

【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30年4月26日(2018.4.26)

【公表番号】特表2017-515839(P2017-515839A)

【公表日】平成29年6月15日(2017.6.15)

【年通号数】公開・登録公報2017-022

【出願番号】特願2016-567385(P2016-567385)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 K 9/14 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2017.01)

A 6 1 K 47/42 (2017.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 9/14

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/42

A 6 1 K 47/10

【手続補正書】

【提出日】平成30年3月12日(2018.3.12)

【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】

脳を含む組織への核酸の送達のためのナノ粒子製剤であって、核酸と、

第1の親水性カチオン性ポリマーと、

ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシドおよびこれらのコポリマーからなる群から選択される第2の親水性中性電荷直鎖状または分岐状ポリマーとを含み、

該カチオン性ポリマーの90%～75%が、該親水性ポリマーにコンジュゲートされ、または該カチオン性ポリマーの少なくとも50%が、分岐状親水性ポリマーにコンジュゲートされており、該核酸が、該ナノ粒子内に被包され、もしくは該ナノ粒子の表面に会合しており、該ナノ粒子が、ほぼ中性の電荷を付与し、該組織にわたる拡散率を増強する密度の該親水性ポリマーでコーティングされているナノ粒子製剤。

【請求項2】

前記脳実質内への送達のための、請求項1に記載のナノ粒子製剤。

【請求項3】

114nm、100nmまたは50nm未満のあるいは114nm、100nmまたは50nmに等しい直径を有する、請求項1に記載のナノ粒子製剤。

【請求項4】

前記第1のカチオン性ポリマーまたは第2の中性電荷親水性ポリマーが、分岐している、請求項1に記載のナノ粒子製剤。

【請求項5】

前記第2の親水性ポリマーが、1,000ダルトン～10,000ダルトンの間の分子量を有するポリエチレングリコールである、請求項1に記載のナノ粒子製剤。

【請求項6】

前記ポリエチレングリコールが、5,000ダルトンの分子量を有する、請求項5に記載のナノ粒子製剤。

【請求項7】

前記第1のカチオン性ポリマーが、10,000ダルトン～50,000ダルトンの間の分子量を有する分岐状ポリエチレンイミンである、請求項1に記載のナノ粒子製剤。

【請求項8】

第1のカチオン性ポリマーに対する第2の中性電荷親水性ポリマーのモル比が、8を超える、請求項7に記載のナノ粒子製剤。

【請求項9】

ポリマーに対する核酸のN対P比が、少なくとも2である、請求項8に記載のナノ粒子製剤。

【請求項10】

前記第1のカチオン性ポリマーが、ポリ-Lリシンである、請求項1に記載のナノ粒子製剤。

【請求項11】

前記第2の中性電荷親水性ポリマーが、5,000ダルトンの個々の分岐の分子量を有する分岐状ポリエチレングリコールである、請求項10に記載のナノ粒子製剤。

【請求項12】

前記ポリ-Lリシンの少なくとも50%が、ポリエチレングリコールにコンジュゲートされている、請求項11に記載のナノ粒子製剤。

【請求項13】

前記第2の中性電荷親水性ポリマーの質量が、前記粒子の質量の少なくとも1/10,000、1/7500、1/5000、1/4000、1/3400、1/2500、1/2000、1/1500、1/1000、1/500、1/250、1/200、1/150、1/100、1/75、1/50、1/25、1/20、1/5、1/2または9/10である、請求項1に記載のナノ粒子製剤。

【請求項14】

前記ナノ粒子が、マンニトールのような浸透圧媒体において製剤化されて、前記脳内への取り込みを増強する、請求項1に記載のナノ粒子製剤。

【請求項15】

前記脳への治療剤の送達のための投薬製剤であって、  
該脳への投与のための請求項1～14のいずれか一項に記載の治療有効量のナノ粒子、  
および

該脳内への送達のための薬学的に許容される賦形剤  
からなる製剤。

【請求項16】

前記ナノ粒子が、対流増強送達を使用した前記脳への直接的投与のために製剤化されている、請求項15に記載の製剤。

【請求項17】

前記ナノ粒子が、前記脳への全身性または鼻腔内投与のために製剤化されている、請求項15に記載の製剤。

【請求項18】

前記ナノ粒子が、少なくとも10分間、20分間、30分間、1時間、2時間、4時間(hour hours)、6時間、10時間、1日間、3日間、7日間、10日間、2週間、1ヶ月間またはそれより長い期間にわたって、有効量の前記核酸を放出する、請求項15に記載の製剤。

【請求項19】

前記脳への核酸の送達のための、親水性ポリマーで高密度にコーティングされたナノ粒子を作製する方法であって、

第1のカチオン性親水性ポリマーを、第2の中性電荷親水性ポリマーにコンジュゲートされた該第1のポリマーと混合することにより、ブレンドされたポリマーを調製するステップと、

該ブレンドされたポリマーに該核酸を添加するステップと、

該ナノ粒子を精製して、請求項1～14のいずれか一項に記載のナノ粒子を生成するステップと  
を含む方法。

#### 【請求項20】

前記脳の疾患または障害の1または複数の症状を処置するための製剤であって、該製剤は、

請求項1～18のいずれか一項に記載の治療有効量のナノ粒子製剤  
を含み、該製剤が該脳に投与されることを特徴とする、製剤。

#### 【請求項21】

前記製剤が、前記脳へと直接的に投与される、請求項20に記載の製剤。

#### 【請求項22】

前記製剤が、全身性または鼻腔内に(*intranasally*)投与される、請求項20に記載の  
製剤。

#### 【請求項23】

前記製剤が、前記粒子の血液脳関門の通過を容易にするための1または複数の技法と組  
み合わせて投与されることを特徴とする、請求項20に記載の製剤。

#### 【請求項24】

前記技法が、局所注射、直接的植え込み、対流増強送達、電子常磁性共鳴、マイクロバ  
ブルを伴うまたは伴わない超音波処理および浸透圧剤の使用からなる群から選択される、  
請求項23に記載の製剤。

#### 【請求項25】

前記疾患または障害が、腫瘍、神経学的障害および脳傷害または外傷からなる群から選  
択される、請求項20に記載の製剤。

#### 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0019

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0019】

脳の疾患または障害の1または複数の症状を軽減するための治療有効量のナノ粒子と、  
脳内への送達のための薬学的に許容される賦形剤とを含む製剤を脳に投与するステップを  
含む、脳の疾患または障害を処置するための方法も提供される。本製剤は、脳へと直接的  
または間接的に投与することができる。一部の実施形態では、本製剤は、全身性に投与され  
、ナノ粒子は、血液脳関門を通過することにより脳に浸透する。粒子は、血液脳関門を  
迂回するための1または複数の技法と組み合わせて投与することができる。例示的な技法  
は、対流増強送達(CED)、電子常磁性共鳴、超音波およびマイクロバブルを伴う超音  
波適用を含む。脳内への取り込みを増加させる他の方法は、マンニトール等、浸透圧剤と  
共に製剤化するステップを含む。本方法は、腫瘍、神経学的障害および脳傷害または外傷  
が挙げられるがこれらに限定されない、疾患または障害の1または複数の症状の処置に有  
用であり得る。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

脳を含む組織への核酸の送達のためのナノ粒子製剤であって、

核酸と、

第1の親水性カチオン性ポリマーと、

ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシドおよびこれらのコポリマーからなる群から選択される第2の親水性中性電荷直鎖状または分岐状ポリマーとを含み、

該カチオン性ポリマーの90%～75%が、該親水性ポリマーにコンジュゲートされ、または該カチオン性ポリマーの少なくとも50%が、分岐状親水性ポリマーにコンジュゲートされており、該核酸が、該ナノ粒子内に被包され、もしくは該ナノ粒子の表面に会合しており、該ナノ粒子が、ほぼ中性の電荷を付与し、該組織にわたる拡散率を増強する密度の該親水性ポリマーでコーティングされているナノ粒子製剤。

(項目2)

前記脳実質内への送達のための、項目1に記載のナノ粒子製剤。

(項目3)

114nm、100nmまたは50nm未満のあるいは114nm、100nmまたは50nmに等しい直径を有する、項目1に記載のナノ粒子製剤。

(項目4)

前記第1のカチオン性ポリマーまたは第2の中性電荷親水性ポリマーが、分岐している、項目1に記載のナノ粒子製剤。

(項目5)

前記第2の親水性ポリマーが、1,000ダルトン～10,000ダルトンの間の分子量を有するポリエチレングリコールである、項目1に記載のナノ粒子製剤。

(項目6)

前記ポリエチレングリコールが、5,000ダルトンの分子量を有する、項目5に記載のナノ粒子製剤。

(項目7)

前記第1のカチオン性ポリマーが、10,000ダルトン～50,000ダルトンの間の分子量を有する分岐状ポリエチレンイミンである、項目1に記載のナノ粒子製剤。

(項目8)

第1のカチオン性ポリマーに対する第2の中性電荷親水性ポリマーのモル比が、8を超える、項目7に記載のナノ粒子製剤。

(項目9)

ポリマーに対する核酸のN対P比が、少なくとも2である、項目8に記載のナノ粒子製剤。

(項目10)

前記第1のカチオン性ポリマーが、ポリ-Lリシンである、項目1に記載のナノ粒子製剤。

(項目11)

前記第2の中性電荷親水性ポリマーが、5,000ダルトンの個々の分岐の分子量を有する分岐状ポリエチレングリコールである、項目10に記載のナノ粒子製剤。

(項目12)

前記ポリ-Lリシンの少なくとも50%が、ポリエチレングリコールにコンジュゲートされている、項目11に記載のナノ粒子製剤。

(項目13)

前記第2の中性電荷親水性ポリマーの質量が、前記粒子の質量の少なくとも1/10,000、1/7500、1/5000、1/4000、1/3400、1/2500、1/2000、1/1500、1/1000、1/750、1/500、1/250、1/200、1/100、1/75、1/50、1/25、1/20、1/5、1/2または9/10である、項目1に記載のナノ粒子製剤。

(項目14)

総ナノ粒子と比べた前記第2の親水性ポリマーの重量パーセントが、少なくとも80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%またはそれ超である、項目1に記載のナノ粒子製剤。

(項目15)

前記ナノ粒子が、マンニトールのような浸透圧媒体において製剤化されて、前記脳内への取り込みを増強する、項目1に記載のナノ粒子製剤。

(項目16)

前記脳への治療剤の送達のための投薬製剤であって、該脳への投与のための項目1~15のいずれか一項に記載の治療有効量のナノ粒子、および

該脳内への送達のための薬学的に許容される賦形剤からなる製剤。

(項目17)

前記ナノ粒子が、対流増強送達を使用した前記脳への直接的投与のために製剤化されている、項目16に記載の製剤。

(項目18)

前記ナノ粒子が、前記脳への全身性または鼻腔内投与のために製剤化されている、項目16に記載の製剤。

(項目19)

前記ナノ粒子が、少なくとも10分間、20分間、30分間、1時間、2時間、4時間(hour hours)、6時間、10時間、1日間、3日間、7日間、10日間、2週間、1ヶ月間またはそれより長い期間にわたって、有効量の前記核酸を放出する、項目16に記載の製剤。

(項目20)

前記脳への核酸の送達のための、親水性ポリマーで高密度にコーティングされたナノ粒子を作製する方法であって、

第1のカチオン性親水性ポリマーを、第2の中性電荷親水性ポリマーにコンジュゲートされた該第1のポリマーと混合することにより、ブレンドされたポリマーを調製するステップと、

該ブレンドされたポリマーに該核酸を添加するステップと、

該ナノ粒子を精製して、項目1~15のいずれか一項に記載のナノ粒子を生成するステップと

を含む方法。

(項目21)

前記脳の疾患または障害の1または複数の症状を処置するための方法であって、

項目1~19のいずれか一項に記載の治療有効量のナノ粒子製剤を含む製剤を該脳に投与するステップを含む方法。

(項目22)

前記製剤が、前記脳へと直接的に投与される、項目21に記載の方法。

(項目23)

前記製剤が、全身性または鼻腔内に(intranasally)投与される、項目21に記載の方法。

(項目24)

前記粒子が、該粒子の血液脳関門の通過を容易にするための1または複数の技法と組み合わせて投与される、項目21に記載の方法。

(項目25)

前記技法が、局所注射、直接的植え込み、対流増強送達、電子常磁性共鳴、マイクロバルを伴うまたは伴わない超音波処理および浸透圧剤の使用からなる群から選択される、項目24に記載の方法。

(項目26)

前記疾患または障害が、腫瘍、神経学的障害および脳傷害または外傷からなる群から選択される、項目21に記載の方法。