

【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ポ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

(ii) 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リポ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、凍結リポ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ポソームが、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ポソームが、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ポソームが、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】

前記リポソームが 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 10】

前記治療が、前記対象に前記リポ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 11】

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 12】

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 13】

キセノン装填エコー源性リポ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ポソームが、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 14】

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 15】

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】

【0026】

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、前記対象に前記リポ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1～8MHz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10)

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11)

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10に記載の方法。

(項目12)

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13)

前記第2の治療剤が、H₂SまたはH₂装填エコー源性リポソームを含む、項目12に記載の方法。

(項目14)

前記H₂SまたはH₂装填エコー源性リポソーム、および前記Xe装填エコー源性リポソームが、同一の組成物中に含まれる、項目13に記載の方法。

(項目15)

前記組成物が、2つのガスで装填されたリポソームを含む、項目14に記載の方法。

(項目16)

前記組成物を投与することが、溶液中で凍結乾燥したリポソームを懸濁させ、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17)

前記組成物を投与することが、凍結リポ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18)

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19)

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、ジパルミトイー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、PEG2000-DPPEを含むか、または

(c) 前記PGが、1,2-ジパルミトイール-sn-グリセロ-3-ホスホ-(1'-ract-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、ジパルミトイールホスファチジルコリン(DPPC)、卵ホスファチジルコリン(EPC)、PEG2000-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、PEG2000-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0.4~10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1~8MHz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36)

前記対象が、ヒトである、項目27に記載の方法。

(項目37)

前記組成物が、前記対象に2回目投与される、項目27に記載の方法。

(項目38)

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37に記載の方法。

(項目39)

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27に記載の方法。

(項目40)

前記第2の治療剤が、H₂SまたはH₂装填エコー源性リポソームを含む、項目39に記載の方法。

(項目41)

前記H₂SまたはH₂装填エコー源性リポソーム、および前記Xe装填エコー源性リポソームが、同一の組成物中に含まれる、項目40に記載の方法。

(項目42)

前記組成物を投与することが、溶液中で凍結乾燥したリポソームを懸濁させ、前記溶液を前記対象に投与することを含む、項目27に記載の方法。

(項目43)

前記組成物を投与することが、凍結リポ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27に記載の方法。

(項目44)

前記組成物が、凍結保護剤をさらに含む、項目27に記載の方法。

(項目45)

前記凍結保護剤が、マンニトールである、項目44に記載の方法。

(項目46)

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27に記載の方法。

(項目47)

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46に記載の方法。

(項目48)

(a) 前記PCが、ジパルミトイー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、PEG2000-DPPEを含むか、または

(c) 前記PGが、1,2-ジパルミトイール-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46に記載の方法。

(項目49)

前記リポソームが、ジパルミトイールホスファチジルコリン(DPPC)、卵ホスファチジルコリン(EPC)、PEG2000-DPPE、DPPG、およびコレステロールを含む、項目48に記載の方法。

(項目50)

前記リポソームが、DPPC、EPC、PEG2000-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49に記載の方法。

(項目51)

前記リポソームが0.4~10ミクロンの平均サイズを有する、項目27に記載の方法。

(項目52)

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ポ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、リポ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ポ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の組成物が前記リポ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70)

前記さらなる治療剤が、H₂SまたはH₂装填エコー源性リポソームを含む、項目69に記載の方法。

(項目71)

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ポソームを懸濁させ、前記溶液を前記対象に投与することを含む、項目56に記載の方法。

(項目72)

前記第1の組成物を投与することが、凍結リポ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56に記載の方法。

(項目73)

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56に記載の方法。

(項目74)

前記凍結保護剤が、マンニトールである、項目73に記載の方法。

(項目75)

前記第1の生成物の前記リポソームが、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56に記載の方法。

(項目76)

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75に記載の方法。

(項目77)

(a) 前記PCが、ジパルミトイー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、PEG2000-DPPEを含むか、または

(c) 前記PGが、1,2-ジパルミトイール-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75に記載の方法。

(項目78)

前記リポソームが、ジパルミトイールホスファチジルコリン(DPPC)、卵ホスファチジルコリン(EPC)、PEG2000-DPPE、DPPG、およびコレステロールを含む、項目77に記載の方法。

(項目79)

前記リポソームが、DPPC、EPC、PEG2000-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78に記載の方法。

(項目80)

前記第1の生成物の前記リポソームが0.8~10ミクロンの平均サイズを有する、項目56に記載の方法。

(項目81)

前記対象が血栓性脳卒中と診断されている、項目56に記載の方法。

(項目82)

キセノン装填エコー源性リポソーム、およびtPAを含む、薬学的組成物。

(項目83)

前記tPAが、リポソーム中に含まれる、項目82に記載の組成物。

(項目84)

前記tPAが、組み換えヒトtPAである、項目82に記載の組成物。

(項目85)

Xe装填エコー源性リポソーム、およびH₂SまたはH₂で装填されたリポソームを含む、薬学的組成物。

(項目86)

前記ガスが、前記組成物中の別個のリポソーム中に含まれる、項目85に記載の組成物

。

(項目87)

前記ガスが、同一のリポ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で装填されたリポソームを含む、項目85に記載の組成物。

(項目89)

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82または85に記載の組成物。

(項目90)

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89に記載の組成物。

(項目91)

(a) 前記PCが、ジパルミトイー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、PEG2000-DPPEを含むか、または

(c) 前記PGが、1,2-ジパルミトイール-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)

前記リポソームが、ジパルミトイールホスファチジルコリン(DPPC)、卵ホスファチジルコリン(EPC)、PEG2000-DPPE、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)

前記リポソームが、DPPC、EPC、PEG2000-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92に記載の組成物。

(項目94)

Xe装填エコー源性リポソームを含む薬学的組成物であって、前記リポソームが(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、ジパルミトイー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、PEG2000-DPPEであるか、または

(d) 前記PG成分が、1,2-ジパルミトイール-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82、85、または94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。