

【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、負荷されたりポソームを形成し、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) 該負荷されたり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 (PEG - 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 PEG - 脂質との比が、約 1000 : 1 (モル : モル) ~ 約 20 : 1 (モル : モル) であり、該 PEG - 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/DSPC/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)-ペンタノイル、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-ペンタノイル、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)ペンタノイル、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 PEG - 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) - 2000] (DSPE - PEG 2000) 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) - 5000] (DSPE - PEG 5000) 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 PEG - 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 35 : 1 (モル : モル) ~ 約 25 : 1 (モル : モル) である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 16】

前記 PEG - 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 33 : 1 (モル : モル) である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 17】

前記 PEG - 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 27 : 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 PEG - 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；

ii) ステロール；

iii) PEG - 脂質；および

iv) 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 - (C₂₋₅ 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 65% ~ 87% 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 - (C₂₋₅ 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 19 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 (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；前記ステロールがコレステロールである、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 22】

前記 PEG - 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) - 2000] 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) - 5000] よりなる群から選択される、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 23】

前記リポソームが、約 50 モル% ~ 約 70 モル% の、DPPC および DSPC 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 35 モル% ~ 約 45 モル% のコ

レステロールを含む、請求項 19 に記載の組成物。