル) エタン酸よりなる群から選択される、請求項 1 9 に記載の組成物。

【請求項 21】

前記ホスファチジルコリン脂質が、ジパルミトイルホスファチジルコリン (D P P C) 、ジステアロイルホスファチジルコリン (D S P C) 、水素添加大豆ホスファチジルコリン (H S P C) 、およびそれらの混合物よりなる群から選択され；前記ステロールがコレステロールである、請求項 1 9 に記載の組成物。

【請求項 22】

前記 P E G - 脂質が、ジステアロイル - ホスファチジルエタノールアミン - N - [メトキシ (ポリエチレングリコール) - 2 0 0 0] およびジステアロイル - ホスファチジルエタノールアミン - N - [メトキシ (ポリエチレングリコール) - 5 0 0 0] よりなる群から選択される、請求項 1 9 に記載の組成物。

【請求項 23】

前記リポソームが、約 5 0 モル % ~ 約 7 0 モル % の、D P P C および D S P C よりなる群から選択されるホスファチジルコリン脂質、ならびに約 3 5 モル % ~ 約 4 5 モル % のコ

レストロールを含む、請求項1～9に記載の組成物。