

【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 12 月 12 日 (2019.12.12)

【公表番号】特表 2018-533579 (P2018-533579A)

【公表日】平成 30 年 11 月 15 日 (2018.11.15)

【年通号数】公開・登録公報 2018-044

【出願番号】特願 2018-522081 (P2018-522081)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/32 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2017.01)

A 6 1 K 9/58 (2006.01)

B 8 2 Y 5/00 (2011.01)

【F I】

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/32

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 9/58

B 8 2 Y 5/00

【手続補正書】

【提出日】令和 1 年 10 月 30 日 (2019.10.30)

【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】

被験体の粘膜を通してその下にある上皮へと治療剤、予防剤、もしくは診断剤を送達するための粘液浸透粒子であって、前記粘膜浸透粒子は、

前記粒子を形成する 1 もしくはこれより多くのコアポリマー；

1 もしくはこれより多くの治療剤、予防剤、および / もしくは診断剤；ならびに

10 kDa より大きく約 100 kDa の分子量を有するポリアルキレンオキシドポリマーを含む 1 もしくはこれより多くの表面改変ポリマー

を含み、ここで前記表面改変ポリマーは、前記粒子の形成の前に前記コアポリマーに共有結合し、その結果、前記表面改変ポリマーは、前記粒子の表面上で、整列し、立体的に制限され、<sup>1</sup>H NMR によって測定される場合に、約 0.9 ~ 約 100 分子 / 100 nm<sup>2</sup>

の十分な密度において存在して、

表面改変ポリマーの前記コアポリマーへの結合により、表面改変されていない粒子と比較して、改変された前記粒子の粘膜拡散を増強するのに有効であり、

前記粒子が、約 50 nm ~ 500 nm (両端を含む) の流体力学的直径を有し、

必要に応じて、前記粒子が、上皮組織上の粘膜に適用するための低張性の製剤中ではなく、水中にある、

粘膜浸透粒子。

【請求項 2】

前記表面改変ポリマーが、ポリ(エチレングリコール)、ポリエチレングリコール-ポリアルキレンオキシドブロックコポリマー、ポリ(ビニルピロリドン)、ポリ(アクリルアミド)およびこれらのコポリマーからなる群より選択される中性ポリマーである、請求項

1 に記載の粘液浸透粒子。

【請求項 3】

1 種の表面改変ポリマーが、約 10 kDa ~ 約 40 kDa (両端を含む) の分子量を有するポリ(エチレングリコール)である、請求項 2 に記載の粘液浸透粒子。

【請求項 4】

前記ポリ(エチレングリコール)の表面密度が、 $^1\text{H}$  NMR によって測定される場合、約 0.9 ~ 約 45 分子 / 100 nm<sup>2</sup> である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の粘液浸透粒子。

【請求項 5】

前記ポリ(エチレングリコール)の表面充填密度が、以下の式：

$\gamma / SA =$  表面充填密度

の関数として測定される場合、1.5 であるか、または 1.5 より大きく、

ここで、 $\gamma$  は、非拘束ポリ(エチレングリコール)によって網羅され得る全表面積であり、 $SA$  は、ナノ粒子の全表面積である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の粘液浸透粒子。

【請求項 6】

1 もしくはこれより多くの表面変質ポリマーが、前記粒子の表面電荷を、生理学的流体中で中性または本質的に中性にするために有効な量で存在する、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の粘液浸透粒子。

【請求項 7】

前記粒子が、約 -10 mV ~ 約 10 mV (両端を含む) の間、約 -5 mV ~ 約 5 mV (両端を含む) の間、または約 -2 mV ~ 約 2 mV (両端を含む) の間のゼータ電位を有する、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の粘液浸透粒子。

【請求項 8】

ポリ(カプロラクトン)、ポリヒドロキシ酸、ポリアミノ酸、ポリ無水物、およびポリオルトエステルからなる群より選択されるコアポリマーを含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の粘液浸透粒子。

【請求項 9】

前記コアポリマーが、ポリ(乳酸)、ポリ(L-乳酸)、ポリ(グリコール酸)、ポリ(乳酸-co-グリコール酸)、ポリ(L-乳酸-co-グリコール酸)、ポリ(D, L-ラクチド)、ポリ(D, L-ラクチド-co-カプロラクトン)、ポリ(D, L-ラクチド-co-カプロラクトン-co-グリコリド)、ポリ(D, L-ラクチド-co-PEO-co-D, L-ラクチド)、およびポリ(D, L-ラクチド-co-PPO-co-D, L-ラクチド)からなる群より選択されるポリヒドロキシ酸である、請求項 8 に記載の粘液浸透粒子。

【請求項 10】

前記コアポリマーが、表面改変ポリマーにアミン基を介して共有結合される、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の粘液浸透粒子。

【請求項 11】

前記粒子が、約 60 nm ~ 約 300 nm (両端を含む) の間の流体力学的直径を有する、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の粘液浸透粒子。

【請求項 12】

経腸投与、非経口投与、および局所投与からなる群より選択される経路を介して身体中にもしくは身体上に投与するための薬学的に受容可能な賦形剤とともに製剤化される、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の粘液浸透粒子。

【請求項 13】

前記表面改変ポリマーが、ポリエチレンオキシドポリマーを含むブロックコポリマーである、請求項 1 に記載の粘液浸透粒子。

【請求項 14】

前記ポリエチレンオキシドポリマーが、前記ブロックコポリマーの末端に共有結合して

いる、請求項 1 3 に記載の粘液浸透粒子。

【請求項 1 5】

1 もしくはこれより多くの治療剤、予防剤、および / もしくは診断剤を必要性のある被験体に投与するための、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の粒子を含む組成物。

【請求項 1 6】

前記組成物が、経腸経路、非経口経路および局所経路からなる群より選択される経路を介して投与されることを特徴とする、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記組成物が、膣上皮、結腸直腸路、眼上皮、気道、口腔およびこれらの組み合わせからなる群より選択される位置において粘膜上皮に投与されることを特徴とする、請求項 1 6 に記載の組成物。

【請求項 1 8】

前記組成物が、頸腔粘液、結腸直腸粘液、または上部気道もしくは下部気道における粘液へと投与されることを特徴とする、請求項 1 7 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 2 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 2 2】

M P P を使用して、1 もしくはこれより多くの治療剤、予防剤、および / もしくは診断剤を必要性のある被験体に送達するための方法もまた、提供される。上記方法は、上記被験体に、所望の生物学的効果を達成するために有効な量の M P P を投与する工程を包含する。例えば、いくつかの実施形態において、上記 M P P は、疾患または障害の 1 もしくはこれより多くの症状を診断、防止または処置するために有効な量で存在する。一般に、M P P は、粘液に浸透し、被験体の粘膜上皮における上記粒子の均一な分布を提供するために有効な密度において上記表面改変剤で被覆される。例示的な粘膜上皮としては、膣上皮、結腸直腸路、眼上皮、気道、口腔およびこれらの組み合わせが挙げられる。特定の実施形態において、上記 M P P は、頸腔粘液、結腸直腸粘液、気道粘液、またはこれらの組み合わせに浸透するために有効な密度において上記表面改変剤で被覆される。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

被験体において粘膜を通してその下にある上皮へと治療剤、予防剤、もしくは診断剤を送達するための粘液浸透粒子であって、前記粘膜浸透粒子は、

前記粒子を形成する 1 もしくはこれより多くのコアポリマー；

1 もしくはこれより多くの治療剤、予防剤、および / もしくは診断剤；ならびに

ポリアルキレンオキシドポリマーを含み、かつ約 5 k D a より大きく約 1 0 0 k D a (両端を含む) の、好ましくは約 1 0 k D a ~ 約 4 0 k D a の分子量を有する、1 もしくはこれより多くの表面改変剤

を含み、ここで前記表面改変剤は、 $^1\text{H}$  N M R によって測定される場合に、約 0 . 1 ~ 約 1 0 0 分子 / 1 0 0 n m <sup>2</sup> の十分な密度において存在して、

表面改変されていない粒子と比較して、改変された前記粒子の粘膜拡散を増強する、粘液浸透粒子。

(項目 2)

前記表面改変剤が、ポリ(エチレングリコール)、ポリエチレングリコール - ポリエチレンオキシドブロックコポリマー、ポリ(ビニルピロリドン)、ポリ(アクリルアミド)およびこれらのコポリマーからなる群より選択される中性ポリマーである、項目 1 に記載の粘液浸透粒子。

(項目 3)

1種の表面改変剤が、約5 kDa ~ 約40 kDa (両端を含む)、より好ましくは約20 kDaの分子量を有するポリ(エチレングリコール)である、項目2に記載の粘液浸透粒子。

(項目4)

前記ポリ(エチレングリコール)の表面密度が、 $^1\text{H}$  NMRによって測定される場合、約0.5 ~ 約50分子/100 nm<sup>2</sup>、より好ましくは約0.9 ~ 約45分子/100 nm<sup>2</sup>である、項目1 ~ 3のいずれか1項に記載の粘液浸透粒子。

(項目5)

前記ポリ(エチレングリコール)の表面充填密度が、以下の式：

$\rho_{SA}$  = 表面充填密度

の関数として測定される場合、1.5であるか、または1.5より大きく、

ここで、 $\rho_{SA}$ は、非拘束ポリ(エチレングリコール)によって網羅され得る全表面積であり、 $S_A$ は、ナノ粒子の全表面積である、項目1 ~ 4のいずれか1項に記載の粘液浸透粒子。

(項目6)

1もしくはこれより多くの表面変質物質が、前記粒子の表面電荷を、生理学的流体中で中性または本質的に中性にするために有効な量で存在する、項目1 ~ 5のいずれか1項に記載の粘液浸透粒子。

(項目7)

前記粒子が、約-10 mV ~ 10 mV (両端を含む)の間、好ましくは約-5 mV ~ 5 mV (両端を含む)の間、最も好ましくは約-2 mV ~ 2 mV (両端を含む)の間のゼータ電位を有する、項目1 ~ 6のいずれか1項に記載の粘液浸透粒子。

(項目8)

ポリ(カプロラクトン)、ポリヒドロキシ酸、ポリアミノ酸、ポリ無水物、およびポリオルトエステルからなる群より選択されるコアポリマーを含む、項目1 ~ 7のいずれか1項に記載の粘液浸透粒子。

(項目9)

前記コアポリマーが、ポリ(乳酸)、ポリ(L-乳酸)、ポリ(グリコール酸)、ポリ(乳酸-co-グリコール酸)、ポリ(L-乳酸-co-グリコール酸)、ポリ(D, L-ラクチド)、ポリ(D, L-ラクチド-co-カプロラクトン)、ポリ(D, L-ラクチド-co-カプロラクトン-co-グリコリド)、ポリ(D, L-ラクチド-co-PEO-co-D, L-ラクチド)、およびポリ(D, L-ラクチド-co-PPO-co-D, L-ラクチド)からなる群より選択されるポリヒドロキシ酸である、項目8に記載の粘液浸透粒子。

(項目10)

前記コアポリマーが、表面改変物質に共有結合される、項目1 ~ 9のいずれか1項に記載の粘液浸透粒子。

(項目11)

前記粒子が、約50 nm ~ 500 nm (両端を含む)の間、好ましくは約60 nm ~ 300 nm (両端を含む)の間の流体力学的直径を有する、項目1 ~ 10のいずれか1項に記載の粘液浸透粒子。

(項目12)

経腸投与、非経口投与、もしくは局所投与からなる群より選択される経路を介して身体中にもしくは身体上に投与するための薬学的に受容可能な賦形剤とともに製剤化される、項目1 ~ 11のいずれか1項に記載の粘液浸透粒子。

(項目13)

1もしくはこれより多くの治療剤、予防剤、および/もしくは診断剤を必要性のある被験体に投与する方法であって、前記方法は、前記被験体に、有効量の項目1 ~ 12のいずれか1項に記載の粒子を投与する工程を包含する、方法。

(項目14)

前記粒子が、経腸経路、非経口経路もしくは局所経路からなる群より選択される経路を介して投与される、項目 1 3 に記載の方法。

( 項目 1 5 )

前記粒子が、腔上皮、結腸直腸路、眼上皮、気道、口腔およびこれらの組み合わせからなる群より選択される位置において粘膜上皮に投与される、項目 1 4 に記載の方法。

( 項目 1 6 )

前記粒子が、頸腔粘液、結腸直腸粘液、または上部気道もしくは下部気道における粘液へと投与される、項目 1 5 に記載の方法。