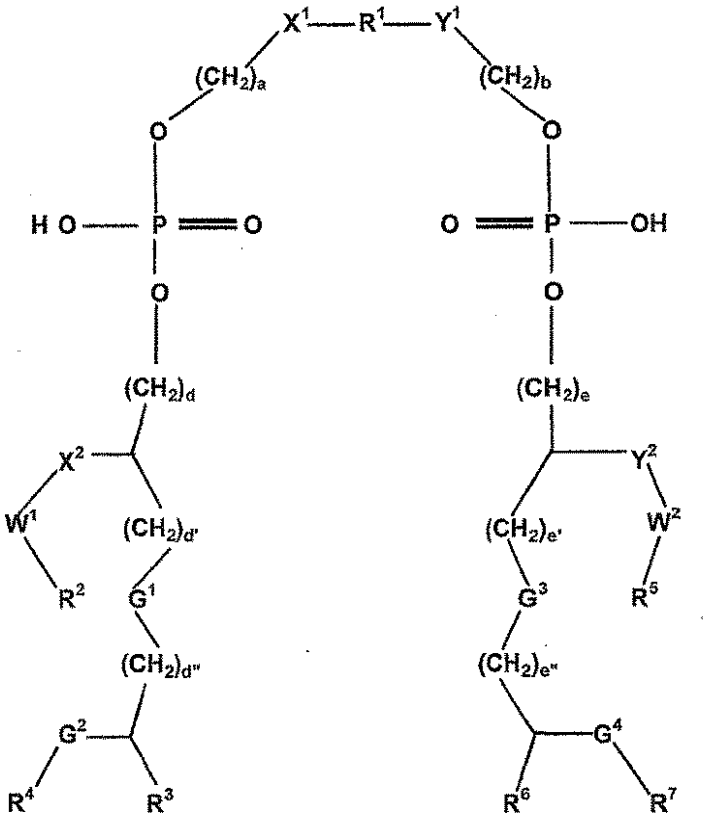
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成22年2月25日(2010.2.25)

【公表番号】特表2009-523158(P2009-523158A)
【公表日】平成21年6月18日(2009.6.18)
【年通号数】公開・登録公報2009-024
【出願番号】特願2008-549901(P2008-549901)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　39/39　　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/06　　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/34　　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　 9/107　 (2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/10　　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/14　　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　39/145　 (2006.01)
Ａ６１Ｐ　31/12　　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　39/245　 (2006.01)
Ａ６１Ｐ　43/00　　(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　39/39
Ａ６１Ｋ　47/06
Ａ６１Ｋ　47/34
Ａ６１Ｋ　 9/107
Ａ６１Ｋ　47/10
Ａ６１Ｋ　47/14
Ａ６１Ｋ　39/145
Ａ６１Ｐ　31/12
Ａ６１Ｋ　39/245
Ａ６１Ｐ　43/00　　１１１

【手続補正書】
【提出日】平成22年1月7日(2010.1.7)
【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】
ｉ）化学構造が糖環を含まないＴＬＲ４アゴニスト（ＴＬＡ４と称する）、
ｉｉ）スクアレン、
ｉｉｉ）水性溶媒、
ｉｖ）ポリオキシエチレンアルキルエーテルである非イオン性親水性界面活性剤、
ｖ）非イオン性疎水性界面活性剤
を含む、熱可逆性の水中油滴（Ｏ／Ｗ）型エマルション。
【請求項２】
ＴＬＡ４が式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩもしくはＩＶで示される化合物または化学式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩもしくはＩＶで示される化合物の医薬上許容される塩である、請求項１記載のエマルション：

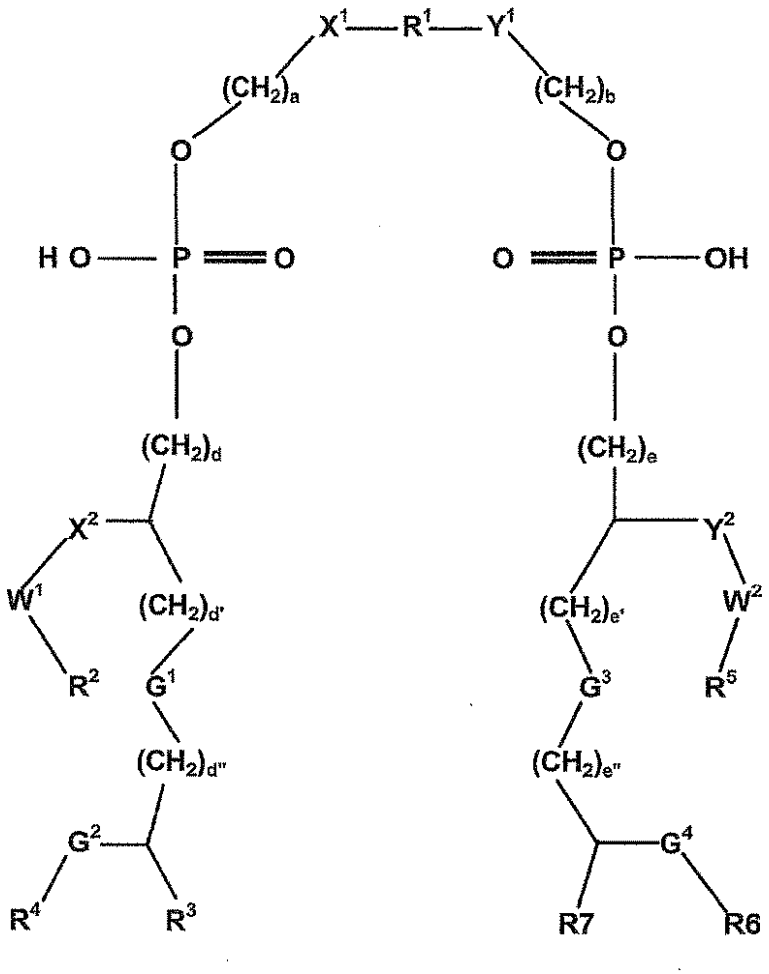
式Ｉで示される化合物：

【化１】



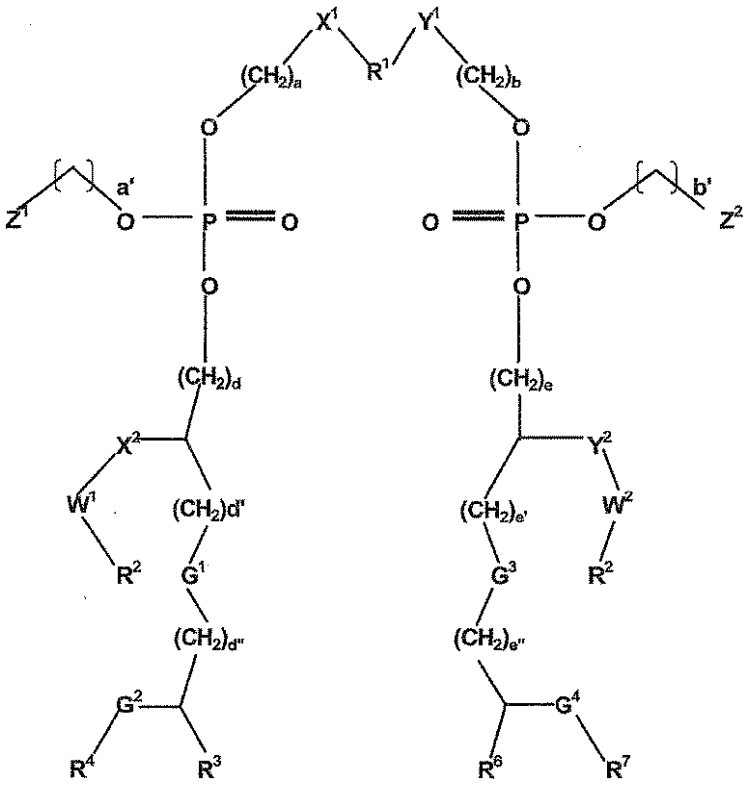
式ＩＩで示される化合物：

【化２】



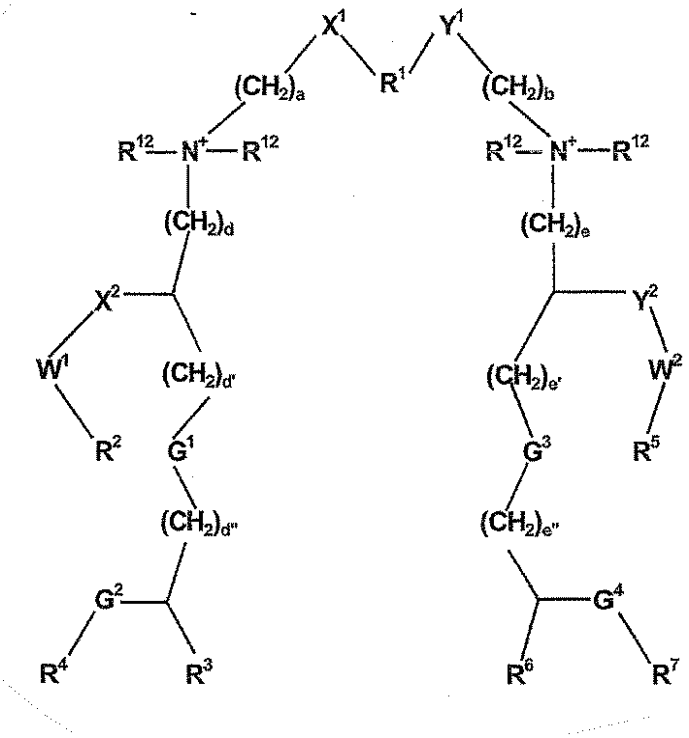
式ＩＩＩで示される化合物：

【化３】



式ＩＶで示される化合物：

【化４】



［式中、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩまたはＩＶの各々について、R^1は、

ａ）Ｃ(Ｏ)；

ｂ）Ｃ(Ｏ)－(C_1－C_{14}アルキル)－Ｃ(Ｏ)（ここで、C_1－C_{14}アルキルは、ヒドロキシル、C_1－C_5アルコキシ、C_1－C_5アルキレンジオキシ、(C_1－C_5アルキル)アミノまたは(C_1－C_5アルキル)アリールで置換されていてもよく、ここで、(C_1－C_5アルキル)

アリールのアリール部分は、C_1－C_5アルコキシ、(C_1－C_5アルキル)アミノ、(C_1－C_5アルコキシ)アミノ、(C_1－C_5アルキル)アミノ(C_1－C_5アルコキシ)、－O－(C_1－C_5アルキル)アミノ(C_1－C_5アルコキシ)、－O－(C_1－C_5アルキル)アミノ－C(O)－(C_1－C_5アルキル)－C(O)OH、または－O－(C_1－C_5アルキル)アミノ－C(O)－(C_1－C_5アルキル)－C(O)－(C_1－C_5)アルキルで置換されていてもよい）；

ｃ）ヒドロキシルまたはアルコキシで置換されていてもよいC_2－C_{15}直鎖または分枝鎖を含むアルキル；および

ｄ）－C(O)－(C_6－C_{12}アリーレン)－C(O)－（ここで、アリーレンは、ヒドロキシル、ハロゲン、ニトロまたはアミノで置換されていてもよい）

からなる群から選択され；

ａおよびｂは、独立して、０、１、２、３または４であり；

ｄ、ｄ'、ｄ''、ｅ、ｅ'およびｅ''は、独立して、０、１、２、３または４であり；

X^1、X^2、Y^1およびY^2は、独立して、不在、酸素、ＮＨおよびN(C(O)(C_1－C_4アルキル))、およびN(C_1－C_4アルキル)からなる群から選択され；

W^1およびW^2は、独立して、カルボニル、メチレン、スルホンおよびスルホキシドからなる群から選択され；

R^2およびR^5は、独立して、

ａ）オキソ、ヒドロキシルまたはアルコキシで置換されていてもよいC_2～C_{20}直鎖または分枝鎖アルキル；

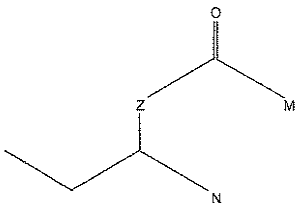
ｂ）オキソ、ヒドロキシルまたはアルコキシで置換されていてもよいC_2～C_{20}直鎖または分枝鎖アルケニルまたはジアルケニル；

ｃ）オキソ、ヒドロキシルまたはアルコキシで置換されていてもよいC_2～C_{20}直鎖または分枝鎖アルコキシ；

ｄ）ＮＨ－(C_2～C_{20}直鎖または分枝鎖アルキル)（ここで、アルキル基は、オキソ、ヒドロキシルまたはアルコキシで置換されていてもよい）；および

ｅ）

【化５】



（ここで、Ｚは、ＯおよびＮＨからなる群から選択され、ＭおよびＮは、独立して、C_2－C_{20}直鎖または分枝鎖を含む、アルキル、アルケニル、アルコキシ、アシルオキシ、アルキルアミノおよびアシルアミノからなる群から選択される）

からなる群から選択され；

R^3およびR^6は、独立して、オキソまたはフルオロで置換されていてもよい、C_2～C_{20}直鎖または分枝鎖アルキルおよびアルケニルからなる群から選択され；

R^4およびR^7は、独立して、C(O)－(C_2～C_{20}直鎖または分枝鎖アルキルまたはアルケニル)、C_2～C_{20}直鎖または分枝鎖アルキル、C_2～C_{20}直鎖または分枝鎖アルコキシ、およびC_2～C_{20}直鎖または分枝鎖アルケニルからなる群から選択され（ここで、アルキル、アルケニルまたはアルコキシ基は、独立して、ヒドロキシル、フルオロまたはC_1－C_5アルコキシで置換されていてもよい）；

G^1、G^2、G^3およびG^4は、独立して、酸素、メチレン、アミノ、チオール、－C(O)ＮＨ－、－ＮＨC(O)－、および－N(C(O)(C_1－C_4アルキル))－からなる群から選択されるか；または

G^2R^4またはG^4R^7は一緒になって水素原子またはヒドロキシルであり得；

ここで、式ＩＩＩについては：

ａ'およびｂ'は、独立して、２、３、４、５、６、７または８であり；

Z^1は、－ＯＰ(Ｏ)(ＯＨ)$_2$、－Ｐ(Ｏ)(ＯＨ)$_2$、－ＯＰ(Ｏ)(ＯＲ^8)(ＯＨ)（ここで、Ｒ^{8}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル鎖である）、－ＯＳ(Ｏ)$_2$ＯＨ、－Ｓ(Ｏ)$_2$ＯＨ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＯＢ(ＯＨ)$_2$、－ＯＨ、－ＣＨ$_3$、－ＮＨ$_2$および－ＮＲ$^9_3$（ここで、Ｒ^{9}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル鎖である）からなる群から選択され；

Z^2は、－ＯＰ(Ｏ)(ＯＨ)$_2$、－Ｐ(Ｏ)(ＯＨ)$_2$、－ＯＰ(Ｏ)(ＯＲ^{10})(ＯＨ)（ここで、Ｒ^{10}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル鎖である）、－ＯＳ(Ｏ)$_2$ＯＨ、－Ｓ(Ｏ)$_2$ＯＨ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＯＢ(ＯＨ)$_2$、－ＯＨ、－ＣＨ$_3$、－ＮＨ$_2$および－ＮＲ^{11}（ここで、Ｒ^{11}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル鎖である）からなる群から選択され；

ここで、式ＩＶについては：

Ｒ^{12}は、ＨまたはＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル鎖である］。

【請求項３】

油滴の少なくとも９０容量％が≦２００ｎｍの大きさである、請求項１または２記載のエマルション。

【請求項４】

油滴の少なくとも５０容量％が≦１１０ｎｍの大きさである、請求項１～３いずれか１項記載のエマルション。

【請求項５】

転相が４５℃～８０℃の温度で生じる、請求項１～４いずれか１項記載のエマルション。

【請求項６】

転相が５０℃～６５℃の温度で生じる、請求項５記載のエマルション。

【請求項７】

さらに少なくとも１つのアルジトールを含む、請求項１～６いずれか１項記載のエマルション。

【請求項８】

アルジトールがソルビトール、マンニトール、グリセロール、キシリトールまたはエリスリトールである、請求項７記載のエマルション。

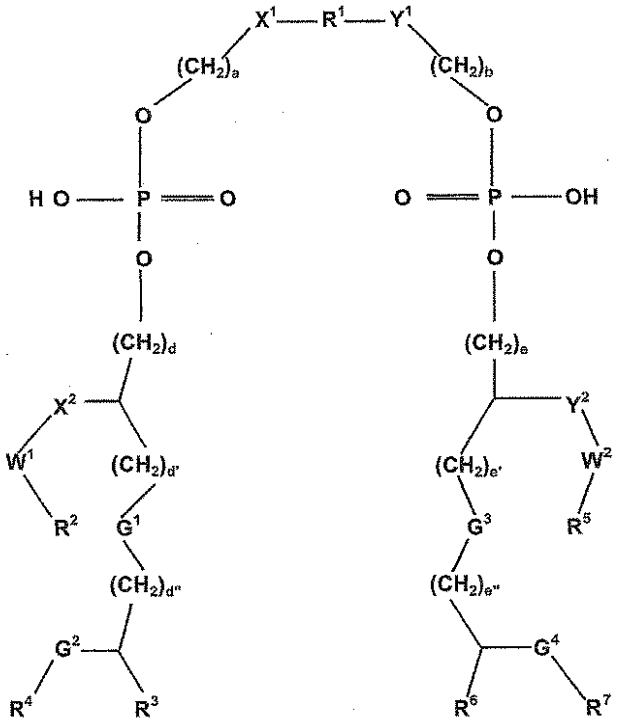
【請求項９】

水性相が緩衝生理食塩溶液である、請求項１～８いずれか１項記載のエマルション。

【請求項１０】

ＴＬＲ４アゴニストが式Ｉ：

【化６】



で示される化合物またはこの化合物の医薬上許容される塩である、請求項１～９いずれか１項記載のエマルション。

【請求項１１】

R^1がＣ(Ｏ)またはＣ(Ｏ)－(CH_2)$_n$－Ｃ(Ｏ)であり、ｎが１、２、３または４であり、

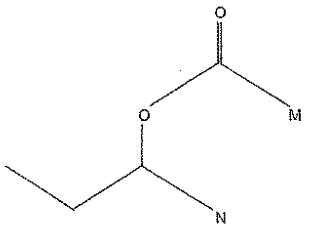
ａ、ｂ、ｄ、ｄ'、ｄ''、ｅ、ｅ'およびｅ''が独立して１または２であり、

X^1、X^2、Y^1およびY^2がＮＨであり、

W^1およびW^2がＣ(Ｏ)であり、

R^2およびR^5が、独立して、オキソで置換されていてもよいC_{10}－C_{15}直鎖アルキル、ＮＨ(C_{10}－C_{15}直鎖アルキル)、および

【化７】



（ここで、ＭおよびＮは、独立して、C_2－C_{20}直鎖アルキルまたはアルケニルである）からなる群から選択され、

R^3およびR^6は、C_5－C_{10}直鎖アルキルであり、

R^4およびR^7が、水素、Ｃ(Ｏ)－(C_8－C_{12}直鎖アルキル)およびＣ(Ｏ)－(C_8－C_{12}直鎖アルケニル)からなる群から選択され、

G^1およびG^3が酸素または－ＮＨ(ＣＯ)－であり、

G^2およびG^4が酸素である、

請求項１０記載のエマルション。

【請求項１２】

化合物が、ＥＲ８０３０２２、ＥＲ８０３０５８、ＥＲ８０３７３２、ＥＲ８０３７８

９、ＥＲ８０４０５３、ＥＲ８０４０５７、ＥＲ８０４０５８、ＥＲ８０４０５９、ＥＲ８０４４４２、ＥＲ８０４７６４、ＥＲ１１１２３２、ＥＲ１１２０２２、ＥＲ１１２０４８、ＥＲ１１２０６５、ＥＲ１１２０６６、ＥＲ１１３６５１、ＥＲ１１８９８９、ＥＲ１１９３２７およびＥＲ１１９３２８からなる群から選択される、請求項１０または１１記載のエマルション。

【請求項１３】

非イオン性親水性および疎水性界面活性剤の総量に対するＴＬＲ４アゴニストの量の比（重量／重量）が０．０１×１０$^{-2}$～５×１０$^{-2}$である、請求項１～１２いずれか１項記載のエマルション。

【請求項１４】

ポリオキシエチレンアルキルエーテルが、ポリオキシエチレン（１２）セトステアリルエーテル（セテアレス－１２）、ポリオキシエチレン（２０）セトステアリルエーテル（セテアレス－２０）、ポリオキシエチレン（２１）ステアリルエーテル（ステアレス－２１）、ポリオキシエチレン（２０）セチルエーテル（セテス－２０）、ポリオキシエチレン（１０）セチルエーテル（セテス－１０）、ポリオキシエチレン（１０）ステアリルエーテル（ステアレス－１０）、ポリオキシエチレン（２０）ステアリルエーテル（ステアレス－２０）、ポリオキシエチレン（１０）オレイルエーテル（オレス－１０）およびポリオキシエチレン（２０）オレイルエーテル（オレス－２０）からなる群から選択される、請求項１～１３いずれか１項記載のエマルション。

【請求項１５】

疎水性界面活性剤がソルビタンエステルまたはマンニドエステルである、請求項１～１４いずれか１項記載のエマルション。

【請求項１６】

疎水性界面活性剤がモノオレイン酸マンニドである、請求項１５記載のエマルション。

【請求項１７】

疎水性界面活性剤がモノオレイン酸ソルビタンである、請求項１５記載のエマルション。

【請求項１８】

親水性および疎水性界面活性剤の量が界面活性剤の全体ＨＬＢが８．５～１０となるような量である、請求項１～１７いずれか１項記載のエマルション。

【請求項１９】

スクアレンの量がエマルションの総重量の５％～４５％である、請求項１～１８いずれか１項記載のエマルション。

【請求項２０】

界面活性剤の量に対するスクアレンの量の比が２．０～４．０である、請求項１～１９いずれか１項記載のエマルション。

【請求項２１】

ＴＬＲ４アゴニストが化合物ＥＲ８０４０５７であり、非イオン性親水性界面活性剤がポリオキシエチレン（１２）セトステアリルエーテル（セテアレス－１２）であり、非イオン性疎水性界面活性剤がモノオレイン酸ソルビタンであり、水性溶媒がリン酸緩衝液またはクエン酸緩衝液である、請求項１～２０いずれか１項記載のエマルション。

【請求項２２】

ａ．スクアレンの量がエマルションの総重量の５％～４５％（重量／重量）であり、

ｂ．ポリオキシエチレン（１２）セトステアリルエーテル（セテアレス－１２）およびモノオレイン酸ソルビタンの総量に対するスクアレンの量の比が２．０～４．０であり、

ｃ．セテアレス－１２およびモノオレイン酸ソルビタンの量が、ＨＬＢが８．５～１０となるような量であり、

ｄ．ポリオキシエチレン（１２）セトステアリルエーテル（セテアレス－１２）およびモノオレイン酸ソルビタンの総量に対するＥＲ８０４０５７の量の比が０．０１×１０$^{-2}$～２×１０$^{-2}$である、

請求項２１記載のエマルション。
【請求項２３】
さらにマンニトールを含み、その量がエマルションの総重量の０．１～１０％である、請求項２２記載のエマルション。
【請求項２４】
さらに凍結乾燥基質を含む、請求項１～２３いずれか１項記載のエマルション。
【請求項２５】
凍結乾燥基質がシュークロース、マンニトールおよびドデシルマルトシドの水性溶液である、請求項２４記載のエマルション。
【請求項２６】
ワクチン組成物を調製するための請求項１～２５いずれか１項記載のエマルションの使用。
【請求項２７】
ワクチン抗原として少なくとも１つのインフルエンザウイルス赤血球凝集素を含むワクチン組成物を調製するための請求項１～２５いずれか１項記載のエマルションの使用。
【請求項２８】
ワクチン抗原としてサイトメガロウイルス（ＣＭＶ）外被抗原を含むワクチン組成物を製造するための請求項１～２５いずれか１項記載のエマルションの使用。
【請求項２９】
ＣＭＶ外被抗原が、ＣＭＶのｇＢタンパク質、または少なくとも１つの中和エピトープを含むその誘導体である、請求項２８記載のエマルションの使用。
【請求項３０】
ＣＭＶ外被抗原が、膜貫通領域が欠失しており、開裂部位が無効である、ｇＢタンパク質である、請求項２９記載のエマルションの使用。
【請求項３１】
温度を上げることによりＷ／Ｏ型逆エマルションが得られる工程および温度を下げることによりこのＷ／Ｏ型逆エマルションがＯ／Ｗ型エマルションに転換される工程を含む、請求項１～２５いずれか１項記載のＯ／Ｗ型エマルションの製造方法。
【請求項３２】
Ｗ／Ｏ型エマルションが、水性溶媒、ポリオキシエチレンアルキルエーテルおよびＴＬＲ４アゴニストを含む水性相をスクアレンおよび非イオン性疎水性界面活性剤を含む油性相と混合してＯ／Ｗ型エマルションが得られる第１工程、ならびにＯ／Ｗ型エマルションを少なくとも該エマルションの転相温度である温度に加熱する第２工程を行うことにより得られる、請求項３１記載の方法。
【請求項３３】
Ｗ／Ｏ型エマルションが、水性溶媒、ポリオキシエチレンアルキルエーテルおよびＴＬＲ４アゴニストを含む水性相ならびにスクアレンおよび非イオン性疎水性界面活性剤を含む油性相を別々に少なくとも該エマルションの転相温度である温度に加熱し、次いで、混合物の温度を少なくとも該転相温度である温度に維持しながら水性相と油性相を混合することにより得られる、請求項３１記載の方法。
【請求項３４】
ＴＬＲ４アゴニストが水性相の代わりに油性相にある、請求項３２または３３記載の方法。
【請求項３５】
水性相がさらにアルジトールを含む、請求項３２～３４いずれか１項記載の方法。
【請求項３６】
転相温度が４５℃～８０℃である、請求項３２～３５いずれか１項記載の方法。
【請求項３７】
少なくとも１つのワクチン抗原を、化学構造が糖環を含まないＴＬＲ４アゴニストを含有するＯ／Ｗ型エマルションと混合する、ワクチン組成物の製造方法であって、ＴＬＲ４

アゴニストを含有するＯ／Ｗ型エマルションが、温度を上げることによりエマルションがＷ／Ｏ型逆エマルションの形態で得られる工程および温度を下げることにより該Ｗ／Ｏ型エマルションがＯ／Ｗ型エマルションに転換される工程を含む転相方法に従って製造されることを特徴とする、方法。

【請求項３８】

Ｏ／Ｗ型エマルションが

ａ）請求項２で定義したＴＬＲ４アゴニスト

ｂ）スクアレン、

ｃ）水性溶媒、

ｄ）ポリオキシエチレンアルキルエーテルである非イオン性親水性界面活性剤、および

ｅ）非イオン性疎水性界面活性剤

を含む、請求項３７記載の方法。

【請求項３９】

さらに凍結乾燥工程を含む、請求項３１～３８いずれか１項記載の方法。

【請求項４０】

ワクチン抗原、請求項２記載のＴＬＲ４アゴニスト、スクアレン、水性溶媒、ポリオキシエチレンアルキルエーテルである非イオン性親水性界面活性剤および非イオン性疎水性界面活性剤を含む、熱可逆性Ｏ／Ｗ型エマルションの形態のワクチン組成物。