

【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28年9月29日 (2016.9.29)

【公表番号】特表2015-528441 (P2015-528441A)

【公表日】平成27年9月28日 (2015.9.28)

【年通号数】公開・登録公報2015-060

【出願番号】特願2015-526733 (P2015-526733)

【国際特許分類】

A 6 1 K 33/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 K 9/127 (2006.01)

A 6 1 K 41/00 (2006.01)

A 6 1 K 9/19 (2006.01)

A 6 1 K 9/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/24 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

A 6 1 K 47/28 (2006.01)

A 6 1 K 33/04 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 33/00

A 6 1 P 9/00

A 6 1 K 9/127

A 6 1 K 41/00

A 6 1 K 9/19

A 6 1 K 9/10

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/24

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/28

A 6 1 K 33/04

【手続補正書】

【提出日】平成28年8月9日 (2016.8.9)

【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】

キセノン装填エコー源性リボソームを含む組成物であって、

(i) 前記組成物が、対象における出血性脳卒中の治療における使用のためのものであり、有効量の前記組成物が前記対象に投与され、または

(i i) 前記組成物が、血栓性または出血性脳卒中を有することが判明していない対象における脳卒中の治療における使用のためのものであり、有効量の前記組成物が前記対象に投与される、

組成物。

【請求項 2】

前記組成物が、溶液中で凍結乾燥したりリボソームを懸濁させることにより調製され、前記懸濁液が前記対象に投与され、または

前記組成物が、凍結リボソーム懸濁液を解凍することにより調製され、前記懸濁液が前記対象に投与される、

請求項 1 に記載の使用のための組成物。

【請求項 3】

前記組成物が、凍結保護剤をさらに含む、請求項 1 に記載の使用のための組成物。

【請求項 4】

前記凍結保護剤が、マンニトールである、請求項 3 に記載の使用のための組成物。

【請求項 5】

前記キセノン装填エコー源性リボソームが、ホスファチジルコリン (P C)、ホスホエタノールアミン (P E)、ポリエチレングリコール (P E G)、ホスファチジルグリセロール (P G)、またはホスファチジルセリン (P S)、またはコレステロールを含む、請求項 1 に記載の使用のための組成物。

【請求項 6】

前記キセノン装填エコー源性リボソームが、ホスファチジルグリセロール (P G)、またはホスファチジルセリン (P S) を含む、請求項 1 に記載の使用のための組成物。

【請求項 7】

前記キセノン装填エコー源性リボソームが、少なくとも 1 つのホスファチジルコリン (P C)、P E G 化脂質、およびコレステロールを含む、請求項 1 または 6 に記載の使用のための組成物。

【請求項 8】

前記リボソームが 0 . 4 ~ 1 0 ミクロンの平均サイズを有する、請求項 1 に記載の使用のための組成物。

【請求項 9】

前記対象が出血性脳卒中と診断されている、請求項 1 (i) に記載の使用のための組成物。

【請求項 1 0】

前記治療が、前記対象に前記リボソームからのキセノン放出を促進するのに有効な量で適用される超音波刺激をさらに含む、請求項 1 に記載の使用のための組成物。

【請求項 1 1】

前記超音波刺激が、従来の超音波プローブまたは頸椎カラーの超音波装置によって適用される、請求項 1 0 に記載の使用のための組成物。

【請求項 1 2】

前記超音波刺激が、約 1 ~ 8 M H z の間の周波数、および約 0 . 1 ~ 1 . 4 の間の機械的指標で適用される、請求項 1 0 に記載の使用のための組成物。

【請求項 1 3】

キセノン装填エコー源性リボソームを含む薬学的組成物であって、前記キセノン装填エコー源性リボソームが、少なくとも 1 つのホスファチジルコリン (P C)、P E G 化脂質、およびコレステロールを含む、薬学的組成物。

【請求項 1 4】

前記組成物が、凍結保護剤をさらに含む、請求項 1 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 5】

前記凍結保護剤が、マンニトールである、請求項 1 4 に記載の薬学的組成物。

【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 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 2 6 】

本発明は、例えば、以下の項目も提供する。

(項目 1)

対象における出血性脳卒中を治療する方法であって、キセノン装填エコー源性リボソームを含む有効量の組成物を前記対象に投与することを含む、方法。

(項目 2)

前記組成物が、静脈内注入を介して、または動脈内注入を介して、静脈内、動脈内、頭蓋内投与される、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

超音波刺激を、前記対象に前記リボソームからのキセノン放出を促進するのに有効な量で適用することをさらに含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 4)

前記超音波刺激が、従来の超音波プローブまたは頸椎カラーの超音波装置によって適用される、項目 3 に記載の方法。

(項目 5)

前記超音波刺激が、前記対象の首または頭に適用される、項目 3 に記載の方法。

(項目 6)

前記超音波刺激が、約 1 ~ 8 M H z の間の周波数、および約 0 . 1 ~ 1 . 4 の間の機械的指標で適用される、項目 3 に記載の方法。

(項目 7)

前記投与が、脳卒中発症の 6 時間以内である、項目 1 に記載の方法。

(項目 8)

前記投与が、脳卒中発症の 4、3、2、または 1 時間以内である、項目 1 に記載の方法。

。

(項目 9)

前記対象が、ヒトである、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 0)

前記組成物が、前記対象に 2 回目投与される、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 1)

前記第 2 の投与が、前記初回投与の約 2、3、4、5、6、7、または 8 時間後である、項目 1 0 に記載の方法。

(項目 1 2)

第 2 の治療剤を、前記対象に投与することをさらに含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 3)

前記第 2 の治療剤が、H₂SまたはH₂装填エコー源性リボソームを含む、項目 1 2 に記載の方法。

(項目 1 4)

前記H₂SまたはH₂装填エコー源性リボソーム、および前記Xe装填エコー源性リボソームが、同一の組成物に含まれる、項目 1 3 に記載の方法。

(項目 1 5)

前記組成物が、2つのガスで装填されたりボソームを含む、項目 1 4 に記載の方法。

(項目 1 6)

前記組成物を投与することが、溶液中で凍結乾燥したりボソームを懸濁させ、前記懸濁液を前記対象に投与することを含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 7)

前記組成物を投与することが、凍結リボソーム懸濁液を解凍し、前記懸濁液を前記対象に投与することを含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 8)

前記組成物が、凍結保護剤をさらに含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 9)

前記凍結保護剤が、マンニトールである、項目 18 に記載の方法。

(項目 20)

前記リポソームが、ホスファチジルコリン (PC)、ホスホエタノールアミン (PE)、ポリエチレングリコール (PEG)、ホスファチジルグリセロール (PG)、またはホスファチジルセリン (PS)、またはコレステロールを含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 21)

前記リポソームが、少なくとも 1 つの PC、PE、負に帯電した脂質、PEG 化脂質、およびコレステロール分子を含む、項目 20 に記載の方法。

(項目 22)

(a) 前記 PC が、ジパルミトイルホスファチジルコリン (DPPC)、または卵ホスファチジルコリン (EPC) を含むか、

(b) 前記 PEG が、PEG 2000 - DPPE を含むか、または

(c) 前記 PG が、1, 2 - ジパルミトイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホ - (1' - rac - グリセロール) を含むか、である、項目 20 に記載の方法。

(項目 23)

前記リポソームが、ジパルミトイルホスファチジルコリン (DPPC)、卵ホスファチジルコリン (EPC)、PEG 2000 - DPPE、DPPG、およびコレステロールを含む、項目 22 に記載の方法。

(項目 24)

前記リポソームが、DPPC、EPC、PEG 2000 - DPPE、DPPG、コレステロール、およびキセノンから本質的になる、項目 23 に記載の方法。

(項目 25)

前記リポソームが 0.4 ~ 1.0 ミクロンの平均サイズを有する、項目 1 に記載の方法。

(項目 26)

前記対象が出血性脳卒中と診断されている、項目 1 に記載の方法。

(項目 27)

血栓性または出血性脳卒中を有することが判明していない対象における脳卒中を治療する方法であって、キセノン装填エコー源性リポソームを含む有効量の組成物を前記対象に投与することを含む、方法。

(項目 28)

前記対象が血栓性脳卒中を有することが判明していない、項目 27 に記載の方法。

(項目 29)

前記組成物が、静脈内注入を介して、または動脈内注入を介して、静脈内、動脈内、頭蓋内投与される、項目 27 に記載の方法。

(項目 30)

超音波刺激を、前記対象に前記リポソームからのガス放出を促進するのに有効な量で適用することをさらに含む、項目 27 に記載の方法。

(項目 31)

前記超音波刺激が、従来の超音波プローブまたは頸椎カラーの超音波装置によって適用される、項目 30 に記載の方法。

(項目 32)

前記超音波刺激が、前記対象の首または頭に適用される、項目 30 に記載の方法。

(項目 33)

前記超音波刺激が、約 1 ~ 8 MHz の間の周波数、および約 0.1 ~ 1.4 の間の機械的指標で適用される、項目 30 に記載の方法。

(項目 34)

前記投与が、脳卒中発症の 6 時間以内である、項目 27 に記載の方法。

(項目 35)

前記投与が、脳卒中発症の 4、3、2、または 1 時間以内である、項目 27 に記載の方法。

(項目 3 6)

前記対象が、ヒトである、項目 2 7 に記載の方法。

(項目 3 7)

前記組成物が、前記対象に 2 回目投与される、項目 2 7 に記載の方法。

(項目 3 8)

前記第 2 の投与が、前記初回投与の約 2、3、4、5、6、7、または 8 時間後である、項目 3 7 に記載の方法。

(項目 3 9)

第 2 の治療剤を、前記対象に投与することをさらに含む、項目 2 7 に記載の方法。

(項目 4 0)

前記第 2 の治療剤が、H₂S または H₂ 装填エコー源性リボソームを含む、項目 3 9 に記載の方法。

(項目 4 1)

前記 H₂S または H₂ 装填エコー源性リボソーム、および前記 X e 装填エコー源性リボソームが、同一の組成物中に含まれる、項目 4 0 に記載の方法。

(項目 4 2)

前記組成物を投与することが、溶液中で凍結乾燥したリボソームを懸濁させ、前記溶液を前記対象に投与することを含む、項目 2 7 に記載の方法。

(項目 4 3)

前記組成物を投与することが、凍結リボソーム懸濁液を解凍し、前記懸濁液を前記対象に投与することを含む、項目 2 7 に記載の方法。

(項目 4 4)

前記組成物が、凍結保護剤をさらに含む、項目 2 7 に記載の方法。

(項目 4 5)

前記凍結保護剤が、マンニトールである、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 4 6)

前記リボソームが、ホスファチジルコリン (P C)、ホスホエタノールアミン (P E)、ポリエチレングリコール (P E G)、ホスファチジルグリセロール (P G)、またはホスファチジルセリン (P S)、またはコレステロールを含む、項目 2 7 に記載の方法。

(項目 4 7)

前記リボソームが、少なくとも 1 つの P C、P E、負に帯電した脂質、P E G 化脂質、およびコレステロール分子を含む、項目 4 6 に記載の方法。

(項目 4 8)

(a) 前記 P C が、ジパルミトイルホスファチジルコリン (D P P C)、または卵ホスファチジルコリン (E P C) を含むか、

(b) 前記 P E G が、P E G 2 0 0 0 - D P P E を含むか、または

(c) 前記 P G が、1, 2 - ジパルミトイル - s n - グリセロ - 3 - ホスホ - (1 ' - r a c - グリセロール) を含むか、である、項目 4 6 に記載の方法。

(項目 4 9)

前記リボソームが、ジパルミトイルホスファチジルコリン (D P P C)、卵ホスファチジルコリン (E P C)、P E G 2 0 0 0 - D P P E、D P P G、およびコレステロールを含む、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 5 0)

前記リボソームが、D P P C、E P C、P E G 2 0 0 0 - D P P E、D P P G、コレステロール、およびキセノンから本質的になる、項目 4 9 に記載の方法。

(項目 5 1)

前記リボソームが 0 . 4 ~ 1 0 ミクロンの平均サイズを有する、項目 2 7 に記載の方法

。

(項目 5 2)

対象における出血性および血栓性脳卒中の両方を治療する方法であって、キセノン装填

エコー源性リボソームを含む有効量の組成物を、前記対象に投与することを含む、方法。

(項目53)

前記対象が出血性および血栓性脳卒中と診断されている、項目52に記載の方法。

(項目54)

前記対象が、出血性または血栓性脳卒中を有しているか否かが判明していない、項目52に記載の方法。

(項目55)

(a) 血栓性または出血性脳卒中を有することが判明していない、脳卒中を有する対象を特定することと、

(b) キセノン装填エコー源性リボソームを含む有効量の組成物を、前記対象に投与することと、を含む、対象における脳卒中を治療する方法。

(項目56)

(a) キセノン装填エコー源性リボソームを含む有効量の第1の組成物を、前記対象に投与することと、

(b) 組織プラスミノゲン活性化因子(tPA)を含む有効量の第2の組成物を、前記対象に投与することと、を含む、対象における血栓性脳卒中を治療する方法。

(項目57)

前記tPAが、リボソーム中に含まれる、項目56に記載の方法。

(項目58)

前記tPAが、組み換えヒトtPAである、項目56に記載の方法。

(項目59)

前記第2の組成物が、キセノン装填エコー源性リボソームをさらに含む、項目56に記載の方法。

(項目60)

前記第1のまたは第2の組成物が、静脈内注入を介して、または動脈内注入を介して、静脈内、動脈内、頭蓋内投与される、項目56に記載の方法。

(項目61)

超音波刺激を、前記対象に前記第1の組成物が前記リボソームからのガス放出を促進するのに有効な量で投与される後に適用することをさらに含む、項目56に記載の方法。

(項目62)

前記超音波刺激が、従来の超音波プローブまたは頸椎カラーの超音波装置によって適用される、項目61に記載の方法。

(項目63)

前記超音波刺激が、前記対象の首または頭に適用される、項目61に記載の方法。

(項目64)

前記超音波刺激が、約1~8MHzの間の周波数、および約0.1~1.4の間の機械的指標で適用される、項目56に記載の方法。

(項目65)

前記第1の組成物の前記投与が、脳卒中発症の6時間以内である、項目56に記載の方法。

(項目66)

前記第1の組成物の前記投与が、脳卒中発症の4、3、2、または1時間以内である、項目56に記載の方法。

(項目67)

前記対象が、ヒトである、項目56に記載の方法。

(項目68)

前記第2の組成物の前記投与が、前記第1の組成物の投与の約2、3、4、5、6、7、または8時間後に投与される、項目56に記載の方法。

(項目69)

前記第1または第2の組成物がさらなる治療剤を含む、項目56に記載の方法。

(項目 7 0)

前記さらなる治療剤が、 H_2S または H_2 装填エコー源性リボソームを含む、項目 6 9 に記載の方法。

(項目 7 1)

前記第 1 の組成物を投与することが、溶液中で凍結乾燥したリボソームを懸濁させ、前記溶液を前記対象に投与することを含む、項目 5 6 に記載の方法。

(項目 7 2)

前記第 1 の組成物を投与することが、凍結リボソーム懸濁液を解凍し、前記懸濁液を前記対象に投与することを含む、項目 5 6 に記載の方法。

(項目 7 3)

前記第 1 または第 2 の組成物が、凍結保護剤をさらに含む、項目 5 6 に記載の方法。

(項目 7 4)

前記凍結保護剤が、マンニトールである、項目 7 3 に記載の方法。

(項目 7 5)

前記第 1 の生成物の前記リボソームが、ホスファチジルコリン (PC)、ホスホエタノールアミン (PE)、ポリエチレングリコール (PEG)、ホスファチジルグリセロール (PG)、またはホスファチジルセリン (PS)、またはコレステロールを含む、項目 5 6 に記載の方法。

(項目 7 6)

前記リボソームが、少なくとも 1 つの PC、PE、負に帯電した脂質、PEG 化脂質、およびコレステロール分子を含む、項目 7 5 に記載の方法。

(項目 7 7)

(a) 前記 PC が、ジパルミトイルホスファチジルコリン (DPPC)、または卵ホスファチジルコリン (EPC) を含むか、

(b) 前記 PEG が、PEG 2000 - DPPPE を含むか、または

(c) 前記 PG が、1, 2 - ジパルミトイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホ - (1' - rac - グリセロール) を含むか、である、項目 7 5 に記載の方法。

(項目 7 8)

前記リボソームが、ジパルミトイルホスファチジルコリン (DPPC)、卵ホスファチジルコリン (EPC)、PEG 2000 - DPPPE、DPPG、およびコレステロールを含む、項目 7 7 に記載の方法。

(項目 7 9)

前記リボソームが、DPPC、EPC、PEG 2000 - DPPPE、DPPG、コレステロール、およびキセノンから本質的になる、項目 7 8 に記載の方法。

(項目 8 0)

前記第 1 の生成物の前記リボソームが 0.8 ~ 1.0 ミクロンの平均サイズを有する、項目 5 6 に記載の方法。

(項目 8 1)

前記対象が血栓性脳卒中と診断されている、項目 5 6 に記載の方法。

(項目 8 2)

キセノン装填エコー源性リボソーム、および tPA を含む、薬学的組成物。

(項目 8 3)

前記 tPA が、リボソーム中に含まれる、項目 8 2 に記載の組成物。

(項目 8 4)

前記 tPA が、組み換えヒト tPA である、項目 8 2 に記載の組成物。

(項目 8 5)

Xe 装填エコー源性リボソーム、および H_2S または H_2 で装填されたりリボソームを含む、薬学的組成物。

(項目 8 6)

前記ガスが、前記組成物中の別個のリボソーム中に含まれる、項目 8 5 に記載の組成物

°

(項目 87)

前記ガスが、同一のリボソーム中に含まれる、項目 85 に記載の組成物。

(項目 88)

Xe、H₂S、および H₂ で装填されたりリボソームを含む、項目 85 に記載の組成物。

(項目 89)

前記リボソームが、ホスファチジルコリン (PC)、ホスホエタノールアミン (PE)、ポリエチレングリコール (PEG)、ホスファチジルグリセロール (PG)、またはホスファチジルセリン (PS)、またはコレステロールを含む、項目 82 または 85 に記載の組成物。

(項目 90)

前記リボソームが、少なくとも 1 つの PC、PE、負に帯電した脂質、PEG 化脂質、およびコレステロール分子を含む、項目 89 に記載の組成物。

(項目 91)

(a) 前記 PC が、ジパルミトイルホスファチジルコリン (DPPC)、または卵ホスファチジルコリン (EPC) を含むか、

(b) 前記 PEG が、PEG 2000 - DPPPE を含むか、または

(c) 前記 PG が、1, 2 - ジパルミトイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホ - (1' - rac - グリセロール) を含むか、である、項目 90 に記載の組成物。

(項目 92)

前記リボソームが、ジパルミトイルホスファチジルコリン (DPPC)、卵ホスファチジルコリン (EPC)、PEG 2000 - DPPPE、DPPG、およびコレステロールを含む、項目 91 に記載の組成物。

(項目 93)

前記リボソームが、DPPC、EPC、PEG 2000 - DPPPE、DPPG、コレステロール、およびキセノンから本質的になる、項目 92 に記載の組成物。

(項目 94)

Xe 装填エコー源性リボソームを含む薬学的組成物であって、前記リボソームが (1) 第 1 の PC 成分と、(2) 第 2 の PC 成分と、(3) PEG 化脂質成分と、(4) PG 成分と、(5) コレステロール成分と、からなり、前記成分が約 30 ~ 60 : 10 ~ 30 : 5 ~ 15 : 5 ~ 15 : 10 ~ 20 の割合でそれぞれ存在する、薬学的組成物。

(項目 95)

前記成分が約 40 ~ 50 : 20 ~ 30 : 5 ~ 10 : 5 ~ 10 : 10 ~ 20 の割合でそれぞれ存在する、項目 94 に記載の組成物。

(項目 96)

(a) 前記第 1 の PC 成分が、ジパルミトイルホスファチジルコリン (DPPC) であるか、

(b) 前記第 2 の PC 成分が、卵ホスファチジルコリン (EPC) であるか、

(c) 前記 PEG 化脂質成分が、PEG 2000 - DPPPE であるか、または

(d) 前記 PG 成分が、1, 2 - ジパルミトイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホ - (1' - rac - グリセロール) を含むか、である、項目 95 に記載の組成物。

(項目 97)

前記組成物が、凍結保護剤をさらに含む、項目 82、85、または 94 のいずれかに記載の組成物。

(項目 98)

前記凍結保護剤が、マンニトールである、項目 97 に記載の組成物。

(項目 99)

前記リボソームが 0.4 ~ 1.0 ミクロンの平均サイズを有する、項目 82、85、または 94 のいずれかに記載の組成物。

(項目 100)

前記組成物が、凍結乾燥される、または凍結される、項目 8 2、8 5、または 9 4 のいずれかに記載の組成物。

本発明の他の目的、特性および利点は、以下の詳細な説明から明らかになるであろう。しかしながら、本発明の精神および範囲内の様々な変更および修正が、この詳細な説明から当業者に明らかになるため、詳細な説明および具体的な実施例は、本発明の好適な実施形態を示すが、例示説明のみの目的でのみ与えられることが理解されるべきである。