

【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4年5月13日(2022.5.13)

【国際公開番号】WO2019/213538

【公表番号】特表2021-523119(P2021-523119A)

【公表日】令和3年9月2日(2021.9.2)

【出願番号】特願2020-561734(P2020-561734)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/194(2006.01)

10

A 6 1 K 31/047(2006.01)

A 6 1 K 31/122(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 47/69(2017.01)

A 6 1 K 47/10(2006.01)

A 6 1 K 47/34(2017.01)

A 6 1 K 47/32(2006.01)

A 6 1 K 47/26(2006.01)

20

A 6 1 K 47/36(2006.01)

A 6 1 K 47/66(2017.01)

A 6 1 K 47/68(2017.01)

A 6 1 P 31/04(2006.01)

A 6 1 P 31/10(2006.01)

A 6 1 P 33/06(2006.01)

A 6 1 P 33/12(2006.01)

A 6 1 P 31/12(2006.01)

A 6 1 P 1/16(2006.01)

A 6 1 P 11/00(2006.01)

30

A 6 1 P 13/12(2006.01)

A 6 1 P 37/06(2006.01)

A 6 1 P 25/00(2006.01)

A 6 1 P 29/00(2006.01)

A 6 1 P 1/04(2006.01)

A 6 1 P 3/00(2006.01)

A 6 1 P 3/10(2006.01)

A 6 1 P 9/00(2006.01)

A 6 1 P 7/00(2006.01)

A 6 1 P 1/02(2006.01)

40

A 6 1 K 31/365(2006.01)

A 6 1 K 31/716(2006.01)

C 0 7 D 493/10(2006.01)

C 0 8 B 37/00(2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/194

A 6 1 K 31/047

A 6 1 K 31/122

A 6 1 K 9/127

A 6 1 K 47/24

50

A 6 1 K 47/28	
A 6 1 K 47/69	
A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/66	
A 6 1 K 47/68	
A 6 1 P 31/04	10
A 6 1 P 31/10	
A 6 1 P 33/06	
A 6 1 P 33/12	
A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 29/00	20
A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 1/02	
A 6 1 K 31/365	
A 6 1 K 31/716	
C 0 7 D 493/10	E
C 0 8 B 37/00	C 30

## 【手続補正書】

【提出日】令和4年5月2日(2022.5.2)

## 【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】

式：Q-トランスクロセチン-QまたはQ-トランスノルピキシチン-Qを有するイオン化可能カロテノイド塩を封入するリポソームを含む医薬組成物であって、式中、Qが、多価カチオン対イオンである、医薬組成物。

【請求項2】

Qが、二価の金属カチオン、二価の有機カチオン、もしくはFe<sup>3+</sup>などの三価のカチオンである、または、

Qが、Ca<sup>2+</sup>、Mg<sup>2+</sup>、Zn<sup>2+</sup>、Cu<sup>2+</sup>、Co<sup>2+</sup>、およびFe<sup>2+</sup>から選択される二価のカチオンである、

請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

40

50

前記リポソームが、式：Q - トランスノルピキシニン - Qを有するイオン化可能カロテノイド塩を封入する、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項4】

前記リポソームが、式：Q - トランスクロセチン - Qを有するイオン化可能カロテノイド塩を封入する、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項5】

前記多価対イオン(Q)が、二価の金属カチオン、二価の有機カチオン、もしくは $Fe^{3+}$ などの三価のカチオンである、または、

Qが、 $Ca^{2+}$ 、 $Mg^{2+}$ 、 $Zn^{2+}$ 、 $Cu^{2+}$ 、 $Co^{2+}$ 、および $Fe^{2+}$ から選択される二価のカチオンである、

請求項1に記載の医薬組成物。

10

【請求項6】

前記リポソームが、マグネシウムトランスクロセチネート(MTC)を封入する、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項7】

前記リポソームが、カルシウムトランスクロセチネート(CTC)を封入する、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項8】

前記リポソームが、マグネシウムトランスノルピキシネート(MTN)またはカルシウムトランスノルピキシネート(CTN)を封入する、請求項1に記載の医薬組成物。

20

【請求項9】

イオン化可能カロテノイド/脂質比率が、1 ~ 1000 g / モル、10 ~ 150 g / モル、20 ~ 100 g / モル、もしくはこれらの間の任意の範囲である、または、

前記リポソームが、20 nm ~ 500 nm、20 nm ~ 200 nm、もしくは80 nm ~ 120 nm、もしくはこれらの間の任意の範囲の直径を有する、

請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項10】

前記リポソームが、リポソーム成分から形成され、前記リポソーム成分が、カチオン性脂質、アニオン性脂質および中性脂質の少なくとも1種、

または、DSPE、DSPE-PEG、DSPE-PEG-マレイミド、HSPC、HSPC-PEG、コレステロール、コレステロール-PEG、およびコレステロール-マレイミドから選択される少なくとも1種、

30

または、OxPAPCなどの酸化リン脂質、を含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項11】

前記リポソームが、ペグ化されている、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項12】

1種または複数のリポソーム成分が、ポリエチレングリコール(PEG)(例えば、200 ~ 5000ダルトンの数平均分子量(Mn)を有するPEG)、ポリ-L-リシン(PLL)、

モノシアロガングリオシド(GM1)、ポリ(ビニルピロリドン)(PVP)、ポリ(アクリルアミド)(PAA)、

40

ポリ(2-メチル-2-オキサゾリン)、ポリ(2-エチル-2-オキサゾリン)、

ホスファチジルポリグリセロール、ポリ[N-(2-ヒドロキシプロピル)メタクリルアミド]、両親媒性ポリ-N-ビニルピロリドン、L-アミノ酸ベースポリマー、

オリゴグリセリン、ポリエチレングリコールおよびポリプロピレンオキシド含有コポリマー、

ポロキサマー188、およびポリビニルアルコールより選択される、少なくとも1種の立体安定剤をさらに含む、請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項13】

前記リポソームが、アニオン性、中性、もしくはカチオン性である、または

-150 ~ 150 mV、もしくは-50 ~ 50 mV、もしくはこれらの間の任意の範

50

囲のゼータ電位、ゼロ以下である（例えば、 $-150 \sim 0$  mV、もしくは $-50 \sim 0$  mV、もしくはこれらの間の任意の範囲の）ゼータ電位、もしくは0より大きい（例えば、 $0.2 \sim 150$  mV、もしくは $1 \sim 50$  mV、もしくはこれらの間の任意の範囲の）ゼータ電位を有する、

請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項14】

薬学的に許容可能な担体をさらに含む、請求項1に記載の医薬組成物であって、

任意選択で、前記薬学的に許容可能な担体は、

任意選択で、 $0.1\%$ より大きい濃度、または $0.3\% \sim 2.5\%$ の濃度、もしくはこれらの間の任意の範囲の濃度で、デキストロース、マンニトール、グリセロール、塩化カリウム、もしくは塩化ナトリウムなどの等張化剤、または $1 \sim 200$  mMの濃度および $2 \sim 8$ のpHで、もしくはこれらの間の任意の範囲で、H E P E S緩衝生理食塩水（H B S）

もしくは類似物などの緩衝液、

を含んでもよい、医薬組成物。

【請求項15】

前記リポソームが、 $6,000,000$ 個未満、 $500,000$ 個未満、 $200,000$ 個未満、 $100,000$ 個未満、 $50,000$ 個未満、 $10,000$ 個未満、もしくは $5,000$ 個未満、または $10 \sim 100,000$ 個、 $100 \sim 10,000$ 個、もしくは $500 \sim 5,000$ 個、またはこれらの間の任意の範囲の個数のイオン化可能カロテノイド

分子を含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項16】

前記リポソームが、ターゲティング部分をさらに含み、かつ前記ターゲティング部分が目的の標的細胞上の表面抗原に対する特異的親和性を有する、請求項1に記載の医薬組成物であって、任意選択で、前記ターゲティング部分は、PEGおよびリポソーム外面の片方または両方に結合されていてもよい、医薬組成物。

【請求項17】

前記ターゲティング部分が、ポリペプチド、抗体、ヒト化抗体、抗体の抗原結合フラグメント、単鎖抗体、単ドメイン抗体、二重特異的抗体、合成抗体、ペグ化抗体、または多量体抗体である、請求項16に記載の医薬組成物であって、任意選択で、前記ターゲティング部分は、表面プラズモン共鳴分析を用いて測定される $50 \times 10^{-12} \sim 10 \times 10^{-6}$ の範囲の平衡解離定数（Kd）で前記表面抗原に結合してもよい、医薬組成物。

【請求項18】

前記リポソームが、ペグ化されており、 $1 \sim 1000$ 個、 $50 \sim 750$ 個、 $100 \sim 500$ 個、もしくは $30 \sim 200$ 個、またはこれらの間の任意の範囲の個数のターゲティング部分を含む、請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項19】

F A B P、免疫刺激剤、免疫抑制剤、検出可能マーカーおよびマレイミドの1種もしくは複数、またはマンニトール、トレハロース、ソルビトール、およびスクロースより選択される少なくとも1種の凍結保護物質をさらに含み、前記F A B P、前記免疫刺激剤、前記免疫抑制剤、前記検出可能マーカーまたは前記マレイミドが、前記PEGまたはリポソーム外面に結合されている、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項20】

対象における疾患または状態の治療における使用のための、請求項1～16のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項21】

前記疾患または状態が、内毒血症、敗血症、感染症、菌血症、肝臓の疾患もしくは状態、例えば、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、肺線維症、肺出血、肺損傷、肺癌、慢性閉塞性肺疾患（COPD）などの肺の疾患もしくは状態、腎疾患、自己免疫疾患、硬化症、炎症、炎症性腸疾患、代謝疾患、インスリン抵抗性、糖尿病（例えば、2型糖尿病）もしくは関連する状態、心臓血管疾患、虚血もしくは低酸素症により特徴づけられる疾患もしくは

10

20

30

40

50

は状態、心臓発作もしくは脳卒中、ショック、または一酸化窒素欠乏症もしくは関連する状態、に関連している、請求項 20 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物を作製する方法であって、

(a) 多価金属またはプロトン化アミンなどの多価有機カチオンの弱酸塩中でリポソームを含むリポソーム溶液を作製するステップ、

(b) 式： $Q$ -トランスクロセチン- $Q$ または $Q$ -トランスノルピキシチン- $Q$ を有し、 $Q$ が多価カチオン対イオンである、イオン化可能カロテノイド塩を、前記リポソーム溶液に添加するステップ、および

(c) 前記イオン化可能カロテノイドを、カロテノイドをリポソーム中に充填するために十分な時間にわたり、前記リポソーム溶液中で保持するステップ、

を含み、任意選択で、前記弱酸は、例えば、酢酸、グルコン酸、酒石酸、グルタミン酸、クエン酸、ギ酸、およびグリシン酸から選択される有機酸などの有機酸であってもよく、前記多価金属は、例えば、 $Ca^{2+}$ 、 $Mg^{2+}$ 、 $Zn^{2+}$ 、 $Cu^{2+}$ 、 $Co^{2+}$ 、および $Fe^{2+}$ から選択される二価金属などの二価金属、または $Fe^{3+}$ などの三価金属であってもよい、

方法。

10

20

30

40

50