

【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27年11月5日(2015.11.5)

【公表番号】特表2015-502400(P2015-502400A)

【公表日】平成27年1月22日(2015.1.22)

【年通号数】公開・登録公報2015-005

【出願番号】特願2014-548324(P2014-548324)

【国際特許分類】

A 6 1 K	9/127	(2006.01)
A 6 1 K	33/08	(2006.01)
A 6 1 K	33/20	(2006.01)
A 6 1 K	47/24	(2006.01)
A 6 1 K	47/28	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	17/02	(2006.01)
A 6 1 P	39/00	(2006.01)
A 6 1 P	21/04	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
A 6 1 P	7/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/06	(2006.01)
A 6 1 P	11/02	(2006.01)
A 6 1 P	37/08	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/18	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	31/04	(2006.01)
A 6 1 P	31/12	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	9/127	
A 6 1 K	33/08	
A 6 1 K	33/20	
A 6 1 K	47/24	
A 6 1 K	47/28	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	39/00	
A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	25/00	

A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	17/06
A 6 1 P	11/02
A 6 1 P	37/08
A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	31/18
A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	31/04
A 6 1 P	31/12

**【手続補正書】**

**【提出日】**平成27年9月10日(2015.9.10)

**【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】**

リポソーム組成物であって、少なくとも1つの脂質二重層を有しているリポソーム、および前記リポソームの内側にカプセル化された亜塩素酸塩、塩素酸塩またはそれらの混合物を含んでおり、前記脂質二重層が、1つ以上の適切な脂質から構成されている、リポソーム組成物。

**【請求項2】**

前記組成物が、亜塩素酸塩を含み、前記亜塩素酸塩が、安定化された亜塩素酸塩である、請求項1に記載の組成物。

**【請求項3】**

前記組成物が亜塩素酸塩を含み、前記亜塩素酸塩がOXO-K993である、請求項2に記載の組成物。

**【請求項4】**

前記安定化された亜塩素酸塩が、1～10%、10～20%、20～30%、30～50%または50～90(w/v)%のOXO-K993を含む、請求項2に記載の組成物。

**【請求項5】**

前記組成物が、前記組成物のカプセル化された総イオン含量に基づいて、約0.01(w/w)%～約50(w/w)%、約0.1(w/w)%～約20(w/w)%、約0.5(w/w)%～約10(w/w)%、約0.3(w/w)%～約3(w/w)%または約1.0(w/w)%のカプセル化された亜塩素酸塩を含む、請求項1に記載の組成物。

**【請求項6】**

前記組成物が、前記組成物のカプセル化された総イオン含量に基づいて、約0.01(w/w)%～約50(w/w)%、約0.1(w/w)%～約20(w/w)%、約0.5(w/w)%～約10(w/w)%、約0.3(w/w)%～約3(w/w)%または約1.0%のカプセル化された塩素酸塩を含む、請求項1に記載の組成物。

**【請求項7】**

前記組成物が、前記組成物のカプセル化された総イオン含量に基づいて、約0.01(w/w)%～約50(w/w)%、約0.1(w/w)%～約20(w/w)%、約0.5(w/w)%～約10(w/w)%、約0.3(w/w)%～約3(w/w)%または約1.0%のカプセル化された亜塩素酸塩および塩素酸塩の混合物を含む、請求項1に記載の組成物。

**【請求項 8】**

前記力プセル化された亜塩素酸塩、塩素酸塩またはそれらの混合物が、約 5 を超える、約 6 を超える、約 8 を超える、または約 10 を超える pH を有する、請求項 1 に記載の組成物。

**【請求項 9】**

前記力プセル化された亜塩素酸塩、塩素酸塩またはそれらの混合物が、約 5 ~ 約 14 、約 6 ~ 約 13 、約 8 ~ 約 12.5 、または約 10 ~ 約 12 である pH を有する請求項 1 に記載の組成物。

**【請求項 10】**

前記リポソーム中に含まれる前記脂質が、約 5 ~ 約 14 、約 6 ~ 約 13 、約 8 ~ 約 12.5 、または約 10 ~ 約 12 の pH を有している、亜塩素酸塩、塩素酸塩またはそれらの混合物の取り込みに適切である、請求項 1 に記載の組成物。

**【請求項 11】**

前記適切な脂質が、リン脂質、スフィンゴ脂質、およびそれらの混合物からなる群より選択される、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の組成物。

**【請求項 12】**

前記リン脂質が、十分な長さの飽和または不飽和の脂肪アシル鎖を含んでいる、ホスファチジルコリン (PC) であり、前記スフィンゴ脂質がスフィンゴミエリン (SM) である、請求項 11 に記載の組成物。

**【請求項 13】**

前記適切な脂質が、約 5 ~ 約 50 の範囲内におさまる保管温度で許容可能な期間にわたって安定なままであるリポソームを形成する脂質から選択される、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の組成物。

**【請求項 14】**

前記前記適切な脂質が、約 5 の温度でイオンの漏出に対して不浸透性であるリポソームを形成する脂質から選択される、請求項 13 に記載の組成物。

**【請求項 15】**

前記リポソームが、2種類以上の適切な脂質を含む、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の組成物。

**【請求項 16】**

前記リポソームが、2種類の適切な脂質を含み、かつ前記脂質が、20 : 1 ~ 1 : 1 、15 : 1 ~ 5 : 1 または 10 : 1 ~ 9 : 1 というモル比で存在する、請求項 15 に記載の組成物。

**【請求項 17】**

剛性を増強し、および / または脂質二重層 ( 単数または複数 ) の透過性を低減する少なくとも 1 つの追加の構成要素をさらに含んでいる、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の組成物。

**【請求項 18】**

前記少なくとも 1 つの追加の構成要素が、前記総脂質含量の約 0.1 ~ 約 50 % 、約 1 ~ 約 30 % 、約 5 ~ 約 25 % または約 10 ~ 約 20 % の量で存在する、請求項 17 に記載の組成物。

**【請求項 19】**

前記少なくとも 1 つの追加の構成要素が、コレステロールおよびコレステロール硫酸から選択される、請求項 17 または 18 に記載の組成物。

**【請求項 20】**

リポソームの凝集を低減するゼータ電位を有するリポソームを提供する、少なくとも 1 つの追加の構成要素をさらに含んでいる、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の組成物。

**【請求項 21】**

前記リポソームの凝集を低減する前記ゼータ電位が、少なくとも +5 mV よりも正であるか、または -5 mV よりも負である、請求項 20 に記載の組成物。

**【請求項 2 2】**

リポソームの凝集を低減するゼータ電位を有するリポソームを提供する、前記少なくとも1つの追加の構成要素が荷電された脂質である、請求項20または21に記載の組成物。

**【請求項 2 3】**

前記荷電された脂質が負に荷電された脂質である、請求項22に記載の組成物。

**【請求項 2 4】**

前記負に荷電された脂質が、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、またはホスファチジン酸である、請求項23に記載の組成物。

**【請求項 2 5】**

請求項24に記載の組成物であって、前記負に荷電された脂質が、1,2,-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホグリセロール(DPPG)、1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-ホスホグリセロール(DMPG)、1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホグリセロール(DOPG)、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン(DSPE)、または1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン-メチル-ポリエチレングリコール(MPEG-DSPE)、およびそれらの混合物の塩から選択される組成物。

**【請求項 2 6】**

請求項25に記載の組成物であって、前記負に荷電された脂質が、1,2,-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホグリセロール(DPPG)、1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-ホスホグリセロール(DMPG)、1,2,-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホグリセロール(DSPG)およびそれらの混合物から選択される、組成物。

**【請求項 2 7】**

請求項22～25のいずれか1項に記載の組成物であって、前記荷電された脂質が、20:1～1:1、15:1～5:1または10:1～9:1という非荷電脂質：荷電脂質の比をもたらす量で存在する、組成物。

**【請求項 2 8】**

請求項1～26のいずれか1項に記載の組成物であって、前記1つ以上の適切な脂質が、1,2-ジパルミトイル-2-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DPPC)、1,2-ジミリストイル-2-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DMPC)、1-ミリストイル-2-ステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(MSPC)、1-パルミトイル-2-ミリストイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(PMPC)、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DSPC)、水素添加卵PC(H-EPC)、1-パルミトイル-2-ステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(PSPC)、1-ステアロイル-2-ミリストイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(SMPC)、1-ステアロイル-2-オレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(SOPC)、1-ステアロイル-2-パルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(SPPC)、ジアラキドイルホスファチジルコリン(DAPC)、1,2-ジベヘノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DBPC)、1,2-ジエルコイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DEPC)、1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DOPC)、水素添加大豆リン脂質、卵黄リン脂質、スフィンゴミエリン(SM)、ミルクスフィンゴミエリンおよびそれらの混合物から選択される、組成物。

**【請求項 2 9】**

請求項1～28のいずれか1項に記載の組成物であって、前記1つ以上の適切な脂質が、1,2-ジパルミトイル-2-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DPPC)、1,2-ジミリストイル-2-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DMPC)、水素添加大豆リン脂質、卵黄リン脂質、およびそれらの混合物から選択される、組成物。

**【請求項 3 0】**

請求項 23～27のいずれか1項に記載の組成物であって、前記1つ以上の適切な脂質が、1,2-ジパルミトイール-2-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DPPC)および1,2-ジミリストイル-2-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DMPC)が、9:1というモル比；1,2-ジパルミトイール-2-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DPPC)および1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-ホスホグリセロール(DMPG)が9:1というモル比；1,2-ジパルミトイール-2-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DPPC)および1,2,-ジパルミトイール-sn-グリセロ-3-ホスホグリセロール(DPPG)が9:1というモル比またはDPPCである、組成物。

【請求項31】

前記脂質二重層が、親水性を増大する分子で修飾された表面である、請求項1～30のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項32】

前記脂質二重層が、特定の細胞または組織型との会合を促進するためにその表面に対して細胞特異的標的部分を結合することによって修飾される、請求項1～31のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項33】

リポソームであって、少なくとも1つの脂質二重層、ならびに前記リポソームの内側に捕捉された亜塩素酸塩、塩素酸塩またはそれらの混合物を含んでおり、前記脂質二重層が、1つ以上の適切な脂質から構成されている、リポソーム。

【請求項34】

請求項33に記載のリポソームであって、約80nm～約300nm、約90nm～約200nm、約100nm～約140nm、約80nm～約15ミクロン、約300nm～約12ミクロンまたは約7ミクロン～約10ミクロンの平均直径を有している、リポソーム。

【請求項35】

請求項33または34に記載のリポソームであって、前記亜塩素酸塩、塩素酸塩またはそれらの混合物が、1%～約50%、約2%～約25%または約5%～約15%という効率または封入率で捕捉される、リポソーム。

【請求項36】

少なくとも1つの脂質二重層を有しているリポソーム、および前記リポソームの内側にカプセル化された亜塩素酸塩、塩素酸塩またはそれらの混合物を調製する方法であって、前記脂質二重層が、1つ以上の適切な脂質から構成され、前記方法が以下：

(a) 内側表面の少なくとも一部の上に1つ以上の脂質のフィルムを有する容器へ亜塩素酸塩、塩素酸塩またはそれらの混合物の水溶液を添加することと；

(b) 前記内面から前記フィルムを全体的にまたは部分的に除去するために十分な条件下で前記容器を攪拌して、前記亜塩素酸塩-捕捉、および/または塩素酸塩-捕捉のリポソームを含んでいる混濁溶液を得ることと；

(c) 前記混濁溶液を処理して、前記リポソームの平均直径を所望の値まで下げるのことと；

(d) 必要に応じて前記リポソームを処理して、前記リポームに対して外側の溶液から亜塩素酸塩、塩素酸塩またはそれらの混合物を除去することと；  
を包含する、方法。

【請求項37】

請求項36に記載の方法であって、(a)における前記亜塩素酸塩、塩素酸塩またはそれらの混合物に対する前記1つ以上の適切な脂質のモル比が、約0.01:1～約1000:1、約0.1:1～約5000:1、約0.5:1～約2500:1、約1:1～約1000:1、または約0.1:1～約100:1である、方法。

【請求項38】

少なくとも1つの脂質二重層を有しているリポソーム、および前記リポソームの内側にカプセル化された亜塩素酸塩、塩素酸塩またはそれらの混合物を調製するための方法であつ

て、前記脂質二重層が、1つ以上の適切な脂質から構成され、前記方法が、エタノール注入方法である、方法。

【請求項 3 9】

前記エタノール注入方法が、直交流技術を用いて行われる、請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 0】

請求項 1 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載のリポソーム組成物、または請求項 3 3 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載のリポソームを含んでおり、少なくとも 1 つの生理学的に許容される担体または賦形剤と混合される、薬学的組成物。

【請求項 4 1】

請求項 1 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載のリポソーム組成物、請求項 3 3 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載のリポソーム、または請求項 4 0 に記載の薬学的組成物の医薬としての使用。

【請求項 4 2】

医薬としての使用のための、請求項 1 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載のリポソーム組成物、請求項 3 3 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載のリポソーム、または請求項 4 0 に記載の薬学的組成物。

【請求項 4 3】

亜塩素酸塩、塩素酸塩またはそれらの混合物の投与が有益である疾患、障害または状態を処置するための方法であって、有効量の請求項 1 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載のリポソーム組成物、請求項 3 3 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載のリポソーム、または請求項 4 0 に記載の薬学的組成物を、それを必要とする被験体に対して投与することを包含する、方法。

【請求項 4 4】

マクロファージ機能を調節するための方法であって、有効量の請求項 1 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載のリポソーム組成物、請求項 3 3 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載のリポソーム、または請求項 4 0 に記載の薬学的組成物を、それを必要とする被験体に投与することを包含する、方法。

【請求項 4 5】

マクロファージ機能を調節することが、不適切な免疫応答の結果として慢性炎症の症状を生じる疾患の処置となる、請求項 4 4 に記載の方法。

【請求項 4 6】

亜塩素酸塩、塩素酸塩またはそれらの混合物の投与が有益である疾患、障害または状態が、自己免疫疾患、不適切な免疫応答によって生じる疾患、創傷治癒、放射線症候群および環境有害物質に対する暴露から選択される、請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記疾患、障害または状態が、重症筋無力症、全身性エリテマトーデス、血清病、糖尿病、関節リウマチ、若年性慢性関節リウマチ、リウマチ熱、シェーグレン症候群、全身性硬化症、脊椎関節症、ライム病、サルコイドーシス、自己免疫性溶血、自己免疫性肝炎、自己免疫性好中球減少、自己免疫性多腺病、自己免疫性甲状腺疾患、多発性硬化症、炎症性腸疾患、大腸炎、クローン病、慢性疲労症候群、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、移植片拒絶、移植片対宿主病、アレルギー性喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、組織損傷に対する不適切な反応、B型肝炎、C型肝炎、慢性肝炎、閉塞性気管支炎、気腫、腫瘍性障害（癌）、HIV感染症、AIDS、神経変性疾患、AIDS関連の痴呆、微生物感染症、および他のウイルス感染から選択される、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 4 8】

前記疾患、障害または状態が、アレルギー性喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、腫瘍性障害、脊髄病理学、HIV感染およびAIDSから選択される、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 4 9】

前記腫瘍性障害が、消化管、頭部、首、胸部または脾臓の癌である、請求項 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 0】

請求項 1 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載のリポソーム組成物、請求項 3 3 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載のリポソーム、または請求項 4 0 に記載の薬学的組成物を、使用者に提供すること、および前記使用者に特定の安全性または臨床効果を情報提供することを包含する、方法。

【請求項 5 1】

請求項 3 2 のいずれか 1 項に記載のリポソーム組成物、請求項 3 3 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載のリポソーム、または請求項 4 0 に記載の薬学的組成物を使用者に提供すること、および前記使用者に対して、前記リポソーム組成物が、同様の治療効果を与えるか、または与えると期待される非リポソーム組成物よりも安定、標的特異的または治療上有効であることを情報提供することを包含する、方法。

【請求項 5 2】

前記使用者が、公開された材料によって情報提供される、請求項 5 0 または 5 1 に記載の方法。

【請求項 5 3】

前記公開された材料が、ラベルまたは添付文書である、請求項 5 2 に記載の方法。

【請求項 5 4】

リポソーム組成物であって、1つ以上の内側コア相および外側連続相を含んでおり、前記内側コア相が、亜塩素酸塩、塩素酸塩またはそれらの混合物を含んでおり、かつ複数のリポソームベシクル中に含まれてあり、ここで前記ベシクルの壁は、少なくとも1つの脂質二重層を含み、前記リポソーム組成物の前記外側連続相は実質的に亜塩素酸塩および塩素酸塩を含まない、リポソーム組成物。

【請求項 5 5】

前記外側連続相が塩化ナトリウムを含む、請求項 5 4 に記載の組成物。

【請求項 5 6】

前記外側連続相が約 5 ~ 8 という pH を有する、請求項 5 4 に記載の組成物。

【請求項 5 7】

前記内側コア相が約 8 ~ 13 という pH を有する、請求項 5 4 ~ 5 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 5 8】

前記内側コア相と外側連続相との間の pH の相違が約 1 ~ 約 7 である、請求項 5 4 に記載の組成物。

【請求項 5 9】

前記リポソーム組成物が、約 3 ~ 4 8 力月の間薬学的に許容される安定性を示す、請求項 5 4 に記載の組成物。

【請求項 6 0】

前記薬学的に許容される安定性が、約 5 ~ 約 50 の温度での組成物の保管で達成される、請求項 5 9 に記載の方法。

【請求項 6 1】

前記組成物が、分解産物を実質的に含まない、請求項 5 9 に記載の組成物。

【請求項 6 2】

凍結乾燥された、請求項 1 ~ 3 2 及び請求項 5 4 ~ 6 1 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 6 3】

請求項 6 2 に記載の組成物からなる、薬学的組成物。

【請求項 6 4】

凍結乾燥された、請求項 3 3 ~ 3 5 のいずれかに記載のリポソーム。

【請求項 6 5】

リポソームの凍結乾燥を含む、請求項 3 6 ~ 3 9 のいずれかに記載の方法。