

【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25年7月4日 (2013.7.4)

【公表番号】特表2012-526858(P2012-526858A)

【公表日】平成24年11月1日 (2012.11.1)

【年通号数】公開・登録公報2012-045

【出願番号】特願2012-511923(P2012-511923)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/713 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 K 47/24 (2006.01)

A 6 1 K 47/28 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 31/713

A 6 1 K 47/48

A 6 1 K 47/24

A 6 1 K 47/28

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 9/08

【手続補正書】

【提出日】平成25年5月16日 (2013.5.16)

【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】

カチオン性脂質とポリヌクレオチドとの固体混合物からなる組成物であって、前記固体混合物が、前記カチオン性脂質とポリヌクレオチドとが水を含む溶媒中で混合されたときに即座に沈殿し、このとき前記カチオン性脂質は前記ポリヌクレオチドと水不溶性のイオン性複合体を形成し、前記複合体が乾燥無水固体として単離され、カチオン性脂質の前記ポリヌクレオチドのヌクレオチドモノマーに対するモル比が 0.1 ~ 1.0、好ましくは 0.5 ~ 2 である、前記組成物。

【請求項 2】

前記カチオン性脂質が、N, N - ジオレイル - N, N - ジメチルアンモニウムクロリド (DODAC) ; N - (1 - (2, 3 - ジオレイルオキシ)プロピル) - N, N, N - トリメチルアンモニウムクロリド (DOTMA) ; N, N - ジメチル - (2, 3 - ジオレイルオキシ)プロピルアミン (DODMA) ; N, N - ジステアリル - N, N - ジメチルアンモニウムプロミド (DDAB) ; N - (1 - (2, 3 - ジオレオイルオキシ)プロピル) - N, N, N - トリメチルアンモニウムクロリド (DOTAP) ; 3 - (N - (N, N - ジメチルアミノエタン) - カルバモイル) コレステロール (DC-Chol) ; N

- ( 1 , 2 - ジミリスチルオキシプロパ - 3 - イル ) - N , N - ジメチル - N - ヒドロキシエチルアンモニウムプロミド ( DMRIE ) ; 1 , 2 - ジリノレイルオキシ - N , N - ジメチルアミノプロパン ( DLinDMA ) ; および 1 , 2 - ジリノレニルオキシ - N , N - ジメチルアミノプロパン ( DLenDMA ) 、 1 , 2 - ジミリストイル - 3 - ジメチルアンモニウムプロパン ( DODAP ) 、 ジオクタデシルジメチルアンモニウム ( DODMA ) 、 ジステアリルジメチルアンモニウム ( DSDMA ) 、 1 , 2 - ジリノレイルオキシ - N , N - ジメチルアミノプロパン ( DLinDMA ) 、 1 , 2 - ジリノレニルオキシ - N , N - ジメチルアミノプロパン ( DLenDMA ) 、 N<sup>4</sup> - スペルミンコレステリルカルバメート ( GL - 67 ) 、 N<sup>4</sup> - スペルミジンコレステリルカルバメート ( GL - 53 ) 、 1 - ( N<sup>4</sup> - スペルミン ) - 2 , 3 - ジラウリルグリセロールカルバメート ( GL - 89 ) 、 およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記核酸が、DNA、RNA、アンチセンス、アプタマー、アンタガマー ( antagamer ) 、 プラスミド、プラスミド干渉核酸 ( ina ) 、 リボザイム、低分子干渉核酸 ( siRNA ) 、 マイクロRNA ( miRNA ) 、 およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 1 又は 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記カチオン性脂質と前記ポリヌクレオチドとの電荷比が 1 : 1 である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記混合物が、水を含む溶媒中で前記カチオン性脂質と前記ポリヌクレオチドとを混合し、水不溶性沈殿物を生成し、前記沈殿物を単離し、前記沈殿物を乾燥させて無水固体を形成する方法によって作製される、請求項 1 から 4 までのいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 6】

前記混合物は、無水の有機溶媒もしくは極性非プロトン性溶媒に可溶化することができる、請求項 1 から 4 までのいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 7】

無水の有機溶媒もしくは非プロトン性溶媒に溶解された請求項 1 から 4 までのいずれか 1 項に記載の組成物を含む溶液。

【請求項 8】

カルバメートをさらに含み、前記カルバメートが、N 6 - テトラキス ( 3 - アミノプロピル ) - 1 , 3 - プロパンジアミンコレステリルカルバメート、N 4 - スペルミンコレステリルカルバメート、N 4 - スペルミジンコレステリルカルバメート、1 - ( N 4 - スペルミン ) - 2 , 3 - ジラウリルグリセロールカルバメート、および 2 , 3 - ジオレイルオキシ - N - [ 2 ( スペルミンカルボキサミド ) エチル ] - N , N - ジメチル - 1 - プロパンアミノウムトリフルオロアセテート からなる群から選択される、請求項 7 に記載の溶液。

【請求項 9】

中性リン脂質をさらに含み、

前記リン脂質が、ホスファチジルエタノールアミン ( PE )、ホスファチジルコリン ( PC )、ホスファチジイルノシトール ( PI )、スフィンゴミエリン、および ジホスファチジルグリセロール ( PG ) からなる群から選択され、

前記リン脂質が、炭素 8 ~ 22 個のアルキル鎖から構成され、

前記アルキル鎖が、18 : 2、20 : 4、および 22 : 6 アルキル鎖からなる群から選択される、請求項 7 又は 8 に記載の溶液。

【請求項 10】

ステロールをさらに含み、

前記ステロールが、コレステロール、ラノステロール、24 - イソプロピルコレステロール、ニカステロール、7 - デヒドロコレステロール、24 - デヒドロコレステロール、

ゴルゴステロール、ジノステロール、24S - ヒドロキシコレステロール、フィトステロール、エルゴステロール、スチグマステロール、カンペステロール、フコステロール、  
- シトステロール、フィスタノール、ステロールエステル、ステリルグリコシド、およびステリルアルキルエーテルからなる群から選択される、請求項7から9までのいずれか1項に記載の溶液。

【請求項11】

脂質 - PEG化合物をさらに含み、  
前記脂質が、リン脂質、グリセリル脂質、コレステロール、ラノステロール、24 - イソプロピルコレステロール、ニカステロール、7 - デヒドロコレステロール、24 - デヒドロコレステロール、ゴルゴステロール、ジノステロール、24S - ヒドロキシコレステロール、フィトステロール、エルゴステロール、スチグマステロール、カンペステロール、フコステロール、  
- シトステロール、フィスタノール、ステロールエステル、ステリルグリコシド、およびステリルアルキルエーテルからなる群から選択され、かつ前記PEGが、分子量200～5000kDaを有する、請求項7から10までのいずれか1項に記載の溶液。

【請求項12】

コレステロール、コレステロールPEG、及びPEからなる群から選択される1つ以上の脂質をさらに含み、かつ

ポリヌクレオチド1部/N6 - テトラキス(3 - アミノプロピル) - 1,3 - プロパンジアミンコレステリルカルバメート4.4～8.8部/PE2.2～4.4部/コレステロールPEG14.4～21.6部/コレステロール1.6～4.8部(質量/質量)からなる、請求項7から11までのいずれか1項に記載の溶液。

【請求項13】

前記コレステロールPEGをさらに、C16 PEG750セラミド、DSPE - PEG2000、DOPE - PEG2000、または異なる種類の脂質PEGの混合物によって置き換えることができる、請求項12に記載の溶液。

【請求項14】

請求項7から13までのいずれか1項に記載の溶液から前記有機溶媒もしくは非プロトン性溶媒を除去することによって得られる、固体処方物。

【請求項15】

請求項14に記載の処方物を水性溶液に懸濁させることによって得られ、請求項7から14までのいずれか1項に記載の溶液が、前記ポリヌクレオチドを哺乳動物に送達するのに適した処方物の形である、水性処方物。