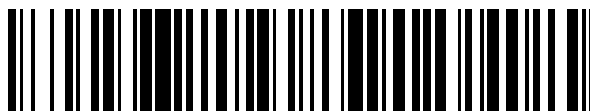


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 031**

51 Int. Cl.:

A61K 38/00	(2006.01) C07K 7/06	(2006.01)
A61K 9/06	(2006.01)	
A61K 9/08	(2006.01)	
A61K 9/107	(2006.01)	
A61K 9/70	(2006.01)	
A61K 47/10	(2007.01)	
A61K 47/12	(2006.01)	
A61K 47/32	(2006.01)	
A61P 35/00	(2006.01)	
A61P 43/00	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.07.2013 PCT/JP2013/068182**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.01.2014 WO14007266**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.07.2013 E 13813675 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017 EP 2868325**

54 Título: **Preparación transdérmica de péptido antigénico del cáncer**

30 Prioridad:

02.07.2012 JP 2012148639

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

16.02.2018

73 Titular/es:

**SUMITOMO DAINIPPON PHARMA CO., LTD.
(100.0%)
6-8, Dosho-machi 2-chome
Chuo-ku Osaka-shi Osaka 541-8524, JP**

72 Inventor/es:

**TANAKA, MASAYASU;
YAMAMOTO, KAZUMITSU;
MAEDA, HIROO;
SAITO, KOICHI y
SUGINOBE, NATSUKO**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 655 031 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Preparación transdérmica de péptido antigénico del cáncer

Campo técnico

- 5 La presente invención pertenece al campo de la inmunoterapia del cáncer, y se refiere a una preparación transdérmica para péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1 que tiene una actividad de inducción de células T citotóxicas, y a una preparación transdérmica que contiene un aditivo de tipo éter particular.

Técnica anterior

- 10 El mecanismo inmune para la eliminación de sustancias extrañas se divide generalmente en inmunidad líquida e inmunidad celular. En la inmunidad líquida, están implicados macrófagos que reconocen antígeno y funcionan como una célula presentadora de antígeno, células T auxiliares que reconocen la presentación del antígeno del macrófago, produce varias linfoquinas y activa otras células T y semejantes, y linfocitos B que se diferencian en células productoras de anticuerpos por la acción de las linfoquinas y semejantes. En la inmunidad celular, las células T citotóxicas después de la diferenciación por la presentación del antígeno atacan y destruyen las células diana.

- 15 Para la eliminación de células cancerosas, células infectadas con virus y semejantes en el cuerpo, la inmunidad celular, particularmente las células T citotóxicas (linfocito T citotóxico, célula T citotóxica, que se va a referir de aquí en adelante como CTL) principalmente, juegan un papel importante. La CTL se produce por diferenciación y proliferación de una célula T precursora que reconoce un complejo formado por un péptido antigénico derivado de una proteína antigénica del cáncer (péptido antigénico del cáncer) y antígeno del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) clase I, y la CTL así producida ataca y destruye células cancerosas. En este evento, las
20 células cancerosas presentan un complejo de antígeno MHC clase I y antígeno del cáncer en la superficie celular, y el complejo se vuelve la diana de CTL (véanse los documentos no de patente 1-4). MHC en los seres humanos se denomina antígeno de leucocitos humanos (HLA).

Para un agente inmunoterapéutico del cáncer que utiliza la destrucción de las células cancerosas por CTL, esto es, vacuna del cáncer, se desea el desarrollo como una preparación que induce eficientemente CTL.

- 25 El antígeno del cáncer que se une a antígeno MHC clase I y es presentado en las células cancerosas para ser las células diana es un péptido producido por la degradación (procesamiento) de proteína antigénica del cáncer, sintetizado en las células cancerosas, por proteasa intracelular, que se considera que es un péptido que consiste en 8 - 12 residuos de aminoácidos (véanse los documentos no de patente 1-4).

- 30 Se han reportado varios péptidos antigénicos del cáncer como sigue que se refieren a, entre otras proteínas antigénicas del cáncer, una proteína que es un producto génico del gen supresor del cáncer WT1 del tumor de Wilms, es decir, proteína WT1 (SEQ ID NO: 1).

- 35 El gen del tumor de Wilms WT1 se aísla como un gen implicado en la formación del tumor de Wilms, que es un tumor de riñón de la infancia (véase el documento no de patente 5). Este gen codifica un mecanismo regulador para la proliferación celular y diferenciación celular, así como un factor de transcripción de dedo de cinc relacionado con la apoptosis y el desarrollo tisular.

El gen WT1 se clasificó en primer lugar como un gen supresor de tumores; sin embargo, se sugiere en los años recientes que el gen WT1 de tipo salvaje realiza una acción oncogénica en lugar de acción supresora de tumores en varios tipos de enfermedades malignas, sobre la base de la evidencia siguiente (i) - (iii);

- 40 (i) alta expresión del gen WT1 de tipo salvaje en varios tumores malignos y tumores sólidos humanos incluyendo tumores malignos de órgano hematopoyético tal como leucemia y síndrome mielodisplásico (MDS),

(ii) inhibición del crecimiento de células leucémicas y células de tumor sólido humanas tratadas con oligonucleótido antisentido de WT1,

(iii) estimulación del crecimiento de y prevención de la diferenciación de célula progenitora mieloide de ratón debido a la expresión constitutiva del gen WT1 de tipo salvaje (véase el documento no de patente 6).

- 45 Además, también se sabe que el gen WT1 se expresa en altos niveles en tumores sólidos tal como cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de células germinales, cáncer de hígado, cáncer de piel, cáncer de vejiga urinaria, cáncer de próstata, cáncer uterino, cáncer cervical, cáncer de ovario y semejantes (véase el documento no de patente 7).

- 50 Como péptido antigénico del cáncer de dicho gen WT1, se han reportado concretamente, péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1 humana, péptido WT1₁₂₆₋₁₃₄ (Arg-Met-Phe-Pro-Asn-Ala-Pro-Tyr-Leu, es decir, RMFPNAPYL (SEQ ID NO: 2)), péptido WT1₁₈₇₋₁₉₅ (Ser-Leu-Gly-Glu-Gln-Gln-Tyr-Ser-Val, es decir, SLGEQQYSV (SEQ ID NO: 3)), péptido WT1₂₃₅₋₂₄₃ (Cys-Met-Thr-Trp-Asn-Gln-Met-Asn-Leu, es decir, CMTWNQMNL (SEQ ID NO: 6)), péptido WT1₁₀₋₁₈ (Ala-Leu-Leu-Pro-Ala-Val-Pro-Ser-Leu, es decir, ALLPAVPSL (SEQ ID NO: 5)) y semejantes

(véase el documento de patente 1, documento de patente 2). Aunque estos péptidos son meramente una realización de péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1, es evidente que la composición de aminoácidos varía entre estos péptidos en una realización.

5 La propiedad del péptido antigénico del cáncer varía dependiendo de la composición de aminoácidos. Con respecto a la solubilidad en agua, por ejemplo, algunos péptidos antigénicos del cáncer muestran alta solubilidad en agua, mientras algunos muestran baja solubilidad. Por lo tanto, es deseable una preparación que tenga amplia utilidad y capaz de una inducción eficiente de CTL para varios péptidos antigénicos del cáncer, sin verse influida por la clase y propiedad de los péptidos antigénicos del cáncer.

10 Con respecto a una preparación de vacuna del cáncer desarrollada hasta este momento, son generales las preparaciones que pueden administrarse por inyección con invasividad tal como administración intradérmica, administración subcutánea, administración intramuscular y semejantes. Por otra parte, la administración transdérmica es útil ya que no presenta invasividad, puede mantener la concentración del fármaco en la proximidad del sitio de administración de una manera más sostenida, y puede disminuir el metabolismo hepático y la interacción del fármaco evitando el efecto de primer paso. Además, la administración mediante una preparación transdérmica, particularmente preparación en parches, tiene muchos puntos superiores tal como confirmación e interrupción fácil de la medicación, ausencia de influencia de la dieta, y semejantes.

20 Sin embargo, como la piel funciona como una barrera para prevenir la invasión de sustancias extrañas desde el exterior, es difícil administrar, en el cuerpo, un fármaco en una cantidad necesaria y suficiente para proporcionar eficacia mediante la aplicación o unión simple del fármaco a la piel. Generalmente, por lo tanto, se adopta un método para expresar la eficacia mediante el mezclado de un aditivo que tiene como objetivo el estimular la permeación de la piel al fármaco, concretamente, un promotor de la absorción transdérmica, en una preparación y administración del fármaco. Como un ejemplo de promotor de la inmunoestimulación en inmunoterapia del cáncer, se sabe que un compuesto ácido carboxílico de bajo peso molecular tal como ácido L-láctico y semejantes promueve la inmunoestimulación por antígeno del cáncer y semejantes (véase el documento de patente 3). Como un ejemplo de un promotor de la absorción transdérmica, por ejemplo, se conocen los terpenos tal como limoneno y semejantes (véase el documento de patente 10). Con dichos antecedentes, se ha deseado el desarrollo de un promotor de la absorción transdérmica que sea seguro, superior en cuanto a capacidad de uso, y que muestre un alto efecto, independientemente de la clase del fármaco.

WO 2008/108257 y WO 2009/066462 describen péptidos WT1 para inducir CTL.

30 WO 2006/118246 y WO 2010/103845 describen éteres que tienen un efecto promotor de la absorción transdérmica de péptidos y proteínas específicos.

JP 2000 212073 describe un parche transdérmico con absorción mejorada.

[Lista de Documentos]

[documentos de patente]

35 documento de patente 1: WO 00/06602
documento de patente 2: WO 00/18795
documento de patente 3: JP-A-2008-127277
documento de patente 4: WO 02/079253
documento de patente 5: WO 03/106682
40 documento de patente 6: WO 2004/026897
documento de patente 7: WO 2009/072610
documento de patente 8: WO 2007/063903
documento de patente 9: WO 2004/063217
documento de patente 10: JP-A-3-63233

45 [documentos no de patente]

documento no de patente 1: Current Opinon in Immunology, 1993; 5(5); 709-713
documento no de patente 2: Current Opinon in Immunology, 1993; 5(5); 719-725
documento no de patente 3: Cell, 1995; 82(1); 13-17

documento no de patente 4: Immunological Reviews, 1995; 146(1); 177-210

documento no de patente 5: The FASEB journal, 1993; 7; 896-903

documento no de patente 6: International Journal of Hematology, 2001; 73(2); 177-187

documento no de patente 7: Cancer Science, 2004; 95(7); 583-587

5 Resumen de la invención

Problemas a resolver por la invención

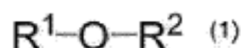
El problema de la presente invención es proporcionar una preparación transdérmica para péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1 capaz de inducir eficientemente CTL.

Medios para resolver los problemas

- 10 Los presentes inventores han llevado a cabo estudios intensivos en un intento de resolver el problema mencionado anteriormente y encontraron que una buena inducción de CTL por péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1 puede conseguirse añadiendo un aditivo de tipo éter particular como un aditivo, que resultó en la compleción de la presente invención.

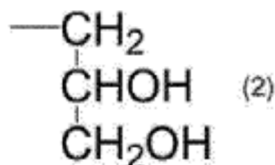
De acuerdo con esto, la presente invención se refiere a lo siguiente.

- 15 Ítem 1. Una preparación transdérmica que comprende un péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1, y un aditivo de tipo éter representado por la fórmula (1):



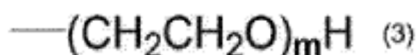
[en el que R^1 es un grupo hidrocarburo que tiene 8 - 24 átomos de carbono, y

R^2 es un grupo representado por la fórmula (2):



20

o un grupo representado por la fórmula (3):



en el que m es un número entero de 1 - 18],

en el que el aditivo es líquido a 20°C,

- 25 que comprende además ácido láctico, y

que comprende además al menos una clase de inhibidor de la degradación de péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1 seleccionado del grupo que consiste en ácido decanoico, desoxicolato de sodio o N-lauroilsarcosina.

- 30 Ítem 2. La preparación transdérmica según el ítem 1, en la que el péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1 es un péptido que comprende cualquier secuencia de aminoácidos seleccionada de las secuencias de aminoácidos siguientes:

Arg-Met-Phe-Pro-Asn-Ala-Pro-Tyr-Leu (SEQ ID NO: 2),

Ser-Leu-Gly-Glu-Gln-Gln-Tyr-Ser-Val (SEQ ID NO: 3),

Cys-Tyr-Thr-Trp-Asn-Gln-Met-Asn-Leu (SEQ ID NO: 4), y

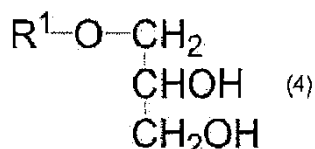
- 35 Ala-Leu-Leu-Pro-Ala-Val-Pro-Ser-Leu (SEQ ID NO: 5) o

un péptido que comprende una secuencia de aminoácidos alterada, que es cualquier secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NOs: 2, 3, 4 y 5 pero que contiene una alteración de residuo(s) de aminoácidos, y que tiene una actividad de inducción de CTL.

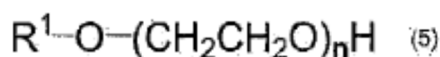
- 5 Ítem 3. La preparación transdérmica según el ítem 1 ó 2, en la que el péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1 es un péptido mostrado en la secuencia de aminoácidos

Arg-Met-Phe-Pro-Asn-Ala-Pro-Tyr-Leu (SEQ ID NO: 2).

Ítem 4. La preparación transdérmica según uno cualquiera de los ítems 1 - 3, en la que el aditivo de tipo éter está representado por la fórmula (4):



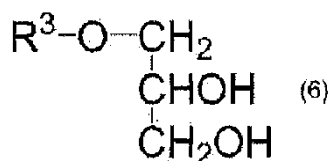
- 10 [en el que R¹ es un grupo hidrocarburo que tiene 8 - 24 átomos de carbono, o la fórmula (5):



en el que R¹ es un grupo hidrocarburo que tiene 8 - 24 átomos de carbono, y

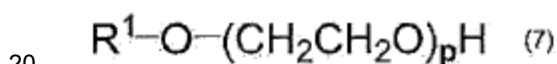
n es un número entero de 2 - 18].

- 15 Ítem 5. La preparación transdérmica según uno cualquiera de los ítems 1 - 4, en la que el aditivo de tipo éter está representado por la fórmula (6):



[en el que R³ es un grupo hidrocarburo que tiene 16 - 18 átomos de carbono].

Ítem 6. La preparación transdérmica según uno cualquiera de los ítems 1 - 4, en la que el aditivo de tipo éter está representado por la fórmula (7):



[en el que R¹ es un grupo hidrocarburo que tiene 8 - 24 átomos de carbono, y

p es un número entero de 2 - 12].

- 25 Ítem 7. La preparación transdérmica según el ítem 6, en la que R¹ es un grupo alquilo ramificado que tiene 8 - 24 átomos de carbono, un grupo alqueno lineal que tiene 8 - 24 átomos de carbono o un grupo alquilo mixto que tiene 8 - 24 átomos de carbono.

Ítem 8. La preparación transdérmica según uno cualquiera de los ítems 1 - 4, en la que el aditivo de tipo éter es α-monoisostearyl gliceril éter, monooleil gliceril éter, polioxietilen isoestearyl éter que es líquido a 20°C, polioxietilen oleil éter que es líquido a 20°C, polioxietilen alquil (12 - 14) éter que es líquido a 20°C o una mezcla de éstos.

- 30 Ítem 9. La preparación transdérmica según el ítem 8, en la que el aditivo de tipo éter es α-monoisostearyl gliceril éter y/o monooleil gliceril éter.

Ítem 10. La preparación transdérmica según uno cualquiera de los ítems 1 - 9, que tiene una forma de dosificación de preparación en parches, pomadas, geles, cremas, lociones o preparación de microaguja.

Ítem 11. La preparación transdérmica según el ítem 10, en la que la forma de dosificación es preparación en parches.

- 35 Ítem 12. La preparación transdérmica según el ítem 8, que es una preparación en parches que comprende un soporte y una capa de adhesivo formada en una superficie del soporte, en el que la capa de adhesivo comprende (1) péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1, (2) al menos un aditivo de tipo éter seleccionado del

grupo que consiste en α -monoisoestearil gliceril éter, monooleil gliceril éter, polioxietilen isoestearil éter que es líquido a 20°C, polioxietilen oleil éter que es líquido a 20°C y polioxietilen alquil (12 - 14) éter que es líquido a 20°C, y (3) un adhesivo.

5 Ítem 13. La preparación transdérmica según el ítem 12, en la que el adhesivo es al menos una clase seleccionada de un adhesivo acrílico, un adhesivo de goma y un adhesivo de silicona.

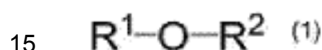
Ítem 14. La preparación transdérmica según el ítem 12 ó 13, en la que el adhesivo comprende un adhesivo acrílico.

Ítem 15. La preparación transdérmica según uno cualquiera de los ítems 12 - 14, en la que el adhesivo acrílico es al menos una clase seleccionada del grupo que consiste en un (co)polímero que comprende principalmente éster alquilo del ácido (met)acrílico, y un copolímero de éster alquilo del ácido (met)acrílico y un monómero funcional.

10 Ítem 16. La preparación transdérmica según el ítem 12 ó 13, en la que el adhesivo comprende un adhesivo de goma.

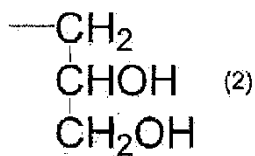
Ítem 17. La preparación transdérmica según el ítem 16, en la que el adhesivo de goma es al menos una clase seleccionada del grupo que consiste en un copolímero en bloque estireno-isopreno-estireno y poliisobutileno.

Ítem 18. Un inductor de CTL que comprende un péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1, y un aditivo de tipo éter representado por la fórmula (1):

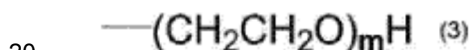


[en el que R^1 es un grupo hidrocarburo que tiene 8 - 24 átomos de carbono, y

R^2 es un grupo representado por la fórmula (2):



o un grupo representado por la fórmula (3):



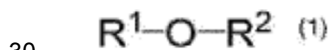
en el que m es un número entero de 1 - 18],

en el que el aditivo es líquido a 20°C,

que comprende además ácido láctico, y

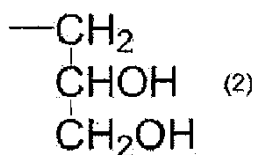
25 que comprende además al menos una clase de inhibidor de la degradación de péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1 seleccionado del grupo que consiste en ácido decanoico, desoxicolato de sodio o N-lauroilsarcosina.

Ítem 19. La preparación transdérmica según el ítem 11, en la que la preparación en parches comprende una capa de aditivo de adhesivo y una capa de adhesivo, en el que la capa de aditivo de adhesivo comprende un aditivo de tipo éter representado por la fórmula (1):

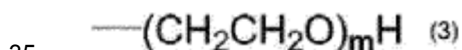


[en el que R^1 es un grupo hidrocarburo que tiene 8 - 24 átomos de carbono, y

R^2 es un grupo representado por la fórmula (2):



o un grupo representado por la fórmula (3):



en el que m es un número entero de 1 - 18],

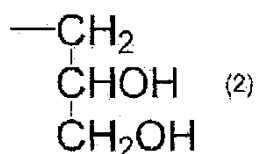
en el que el aditivo es líquido a 20°C, y la preparación no comprende sustancialmente un péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1.

- 5 Ítem 20. La preparación transdérmica según el ítem 19, en la que la capa de adhesivo comprende un péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1, y un aditivo de tipo éter representado por la fórmula (1):

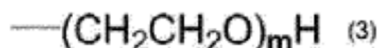


[en el que R¹ es un grupo hidrocarburo que tiene 8 - 24 átomos de carbono, y

R² es un grupo representado por la fórmula (2):



- 10 o un grupo representado por la fórmula (3):



en el que m es un número entero de 1 - 18],

en el que el aditivo es líquido a 20°C.

- 15 Ítem 21. La preparación transdérmica según el ítem 20, en la que el mismo aditivo de tipo éter está contenido en la capa de adhesivo y la capa de aditivo de adhesivo.

Ítem 22. La preparación transdérmica según el ítem 21, en la que la cantidad de los aditivos de tipo éter en la capa de adhesivo y la capa de aditivo de adhesivo es la misma.

Ítem 23. La preparación transdérmica según uno cualquiera de los ítems 19 - 22, en la que la capa de adhesivo y la capa de aditivo de adhesivo están formadas en el soporte.

- 20 Ítem 24. Un método para producir la preparación transdérmica según uno cualquiera de los ítems 19 - 23, que comprende una etapa de formación de una capa de aditivo de adhesivo en una superficie de un soporte, una etapa de formación de una capa de adhesivo en una superficie de un revestimiento antiadherente, y una etapa de adhesión de la superficie de la capa de aditivo de adhesivo del soporte a la superficie de la capa de adhesivo del revestimiento antiadherente.

25 Efecto de la invención

Como preparaciones convencionales de vacuna del cáncer tal como péptido antigénico del cáncer y semejantes, se han usado generalmente preparaciones en inyección. Sin embargo, la presente invención ha permitido el suministro de una preparación transdérmica que contiene un aditivo de tipo éter representado por la fórmula (1) mencionada anteriormente y líquido a 20°C, y también permitió la administración transdérmica de péptido antigénico del cáncer sin invasividad debida a la preparación en inyección. Como se ha permitido la administración transdérmica, la concentración de fármaco puede mantenerse en la proximidad del sitio de administración durante un tiempo más largo de una manera sostenida. Además, como se evita el efecto de primer paso por la administración transdérmica, también se espera que se reduzcan el metabolismo en el hígado e interacción de fármacos. Además, la administración transdérmica facilita la confirmación e interrupción de la medicación.

35 Descripción breve de los dibujos

La Fig. 1 muestra los resultados del ensayo de inducción de CTL específica en el Ejemplo Experimental 1 para la preparación en cintas 1 producida en el Ejemplo 1, que contiene el péptido mostrado en SEQ ID NO:2 y α-monoisosteáril gliceril éter.

- 40 La Fig. 2 muestra los resultados del ensayo de inducción de CTL específica en el Ejemplo Experimental 2 para la preparación en cintas 2 producida en el Ejemplo 2, que contiene el péptido mostrado en SEQ ID NO:2 y monooleil gliceril éter.

La Fig. 3 muestra los resultados del ensayo de inducción de CTL específica en el Ejemplo Experimental 2 para la preparación en cintas 3 producida en el Ejemplo 3, que contiene el péptido mostrado en SEQ ID NO:2 y polioxietilen isoestearil éter.

5 La Fig. 4 muestra los resultados del ensayo de inducción de CTL específica en el Ejemplo Experimental 2 para la preparación en cintas 4 producida en el Ejemplo 4, que contiene el péptido mostrado en SEQ ID NO:2 y polioxietilen oleil éter.

La Fig. 5 muestra los resultados del ensayo de inducción de CTL específica en el Ejemplo Experimental 2 para la preparación en cintas 5 producida en el Ejemplo 5, que contiene el péptido mostrado en SEQ ID NO:2 y polioxietilen alquil (12 - 14) éter.

10 La Fig. 6 muestra los resultados del ensayo de inducción de CTL específica en el Ejemplo Experimental 2 para la preparación en cintas A producida en el Ejemplo de Referencia 1, que contiene el péptido mostrado en SEQ ID NO:2 y ácido láctico.

15 La Fig. 7 muestra los resultados del ensayo de inducción de CTL específica en el Ejemplo Experimental 2 para la preparación en cintas B producida en el Ejemplo de Referencia 2, que contiene el péptido mostrado en SEQ ID NO:2 e isoestearil gliceril éter.

La Fig. 8 muestra los resultados del ensayo de inducción de CTL específica en el Ejemplo Experimental 2 para la preparación en cintas C producida en el Ejemplo de Referencia 3, que contiene el péptido mostrado en SEQ ID NO:2 e isoestearil alcohol.

20 La Fig. 9 muestra los resultados del ensayo de inducción de CTL específica en el Ejemplo Experimental 2 para la preparación en cintas D producida en el Ejemplo de Referencia 4, que contiene el péptido mostrado en SEQ ID NO:2 y oleil gliceril éter.

La Fig. 10 muestra los resultados del ensayo de inducción de CTL específica en el Ejemplo Experimental 2 para la preparación en cintas E producida en el Ejemplo de Referencia 5, que contiene el péptido mostrado en SEQ ID NO:2 y polioxietilen polioxipropilen cetil éter.

25 La Fig. 11 muestra los resultados del ensayo de inducción de CTL específica en el Ejemplo Experimental 3 para la preparación en cintas 6 producida en el Ejemplo 6, que contiene el péptido mostrado en SEQ ID NO:2, α -monoisoestearil gliceril éter, ácido láctico y N-lauroilsarcosina. Para comparación, se muestran simultáneamente los resultados del ensayo de inducción de CTL específica para la preparación en cintas 1 producida en el Ejemplo 1, que contiene el péptido mostrado en SEQ ID NO:2 y α -monoisoestearil gliceril éter.

30 La Fig. 12 muestra los resultados del ensayo de inducción de CTL específica en el Ejemplo Experimental 3 para la preparación en cintas 7 producida en el Ejemplo 7, que contiene el péptido mostrado en SEQ ID NO:2, α -monoisoestearil gliceril éter, ácido láctico y desoxicolato de sodio, y la preparación en cintas 8 producida en el Ejemplo 8, que contiene el péptido mostrado en SEQ ID NO:2, α -monoisoestearil gliceril éter, ácido láctico y ácido decanoico. Para comparación, se muestran simultáneamente los resultados del ensayo de inducción de CTL específica para la preparación en cintas 1 producida en el Ejemplo 1, que contiene el péptido mostrado en SEQ ID NO:2 y α -monoisoestearil gliceril éter.

La Fig. 13 muestra los resultados del ensayo de inducción de CTL específica en el Ejemplo Experimental 4 para la preparación en cintas 9 producida en el Ejemplo 9, que contiene el péptido mostrado en SEQ ID NO:2 y α -monoisoestearil gliceril éter a un contenido en porcentaje del 5%.

40 La Fig. 14 muestra los resultados del ensayo de inducción de CTL específica en el Ejemplo Experimental 4 para la preparación en cintas 10 producida en el Ejemplo 10, que contiene el péptido mostrado en SEQ ID NO:2, α -monoisoestearil gliceril éter a un contenido en porcentaje del 5% y polioxietilen isoestearil éter a un contenido en porcentaje del 5%.

45 La Fig. 15 muestra los resultados del ensayo de inducción de CTL específica en el Ejemplo Experimental 5 para la preparación en cintas 11 producida en el Ejemplo 11, que contiene el péptido mostrado en SEQ ID NO:2 a un contenido en porcentaje del 1%, α -monoisoestearil gliceril éter, ácido láctico y N-lauroilsarcosina.

La Fig. 16 muestra los resultados del ensayo de inducción de CTL específica en el Ejemplo Experimental 6 para la preparación en cintas 12 producida en el Ejemplo 12, que contiene el péptido mostrado en SEQ ID NO:2, α -monoisoestearil gliceril éter a un contenido en porcentaje del 1%, ácido láctico y ácido decanoico.

50 La Fig. 17 muestra los resultados del ensayo de inducción de CTL específica en el Ejemplo Experimental 6 para la preparación en cintas 13 producida en el Ejemplo 13, que contiene el péptido mostrado en SEQ ID NO:2, α -monoisoestearil gliceril éter a un contenido en porcentaje del 15%, ácido láctico y ácido decanoico.

La Fig. 18 muestra los resultados del ensayo de inducción de CTL específica en el Ejemplo Experimental 7 para la preparación en cintas 14 producida en el Ejemplo 14, que contiene el péptido mostrado en SEQ ID NO:2, polioxietilen isoestearil éter, ácido láctico y ácido decanoico.

5 La Fig. 19 muestra los resultados del ensayo de inducción de CTL específica en el Ejemplo Experimental 7 para la preparación en cintas 15 producida en el Ejemplo 15, que contiene el péptido mostrado en SEQ ID NO:2, polioxietilen 2-etilhexil éter, ácido láctico y ácido decanoico.

La Fig. 20 muestra los resultados del ensayo de inducción de CTL específica en el Ejemplo Experimental 8 para la preparación en cintas 16 producida en el Ejemplo 16, que contiene el péptido mostrado en SEQ ID NO:2 y α -monoisoestearil gliceril éter.

10 La Fig. 21 muestra los resultados del ensayo de inducción de CTL específica en el Ejemplo Experimental 8 para la preparación en cintas 17 producida en el Ejemplo 17, que contiene el péptido mostrado en SEQ ID NO:2, α -monoisoestearil gliceril éter, ácido láctico y N-lauroilsarcosina.

15 La Fig. 22 muestra los resultados del ensayo de inducción de CTL específica en el Ejemplo Experimental 8 para la preparación en cintas 18 producida en el Ejemplo 18, que contiene el péptido mostrado en SEQ ID NO:2, α -monoisoestearil gliceril éter, ácido láctico y ácido decanoico.

Descripción de realizaciones

Las realizaciones de la presente invención se explican con detalle en lo siguiente.

20 El "péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1" en la presente invención es un péptido parcial derivado de una proteína que es un producto génico del gen supresor de cáncer WT1 del tumor de Wilms, esto es, proteína WT1 (SEQ ID NO: 1). Para ser específicos, es un péptido de 8 - 12 aminoácidos o un dímero de éste, y contiene un péptido que se presenta a antígeno MHC clase I y se reconoce como antígeno por CTL. De los péptidos que tienen 8 - 12 aminoácidos, es preferible un péptido que tiene 9 aminoácidos.

25 Los ejemplos específicos de la secuencia de aminoácidos del péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1 incluyen los siguientes. Se conocen los péptidos antigénicos del cáncer que tienen las secuencias de aminoácidos recitadas a continuación.

RMFPNAPYL (SEQ ID NO: 2),

SLGEQQYSV (SEQ ID NO: 3),

CMTWNQMNL (SEQ ID NO: 6),

ALLPAVPSL (SEQ ID NO: 5),

30 RWPSCQKKF (SEQ ID NO: 7) y semejantes.

En la presente memoria descriptiva, los péptidos mencionados anteriormente tienen el extremo N en el lado izquierdo, y cada símbolo de aminoácido muestra el residuo de aminoácido siguiente.

Ala o A: residuo de alanina

Arg o R: residuo de arginina

35 Asn o N: residuo de asparagina

Asp o D: residuo de ácido aspártico

Cys o C: residuo de cisteína

Gln o Q: residuo de glutamina

Glu o E: residuo de ácido glutámico

40 Gly o G: residuo de glicina

His o H: residuo de histidina

Ile o I: residuo de isoleucina

Leu o L: residuo de leucina

Lys o K: residuo de lisina

Met o M: residuo de metionina

Phe o F: residuo de fenilalanina

Pro o P: residuo de prolina

Ser o S: residuo de serina

5 Thr o T: residuo de treonina

Trp o W: residuo de triptófano

Tyr o Y: residuo de tirosina

Val o V: residuo de valina

Abu: residuo de ácido 2-aminobutírico (también referido como residuo de ácido α -aminobutírico)

10 Orn: residuo de ornitina

Cit: residuo de citrulina

La preparación transdérmica o inductor de CTL de la presente invención puede contener no sólo una clase sino también dos o más clases de los péptidos antigénicos del cáncer derivados de la proteína WT1. Estos péptidos antigénicos del cáncer derivados de la proteína WT1 pueden producirse por proceso de síntesis en fase sólida por el método Fmoc y semejantes, u otros métodos conocidos.

15 Además, el péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1 en la presente invención puede ser un péptido parcial de una proteína antigénica del cáncer natural (forma natural, péptido natural, péptido parcial natural), o una forma alterada en la que una parte de los aminoácidos del péptido parcial natural se altera (péptido alterado), siempre que no se evite la inducción de CTL específica terapéuticamente efectiva para cada antígeno del cáncer en una preparación transdérmica o inductor de CTL que se va a obtener finalmente. En la alteración, el aminoácido que se va a insertar o sustituir puede ser un aminoácido no natural distinto de las 20 clases de aminoácidos codificados por el gen.

El "péptido parcial derivado de la proteína WT1" en la presente invención es un producto génico de factor de transcripción de dedo de cinc aislado como un gen causante del tumor de Wilms, y es un péptido que puede unirse a una molécula HLA para ser un antígeno diana de un tumor maligno. Para ser específicos, es un péptido parcial que consiste en 8 - 12 aminoácidos continuos en la secuencia de aminoácidos de la proteína WT1 humana (SEQ ID NO: 1) que consiste en 449 aminoácidos, que se une a HLA para inducir CTL. Como se ha mencionado anteriormente, los ejemplos de éstos incluyen péptido WT1₁₂₆₋₁₃₄ (Arg-Met-Phe-Pro-Asn-Ala-Pro-Tyr-Leu, es decir, RMFPNAPYL (SEQ ID NO: 2)), péptido WT1₁₈₇₋₁₉₅ (Ser-Leu-Gly-Glu-Gln-Gln-Tyr-Ser-Val, es decir, SLGEQQYSV (SEQ ID NO: 3)), péptido WT1₂₃₅₋₂₄₃ (Cys-Met-Thr-Trp-Asn-Gln-Met-Asn-Leu, es decir, CMTWNQMNL (SEQ ID NO: 6)), péptido WT1₁₀₋₁₈ (Ala-Leu-Leu-Pro-Ala-Val-Pro-Ser-Leu, es decir, ALLPAVPSL (SEQ ID NO: 5)), péptido WT1₄₁₇₋₄₂₅ (Arg-Trp-Pro-Ser-Cys-Gln-Lys-Lys-Phe, es decir, RWPSCQKKF (SEQ ID NO: 7)) y semejantes (véase el documento de patente 1, documento de patente 2).

35 Como un ejemplo de la "forma alterada del péptido parcial derivado de la proteína WT1" en la presente invención, puede mencionarse un péptido alterado que tiene la secuencia de aminoácidos del péptido parcial mencionado anteriormente, en el que 1 o varios (preferiblemente aproximadamente 1 - 3) aminoácidos están delecionados, sustituidos o añadidos, que se une a HLA para inducir CTL. En la alteración, el aminoácido que se va a insertar o sustituir puede ser un aminoácido no natural distinto de las 20 clases de aminoácidos codificados por el gen. Los ejemplos de éstos incluyen las formas alteradas siguientes.

40 Cys-Tyr-Thr-Trp-Asn-Gln-Met-Asn-Leu (CYTWNQMNL) (SEQ ID NO: 4) que es una forma alterada del péptido WT1₂₃₅₋₂₄₃ (CMTWNQMNL (SEQ ID NO: 6)) (véase el documento de patente 4);

Arg-Tyr-Phe-Pro-Asn-Ala-Pro-Tyr-Leu (RYFPNAPYL) (SEQ ID NO: 8) que es una forma alterada del péptido WT1₁₂₆₋₁₃₄ (RMFPNAPYL (SEQ ID NO: 2)) (véase el documento de patente 5);

45 Ala-Tyr-Leu-Pro-Ala-Val-Pro-Ser-Leu (AYLPAVPSL) (SEQ ID NO: 9) que es una forma alterada del péptido WT1₁₀₋₁₈ (ALLPAVPSL (SEQ ID NO: 5)) (véase el documento de patente 5);

Asn-Tyr-Met-Asn-Leu-Gly-Ala-Thr-Leu (NYMNLGATL) (SEQ ID NO: 11) que es una forma alterada del péptido WT1₂₃₉₋₂₄₇ (NQMNLGATL (SEQ ID NO: 10)) (véase el documento de patente 5);

Arg-Tyr-Pro-Ser-Cys-Gln-Lys-Lys-Phe (RYPSCQKKF) (SEQ ID NO: 12) que es una forma alterada del péptido WT1₄₁₇₋₄₂₅ (RWPSCQKKF (SEQ ID NO: 7)) (véase el documento de patente 5);

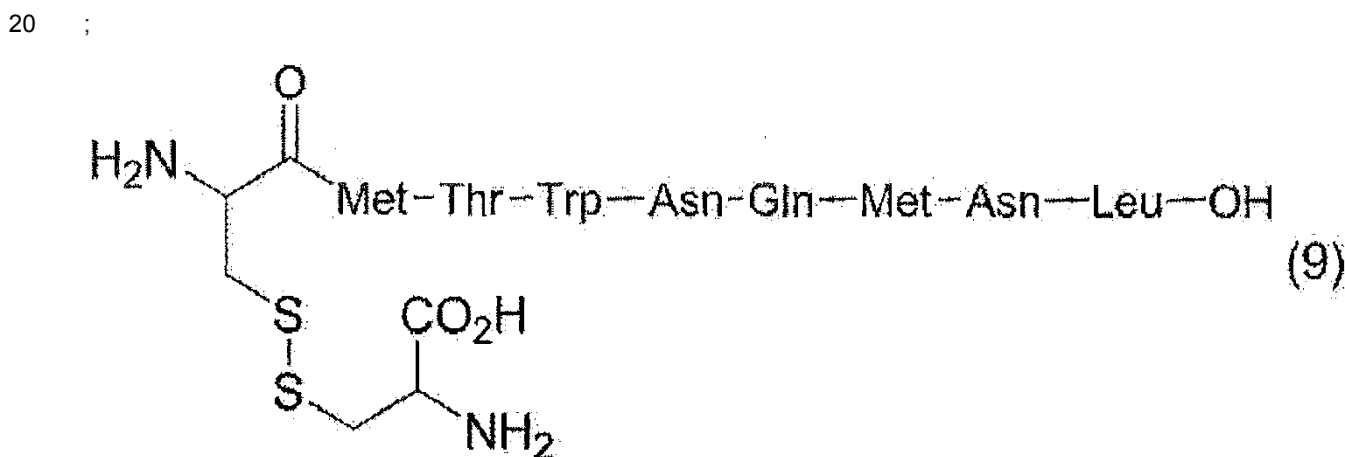
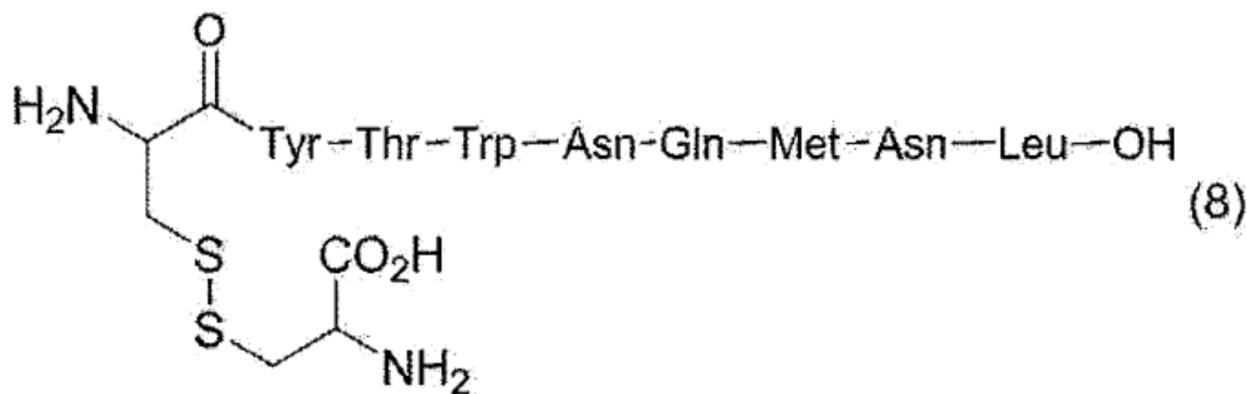
Xaa-Tyr-Thr-Trp-Asn-Gln-Met-Asn-Leu (SEQ ID NO: 13) en el que Xaa es Ser, Ala, Abu, Arg, Lys, Orn, Cit, Leu, Phe o Asn, que es una forma alterada del péptido WT1₂₃₅₋₂₄₃ (CMTWNQMNL (SEQ ID NO: 6)) (véase el documento de patente 6);

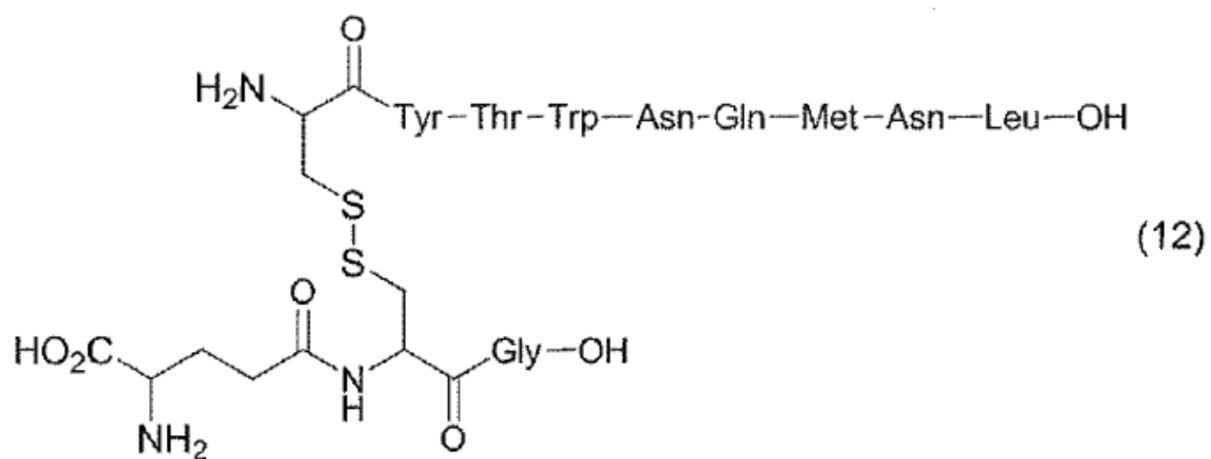
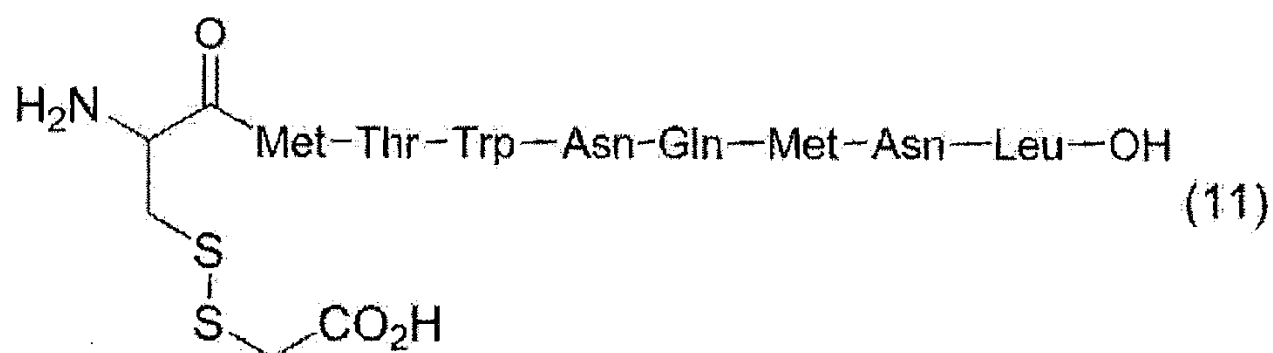
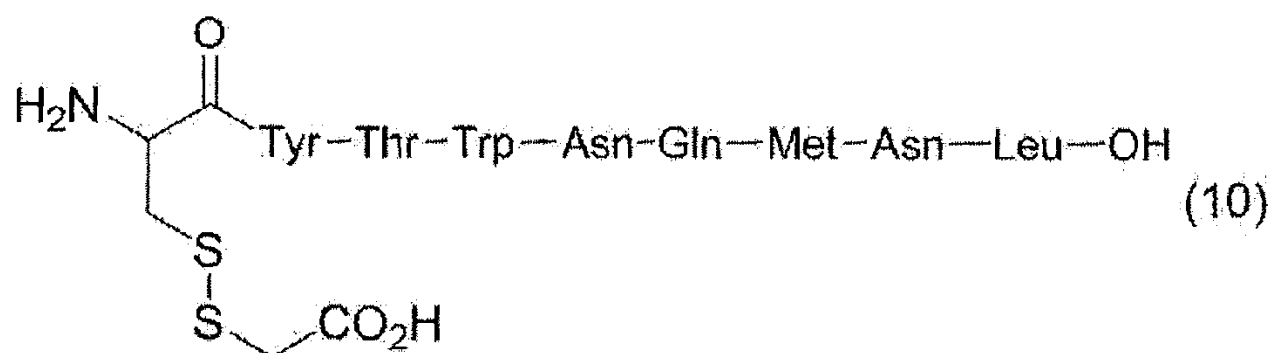
5 Xaa-Met-Thr-Trp-Asn-Gln-Met-Asn-Leu (SEQ ID NO: 14) en el que Xaa es Ser o Ala, que es una forma alterada del péptido WT1₂₃₅₋₂₄₃ (CMTWNQMNL (SEQ ID NO: 6)) (véase el documento de patente 6);

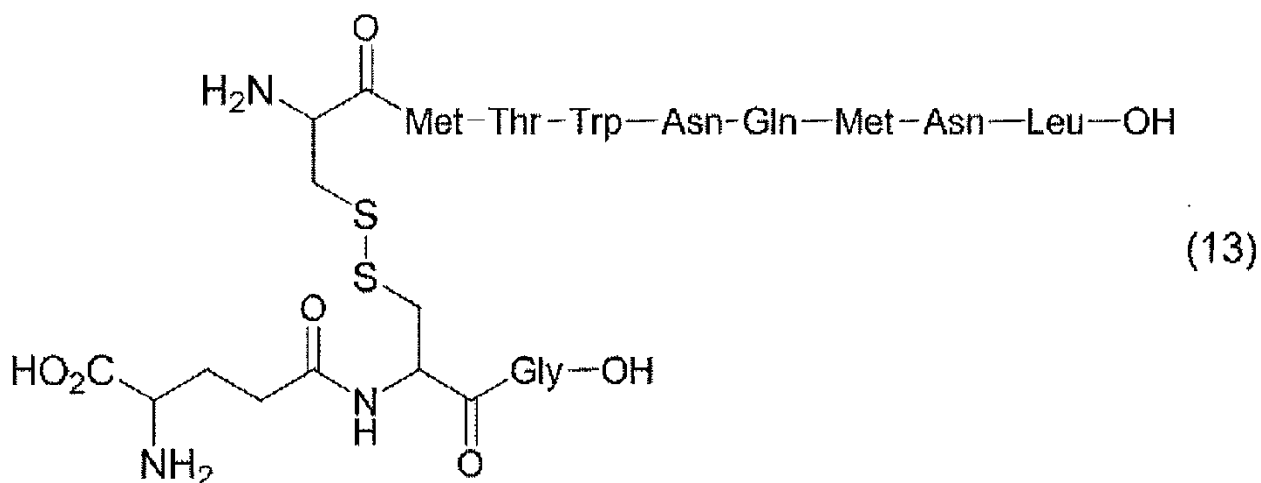
10 Phe-Met-Phe-Pro-Asn-Ala-Pro-Tyr-Leu (FMFPNAPYL) (SEQ ID NO: 15), Arg-Leu-Phe-Pro-Asn-Ala-Pro-Tyr-Leu (RLFPNAPYL) (SEQ ID NO: 16), Arg-Met-Met-Pro-Asn-Ala-Pro-Tyr-Leu (RMMPNAPYL) (SEQ ID NO: 17), Arg-Met-Phe-Pro-Asn-Ala-Pro-Tyr-Leu (RMFPNAPYL) (SEQ ID NO: 18) o Tyr-Met-Phe-Pro-Asn-Ala-Pro-Tyr-Leu (YMFPNAPYL) (SEQ ID NO: 19), que es una forma alterada del péptido WT1₁₂₆₋₁₃₄ (RMFPNAPYL (SEQ ID NO: 2)) (véase el documento de patente 7);

Phe-Leu-Gly-Glu-Gln-Gln-Tyr-Ser-Val (FLGEQQYSV) (SEQ ID NO: 20), Ser-Met-Gly-Glu-Gln-Gln-Tyr-Ser-Val (SMGEQQYSV) (SEQ ID NO: 21) o Ser-Leu-Met-Glu-Gln-Gln-Tyr-Ser-Val (SLMEQQYSV) (SEQ ID NO: 22), que es una forma alterada del péptido WT1₁₈₇₋₁₉₅ (SLGEQQYSV (SEQ ID NO: 3)) (véase el documento de patente 7).

15 Además, la "forma alterada del péptido parcial derivado de la proteína WT1" en la presente invención también incluye no sólo un péptido alterado que tiene la secuencia de aminoácidos del péptido parcial mencionado anteriormente, en el que los aminoácidos se delecionan, sustituyen o añaden, sino también un péptido alterado en el que el extremo N del péptido parcial es un residuo de cisteína y un grupo tiol del residuo de cisteína se modifica químicamente. Los ejemplos de éstos incluyen los compuestos representados por las fórmulas (8) - (13) siguientes:

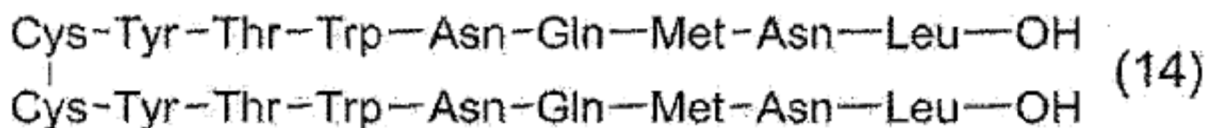






como la forma alterada de la presente invención (véase el documento de patente 8).

Además, la "forma alterada del péptido parcial derivado de la proteína WT1" en la presente invención también incluye un dímero en el que el extremo N del péptido parcial es un residuo de cisteína, el péptido parcial es un monómero y dos monómeros se dimerizan en un grupo tiol del residuo de cisteína a través de un enlace disulfuro. Como la forma alterada de la presente invención, un compuesto representado por la fórmula (14) siguiente:



también puede mencionarse (véase el documento de patente 9).

Estas "formas alteradas del péptido parcial derivado de la proteína WT1" son péptidos claramente alterados que se unen a HLA para inducir CTL, y pueden producirse por un método conocido (véanse los documentos de patente 4 - 9).

Los ejemplos preferibles del "péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1", concretamente, "péptido parcial derivado de la proteína WT1 o una forma alterada de éste" de la presente invención incluyen un péptido parcial que consiste en 8 - 12 aminoácidos continuos en la secuencia de aminoácidos de la proteína WT1 humana (SEQ ID NO: 1) y un péptido que contiene la forma alterada. Puede mencionarse un péptido que contiene cualquier secuencia de aminoácidos seleccionada de las secuencias de aminoácidos siguientes:

Arg-Met-Phe-Pro-Asn-Ala-Pro-Tyr-Leu (SEQ ID NO: 2),

Ser-Leu-Gly-Glu-Gln-Gln-Tyr-Ser-Val (SEQ ID NO: 3),

Cys-Tyr-Thr-Trp-Asn-Gln-Met-Asn-Leu (SEQ ID NO: 4), y

Ala-Leu-Leu-Pro-Ala-Val-Pro-Ser-Leu (SEQ ID NO: 5). Además, puede mencionarse un péptido mostrado por cualquier secuencia de aminoácidos seleccionada de las secuencias de aminoácidos siguientes:

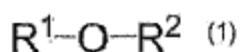
Arg-Met-Phe-Pro-Asn-Ala-Pro-Tyr-Leu (SEQ ID NO: 2),

Ser-Leu-Gly-Glu-Gln-Gln-Tyr-Ser-Val (SEQ ID NO: 3),

Cys-Tyr-Thr-Trp-Asn-Gln-Met-Asn-Leu (SEQ ID NO: 4), y

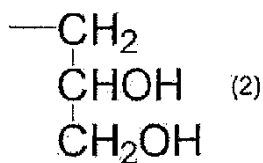
Ala-Leu-Leu-Pro-Ala-Val-Pro-Ser-Leu (SEQ ID NO: 5), y lo más preferiblemente, puede mencionarse Arg-Met-Phe-Pro-Asn-Ala-Pro-Tyr-Leu (SEQ ID NO: 2).

El "aditivo de tipo éter" en la presente invención es éter representado por la fórmula (1):

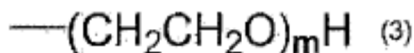


[en el que R^1 es un grupo hidrocarburo que tiene 8 - 24 átomos de carbono, y

R^2 es un grupo representado por la fórmula (2):

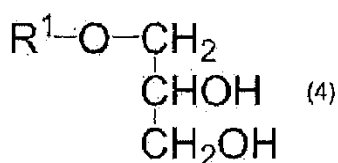


o un grupo representado por la fórmula (3):



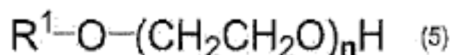
en el que m es un número entero de 1 - 18], que es líquido a 20°C.

- 5 De éstos, como un aditivo de tipo éter preferible, puede mencionarse un aditivo de tipo gliceril éter representado por la fórmula (4):



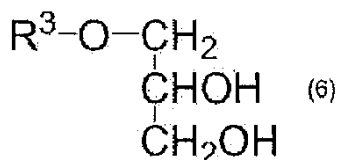
[en el que R¹ es un grupo hidrocarburo que tiene 8 - 24 átomos de carbono],
que es líquido a 20°C,

- 10 o un aditivo de tipo polioxietilen(POE) éter representado por la fórmula (5):



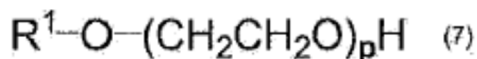
[en el que R¹ es un grupo hidrocarburo que tiene 8 - 24 átomos de carbono, y
n es un número entero de 2 - 18], que es líquido a 20°C.

- 15 Como un aditivo de tipo éter más preferible, puede mencionarse un aditivo de tipo gliceril éter representado por la fórmula (6):



[en el que R³ es un grupo hidrocarburo que tiene 16 - 18 átomos de carbono], que es líquido a 20°C,

o un aditivo de tipo polioxietilen(POE) éter representado por la fórmula (7):



- 20 [en el que R¹ es un grupo hidrocarburo que tiene 8 - 24 átomos de carbono, y
p es un número entero de 2 - 12], que es líquido a 20°C.

- 25 Tal y como se usa en la presente memoria, ser "líquido a 20°C" significa que puede calentarse apropiadamente hasta el nivel que no altera su calidad en la formulación y usarse como un líquido, que incluye un líquido en el intervalo de 20°C±5°C, y un líquido que muestra precipitación parcial, solidificación parcial y semejantes. Por ejemplo, en un manual de operación de los aditivos específicos mencionados más adelante (productos disponibles comercialmente), aquellos en el intervalo de 20°C±5°C e indicados que son "Líquidos", "líquidos", "líquidos (parcialmente precipitados)", "estado líquido", "estado de aceite" o "estado de pasta blanda" se incluyen en el "líquido a 20°C" en la presente memoria descriptiva.

- 30 Entre los anteriores, es más preferible un aditivo de tipo polioxietilen(POE) éter en el que R¹ en la fórmula (7) es un grupo alquilo ramificado que tiene 8 - 24 átomos de carbono, un grupo alqueno lineal que tiene 8 - 24 átomos de carbono o un grupo alquilo mixto que tiene 8 - 24 átomos de carbono.

Los ejemplos más preferibles del aditivo de tipo éter incluyen α -monoisoestearil gliceril éter, monooleil gliceril éter, polioxietilen isoestearil éter que es líquido a 20°C, polioxietilen oleil éter que es líquido a 20°C, polioxietilen alquil (12 - 14) éter que es líquido a 20°C, polioxietilen 2-etilhexil éter que es líquido a 20°C y una mezcla de éstos.

5 Los ejemplos preferibles adicionales del aditivo de tipo éter incluyen α -monoisoestearil gliceril éter, monooleil gliceril éter, polioxietilen isoestearil éter que es líquido a 20°C, polioxietilen oleil éter que es líquido a 20°C, polioxietilen alquil (12 - 14) éter que es líquido a 20°C y una mezcla de éstos.

Los ejemplos más preferibles del aditivo de tipo éter incluyen α -monoisoestearil gliceril éter y/o monooleil gliceril éter.

10 El "grupo hidrocarburo que tiene 8 - 24 átomos de carbono" en la presente invención es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 8 - 24 átomos de carbono, un grupo alquilo mixto que tiene 8 - 24 átomos de carbono o un grupo alquenilo lineal o ramificado que tiene 8 - 24 átomos de carbono.

Los ejemplos específicos de grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 8 - 24 átomos de carbono incluyen un grupo octilo que tiene 8 átomos de carbono, que incluye todos los isómeros tal como un grupo n-octilo, un grupo isooctilo, un grupo sec-octilo, un grupo terc-octilo, un grupo neooctilo, un grupo 2-etilhexilo y semejantes, un grupo nonilo que tiene 9 átomos de carbono, que incluye todos los isómeros tal como un grupo n-nonilo, un grupo isononilo, un grupo sec-nonilo, un grupo terc-nonilo, un grupo neononilo y semejantes, un grupo decilo que tiene 10 átomos de carbono, que incluye todos los isómeros tal como un grupo n-decilo, un grupo isodecilo, un grupo sec-decilo, un grupo terc-decilo, un grupo neodecilo y semejantes, un grupo undecilo que tiene 11 átomos de carbono, que incluye todos los isómeros tal como un grupo n-undecilo, un grupo isoundecilo, un grupo sec-undecilo, un grupo terc-undecilo, un grupo neoundecilo y semejantes, un grupo dodecilo (grupo laurilo) que tiene 12 átomos de carbono, que incluye todos los isómeros tal como un grupo n-dodecilo (grupo n-laurilo), un grupo isododecilo (grupo isolaurilo), un grupo sec-dodecilo (grupo sec-laurilo), un grupo terc-dodecilo (grupo terc-laurilo), un grupo neododecilo (grupo neolaurilo) y semejantes, un grupo tridecilo que tiene 13 átomos de carbono, que incluye todos los isómeros tal como un grupo n-tridecilo, un grupo isotridecilo, un grupo sec-tridecilo, un grupo terc-tridecilo, un grupo neotridecilo y semejantes, un grupo tetradecilo (grupo miristilo) que tiene 14 átomos de carbono, que incluye todos los isómeros tal como un grupo n-tetradecilo (grupo n-miristilo), un grupo isotetradecilo (grupo isomiristilo), un grupo sec-tetradecilo (grupo sec-miristilo), un grupo terc-tetradecilo (grupo terc-miristilo), un grupo neotetradecilo (grupo neomiristilo) y semejantes, un grupo pentadecilo que tiene 15 átomos de carbono, que incluye todos los isómeros tal como un grupo n-pentadecilo, un grupo isopentadecilo, un grupo sec-pentadecilo, un grupo terc-pentadecilo, un grupo neopentadecilo y semejantes, un grupo hexadecilo (grupo cetilo) que tiene 16 átomos de carbono, que incluye todos los isómeros tal como un grupo n-hexadecilo (grupo n-cetilo), un grupo isohexadecilo (grupo isocetilo), un grupo sec-hexadecilo (grupo sec-cetilo), un grupo terc-hexadecilo (grupo terc-cetilo), un grupo neohexadecilo (grupo neocetilo) y semejantes, un grupo heptadecilo que tiene 17 átomos de carbono, que incluye todos los isómeros tal como un grupo n-heptadecilo, un grupo isoheptadecilo, un grupo sec-heptadecilo, un grupo terc-heptadecilo, un grupo neoheptadecilo y semejantes, un grupo octadecilo (grupo estearilo) que tiene 18 átomos de carbono, que incluye todos los isómeros tal como un grupo n-octadecilo (grupo n-estearilo), un grupo isooctadecilo (grupo isoestearilo), un grupo sec-octadecilo (grupo sec-estearilo), un grupo terc-octadecilo (grupo terc-estearilo), un grupo neo-octadecilo (grupo neoestearilo) y semejantes, un grupo nonadecilo que tiene 19 átomos de carbono, que incluye todos los isómeros tal como un grupo n-nonadecilo, un grupo isononadecilo, un grupo sec-nonadecilo, un grupo terc-nonadecilo, un grupo neononadecilo y semejantes, un grupo icosilo que tiene 20 átomos de carbono, que incluye todos los isómeros tal como un grupo n-icosilo, un grupo isoicosilo, un grupo sec-icosilo, un grupo terc-icosilo, un grupo neoicosilo y semejantes, un grupo henicicosilo que tiene 21 átomos de carbono, que incluye todos los isómeros tal como un grupo n-henicicosilo, un grupo isohenicicosilo, un grupo sec-henicicosilo, un grupo terc-henicicosilo, un grupo neohenicicosilo y semejantes, un grupo docosilo que tiene 22 átomos de carbono, que incluye todos los isómeros tal como un grupo n-docosilo, un grupo isodocosilo, un grupo sec-docosilo, un grupo terc-docosilo, un grupo neodocosilo y semejantes, un grupo tricosilo que tiene 23 átomos de carbono, que incluye todos los isómeros tal como un grupo n-tricosilo, un grupo isotricosilo, un grupo sec-tricosilo, un grupo terc-tricosilo, un grupo neotricosilo y semejantes, y un grupo tetracosilo que tiene 24 átomos de carbono, que incluye todos los isómeros tal como un grupo n-tetracosilo, un grupo isotetracosilo, un grupo sec-tetracosilo, un grupo terc-tetracosilo, un grupo neotetracosilo, un grupo neodeciltetradecilo y semejantes y semejantes. De éstos, es preferible un grupo alquilo que tiene 12 - 18 átomos de carbono, y es más preferible un grupo alquilo que tiene 16 - 18 átomos de carbono.

El aditivo de tipo éter en la presente invención también se define por el requerimiento de la propiedad de que sea líquido a 20°C, además de los requerimientos de estructura de la fórmula (1). Por lo tanto, por ejemplo, cuando R² en la fórmula (1) es un grupo representado por la fórmula (2), concretamente, un aditivo de tipo gliceril éter, la fórmula (1) en el que R¹ es un grupo alquilo lineal que tiene 18 átomos de carbono, es decir, un grupo estearilo, concretamente, estearil gliceril éter que es sólido a 20°C no está incluido en el aditivo de tipo éter de la presente invención. De forma similar, el aditivo de tipo gliceril éter en el que R¹ es un grupo cetilo de un grupo alquilo lineal que tiene 16 átomos de carbono, concretamente, cetil gliceril éter, también es sólido a 20°C, y por lo tanto, no está incluido en el aditivo de tipo éter de la presente invención. Si un aditivo de tipo éter es líquido a 20°C puede determinarse fácilmente a partir de información tal como del catálogo y semejantes suministrada por el fabricante que vende los aditivos de tipo éter, como se menciona más adelante.

Los ejemplos específicos del grupo alquenilo lineal o ramificado que tiene 8 - 24 átomos de carbono incluyen un grupo octenilo que tiene 8 átomos de carbono, que incluye todos los isómeros tal como un grupo n-octenilo, un grupo isooctenilo, un grupo sec-octenilo, un grupo terc-octenilo, un grupo neo-octenilo y semejantes, un grupo nonenilo que tiene 9 átomos de carbono, que incluye todos los isómeros tal como un grupo n-nonenilo, un grupo isononeno, un grupo sec-noneno, un grupo terc-noneno, un grupo neononeno y semejantes, un grupo decenilo que tiene 10 átomos de carbono, que incluye todos los isómeros tal como un grupo n-decenilo, un grupo isodecenilo, un grupo sec-decenilo, un grupo terc-decenilo, un grupo neodecenilo y semejantes, un grupo undecenilo que tiene 11 átomos de carbono, que incluye todos los isómeros tal como un grupo n-undecenilo, un grupo isoundecenilo, un grupo sec-undecenilo, un grupo terc-undecenilo, un grupo neoundecenilo y semejantes, un grupo dodecenilo que tiene 12 átomos de carbono, que incluye todos los isómeros tal como un grupo n-dodecenilo, un grupo isododecenilo, un grupo sec-dodecenilo, un grupo terc-dodecenilo, un grupo neododecenilo y semejantes, un grupo tridecenilo que tiene 13 átomos de carbono, que incluye todos los isómeros tal como un grupo n-tridecenilo, un grupo isotridecenilo, un grupo sec-tridecenilo, un grupo terc-tridecenilo, un grupo neotridecenilo y semejantes, un grupo tetradecenilo que tiene 14 átomos de carbono, que incluye todos los isómeros tal como un grupo n-tetradecenilo, un grupo isotetradecenilo, un grupo sec-tetradecenilo, un grupo terc-tetradecenilo, un grupo neotetradecenilo y semejantes, un grupo pentadecenilo que tiene 15 átomos de carbono, que incluye todos los isómeros tal como un grupo n-pentadecenilo, un grupo isopentadecenilo, un grupo sec-pentadecenilo, un grupo terc-pentadecenilo, un grupo neopentadecenilo y semejantes, un grupo hexadecenilo que tiene 16 átomos de carbono, que incluye todos los isómeros tal como un grupo n-hexadecenilo, un grupo isohexadecenilo, un grupo sec-hexadecenilo, un grupo terc-hexadecenilo, un grupo neohexadecenilo y semejantes, un grupo heptadecenilo que tiene 17 átomos de carbono, que incluye todos los isómeros tal como un grupo n-heptadecenilo, un grupo isoheptadecenilo, un grupo sec-heptadecenilo, un grupo terc-heptadecenilo, un grupo neoheptadecenilo y semejantes, un grupo octadecenilo que tiene 18 átomos de carbono, que incluye todos los isómeros tal como un grupo n-octadecenilo, un grupo isooctadecenilo, un grupo sec-octadecenilo, un grupo terc-octadecenilo, un grupo neo-octadecenilo, un grupo 9-octadecenilo, un grupo linoleilo (grupo cis-9,cis-12-octadecadienilo), un grupo oleilo y semejantes, un grupo nonadecenilo que tiene 19 átomos de carbono, que incluye todos los isómeros tal como un grupo n-nonadecenilo, un grupo isononadecenilo, un grupo sec-nonadecenilo, un grupo terc-nonadecenilo, un grupo neononadecenilo y semejantes, un grupo icosenilo que tiene 20 átomos de carbono, que incluye todos los isómeros tal como un grupo n-icosenilo, un grupo isoicosenilo, un grupo sec-icosenilo, un grupo terc-icosenilo, un grupo neoicosenilo y semejantes, un grupo henicosenilo que tiene 21 átomos de carbono, que incluye todos los isómeros tal como un grupo n-henicosenilo, un grupo isohenicosenilo, un grupo sec-henicosenilo, un grupo terc-henicosenilo, un grupo neohenicosenilo y semejantes, un grupo docosenilo que tiene 22 átomos de carbono, que incluye todos los isómeros tal como un grupo n-docosenilo, un grupo isodocosenilo, un grupo sec-docosenilo, un grupo terc-docosenilo, un grupo neodocosenilo y semejantes, un grupo tricosenilo que tiene 23 átomos de carbono, que incluye todos los isómeros tal como un grupo n-tricosenilo, un grupo isotricosenilo, un grupo sec-tricosenilo, un grupo terc-tricosenilo, un grupo neotricosenilo y semejantes, y un grupo tetracosenilo que tiene 24 átomos de carbono, que incluye todos los isómeros tal como un grupo n-tetracosenilo, un grupo isotetracosenilo, un grupo sec-tetracosenilo, un grupo terc-tetracosenilo, un grupo neotetracosenilo y semejantes y semejantes. De éstos, es preferible un grupo alquenilo que tiene 12 - 18 átomos de carbono, y es más preferible un grupo alquenilo que tiene 16 - 18 átomos de carbono.

El "grupo hidrocarburo que tiene 16 - 18 átomos de carbono" en la presente invención es, entre el "grupo hidrocarburo que tiene 8 - 24 átomos de carbono" mencionado anteriormente, un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 16 - 18 átomos de carbono, un grupo alquilo mixto que tiene 16 - 18 átomos de carbono o un grupo alquenilo lineal o ramificado que tiene 16 - 18 átomos de carbono.

El "mixto" en la presente invención significa que grupos hidrocarburos plurales están contenidos en lugar de un único grupo hidrocarburo. Por ejemplo, alquilo (12 - 14) significa que están contenidos grupos alquilo plurales de un grupo dodecilo que tiene 12 átomos de carbono, un grupo tridecilo que tiene 13 átomos de carbono, y un grupo tetradecilo que tiene 14 átomos de carbono.

Cuando R^2 en la fórmula (1) es un grupo polioxi-etileno representado por la fórmula (3), concretamente, un aditivo de tipo POE éter, "m" en la fórmula (3) es un número entero que muestra un número de moles promedio de óxido de etileno añadido en el aditivo de tipo POE éter obtenido por polimerización de adición de óxido de etileno. m es un número entero de 1 - 18, preferiblemente un número entero de 2 - 18, más preferiblemente un número entero de 2 - 12, preferiblemente además un número entero de 2 - 10, y lo más preferiblemente un número entero de 2 - 5.

"n" en el aditivo de tipo POE éter representado por la fórmula (5) y "p" en el aditivo de tipo POE éter representado por la fórmula (7) también son cada uno independientemente un número entero que muestra un número de moles promedio de óxido de etileno añadido en el aditivo de tipo POE éter obtenido por polimerización de adición de óxido de etileno. n es un número entero de 2 - 18, preferiblemente un número entero de 2 - 12, más preferiblemente un número entero de 2 - 10, y lo más preferiblemente un número entero de 2 - 5. p es un número entero de 2 - 12, preferiblemente un número entero de 2 - 10, y lo más preferiblemente un número entero de 2 - 5.

De los aditivos de tipo éter representados por la fórmula (1), R^1 es un grupo hidrocarburo que tiene 8 - 24 átomos de carbono. Cuando R^2 del aditivo es un grupo glicerilo representado por la fórmula (2), concretamente, un aditivo de tipo gliceril éter, R^1 es lo más preferiblemente un grupo isoestearilo o un grupo oleilo. Cuando R^2 es un grupo

- polioxietileno representado por la fórmula (3), concretamente, un aditivo de tipo POE éter, R¹ es preferiblemente un grupo n-decilo, un grupo n-dodecilo (grupo n-laurilo), un grupo n-tridecilo, un grupo 2-etilhexilo, un grupo isodecilo, un grupo isocetilo, un grupo isoestearilo, un grupo deciltetradecilo, un grupo oleilo, un grupo dodecilo, un grupo tridecilo, un grupo tetradecilo, un grupo pentadecilo o un grupo hexadecilo. Entre éstos, un grupo isoestearilo, un grupo oleilo, un grupo dodecilo, un grupo tridecilo o un grupo tetradecilo es lo más preferible. Esto es, como el aditivo de tipo éter en la presente invención, se prefiere α -monoisoestearil gliceril éter, monooleil gliceril éter, polioxietileno isoestearil éter que es líquido a 20°C, polioxietileno oleil éter que es líquido a 20°C, o polioxietileno alquil (12 - 14) éter que es líquido a 20°C. La preparación transdérmica de la presente invención puede contener una o más clases de estos aditivos de tipo éter preferibles.
- Como una realización del aditivo de tipo éter en la presente invención, puede mencionarse α -monoisoestearil gliceril éter, monooleil gliceril éter, polioxietileno isoestearil éter que es líquido a 20°C, polioxietileno oleil éter que es líquido a 20°C, polioxietileno alquil (12 - 14) éter que es líquido a 20°C, polioxietileno 2-etilhexil éter que es líquido a 20°C, y una mezcla de dos o más clases de éstos.
- El α -monoisoestearil gliceril éter que se va a usar en la presente invención se lista en los Excipientes Farmacéuticos Japoneses, y está disponible comercialmente como PENETOL GE-IS (fabricado por Kao Corporation). α -Monoisoestearil gliceril éter es líquido a 20°C. Aunque algunas veces solidifica parcialmente a una temperatura baja, se calienta preferiblemente según sea apropiado y se usa como un líquido para formulación.
- El monooleil gliceril éter que se va a usar en la presente invención se lista en el Estándar Japonés de Ingredientes de Cuasi Fármacos, y está disponible comercialmente como alcohol selaquílico (fabricado por Nikko Chemicals Co., Ltd.). El monooleil gliceril éter es líquido a 20°C.
- Aunque el polioxietileno isoestearil éter se lista en el Estándar Japonés de Ingredientes de Cuasi Fármacos, y está disponible comercialmente, el polioxietileno isoestearil éter que se va a usar en la presente invención puede ser cualquiera siempre que sea líquido a 20°C (a no ser que se indique otra cosa, el estado de cada polioxietileno isoestearil éter descrito más adelante es el de a 20±5°C). El polioxietileno isoestearil éter se obtiene generalmente por polimerización de adición de óxido de etileno principalmente a isoestearil alcohol, y el número de moles promedio de óxido de etileno añadido es 5, 10, 15, 20 ó 25. De éstos, el polioxietileno isoestearil éter que tiene un número de moles promedio de óxido de etileno añadido de 5 es un líquido. El polioxietileno isoestearil éter que tiene un número de moles promedio de óxido de etileno añadido de 10 ó 15 está en un estado de cera blanda, que se calienta preferiblemente según sea apropiado y se usa como un líquido para formulación. Los ejemplos preferibles de polioxietileno isoestearil éter que se van a usar en la presente invención incluyen polioxietileno isoestearil éter que tiene un número de moles promedio de óxido de etileno añadido de no más de 15 (más preferiblemente no más de 5). Entre los polioxietileno isoestearil éteres disponibles comercialmente, son preferibles EMALOX 1805 (fabricado por Nihon Emulsion Co., Ltd., número de moles promedio de óxido de etileno añadido=5, estado de pata blanda) y FINESURF FO-40-90 (fabricado por AOKI OIL INDUSTRIAL Co., Ltd., número de moles promedio de óxido de etileno añadido=4, líquido).
- El polioxietileno oleil éter se lista en el Estándar Japonés de Ingredientes de Cuasi Fármacos y los Excipientes Farmacéuticos Japoneses, y está disponible comercialmente. El polioxietileno oleil éter que se va a usar en la presente invención puede ser cualquiera siempre que sea líquido a 20°C (a no ser que se indique otra cosa, el estado de cada polioxietileno oleil éter descrito más adelante es el de a 20±5°C). El polioxietileno oleil éter se obtiene generalmente por polimerización de adición de óxido de etileno a alcohol alifático superior compuesto principalmente por oleil alcohol, y el número de moles promedio de óxido de etileno añadido es 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 14, 15, 20, 23 ó 50. De éstos, el polioxietileno oleil éter que tiene un número de moles promedio de óxido de etileno añadido de cualquiera de 2 a 10 es un líquido. Los fabricantes indican que un número de moles promedio de óxido de etileno añadido de 10 significa un líquido que contiene sólido, y un número de moles promedio de óxido de etileno añadido de 15 significa un estado de pasta. Estos polioxietileno oleil éteres se calientan preferiblemente según sea apropiado y se usan como un líquido para formulación. Como polioxietileno oleil éter preferible para usarse en la presente invención, puede mencionarse polioxietileno oleil éter que tiene un número de moles promedio de óxido de etileno añadido de no más de 10 y, más preferiblemente, puede mencionarse polioxietileno oleil éter que tiene un número de moles promedio de óxido de etileno añadido de 2 a 7. Entre los polioxietileno oleil éteres disponibles comercialmente, son preferibles BLAUNON EN-1502, BLAUNON EN-1504 y BLAUNON EN-905 (todos fabricados por AOKI OIL INDUSTRIAL Co., Ltd., número de moles promedio de óxido de etileno añadido (en el orden anterior)=2, 4, 5, todos son líquidos), EMALOX 503 y EMALOX 505H (ambos fabricados por Nihon Emulsion Co., Ltd., número de moles promedio de óxido de etileno añadido (en el orden anterior)=3, 5, ambos son aceite), Newcol 1203 y Newcol 1204 (ambos fabricados por NIPPON NYUKAZAI Co., Ltd., número de moles promedio de óxido de etileno añadido (en el orden anterior)=3, 4, ambos son líquidos), EMULMIN CO-50 y EMULMIN CO-100 (ambos fabricados por Sanyo Chemical Industries, Ltd., número de moles promedio de óxido de etileno añadido (en el orden anterior)=5, 10, ambos son líquidos), y NIKKOL BO-2V y NIKKOL BO-7V (ambos fabricados por Nikko Chemicals Co., Ltd., número de moles promedio de óxido de etileno añadido (en el orden anterior)=2, 7, ambos son líquidos).
- El polioxietileno alquil (12 - 14) éter se lista en el Estándar Japonés de Ingredientes de Cuasi Fármacos y los Excipientes Farmacéuticos Japoneses, y está disponible comercialmente. El polioxietileno alquil (12 - 14) éter que se va a usar en la presente invención puede ser cualquiera siempre que sea líquido a 20°C (a no ser que se indique

otra cosa, el estado de cada polioxietilen alquil (12 - 14) éter descrito más adelante es el de a $20 \pm 5^\circ\text{C}$). El polioxietilen alquil (12 - 14) éter se obtiene generalmente por polimerización de adición de óxido de etileno principalmente a alcohol que contiene un grupo alquilo que tiene 12 - 14 átomos de carbono, tiene un número de moles promedio de óxido de etileno añadido de 3, 5, 7, 9 ó 12 y es un líquido. Como polioxietilen alquil (12 - 14) éteres disponibles comercialmente, son preferibles NOIGEN ET-65, NOIGEN ET-95, NOIGEN ET-115, NOIGEN ET-135 y NOIGEN ET-165 (todos fabricados por DKS Co., Ltd., número de moles promedio de óxido de etileno añadido (en el orden anterior)=3, 5, 7, 9, 12, todos son líquidos), SANNONIC SS-70, SANNONIC SS-90 y SANNONIC SS-120 (todos fabricados por Sanyo Chemical Industries, Ltd., número de moles promedio de óxido de etileno añadido (en el orden anterior)=7, 9, 12, todos son líquidos), y NIKKOL BT-3, NIKKOL BT-5, NIKKOL BT-7, NIKKOL BT-9 y NIKKOL BT-12 (todos fabricados por Nikko Chemicals Co., Ltd., número de moles promedio de óxido de etileno añadido (en el orden anterior)=3, 5, 7, 9, 12, todos son líquidos).

En el aditivo de tipo éter representado por la fórmula (1) en la presente invención, cuando R^2 es un grupo representado por la fórmula (2), concretamente, un aditivo de tipo gliceril éter, los ejemplos de éstos incluyen α -monoisoestearil gliceril éter, monooleil gliceril éter, monoisocetil gliceril éter, n-cetil gliceril éter y n-hexadecenil gliceril éter para ser los componentes principales de alquil gliceril éter en aceite de hígado de quimera, e isodecil gliceril éter incluido en la lista de componentes de la Asociación de la Industria Cosmética, que son líquidos a 20°C . Como el aditivo de tipo gliceril éter de la presente invención, son preferibles α -monoisoestearil gliceril éter, monooleil gliceril éter, y una mezcla de éstos.

Entre los aditivos de tipo éter representados por la fórmula (1) en la presente invención, cuando R^2 es un grupo representado por la fórmula (3), concretamente, aditivo de tipo POE éter, los ejemplos de éstos incluyen el polioxietilen isoestearil éter mencionado anteriormente que es líquido a 20°C , polioxietilen oleil éter que es líquido a 20°C , y polioxietilen alquil (12 - 14) éter que es líquido a 20°C , así como los siguientes a) - l);

a) polioxietilen decil éter: Disponible comercialmente como FINESURF D-1303, FINESURF D-1305, FINESURF D-1307 y FINESURF D-1310 (todos fabricados por AOKI OIL INDUSTRIAL Co., Ltd.). De éstos, uno que tiene un número de moles promedio de óxido de etileno añadido de 3, 5 ó 10 es líquido a 20°C y preferible;

b) polioxietilen lauril éter: Disponible comercialmente como BLAUNON EL-1502.2, BLAUNON EL-1503P, BLAUNON EL-1505, BLAUNON EL-1505P, BLAUNON EL-1507, BLAUNON EL-1508P, BLAUNON EL-1509P y BLAUNON EL-1509.5 (todos fabricados por AOKI OIL INDUSTRIAL Co., Ltd.), DKS NL-15, DKS NL-30, DKS NL-40, DKS NL-50, DKS NL-60 y DKS NL-70 (todos fabricados por DKS Co. Ltd.), EMALOX 703, EMALOX 705, EMALOX 707 y EMALOX 709 (todos fabricados por Nihon Emulsion Co., Ltd.), EMULMIN NL-70, EMULMIN LS-80, EMULMIN LS-90, EMULMIN NL-100 y EMULMIN NL-110 (todos fabricados por Sanyo Chemical Industries, Ltd.), NIKKOL BL-2, NIKKOL BL-4.2 y NIKKOL BL-9EX (todos fabricados por Nikko Chemicals Co., Ltd.), y Emulgen 104P y Emulgen 106 (todos fabricados por Kao Corporation). De éstos, uno que tiene un número de moles promedio de óxido de etileno añadido de no más de 9 es líquido a 20°C y preferible;

c) polioxietilen tridecil éter: Disponible comercialmente como FINESURF TD-30, FINESURF TD-50, FINESURF TD-65, FINESURF TD-70, FINESURF TD-75, FINESURF TD-80, FINESURF TD-85, FINESURF TD-90 y FINESURF TD-100 (todos fabricados por AOKI OIL INDUSTRIAL Co., Ltd.), NOIGEN TDS-30, NOIGEN TDS-50, NOIGEN TDS-70, NOIGEN TDS-80, NOIGEN TDS-100 y NOIGEN TDS-120 (todos fabricados por DKS Co. Ltd.), y Newcol 1305 (fabricado por NIPPON NYUKAZAI Co., Ltd.). De éstos, uno que tiene un número de moles promedio de óxido de etileno añadido de no más de 10 es líquido a 20°C y preferible;

d) polioxietilen 2-etilhexil éter: Disponible comercialmente como BLAUNON EH-2, BLAUNON EH-4, BLAUNON EH-6 y BLAUNON EH-11 (todos fabricados por AOKI OIL INDUSTRIAL Co., Ltd.), y Newcol 1004, Newcol 1006 y Newcol 1008 (todos fabricados por NIPPON NYUKAZAI Co., Ltd.). De éstos, uno que tiene un número de moles promedio de óxido de etileno añadido de no más de 8 es líquido a 20°C y preferible;

e) polioxietilen isodecil éter: Disponible comercialmente como FINESURF D-35, FINESURF D-60, FINESURF D-65, FINESURF D-85, SAFETY CUT ID-1033, SAFETY CUT ID-1055 y SAFETY CUT ID-1061 (todos fabricados por AOKI OIL INDUSTRIAL Co., Ltd.), y NOIGEN SD-30, NOIGEN SD-60, NOIGEN SD-70, NOIGEN SD-80 y NOIGEN SD-110 (todos fabricados por DKS Co. Ltd.). De éstos, uno que tiene un número de moles promedio de óxido de etileno añadido de no más de 8,5 es líquido a 20°C y preferible;

f) polioxietilen isocetil éter: Disponible comercialmente como EMALOX 1605 y EMALOX 1610 (todos fabricados por Nihon Emulsion Co., Ltd.). De éstos, uno que tiene un número de moles promedio de óxido de etileno añadido de no más de 10 está en estado de pasta blanda a 20°C y preferible;

g) polioxietilen deciltetradecil éter: Disponible comercialmente como EMALOX 2405 y EMALOX 2410 (todos fabricados por Nihon Emulsion Co., Ltd.). De éstos, uno que tiene un número de moles promedio de óxido de etileno añadido de no más de 5 está en estado de pasta blanda a 20°C y preferible;

h) polioxietilen alcohol (C12 - 13) éter sintético: Disponible comercialmente como FINESURF NE-20, FINESURF NE-50 y FINESURF NE-100 (todos fabricados por AOKI OIL INDUSTRIAL Co., Ltd.), y Newcol 2302 y Newcol 2303

(todos fabricados por NIPPON NYUKAZAI Co., Ltd.). De éstos, uno que tiene un número de moles promedio de óxido de etileno añadido de no más de 10 es líquido a 20°C y preferible;

i) polioxietilen alcohol (C14 - 15) éter sintético: Disponible comercialmente como BLAUNON OX-33 y BLAUNON OX-70 (ambos fabricados por AOKI OIL INDUSTRIAL Co., Ltd.). De éstos, uno que tiene un número de moles promedio de óxido de etileno añadido de no más de 7 es líquido a 20°C y preferible;

j) polioxietilen alquil (C12 - 15) éter: Disponible comercialmente como NIKKOL BD-4 (fabricado por Nikko Chemicals Co., Ltd.). El número de moles promedio de óxido de etileno añadido de 4 es líquido a 20°C;

k) polioxietilen alcohol secundario éter: Disponible comercialmente como FINESURF 230, FINESURF 250, FINESURF 270 y FINESURF 290 (todos fabricados por AOKI OIL INDUSTRIAL Co., Ltd.), y Newcol NT-3, Newcol NT-5, Newcol NT-7 y Newcol NT-9 (todos fabricados por NIPPON NYUKAZAI Co., Ltd.). De éstos, uno que tiene un número de moles promedio de óxido de etileno añadido de no más de 9 es líquido a 20°C y preferible;

l) polioxietilen oleilcetil éter: Disponible comercialmente como NOIGEN ET-69 y NOIGEN ET-109 (ambos fabricados por DKS Co., Ltd.), y EMULMIN 40 y EMULMIN 50 (ambos fabricados por Sanyo Chemical Industries, Ltd.). De éstos, uno que tiene un número de moles promedio de óxido de etileno añadido de no más de 5 es líquido a 20°C y preferible.

Un aditivo de tipo éter representado por la fórmula (1) en la presente invención está disponible comercialmente como se ha mencionado anteriormente, o puede producirse por un método conocido usando un compuesto conocido como un material de partida. Por ejemplo, puede producirse por los métodos mostrados en los métodos de producción 1 y 2 siguientes, un método similar al método de producción siguiente, o una combinación apropiada de los métodos de síntesis muy conocidos para los expertos en la técnica.

Método de producción 1: Un método de producción del aditivo de tipo éter de la fórmula (4) incluye métodos conocidos tal como una reacción de condensación de haluro de alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 8 - 24 átomos de carbono o haluro de alqueno (haluro de hidrocarburo) y alcoholato de glicerol y semejantes. El método de síntesis puede ser un método conocido, en el que se prepara alcoholato de glicerol previamente a partir de glicerol e hidróxido de sodio o hidróxido de potasio y semejantes, que se hace reaccionar con haluro de hidrocarburo. La temperatura de la reacción es adecuadamente 100°C - 200°C, y el tiempo de reacción es adecuadamente 1 hr a 5 hr. Como el producto obtenido contiene generalmente una sal inorgánica tal como cloruro de sodio y semejantes, se purifica por lavado con agua, y adicionalmente por recristalización de metanol o etanol. En otro método de síntesis, se prepara glicidil éter a partir de alcohol superior tal como isooctanol, octanol, lauril alcohol, oleil alcohol, estearil alcohol, behenil alcohol, isoestearil alcohol y semejantes y epíclorohidrina, y un enlace epoxi en éste se abre para proporcionar el aditivo. Como el producto resultante obtenido contiene de forma similar una sal inorgánica tal como cloruro de sodio y semejantes, se purifica por lavado con agua, y adicionalmente por recristalización de metanol o etanol.

Método de producción 2: Un método de producción del aditivo de tipo éter de la fórmula (5) incluye un método que comprende sintetizar alcohol superior al que se añaden 1 ó 2 moles de óxido de etileno de alta pureza, y añadir óxido de etileno hasta un número de moles deseado según un método general, y un método que comprende añadir óxido de etileno a alcohol superior en presencia de un catalizador ácido, un catalizador de metal polivalente (óxido de calcio, óxido de magnesio), o/y un catalizador de mineral de arcilla a 100 - 150°C bajo presión baja.

La "preparación transdérmica" en la presente invención no está limitada siempre que sea una preparación que permita la administración transdérmica. Como la forma de dosificación de la preparación transdérmica, puede usarse una forma de dosificación usada convencionalmente para preparación externa, tal como preparación en parches, pomadas, cremas, geles, cremas de gel, lociones, pulverizaciones para aplicación cutánea, aerosoles, linimentos, preparación de microaguja y semejantes. La preparación puede usarse como una preparación externa en cualquier forma de dosificación. Entre éstas, una preparación en parches es preferible. La preparación en parches se refiere a preparaciones en general que pueden adherirse a la piel, e incluye, por ejemplo, preparación en cintas, parches, preparación en cataplasmas, preparación en apósito y semejantes. Entre éstas, la preparación en cintas y parches son particularmente preferibles.

La preparación transdérmica de la presente invención puede producirse por un método general añadiendo una cantidad adecuada de al menos una clase de aditivo de tipo éter seleccionado del grupo que consiste en α -monoisoestearil gliceril éter, monooleil gliceril éter, polioxietilen isoestearil éter que es líquido a 20°C, polioxietilen oleil éter que es líquido a 20°C, y polioxietilen alquil (12 - 14) éter que es líquido a 20°C a la preparación. Cuando la solubilidad de estos aditivos de tipo éter particulares y una base no es buena, también puede usarse un disolvente según sea apropiado para mejorar la solubilidad. Como la preparación transdérmica de la presente invención, se explica ahora con más detalle una preparación en parches.

Una preparación en parches puede contener el aditivo de tipo éter particular mencionado anteriormente en la capa de adhesivo de la preparación junto con un fármaco (péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1) y un adhesivo. Además, cuando sea necesario, también pueden añadirse los componentes de la formulación farmacéuticamente aceptables mencionados más adelante usados para la producción de preparaciones en parches.

- La cantidad del aditivo de tipo éter que va a estar contenida en la preparación en parches de la presente invención es generalmente no menos de 0,01% en peso, preferiblemente no menos de 0,1% en peso, más preferiblemente no menos de 0,3% en peso, preferiblemente además no menos de 0,5% en peso, particularmente preferiblemente no menos de 1% en peso (por ejemplo, no menos de 1,5% en peso, no menos de 2% en peso, no menos de 2,5% en peso), respecto a la cantidad total de la capa de adhesivo. Además, la cantidad que se va a añadir es generalmente no más de 50% en peso, preferiblemente no más de 40% en peso, más preferiblemente no más de 30% en peso, preferiblemente además no más de 25% en peso, particularmente preferiblemente no más de 20% en peso (por ejemplo, no más de 18% en peso, no más de 15% en peso, no más de 12% en peso), respecto a la cantidad total de la capa de adhesivo.
- La capa de adhesivo en la presente invención es una capa que contiene un péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1, que se forma en un soporte. La capa de adhesivo contiene el péptido, el aditivo de tipo éter particular mencionado anteriormente y un adhesivo. Cuando sea necesario, también puede estar contenido otro aditivo.
- La capa de aditivo adhesivo en la presente invención es una capa que no contiene sustancialmente un péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1 pero que contiene el aditivo de tipo éter particular mencionado anteriormente y un adhesivo. Cuando sea necesario, también puede estar contenido otro aditivo.
- La capa de aditivo adhesivo puede contener cualquier aditivo (el aditivo de tipo éter particular mencionado anteriormente, otro aditivo) que puede estar contenido en la capa de adhesivo; sin embargo, no es necesario que el aditivo sea el mismo que el aditivo contenido en la capa de adhesivo. En otras palabras, los aditivos de tipo éter particulares mencionados anteriormente contenidos en la capa de aditivo adhesivo y la capa de adhesivo pueden ser o no iguales. El aditivo contenido en el aditivo adhesivo es preferiblemente el mismo componente que la capa de adhesivo, y más preferiblemente la misma cantidad del mismo componente que la capa de adhesivo.
- En la presente memoria descriptiva, "que no contiene sustancialmente péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1" significa bien que un péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1 no está contenido en absoluto o que un péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1 está contenido a un nivel que no influye en la eficacia. Por ejemplo, puede estar contenido un péptido en aproximadamente 1/10 del péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1 contenida en la capa de adhesivo.
- Cuando una capa de aditivo adhesivo se forma en un soporte en una preparación en parches, se forma generalmente en el orden de la capa de aditivo adhesivo y la capa de adhesivo, desde el lado del soporte. La capa de aditivo adhesivo y la capa de adhesivo son preferiblemente capas continuas.
- En la presente invención, una simple indicación de "% en peso" significa % en peso respecto al peso total de la capa de adhesivo que carece sustancialmente de un disolvente y semejantes debido a secado y semejantes como 100% en peso.
- Como un adhesivo que se va a usar para la preparación en parches de la presente invención puede seleccionarse apropiadamente de los conocidos considerando la seguridad para la piel, capacidad de liberación de fármaco, unión a la piel y semejantes. Los ejemplos preferibles del adhesivo incluyen adhesivo de silicona, adhesivo de goma, adhesivo acrílico y semejantes.
- Los ejemplos del adhesivo de silicona incluyen los que contienen goma de silicona como un componente principal, tal como polidimetil siloxano, difenilsiloxano y semejantes.
- Los ejemplos del adhesivo de goma incluyen goma natural, goma de poliisopropileno, poliisobutileno, copolímero de estireno-butadieno, copolímero de estireno-isopropileno, copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno y semejantes.
- Los ejemplos del adhesivo acrílico incluyen (co)polímeros que comprenden principalmente éster de alquilo de ácido (met)acrílico. Los ejemplos específicos incluyen polímeros que comprenden principalmente éster de alquilo de ácido acrílico, polímeros que comprenden principalmente éster de alquilo de ácido metacrílico, copolímeros que comprenden principalmente éster de alquilo de ácido acrílico, copolímeros que comprenden principalmente éster de alquilo de ácido metacrílico, y copolímeros que comprenden principalmente éster de alquilo de ácido acrílico y éster de alquilo de ácido metacrílico. El (co)polímero puede ser un copolímero de dos o más clases de éster de alquilo de ácido (met)acrílico como se ha mencionado anteriormente, o puede ser un copolímero de éster de alquilo de ácido (met)acrílico y (a) monómero o monómeros funcionales capaces de copolimerizarse con éster de alquilo de ácido (met)acrílico.
- Aquí, el "ácido (met)acrílico" significa "ácido acrílico o ácido metacrílico", o "ácido acrílico y/o ácido metacrílico", y el "(co)polímero" significa "polímero o copolímero", o "polímero y/o copolímero".
- Los ejemplos del éster de alquilo del ácido (met)acrílico incluyen los obtenidos por esterificación con alquilo lineal o ramificado que tiene 1 - 18 átomos de carbono, y específicamente incluyen éster de metilo del ácido (met)acrílico,

éster de butilo del ácido (met)acrílico, éster de hexilo del ácido (met)acrílico, éster de octilo del ácido (met)acrílico, éster de nonilo del ácido (met)acrílico, éster de decilo del ácido (met)acrílico y semejantes.

Los ejemplos del monómero funcional incluyen un monómero que tiene un grupo hidroxilo (éster de hidroxietilo del ácido (met)acrílico etc.), un monómero que tiene un grupo carboxilo (maleato de butilo, ácido crotonico etc.), un monómero que tiene un grupo amido ((met)acrilamida etc.), un monómero que tiene un grupo amino ((met)acrilato de dimetilamino etc.), un monómero que tiene un anillo pirrolidona (N-vinil-2-pirrolidona etc.) y semejantes.

El adhesivo acrílico en la presente invención puede usarse únicamente o en una combinación de dos o más clases de éste. Además, puede ser una mezcla con otro adhesivo. Los ejemplos del otro adhesivo incluyen adhesivo de silicona, adhesivo de goma y semejantes. Los ejemplos específicos preferibles del adhesivo acrílico incluyen, pero no están limitados a, copolímero de éster de octilo de ácido acrílico-ácido acrílico, copolímero de (met)acrilato-acetato de vinilo, copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-vinilpirrolidona, copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-metacrilato de 2-etilhexilo-metacrilato de dodecilo, copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo, copolímero de ácido acrílico-fibroína de seda, copolímero de acrilato de metilo-acrilato de 2-etilhexilo y semejantes, e incluyen productos disponibles comercialmente tal como "POLITHICK 410-SA" fabricado por Sanyo Chemical Industries, Ltd., "Oribain BPS-4849-40" fabricado por TOYO INK CO., LTD., "DURO-TAK 87-2194", "DURO-TAK 387-2516" y "DURO-TAK 387-2287" fabricado por Henkel, "MAS811", "MAS683" y "MAS955" fabricado por CosMED Pharmaceutical Co. Ltd. y semejantes.

Para rendir una adhesividad apropiada a la piel, además, también puede añadirse un agente de curado cuando sea necesario. Los ejemplos del agente de curado incluyen productos disponibles comercialmente tal como "POLITHICK SC-75" fabricado por Sanyo Chemical Industries, Ltd., "BHS8515" fabricado por TOYO INK CO., LTD. y semejantes. La cantidad de éste que se va a añadir puede seleccionarse apropiadamente según la propiedad del adhesivo, que es, por ejemplo, aproximadamente 0,001 - 0,05 partes en peso respecto a 1 parte en peso del adhesivo.

La cantidad del adhesivo que va a estar contenido en la preparación en parches de la presente invención es un equilibrio después de eliminar péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1, aditivos de tipo éter particulares, y varios componentes de la formulación mencionados más adelante, que se añaden según sea necesario, de la capa de adhesivo, y es la cantidad necesaria para completar la capa de adhesivo. Así, por ejemplo, cuando la capa de adhesivo comprende aproximadamente 10% en peso de péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1 y 20% en peso de aditivo de tipo éter, la cantidad del adhesivo es aproximadamente 70% en peso.

La adhesividad del adhesivo que se va a usar aquí es del nivel empleado para preparaciones en parches médicos, y se pretende que signifique adhesividad del nivel que permite una adhesión fácil a la piel y que no causa un problema particular para despegarse.

Aunque no es necesario que la capa de aditivo adhesivo contenga el mismo adhesivo que el adhesivo contenido en la capa de adhesivo, el adhesivo contenido en el aditivo adhesivo es preferiblemente el mismo componente que la capa de adhesivo. La cantidad del adhesivo que se va a añadir a la capa de aditivo adhesivo es un equilibrio después de eliminar, de la capa de aditivo adhesivo, aditivo de tipo éter particular, y varios componentes de la formulación mencionados más adelante, que se añaden para la formulación según sea necesario, de la capa de aditivo adhesivo, y es la cantidad necesaria para completar la capa de aditivo adhesivo.

La cantidad del péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1 que se va a añadir a la preparación en parches de la presente invención cuando el péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1 está en la forma de una sal es generalmente aproximadamente 0,1 - 40% en peso, preferiblemente aproximadamente 0,1 - 30% en peso, más preferiblemente aproximadamente 0,1 - 20% en peso, preferiblemente además aproximadamente 0,1 - 15% en peso, lo más preferiblemente aproximadamente 0,1 - 10% en peso, y también preferiblemente aproximadamente 0,5 - 40% en peso, más preferiblemente aproximadamente 0,5 - 30% en peso, preferiblemente además aproximadamente 0,5 - 20% en peso, además preferiblemente 0,5 - 15% en peso, lo más preferiblemente aproximadamente 0,5 - 10% en peso, y también preferiblemente aproximadamente 1 - 30% en peso, más preferiblemente aproximadamente 1 - 20% en peso, preferiblemente además aproximadamente 1 - 15% en peso, lo más preferiblemente aproximadamente 1 - 10% en peso, en términos de una base libre y semejantes, de la capa de adhesivo como 100% en peso, aunque sometido a cambio dependiendo del área de la preparación en parches. Aquí, en términos de una base libre y semejantes significa que, cuando el péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1 está en la forma de una sal o contiene agua en cristal, la cantidad correspondiente a la sal o al agua en cristal no se incluye en el peso del péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1. En otras palabras, significa que la cantidad de una sal o un hidrato del péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1 de éste se calcula convirtiendo el peso de éste al peso de una cantidad equimolar de péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1 (base libre no hidrato).

Como un componente de formulación farmacéuticamente aceptable convencional contenido en la preparación en parches de la presente invención como necesario, puede usarse cualquier componente siempre que su adición no cause ningún problema particular y la adición sea necesaria, y, por ejemplo, pueden mencionarse estabilizador, fijador, plastificante, saporífero, relleno, espesante, y semejantes.

Los ejemplos del estabilizador incluyen, pero no están limitados a, ácido ascórbico, alginato de sodio, alginato de propilen glicol, dibutilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, acetato de tocoferol, tocoferol, galato de propilo, p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de etilo, p-hidroxibenzoato de butilo, p-hidroxibenzoato de propilo, 2-mercaptobencimidazol y semejantes.

- 5 Los ejemplos del fijador incluyen, pero no están limitados a, goma éster, glicerol, éster de glicerol de colofonia hidrogenada, resina de petróleo, colofonia, polibuteno y semejantes.

Los ejemplos del plastificante incluyen, pero no están limitados a, polibuteno, glicerol, éster de ácido graso de glicerina y semejantes.

- 10 Los ejemplos del saporífero incluyen, pero no están limitados a, dl-mentol, aceite de naranja, aceite de menta, aceite de limón, aceite de rosa y semejantes.

Los ejemplos del relleno incluyen, pero no están limitados a, óxido de titanio, óxido de cinc, almidón de ácido acrílico 100 y semejantes.

Los ejemplos del espesante incluyen, pero no están limitados a, carboximetilcelulosa, carragenano, pectina, poli-N-vinilacetamida, copolímero de N-vinilacetamida y acrilato de sodio y semejantes.

- 15 La preparación en parches de la presente invención comprende un soporte, la capa de adhesivo mencionada anteriormente formada en una superficie (un lado) del soporte, y un revestimiento antiadherente según sea apropiado en la otra superficie sin contacto con el soporte de la capa de adhesivo. Cuando está en uso, el revestimiento antiadherente se despegue y la capa de adhesivo de la preparación en parches se adhiere a la piel, mediante lo cual se realiza la administración transdérmica.

- 20 El soporte en la presente invención es una lámina para formar la capa de adhesivo y/o la capa de aditivo adhesivo en la preparación en parches. El soporte no está limitado particularmente siempre que esté compuesto por un material impermeable o difícilmente permeable al péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1, y sin influencia o con difícil influencia en la liberación del péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1, y puede ser elástico o no elástico. Los ejemplos de esto incluyen, pero no están limitados a, película de resina tal como etilcelulosa, nilón, poli(etilen tereftalato) (PET), poliéster, polipropileno y semejantes, y una combinación de éstos. Además, pueden formarse telas no tejidas tal como PET y semejantes en un lado de un soporte en el que no se forma una capa de adhesivo. Además, puede ser un soporte con una estructura de capa única o una estructura de un laminado de múltiples materiales. El soporte puede ser incoloro y transparente, puede estar coloreado en blanco o color carne y semejantes. El soporte coloreado en blanco o color carne y semejantes puede tener una superficie del soporte recubierta con un tinte o puede tener un soporte que contiene tinte, pigmento o semejantes amasados uniformemente en él.

La superficie del soporte en la que una capa de adhesivo se forma se somete preferiblemente a, por ejemplo, un tratamiento de superficie tal como tratamiento de descarga de corona, tratamiento de plasma, tratamiento de oxidación, procesamiento por satinado, procesamiento por sustrato de arena y semejantes.

- 35 La preparación en parches de la presente invención puede producirse por un método convencional. Por ejemplo, la preparación puede producirse según la sección referente a la producción de una preparación de apósito descrita en "Manual for the development of transdermal formulation" Editado por Mitsuo Matsumoto (1985) y semejantes. Además, por ejemplo, la preparación puede producirse usando el aparato, método y semejantes descritos en "Development of Apparatus for Producing Patches Preparation for Transdermal Treatment System (MEMBRANE, 32(2), 116-119 (2007))".

- 40 Para ser específicos, en la producción de la preparación en parches, particularmente preparación en cintas, de la presente invención, puede aplicarse un método de producción general de cintas adhesivas para formar una capa de adhesivo. El ejemplo representativo de éste es un método de recubrimiento con disolvente. Además de esto, puede usarse un método de recubrimiento de fusión en caliente, un método de recubrimiento de emulsión curada por haz de electrones y semejantes.

- 45 Cuando la capa de adhesivo se forma por un método de recubrimiento de disolvente, por ejemplo, se prepara una mezcla de capa de adhesivo mezclando un péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1, una mezcla que comprende un adhesivo, y un componente de formulación tal como un aditivo de tipo éter particular, un agente de curado y semejantes, y un disolvente orgánico, la mezcla se aplica en una superficie de un soporte o un revestimiento antiadherente, el disolvente orgánico se elimina por secado, y un revestimiento antiadherente o un soporte se adhiere en un determinado tiempo antes o después del secado. El espesor de la capa de adhesivo obtenida está en el intervalo de aproximadamente 10 - aproximadamente 400 µm, preferiblemente aproximadamente 20 - aproximadamente 200 µm. Sin embargo, el espesor de la capa de adhesivo no está limitado a estos intervalos, y cualquier espesor mayor o menor de estos intervalos está en el alcance de la presente invención.

- 55 Cuando una capa de aditivo adhesivo se forma en la preparación en parches, por ejemplo, puede mencionarse el método de producción siguiente, pero el método no está limitado a éste.

Se prepara una mezcla de capa de adhesivo mezclando un péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1, una mezcla que comprende adhesivo, un componente de formulación tal como un aditivo de tipo éter particular, un agente de curado y semejantes, y un disolvente orgánico. Se prepara una mezcla de capa de aditivo adhesivo mezclando una disolución que contiene un adhesivo, componentes de formulación tal como un aditivo de tipo éter particular, un agente de curado y semejantes, y un disolvente orgánico. La mezcla de capa de aditivo adhesivo se aplica en una superficie del soporte, y el disolvente orgánico se elimina por secado, mediante lo cual se produce una preparación en parches a. Además, la mezcla de capa de adhesivo se aplica en una superficie de un revestimiento antiadherente, y el disolvente orgánico se elimina por secado, mediante lo cual se produce una preparación en parches b. La capa de aditivo adhesivo de la preparación en parches a y la capa de adhesivo de la preparación en parches b se adhieren para producir la preparación en parches. La preparación en parches a y la preparación en parches b pueden producirse simultáneamente o una de ellas puede producirse antes.

En otro método de producción, una mezcla de capa de aditivo adhesivo se aplica en una superficie de un soporte, y el disolvente orgánico se elimina por secado, mediante lo cual se produce una preparación en parches a. La mezcla de capa de adhesivo se aplica en el lado de la capa de aditivo del parche de la preparación en parches a, el disolvente orgánico se elimina por secado, y un revestimiento antiadherente se adhiere en un determinado tiempo antes o después del secado, mediante lo cual se produce una preparación en parches.

Además, en otro método de producción, una mezcla de capa de adhesivo se aplica en una superficie de un revestimiento antiadherente, y el disolvente orgánico se elimina por secado, mediante lo cual se produce una preparación en parches a. La mezcla de capa de aditivo adhesivo se aplica en el lado de la capa de adhesivo de la preparación en parches a, el disolvente orgánico se elimina por secado, y el revestimiento antiadherente se adhiere en un determinado tiempo antes o después del secado, mediante lo cual se produce una preparación en parches.

El espesor de la capa de adhesivo y capa de aditivo adhesivo obtenidas está cada uno en un intervalo de aproximadamente 5 - aproximadamente 200 μm , preferiblemente aproximadamente 10 - aproximadamente 100 μm , a partir de los cuales cada uno puede seleccionarse libremente. Sin embargo, el espesor de la capa de adhesivo no está limitado a estos intervalos, y cualquier espesor mayor o menor de estos intervalos está en el alcance de la presente invención.

El total del espesor de la capa de adhesivo y el espesor de la capa de aditivo adhesivo es aproximadamente 10 - aproximadamente 400 μm , preferiblemente aproximadamente 20 - aproximadamente 200 μm . La relación del espesor de la capa de adhesivo y el espesor de la capa de aditivo adhesivo (espesor de capa de adhesivo:espesor de capa de aditivo adhesivo) es preferiblemente 1:10 - 10:1, más preferiblemente 1:10 - 1:1.

El revestimiento antiadherente para cubrir la superficie de la capa de adhesivo se selecciona apropiadamente. Los ejemplos del revestimiento antiadherente incluyen, pero no están limitados a, un revestimiento antiadherente que tiene una capa antiadherente que puede despegarse en la superficie de ésta, tal como un revestimiento de papel tratado con una resina de silicona y semejantes, una película de plástico y semejantes.

Se explican brevemente las formulaciones de mezclado de pomada, gel, crema, loción, y preparación de microaguja, que son otras preparaciones transdérmicas.

La pomada contiene, además de un péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1 y un aditivo de tipo éter particular, al menos ácido graso superior tal como ácido mirístico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido linoleico y semejantes o un éster de éstos, ceras tal como cera de ballena y semejantes, tensioactivo tal como polioxietilén alquil éter, éster de sacarosa de ácido graso y semejantes, hidrocarburos tal como petrolato hidrofílico, Plastibase y semejantes. Como una formulación de preparación de la pomada, por ejemplo, se mezclan un ácido graso superior o un éster de éste 5 - 15% en peso, tensioactivo 1 - 10% en peso, péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1 0.5 - 10% en peso, y el aditivo de tipo éter mencionado anteriormente 0,1 - 20% en peso a temperatura ambiente o bajo calentamiento, se añaden ceras 4 - 10% en peso e hidrocarburo 50 - 80% en peso, y la mezcla se calienta o funde por calentamiento, mantenida a 50 - 100°C y, después de que todos los componentes se conviertan en una disolución disuelta transparente, se mezclan uniformemente en un homomezclador. Posteriormente, la disolución se enfría hasta temperatura ambiente con agitación para proporcionar una pomada.

El gel contiene, además de un péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1 y un aditivo de tipo éter particular, al menos alcohol inferior tal como etanol y semejantes, agua, agente gelificante tal como polímero de carboxivinilo y semejantes, y agente neutralizante tal como trietanolamina y semejantes. Como una formulación de preparación del gel, por ejemplo, se añaden agua 55% en peso o menor y agente gelificante 0,5 - 5% en peso para permitir el hinchamiento. Por otra parte, se disuelven el péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1 0,5 - 10% en peso y el aditivo de tipo éter mencionado anteriormente 0,1 - 20% en peso en una mezcla de glicoles no más de 40% en peso y alcohol inferior no más de 60% en peso. Se mezclan, y se añade adicionalmente agente neutralizante para ajustar a pH 4 - 7, mediante lo cual se obtiene un agente gelificante.

La crema contiene, además de un péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1 y un aditivo de tipo éter particular, al menos éster de ácido graso superior tal como éster de ácido mirístico, éster de ácido oleico y semejantes, agua, hidrocarburos tal como parafina líquida y semejantes, y emulsionante tal como polioxietilén alquil

éteres y semejantes. Como una formulación de preparación de la crema, por ejemplo, se mezclan y agitan cantidades apropiadas del péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1 mencionado anteriormente, el aditivo de tipo éter mencionado anteriormente, éster de ácido graso superior, agua, hidrocarburos y emulsionante, mediante lo cual se obtiene una crema.

5 La loción contiene, además de un péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1 y un aditivo de tipo éter particular, al menos alcohol inferior tal como etanol y semejantes, agua, glicerol, y/o glicoles como un sustrato. Como una formulación de preparación de la loción, por ejemplo, se mezclan y agitan cantidades apropiadas del péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1 mencionado anteriormente, el aditivo de tipo éter mencionado anteriormente, alcohol inferior, agua, y/o glicoles, mediante lo cual se obtiene una loción.

10 Como el material de la preparación de microagujas, pueden mencionarse los mismos metales que los de para inyecciones convencionales, silicona, polímero biodegradable, vidrio y semejantes. Se han desarrollado microagujas de un tipo sólido recubierto directamente en la parte externa de la aguja, un tipo que tiene una estructura hueca como la aguja de inyección, un tipo de auto-disolución usando una sustancia soluble en el cuerpo como una base y semejantes. Se obtiene formando cualquier tipo de estas microagujas usándolas junto con un péptido antigénico del
15 cáncer derivado de la proteína WT1 y un aditivo de tipo éter particular.

La preparación transdérmica de la presente invención puede contener, como en el caso de una preparación en parches, componentes de la formulación convencionales farmacéuticamente aceptables tal como estabilizador, saporífero, relleno, espesante y semejantes, siempre que no se altere el objeto de la presente invención.

20 La preparación transdérmica de la presente invención puede contener además ácido láctico. El ácido láctico se añade a la preparación transdérmica de la presente invención en combinación con el "inhibidor de la degradación del péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1" mencionado más adelante.

El "inhibidor de la degradación del péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1" que se añade a la preparación transdérmica de la presente invención es un inhibidor de la degradación del péptido antigénico del
25 cáncer derivado de la proteína WT1 durante el co-cultivo a componentes derivados de la piel vivos. Para ser específicos, cuando el péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1 se añade a una fracción enzimática extraída de un homogenado de piel de ratón, el péptido se degrada. Es una sustancia que suprime la degradación del péptido cuando está presente simultáneamente.

Específicamente, una sustancia que suprime la degradación del péptido puede encontrarse realizando el ensayo mostrado a continuación.

30 Se añaden 400 µl de una disolución de 30 µg/ml de homogenado de ratón sin pelo en un tubo de polipropileno de 1,5 ml, se añade agua o una disolución de sustancia supresora de la degradación por 50 µl, y se añaden 200 µg/ml de disolución del péptido de SEQ ID NO: 2 en agua por 50 µl hasta una cantidad total de 500 µl. La disolución se incubaba a 37°C durante 1 hr, y la reacción enzimática se para añadiendo 500µl de etanol al 80%. Posteriormente, se
35 realiza una centrifugación, la concentración del péptido de SEQ ID NO: 2 en el sobrenadante se cuantifica por el método de cromatografía líquida de alta resolución, y la tasa de inhibición de la degradación se calcula a partir de la cantidad de péptido degradado.

En el ensayo mencionado anteriormente, se usa un péptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 2. Un inhibidor de la degradación puede encontrarse apropiadamente realizando un ensayo similar para otros péptidos antigénicos del cáncer derivados de la proteína WT1.

40 El inhibidor de la degradación del péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1 se selecciona del grupo que consiste en ácido decanoico, desoxicolato de sodio, y N-lauroilsarcosina.

Aunque la proporción del péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1 y aditivo de tipo éter particular que va a estar contenida en la preparación transdérmica de la presente invención es opcional, es generalmente 0,1 - 40% en peso y 0,01 - 50% en peso, preferiblemente 0,5 - 20% en peso y 0,1 - 30% en peso, más preferiblemente
45 0,5 - 15% en peso y 0,5 - 20% en peso, preferiblemente además 0,5 - 10% en peso y 0,5 - 15% en peso, lo más preferiblemente 1 - 10% en peso y 1 - 15% en peso, respectivamente, en la preparación transdérmica como 100% en peso.

Cuando la presente invención es una preparación en parches, la proporción del péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1 y aditivo de tipo éter particular que va a estar contenida en la capa de adhesivo es
50 opcional. Es generalmente 0,1 - 40% en peso y 0,01 - 50% en peso, preferiblemente 0,5 - 20% en peso y 0,1 - 30% en peso, más preferiblemente 0,5 - 15% en peso y 0,5 - 20% en peso, preferiblemente además 0,5 - 10% en peso y 0,5 - 15% en peso, lo más preferiblemente 1 - 10% en peso y 1 - 15% en peso, respectivamente, en la capa de adhesivo como 100% en peso.

La actividad de inducción de CTL de la preparación transdérmica de la presente invención puede detectarse
55 midiendo el número de CTL por el método del tetrámero HLA (Int. J. Cancer: 100, 565-570 (2002)) o método de dilución limitante (Nat. Med.: 4, 321-327 (1998)). Alternativamente, por ejemplo, la actividad de inducción de CTL

restringida a HLA-A24 puede confirmarse por ensayos que usan el ratón transgénico HLA-A*0201 descrito en los Ejemplos Experimentales 1 - 5, y la actividad de inducción de CTL restringida a HLA-A24 puede confirmarse por ensayos que usan el modelo de ratón HLA-A24* descrito en WO 02/47474.

- 5 La preparación transdérmica de la presente invención tiene una capacidad de inducción de CTL específica según el péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1 que va a estar contenido, y la CTL inducida muestra una acción anticáncer a través de una acción citotóxica y producción de linfoquinas. Por lo tanto, la preparación transdérmica de la presente invención puede usarse como una vacuna del cáncer para el tratamiento o profilaxis del cáncer.

10 Ejemplos

La presente invención se explica con más detalle en lo siguiente haciendo referencia a los Ejemplos, Ejemplos de Referencia, Ejemplos Experimentales y semejantes, que no deben considerarse como limitantes. En los Ejemplos siguientes y semejantes, "%" significa "% en peso".

- 15 Como un soporte, se usó/usaron película laminada de 50,8 μm de poli(etilen tereftalato), y/o copolímero de etileno y acetato de vinilo (Scotchpak #9732), fabricado por 3M Health Care Limited. Como un revestimiento antiadherente, se usó Bynasheet 64S-018B fabricado por FUJIMORI KOGYO CO., LTD.

Ejemplo 1 (no según la invención)

- 20 Se mezclaron adhesivo acrílico (DURO-TAK 387-2287, fabricado por Henkel, contenido de sólidos 51% en peso, 0,794 g), acetato de etilo (0,2 mL), y 10% de α -monoisoestearil gliceril éter en la capa de adhesivo. A la mezcla se añadió el péptido de SEQ ID NO: 2, que se disolvió en metanol (0,5 ml), de manera que su contenido en porcentaje en la capa de adhesivo fue 9%, y la mezcla se agitó bien. La mezcla obtenida se extendió en un soporte de manera que el espesor de la capa de adhesivo después de secar fue aproximadamente 60 μm , y la capa se secó a temperatura ambiente durante un día. Después, un revestimiento antiadherente se adhirió a ésta para proporcionar preparación en cintas 1.

- 25 Ejemplos 2 - 5 (no según la invención)

Usando los aditivos mostrados en la Tabla 1 siguiente en lugar de α -monoisoestearil gliceril éter en el Ejemplo 1, y de la misma manera que en el Ejemplo 1, se produjeron las preparaciones en cintas 2 - 5.

Tabla 1

	aditivo
Ejemplo 2 =preparación en cintas 2	monooleil gliceril éter
Ejemplo 3 =preparación en cintas 3	polioxietilen isoestearil éter (número de moles promedio de óxido de etileno añadido: 5)
Ejemplo 4 =preparación en cintas 4	polioxietilen oleil éter (número de moles promedio de óxido de etileno añadido: 2)
Ejemplo 5 =preparación en cintas 5	polioxietilen alquil (12 - 14) éter (número de moles promedio de óxido de etileno añadido: 3)

- 30 Ejemplos de Referencia 1 - 5

Usando los aditivos mostrados en la Tabla siguiente en lugar de α -monoisoestearil gliceril éter en el Ejemplo 1, y de la misma manera que en el Ejemplo 1, se produjeron las preparaciones en cintas A - E.

Tabla 2

	aditivo
Ejemplo de Referencia 1 =preparación en cintas A	ácido láctico
Ejemplo de Referencia 2 =preparación en cintas B	isoestearil gliceril éster
Ejemplo de Referencia 3 =preparación en cintas C	isoestearil alcohol
Ejemplo de Referencia 4 =preparación en cintas D	oleil gliceril éster
Ejemplo de Referencia 5 =preparación en cintas E	polioxietilen polioxipropilen cetil éter (número de moles promedio de óxido de etileno añadido: 1)

Ejemplo 6

- 5 Se mezclaron adhesivo acrílico (DURO-TAK 387-2287, fabricado por Henkel, contenido de sólidos 51% en peso, 0,598 g), acetato de etilo (0,2 mL), y 10% de α -monoisoestearil gliceril éter, ácido láctico y N-lauroilsarcosina, respectivamente, en la capa de adhesivo. A la mezcla se añadió el péptido de SEQ ID NO: 2, que se disolvió en metanol (0,5 ml), de manera que su contenido en porcentaje en la capa de adhesivo fue 9%, y la mezcla se agitó bien. La mezcla obtenida se extendió en un soporte de manera que el espesor de la capa de adhesivo después de secar fue aproximadamente 60 μ m, y la capa se secó a temperatura ambiente durante un día. Después, un
- 10 revestimiento antiadherente se adhirió a ésta para proporcionar una preparación en cintas 6.

Ejemplo 7

Usando desoxicolato de sodio en lugar de N-lauroilsarcosina en el Ejemplo 6, y de la misma manera que en el Ejemplo 6, se produjo una preparación en cintas 7.

15 Ejemplo 8

Usando ácido decanoico en lugar de N-lauroilsarcosina en el Ejemplo 6, y de la misma manera que en el Ejemplo 6, se produjo una preparación en cintas 8.

Ejemplo 9 (no según la invención)

- 20 Se mezclaron adhesivo acrílico (DURO-TAK 387-2287, fabricado por Henkel, contenido de sólidos 51% en peso, 0,843 g), acetato de etilo (0,2 mL), y 5% de α -monoisoestearil gliceril éter en la capa de adhesivo. A la mezcla se añadió el péptido de SEQ ID NO: 2, que se disolvió en metanol (0,5 ml), de manera que su contenido en porcentaje en la capa de adhesivo fue 9%, y la mezcla se agitó bien. La mezcla obtenida se extendió en un soporte de manera que el espesor de la capa de adhesivo después de secar fue aproximadamente 60 μ m, y la capa se secó a temperatura ambiente durante un día. Después, un revestimiento antiadherente se adhirió a ésta para proporcionar
- 25 una preparación en cintas 9.

Ejemplo 10 (no según la invención)

- 30 Se mezclaron adhesivo acrílico (DURO-TAK 387-2287, fabricado por Henkel, contenido de sólidos 51% en peso, 0,794 g), acetato de etilo (0,2 mL), y 5% de α -monoisoestearil gliceril éter y polioxietilen isoestearil éter (número de moles promedio de óxido de etileno añadido: 5), respectivamente, en la capa de adhesivo. A la mezcla se añadió el péptido de SEQ ID NO: 2, que se disolvió en metanol (0,5 ml), de manera que su contenido en porcentaje en la capa de adhesivo fue 9%, y la mezcla se agitó bien. La mezcla obtenida se extendió en un soporte de manera que el espesor de la capa de adhesivo después de secar fue aproximadamente 60 μ m, y la capa se secó a temperatura ambiente durante un día. Después, un revestimiento antiadherente se adhirió a ésta para proporcionar una
- 35 preparación en cintas 10.

Ejemplo 11

- 40 Se mezclaron adhesivo acrílico (DURO-TAK 387-2287, fabricado por Henkel, contenido de sólidos 51% en peso, 0,677 g), acetato de etilo (0,2 mL), y 10% de α -monoisoestearil gliceril éter, ácido láctico y N-lauroilsarcosina, respectivamente, en la capa de adhesivo. A la mezcla se añadió el péptido de SEQ ID NO: 2, que se disolvió en metanol (0,5 ml), de manera que su contenido en porcentaje en la capa de adhesivo fue 1%, y la mezcla se agitó bien. La mezcla obtenida se extendió en un soporte de manera que el espesor de la capa de adhesivo después de secar fue aproximadamente 60 μ m, y la capa se secó a temperatura ambiente durante un día. Después, un revestimiento antiadherente se adhirió a ésta para proporcionar una preparación en cintas 11.

Ejemplo 12

- Se mezclaron adhesivo acrílico (DURO-TAK 387-2287, fabricado por Henkel, contenido de sólidos 51% en peso, 0,686 g), acetato de etilo (0,3 mL), y 1%, 10% y 10% de α -monoisoestearil gliceril éter, ácido láctico y ácido decanoico, respectivamente, en la capa de adhesivo. A la mezcla se añadió el péptido de SEQ ID NO: 2, que se disolvió en metanol (0,4 ml), de manera que su contenido en porcentaje en la capa de adhesivo fue 9%, y la mezcla se agitó bien. La mezcla obtenida se extendió en un soporte de manera que el espesor de la capa de adhesivo después de secar fue aproximadamente 60 μ m, y la capa se secó a temperatura ambiente durante un día. Después, un revestimiento antiadherente se adhirió a ésta para proporcionar una preparación en cintas 12.

Ejemplo 13

- Se mezclaron adhesivo acrílico (DURO-TAK 387-2287, fabricado por Henkel, contenido de sólidos 51% en peso, 0,549 g), acetato de etilo (0,3 mL), y 15%, 10% y 10% de α -monoisoestearil gliceril éter, ácido láctico y ácido decanoico, respectivamente, en la capa de adhesivo. A la mezcla se añadió el péptido de SEQ ID NO: 2, que se disolvió en metanol (0,4 ml), de manera que su contenido en porcentaje en la capa de adhesivo fue 9%, y la mezcla se agitó bien. La mezcla obtenida se extendió en un soporte de manera que el espesor de la capa de adhesivo después de secar fue aproximadamente 60 μ m, y la capa se secó a temperatura ambiente durante un día. Después, un revestimiento antiadherente se adhirió a ésta para proporcionar una preparación en cintas 13.

Ejemplo 14

- Se mezclaron adhesivo acrílico (DURO-TAK 387-2287, fabricado por Henkel, contenido de sólidos 51% en peso, 0,598 g), acetato de etilo (0,3 mL), y 10% de polioxietilen isoestearil éter (número de moles promedio de óxido de etileno añadido: 15), ácido láctico y ácido decanoico, respectivamente, en la capa de adhesivo. A la mezcla se añadió el péptido de SEQ ID NO: 2, que se disolvió en metanol (0,4 ml), de manera que su contenido en porcentaje en la capa de adhesivo fue 9%, y la mezcla se agitó bien. La mezcla obtenida se extendió en un soporte de manera que el espesor de la capa de adhesivo después de secar fue aproximadamente 60 μ m, y la capa se secó a temperatura ambiente durante un día. Después, un revestimiento antiadherente se adhirió a ésta para proporcionar una preparación en cintas 14.

Ejemplo 15

Usando polioxietilen 2-etilhexil éter (número de moles promedio de óxido de etileno añadido: 4) en lugar de polioxietilen isoestearil éter (número de moles promedio de óxido de etileno añadido: 15) en el Ejemplo 14, y de la misma manera que en el Ejemplo 14, se produjo una preparación en cintas 15.

Ejemplo 16 (no según la invención)

- Se mezclaron adhesivo acrílico (DURO-TAK 387-2287, fabricado por Henkel, contenido de sólidos 51% en peso, 0,794 g), acetato de etilo (0,3 mL), y 10% de α -monoisoestearil gliceril éter en la capa de adhesivo. A la mezcla se añadió el péptido de SEQ ID NO: 2, que se disolvió en metanol (0,4 ml), de manera que su contenido en porcentaje en la capa de adhesivo fue 9%, y la mezcla se agitó bien. La mezcla obtenida se extendió en un revestimiento antiadherente de manera que el espesor de la capa de adhesivo después de secar fue aproximadamente 30 μ m, y la capa se secó a temperatura ambiente durante un día para proporcionar una preparación en cintas 16a. Además, se mezclaron adhesivo acrílico (DURO-TAK 387-2287, fabricado por Henkel, contenido de sólidos 51% en peso, 0,882 g), acetato de etilo (0,7 mL), y 10% de α -monoisoestearil gliceril éter en la capa de aditivo adhesivo. La mezcla obtenida se extendió en un soporte de manera que el espesor de la capa de aditivo adhesivo después de secar fue aproximadamente 30 μ m, y la capa se secó a temperatura ambiente durante un día para proporcionar una preparación en cintas 16b. Después, la preparación en cintas 16a y la preparación en cintas 16b se adhirieron entre sí para proporcionar una preparación en cintas 16.

Ejemplo 17

- Se mezclaron adhesivo acrílico (DURO-TAK 387-2287, fabricado por Henkel, contenido de sólidos 51% en peso, 0,598 g), acetato de etilo (0,2 mL), y 10% de α -monoisoestearil gliceril éter, ácido láctico y N-lauroilsarcosina, respectivamente, en la capa de adhesivo. A la mezcla se añadió el péptido de SEQ ID NO: 2, que se disolvió en metanol (0,5 ml), de manera que su contenido en porcentaje en la capa de adhesivo fue 9%, y la mezcla se agitó bien. La mezcla obtenida se extendió en un revestimiento antiadherente de manera que el espesor de la capa de adhesivo después de secar fue aproximadamente 30 μ m, y la capa se secó a temperatura ambiente durante un día. Después, un revestimiento antiadherente se adhirió a ésta para proporcionar una preparación en cintas 17a. Además, se mezclaron adhesivo acrílico (DURO-TAK 387-2287, fabricado por Henkel, contenido de sólidos 51% en peso, 0,686 g), acetato de etilo (0,7 mL), y 10% de α -monoisoestearil gliceril éter, ácido láctico y N-lauroilsarcosina, respectivamente, en la capa de aditivo adhesivo. La mezcla obtenida se extendió en un soporte de manera que el espesor de la capa de aditivo adhesivo después de secar fue aproximadamente 30 μ m, y la capa se secó a temperatura ambiente durante un día para proporcionar una preparación en cintas 17b. Después, la preparación en cintas 17a y la preparación en cintas 17b se adhirieron entre sí para proporcionar una preparación en cintas 17.

Ejemplo 18

Se mezclaron adhesivo acrílico (DURO-TAK 387-2287, fabricado por Henkel, contenido de sólidos 51% en peso, 0,598 g), acetato de etilo (0,3 mL), y 10% de α -monoisoestearil gliceril éter, ácido láctico y ácido decanoico, respectivamente, en la capa de adhesivo. A la mezcla se añadió el péptido de SEQ ID NO: 2, que se disolvió en metanol (0,4 ml), de manera que su contenido en porcentaje en la capa de adhesivo fue 9%, y la mezcla se agitó bien. La mezcla obtenida se extendió en un revestimiento antiadherente de manera que el espesor de la capa de adhesivo después de secar fue aproximadamente 10 μ m, y la capa se secó a temperatura ambiente durante un día. Después, un revestimiento antiadherente se adhirió a ésta para proporcionar una preparación en cintas 18a. Además, se mezclaron adhesivo acrílico (DURO-TAK 387-2287, fabricado por Henkel, contenido de sólidos 51% en peso, 0,686 g), acetato de etilo (0,7 mL), y 10% de α -monoisoestearil gliceril éter, ácido láctico y ácido decanoico, respectivamente, en la capa de aditivo adhesivo. La mezcla obtenida se extendió en un soporte de manera que el espesor de la capa de aditivo adhesivo después de secar fue aproximadamente 50 μ m, y la capa se secó a temperatura ambiente durante un día para proporcionar una preparación en cintas 18b. Después, la preparación en cintas 18a y la preparación en cintas 18b se adhirieron entre sí para proporcionar una preparación en cintas 18.

Ejemplo Experimental 1 (no según la invención)

<Inducción de CTL por la preparación en cintas que contiene el péptido de SEQ ID NO: 2 (1)>

La capacidad de inducción de CTL específica de la preparación en cintas 1 producida en el Ejemplo 1 se evaluó usando ratón transgénico HLA-A*0201 (Eur. J. Immunol.:34, 3060, 2004).

La preparación en cintas (3 cm², dosis de péptido 1,5 mg) se adhirió a la espalda de cada uno de cinco ratones transgénicos HLA-A*0201. A los 3 días después de la adhesión, la preparación en cintas se despegó. A los 7 días después del inicio de la adhesión (4 días después del despegado), el bazo se aisló, y se prepararon esplenocitos. Una parte de los esplenocitos se pulsó con 100 μ moles/l de péptido administrado durante 1 hr. El pulso significa la adición de péptido a esplenocitos para permitir la unión de péptido antigénico a HLA en la superficie celular. Los esplenocitos no pulsados con péptido y los esplenocitos pulsados con péptido mencionados anteriormente se mezclaron, se plaquearon en una placa de 24 pocillos a $7,8 \times 10^5$ células/pocillo y se cultivaron. El medio de cultivo fue medio RPMI1640 suplementado con 10% FCS, 10 mmoles/l HEPES, 2 mmoles/l L-glutamina, 1 mM piruvato de sodio, 0,1 mmoles/l MEM aminoácidos no esenciales, 1% MEM vitamina, y 55 μ moles/l 2-mercaptoetanol, y las células se incubaron durante 6 días. La actividad de CTL específica para el péptido administrado en los esplenocitos cultivados se midió por ensayo de liberación de ⁵¹Cr (J. Immunol.:159, 4753, 1997). Como la célula diana, se usó la célula EL4-HHD que es una línea celular producida por transferencia génica en la línea celular derivada de linfoma de ratón en el Instituto Pasteur (J. Exp. Med.:185, 2043, 1997) para expresión estable de la molécula MHC clase I de quimera HLA-A*0201 y H-2D^b. La célula diana ($3,7 \text{ MBq}/5 \times 10^5$ células) se marcó con ⁵¹Cr, el péptido mencionado anteriormente se añadió a 167 μ moles/l y la célula se pulsó adicionalmente durante 1 hr. La célula diana no pulsada con péptido (no pulsada) se marcó con ⁵¹Cr durante 2 hr y se usó como célula diana control. Las células diana marcadas y los esplenocitos preparados previamente se mezclaron a una proporción de 1:80, se incubaron durante 5 hr, y la citotoxicidad de CTL se determinó a partir de la proporción de células diana dañadas. Los resultados se muestran en la Fig. 1.

Como se muestra en la Fig. 1, los esplenocitos preparados a partir de bazo del ratón al que se administró la preparación en cintas 1 de la presente invención dañaron fuertemente la célula diana pulsada con péptido, pero dañaron débilmente la célula diana control no pulsada con el péptido, lo que aclaró que se indujo CTL específica de péptido. A partir de esto, está claro que la preparación en cintas de la presente invención activa la inducción de CTL in vivo.

Ejemplo Experimental 2 (no según la invención)

<Inducción de CTL por la preparación en cintas que contiene el péptido de SEQ ID NO: 2 (2)>

La capacidad de inducción de CTL específica de las preparaciones en cintas 2 - 5 y A - E producidas en los Ejemplos 2 - 5 y Ejemplos de Referencia 1 - 5 se evaluó de la misma manera que en el Ejemplo Experimental 1. Una preparación en cintas se administró a 5 ó 6 ratones transgénicos HLA-A*0201. Se mezclaron células diana del ensayo de liberación de ⁵¹Cr y esplenocitos a una proporción de 1:80 ó 1:160 y se incubaron durante 4 - 6 hr, y la citotoxicidad de CTL se determinó a partir de la proporción de células diana dañadas. Los resultados se muestran en la Fig. 2 - Fig. 10.

Como se muestra en la Fig. 2 - Fig. 5, los esplenocitos preparados a partir del bazo del ratón al que se administraron las preparaciones en cintas 2 - 5 de la presente invención producidas en los Ejemplos 2 - 5 dañaron fuertemente la célula diana pulsada con péptido, pero dañaron débilmente la célula diana control no pulsada con el péptido, lo que aclaró que se indujo CTL específica de péptido.

Por otra parte, como se muestra en la Fig. 6 - Fig. 10, el esplenocito preparado a partir del bazo del ratón al que se administraron las preparaciones en cintas A - E producidas en los Ejemplos de Referencia 1 - 5 dañó débilmente la

célula diana pulsada con péptido, lo que aclaró que las preparaciones en cintas A - E no tienen una actividad para inducir CTL específica de péptido.

A partir de dichos resultados y los resultados del Ejemplo Experimental 1, se aclaró que la preparación en cintas A a la que se añadió ácido láctico en lugar del aditivo de tipo éter de la presente invención no tiene actividad de inducción de CTL in vivo. Además, se aclaró que las preparaciones en cintas B y D a las que se añadió éster tal como isoestearil gliceril éster y oleil gliceril éster en lugar del aditivo de tipo éter de la presente invención y la preparación en cintas C a la que se añadió alcohol tal como isoestearil alcohol se aclaró que no tienen actividad de inducción de CTL in vivo. Además, la preparación en cintas E a la que se añadió polioxietilen polioxipropilen cetil éter que tiene características estructurales diferentes en lugar del aditivo de tipo éter de la presente invención se aclaró que no tiene actividad de inducción de CTL in vivo.

Ejemplo Experimental 3

<Inducción de CTL por la preparación en cintas que contiene el péptido de SEQ ID NO: 2 (3)>

La capacidad de inducción de CTL específica de las preparaciones en cintas 6 - 8 producidas en los Ejemplos 6 - 8 se evaluó de la misma manera que en el Ejemplo Experimental 1. Una preparación en cintas se administró a 4 ó 5 ratones transgénicos HLA-A*0201. Se mezclaron células diana del ensayo de liberación de ⁵¹Cr y esplenocitos a una proporción de 1:80 y se incubaron durante 4 - 6 hr, y la citotoxicidad de CTL se determinó a partir de la proporción de células diana dañadas. Los resultados se muestran en la Fig. 11 y la Fig. 12. La citotoxicidad se muestra como un promedio de 4 ó 5 ratones de cada grupo de administración.

Como se muestra en la Fig. 11, Fig. 12, el esplenocito preparado a partir del bazo del ratón al que se administraron las preparaciones en cintas 6 - 8 de la presente invención dañaron fuertemente la célula diana pulsada con péptido, pero dañaron débilmente la célula diana control no pulsada con el péptido, lo que aclaró que se indujo CTL específica de péptido. Además, a partir de la comparación de actividad de inducción de CTL de la preparación en cintas 1 y actividad de inducción de CTL de las preparaciones en cintas 6 - 8, se aclaró que la adición de ácido láctico y N-lauroilsarcosina, ácido láctico y desoxicolato de sodio, o ácido láctico y ácido decanoico, además de α -monoisoestearil gliceril éster, potencia la actividad de inducción de CTL específica de péptido.

Ejemplo Experimental 4 (no según la invención)

<Inducción de CTL por la preparación en cintas que contiene el péptido de SEQ ID NO: 2 (4)>

La capacidad de inducción de CTL específica de las preparaciones en cintas 9, 10 producidas en los Ejemplos 9, 10 se evaluó de la misma manera que en el Ejemplo Experimental 1. Una preparación en cintas se administró a 5 ratones transgénicos HLA-A*0201. Se mezclaron células diana del ensayo de liberación de ⁵¹Cr y esplenocitos a una proporción de 1:160 y se incubaron durante 5 - 6 hr, y la citotoxicidad de CTL se determinó a partir de la proporción de células diana dañadas. Los resultados se muestran en la Fig. 13 y la Fig. 14.

Como se muestra en la Fig. 13, Fig. 14, el esplenocito preparado a partir del bazo del ratón al que se administraron las preparaciones en cintas 9, 10 de la presente invención dañaron fuertemente la célula diana pulsada con péptido, pero dañaron débilmente la célula diana control no pulsada con el péptido, lo que aclaró que se indujo CTL específica de péptido.

A partir de dichos resultados, se aclaró que la preparación en cintas en la que la cantidad del aditivo de tipo éter de la presente invención que se va a añadir se redujo a 5%, y la preparación en cintas en la que los aditivos de tipo éter se combinaron también tienen actividad de inducción de CTL in vivo.

Ejemplo Experimental 5

<Inducción de CTL por la preparación en cintas que contiene el péptido de SEQ ID NO: 2 (5)>

La capacidad de inducción de CTL específica de la preparación en cintas 11 producida en los Ejemplos 11 se evaluó de la misma manera que en el Ejemplo Experimental 1. La preparación en cintas (3 cm², dosis de péptido 0,17 mg) se adhirió a la espalda de cada uno de cinco ratones transgénicos HLA-A*0201. Se mezclaron células diana del ensayo de liberación de ⁵¹Cr y esplenocitos a una proporción de 1:80 y se incubaron durante 5 - 6 hr, y la citotoxicidad de CTL se determinó a partir de la proporción de células diana dañadas. Los resultados se muestran en la Fig. 15.

Como se muestra en la Fig. 15, el esplenocito preparado a partir del bazo del ratón al que se administró la preparación en cintas 11 de la presente invención dañó fuertemente la célula diana pulsada con péptido, pero dañó débilmente la célula diana control no pulsada con el péptido, lo que aclaró que se indujo CTL específica de péptido.

A partir de dichos resultados, se aclaró que la preparación en cintas en la que la cantidad de péptido en la presente invención se redujo a 1% también tiene actividad de inducción de CTL in vivo.

Ejemplo Experimental 6:

<Inducción de CTL por la preparación en cintas que contiene el péptido de SEQ ID NO: 2 (6)>

La capacidad de inducción de CTL específica de las preparaciones en cintas 12, 13 producidas en los Ejemplos 12, 13 se evaluó usando ratones transgénicos HLA-A*0201.

- 5 La preparación en cintas (3 cm²) se adhirió a la espalda de cada uno de cinco ratones transgénicos HLA-A*0201. A los 3 días después de la adhesión, la preparación en cintas se despegó. A los 7 días después del inicio de la adhesión (4 días después del despegado), el bazo se aisló, y se prepararon esplenocitos. Se usó el kit de ensayo IFN γ ELISPOT para la medida de la producción de IFN γ . En el día previo a la preparación de esplenocitos, se trató una placa ELISPOT con un anticuerpo anti-IFN γ , y se bloqueó con medio RPMI1640 que contenía 10% FBS al día siguiente. Los esplenocitos preparados se plaquearon en la placa ELISPOT bloqueada a 1,0×10⁶ células/pocillo. El péptido de SEQ ID NO: 2 se disolvió en DMSO a 40 mg/mL, y se diluyó adicionalmente con medio RPMI1640 que contenía 10% FBS hasta 20 μ g/mL. El péptido diluido se añadió a 50 μ L/pocillo a esplenocitos derivados de un animal al que se administró el péptido. Los esplenocitos a los que se añadió el péptido se incubaron durante 15 hr a 37°C en un incubador con 5% CO₂, mediante lo cual se realizó la re-estimulación con el péptido in vitro. Después del cultivo, el sobrenadante se retiró, y se añadió anticuerpo frente a IFN γ biotinilado a la placa ELISPOT. Se añadió HRP avidinada, y se añadió sustrato de HRP para causar el desarrollo de color. El número de manchas que desarrollaron color se midió por ImmunoSpot.

Los resultados del ensayo de IFN γ con ELISPOT se muestran en la Fig. 16, Fig. 17.

- 20 Como se muestra en la Fig. 16, Fig. 17, se confirmó la producción de IFN γ específica de péptido en los esplenocitos derivados de ratones transgénicos HLA-A*0201, a partir de los cuales se encontró que las preparaciones en cintas de los Ejemplos 12 y 13 tienen capacidad de inducción de CTL.

A partir de dichos resultados, se aclaró que la preparación en cintas en la que la cantidad del aditivo de tipo éter de la presente invención se redujo a 1%, y la preparación en cintas en la que la cantidad que se va añadir se incrementó a 15% también tienen actividad de inducción de CTL in vivo.

Ejemplo Experimental 7:

<Inducción de CTL por la preparación en cintas que contiene el péptido de SEQ ID NO: 2 (7)>

- 30 La capacidad de inducción de CTL específica de las preparaciones en cintas 14, 15 producidas en los Ejemplos 14, 15 se evaluó de la misma manera que en el Ejemplo Experimental 6. Una preparación en cintas se administró a 5 ratones transgénicos HLA-A*0201. Los esplenocitos preparados se plaquearon en la placa ELISPOT bloqueada a 0,5×10⁶ células/pocillo, se midió por ImmunoSpot, y se determinó la capacidad de inducción de CTL. Los resultados se muestran en la Fig. 18, Fig. 19.

Como se muestra en la Fig. 18, Fig. 19, se confirmó la producción de IFN γ específica de péptido en los esplenocitos derivados de ratones transgénicos HLA-A*0201, a partir de los cuales se encontró que las preparaciones en cintas de los Ejemplos 14 y 15 tienen capacidad de inducción de CTL.

- 35 A partir de dichos resultados, se aclaró que la preparación en cintas usando polioxietilen isoestearil éter que tiene un número de moles de polietileno añadido de 15 del aditivo de tipo polioxietilen (POE) éter de la presente invención, y la preparación en cintas usando polioxietilen 2-etilhexiléter que contiene un grupo hidrocarburo que tiene 8 átomos de carbono también tienen actividad de inducción de CTL in vivo.

Ejemplo Experimental 8:

- 40 <Inducción de CTL por la preparación en cintas que contiene el péptido de SEQ ID NO: 2 (8)>

- 45 La capacidad de inducción de CTL específica de las preparaciones en cintas 16 - 18 producidas en los Ejemplos 16 - 18 se evaluó de la misma manera que en el Ejemplo Experimental 6. Una preparación en cintas se administró a 5 ratones transgénicos HLA-A*0201. Los esplenocitos preparados se plaquearon en la placa ELISPOT bloqueada a 0,5×10⁶ células/pocillo, se midió por ImmunoSpot, y se determinó la capacidad de inducción de CTL. Los resultados se muestran en la Fig. 20 - Fig. 22.

Como se muestra en la Fig. 20 - Fig. 22., se confirmó la producción de IFN γ específica de péptido en los esplenocitos derivados de ratones transgénicos HLA-A*0201, a partir de los cuales se encontró que las preparaciones en cintas de los Ejemplos 16 - 18 tienen capacidad de inducción de CTL.

- 50 A partir de dichos resultados, se aclaró que la preparación en cintas de la presente invención, incluso cuando contiene una capa de adhesivo que contiene péptido que tiene un espesor de 1/2 ó 1/6, muestra una actividad de inducción de CTL casi equivalente siempre que el espesor total de la capa de adhesivo y la capa de aditivo adhesivo sea equivalente.

Aplicabilidad Industrial

5 La preparación transdérmica de la presente invención es una preparación de vacuna del cáncer que permite la administración transdérmica de péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1 sin invasividad debida a la preparación en inyección, y el mantenimiento de la concentración de fármaco en la proximidad del sitio de administración durante un tiempo más largo de manera sostenida. La administración usando la preparación transdérmica de la presente invención también facilita la confirmación e interrupción de la medicación.

Esta solicitud se basa en la solicitud de patente No. 2012-148639 presentada en el Japón (fecha de presentación: 2 de julio, 2012).

Listado de secuencias

- 10 <110> Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.
- <120> Agente transdérmico que comprende péptido antigénico del cáncer
- <130> 092051
- <150> JP 2012-148639
- <151> 2012-07-02
- 15 <160> 22
- <170> PatentIn version 3.1
- <210> 1
- <211> 449
- <212> PRT
- 20 <213> Homo sapiens

ES 2 655 031 T3

<400> 1

Met Gly Ser Asp Val Arg Asp Leu Asn Ala Leu Leu Pro Ala Val Pro
1 5 10 15

Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Cys Ala Leu Pro Val Ser Gly Ala Ala
20 25 30

Gln Trp Ala Pro Val Leu Asp Phe Ala Pro Pro Gly Ala Ser Ala Tyr
35 40 45

Gly Ser Leu Gly Gly Pro Ala Pro Pro Pro Ala Pro Pro Pro Pro Pro
50 55 60

Pro Pro Pro Pro His Ser Phe Ile Lys Gln Glu Pro Ser Trp Gly Gly
65 70 75 80

Ala Glu Pro His Glu Glu Gln Cys Leu Ser Ala Phe Thr Val His Phe
85 90 95

Ser Gly Gln Phe Thr Gly Thr Ala Gly Ala Cys Arg Tyr Gly Pro Phe
100 105 110

Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gln Ala Ser Ser Gly Gln Ala Arg Met Phe
115 120 125

Pro Asn Ala Pro Tyr Leu Pro Ser Cys Leu Glu Ser Gln Pro Ala Ile
130 135 140

Arg Asn Gln Gly Tyr Ser Thr Val Thr Phe Asp Gly Thr Pro Ser Tyr
145 150 155 160

Gly His Thr Pro Ser His His Ala Ala Gln Phe Pro Asn His Ser Phe

ES 2 655 031 T3

165	170	175
Lys His Glu Asp Pro Met Gly Gln Gln Gly Ser Leu Gly Glu Gln Gln 180 185 190		
Tyr Ser Val Pro Pro Pro Val Tyr Gly Cys His Thr Pro Thr Asp Ser 195 200 205		
Cys Thr Gly Ser Gln Ala Leu Leu Leu Arg Thr Pro Tyr Ser Ser Asp 210 215 220		
Asn Leu Tyr Gln Met Thr Ser Gln Leu Glu Cys Met Thr Trp Asn Gln 225 230 235 240		
Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu Lys Gly Val Ala Ala Gly Ser Ser Ser 245 250 255		
Ser Val Lys Trp Thr Glu Gly Gln Ser Asn His Ser Thr Gly Tyr Glu 260 265 270		
Ser Asp Asn His Thr Thr Pro Ile Leu Cys Gly Ala Gln Tyr Arg Ile 275 280 285		
His Thr His Gly Val Phe Arg Gly Ile Gln Asp Val Arg Arg Val Pro 290 295 300		
Gly Val Ala Pro Thr Leu Val Arg Ser Ala Ser Glu Thr Ser Glu Lys 305 310 315 320		
Arg Pro Phe Met Cys Ala Tyr Pro Gly Cys Asn Lys Arg Tyr Phe Lys 325 330 335		
Leu Ser His Leu Gln Met His Ser Arg Lys His Thr Gly Glu Lys Pro 340 345 350		
Tyr Gln Cys Asp Phe Lys Asp Cys Glu Arg Arg Phe Ser Arg Ser Asp 355 360 365		
Gln Leu Lys Arg His Gln Arg Arg His Thr Gly Val Lys Pro Phe Gln 370 375 380		
Cys Lys Thr Cys Gln Arg Lys Phe Ser Arg Ser Asp His Leu Lys Thr 385 390 395 400		
His Thr Arg Thr His Thr Gly Lys Thr Ser Glu Lys Pro Phe Ser Cys 405 410 415		
Arg Trp Pro Ser Cys Gln Lys Lys Phe Ala Arg Ser Asp Glu Leu Val 420 425 430		
Arg His His Asn Met His Gln Arg Asn Met Thr Lys Leu Gln Leu Ala 435 440 445		
Leu		

<210> 2
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 5 <400> 2
 Arg Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu
 1 5
 <210> 3
 <211> 9
 <212> PRT
 10 <213> Homo sapiens
 <400> 3
 Ser Leu Gly Glu Gln Gln Tyr Ser Val
 1 5
 <210> 4
 <211> 9
 15 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> péptido
 <400> 4
 Cys Tyr Thr Trp Asn Gln Met Asn Leu
 20 1 5
 <210> 5
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 25 <400> 5
 Ala Leu Leu Pro Ala Val Pro Ser Leu
 1 5
 <210> 6
 <211> 9
 <212> PRT
 30 <213> Homo sapiens
 <400> 6
 Cys Met Thr Trp Asn Gln Met Asn Leu
 1 5
 <210> 7
 <211> 9
 35 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 7
 Arg Trp Pro Ser Cys Gln Lys Lys Phe
 1 5
 <210> 8
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> péptido
 45 <400> 8
 Arg Tyr Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu
 1 5

<210> 9
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial
 5 <220>
 <223> péptido
 <400> 9
 Ala Tyr Leu Pro Ala Val Pro Ser Leu
 1 5
 10 <210> 10
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 10
 Asn Gln Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu
 1 5
 15 <210> 11
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 20 <223> péptido
 <400> 11
 Asn Tyr Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu
 1 5
 <210> 12
 <211> 9
 25 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> péptido
 <400> 12
 Arg Tyr Pro Ser Cys Gln Lys Lys Phe
 30 1 5
 <210> 13
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial
 35 <220>
 <223> péptido
 <220>
 <221> CARACT_MISC
 <222> (1)..(1)
 40 <223> Xaa es Ser, Ala, Abu, Arg, Lys, Orn, Cit, Leu, Phe o Asn
 <400> 13
 Xaa Tyr Thr Trp Asn Gln Met Asn Leu
 1 5
 <210> 14
 <211> 9
 45 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> péptido

	<220>
	<221> CARACT_MISC
	<222> (1)..(1)
	<223> Xaa es Ser o Ala
5	<400> 14
	Xaa Met Thr Trp Asn Gln Met Asn Leu
	1 5
	<210> 15
	<211> 9
	<212> PRT
10	<213> Artificial
	<220>
	<223> péptido
	<400> 15
	Phe Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu
	1 5
15	<210> 16
	<211> 9
	<212> PRT
	<213> Artificial
	<220>
20	<223> péptido
	<400> 16
	Arg Leu Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu
	1 5
	<210> 17
	<211> 9
25	<212> PRT
	<213> Artificial
	<220>
	<223> péptido
	<400> 17
30	Arg Met Met Pro Asn Ala Pro Tyr Leu
	1 5
	<210> 18
	<211> 9
	<212> PRT
	<213> Artificial
35	<220>
	<223> péptido
	<400> 18
	Arg Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Val
	1 5
40	<210> 19
	<211> 9
	<212> PRT
	<213> Artificial
	<220>
	<223> péptido
45	<400> 19
	Tyr Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu
	1 5

```

<210> 20
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

5  <220>
    <223> péptido

    <400> 20
    Phe Leu Gly Glu Gln Gln Tyr Ser Val
    1                               5

10 <210> 21
    <211> 9
    <212> PRT
    <213> Artificial

    <220>
    <223> péptido

15 <400> 21
    Ser Met Gly Glu Gln Gln Tyr Ser Val
    1                               5

    <210> 22
    <211> 9
    <212> PRT
20 <213> Artificial

    <220>
    <223> péptido

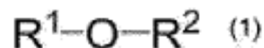
    <400> 22
    Ser Leu Met Glu Gln Gln Tyr Ser Val
    1                               5

25

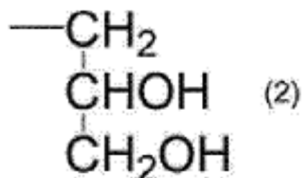
```

REIVINDICACIONES

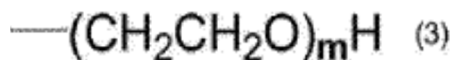
1. Una preparación transdérmica que comprende un péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1, y un aditivo de tipo éter representado por la fórmula (1):



- 5 [en el que R^1 es un grupo hidrocarburo que tiene 8 - 24 átomos de carbono, y R^2 es un grupo representado por la fórmula (2):



o un grupo representado por la fórmula (3):



- 10 en el que m es un número entero de 1 - 18],

en el que el aditivo es líquido a 20°C,

que comprende además ácido láctico, y

que comprende además al menos una clase de inhibidor de la degradación de péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1 seleccionado del grupo que consiste en ácido decanoico, desoxicolato de sodio o N-lauroilsarcosina.

- 15 2. La preparación transdérmica según la reivindicación 1, en la que el péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1 es un péptido que comprende cualquier secuencia de aminoácidos seleccionada de las secuencias de aminoácidos siguientes:

Arg-Met-Phe-Pro-Asn-Ala-Pro-Tyr-Leu (SEQ ID NO: 2),

- 20 Ser-Leu-Gly-Glu-Gln-Gln-Tyr-Ser-Val (SEQ ID NO: 3),

Cys-Tyr-Thr-Trp-Asn-Gln-Met-Asn-Leu (SEQ ID NO: 4), y

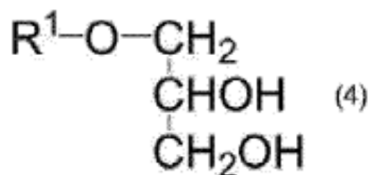
Ala-Leu-Leu-Pro-Ala-Val-Pro-Ser-Leu (SEQ ID NO: 5) o

- 25 un péptido que comprende una secuencia de aminoácidos alterada, que es cualquier secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NOs: 2, 3, 4 y 5 pero que contiene alteración de residuo(s) de aminoácidos, y que tiene una actividad de inducción de CTL.

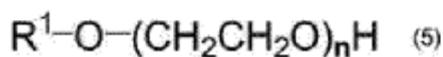
3. La preparación transdérmica según la reivindicación 1 ó 2, en la que el péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1 es un péptido mostrado en la secuencia de aminoácidos

Arg-Met-Phe-Pro-Asn-Ala-Pro-Tyr-Leu (SEQ ID NO: 2).

- 30 4. La preparación transdérmica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en la que el aditivo de tipo éter está representado por la fórmula (4):



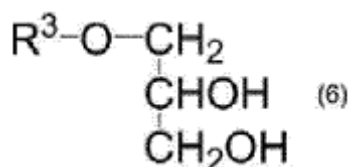
[en el que R^1 es un grupo hidrocarburo que tiene 8 - 24 átomos de carbono, o la fórmula (5):



en el que R^1 es un grupo hidrocarburo que tiene 8 - 24 átomos de carbono, y

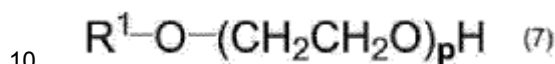
n es un número entero de 2 - 18].

- 5 La preparación transdérmica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, en la que el aditivo de tipo éter está representado por la fórmula (6):



[en el que R^3 es un grupo hidrocarburo que tiene 16 - 18 átomos de carbono].

- 6 La preparación transdérmica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, en la que el aditivo de tipo éter está representado por la fórmula (7):



[en el que R^1 es un grupo hidrocarburo que tiene 8 - 24 átomos de carbono, y

p es un número entero de 2 - 12].

- 7 La preparación transdérmica según la reivindicación 6, en la que R^1 es un grupo alquilo ramificado que tiene 8 - 24 átomos de carbono, un grupo alqueno lineal que tiene 8 - 24 átomos de carbono o un grupo alquilo mixto que tiene 8 - 24 átomos de carbono.

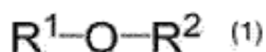
- 8 La preparación transdérmica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, en la que el aditivo de tipo éter es α -monoisoestearil gliceril éter, monooleil gliceril éter, polioxietilen isoestearil éter que es líquido a 20°C, polioxietilen oleil éter que es líquido a 20°C, polioxietilen alquil (12 - 14) éter que es líquido a 20°C o una mezcla de éstos.

- 9 La preparación transdérmica según la reivindicación 8, en la que el aditivo de tipo éter es α -monoisoestearil gliceril éter y/o monooleil gliceril éter.

- 10 La preparación transdérmica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, que tiene una forma de dosificación de preparación en parches, pomadas, geles, cremas, lociones o preparación de microaguja.

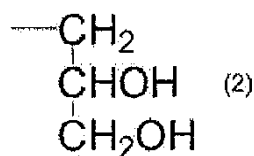
- 11 La preparación transdérmica según la reivindicación 8, que es una preparación en parches que comprende un soporte y una capa de adhesivo formada en la superficie del soporte, en el que la capa de adhesivo comprende (1) péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1, (2) al menos un aditivo de tipo éter seleccionado del grupo que consiste en α -monoisoestearil gliceril éter, monooleil gliceril éter, polioxietilen isoestearil éter que es líquido a 20°C, polioxietilen oleil éter que es líquido a 20°C y polioxietilen alquil (12 - 14) éter que es líquido a 20°C, y (3) un adhesivo.

- 12 Un inductor de CTL que comprende un péptido antigénico del cáncer derivado de la proteína WT1, y un aditivo de tipo éter representado por la fórmula (1):

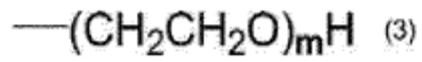


[en el que R^1 es un grupo hidrocarburo que tiene 8 - 24 átomos de carbono, y

R^2 es un grupo representado por la fórmula (2):



- 35 o un grupo representado por la fórmula (3):



en el que m es un número entero de 1 - 18],

en el que el aditivo es líquido a 20°C,

que comprende además ácido láctico, y

- 5 que comprende además al menos una clase de inhibidor de la degradación de péptido antigénico de cáncer derivado de la proteína WT1 seleccionado del grupo que consiste en ácido decanoico, desoxicolato de sodio o N-lauroilsarcosina.

Fig. 1

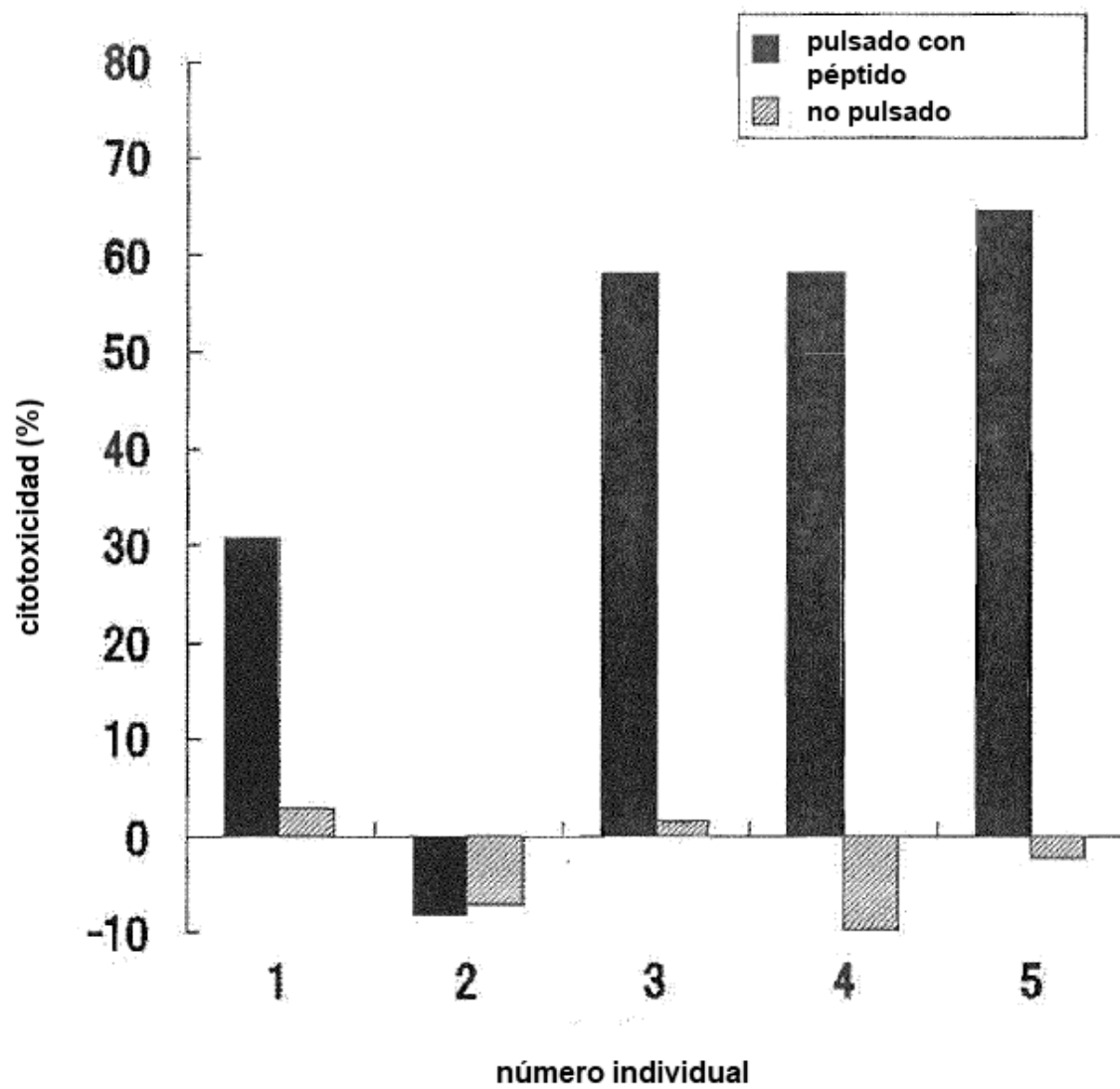


Fig. 2

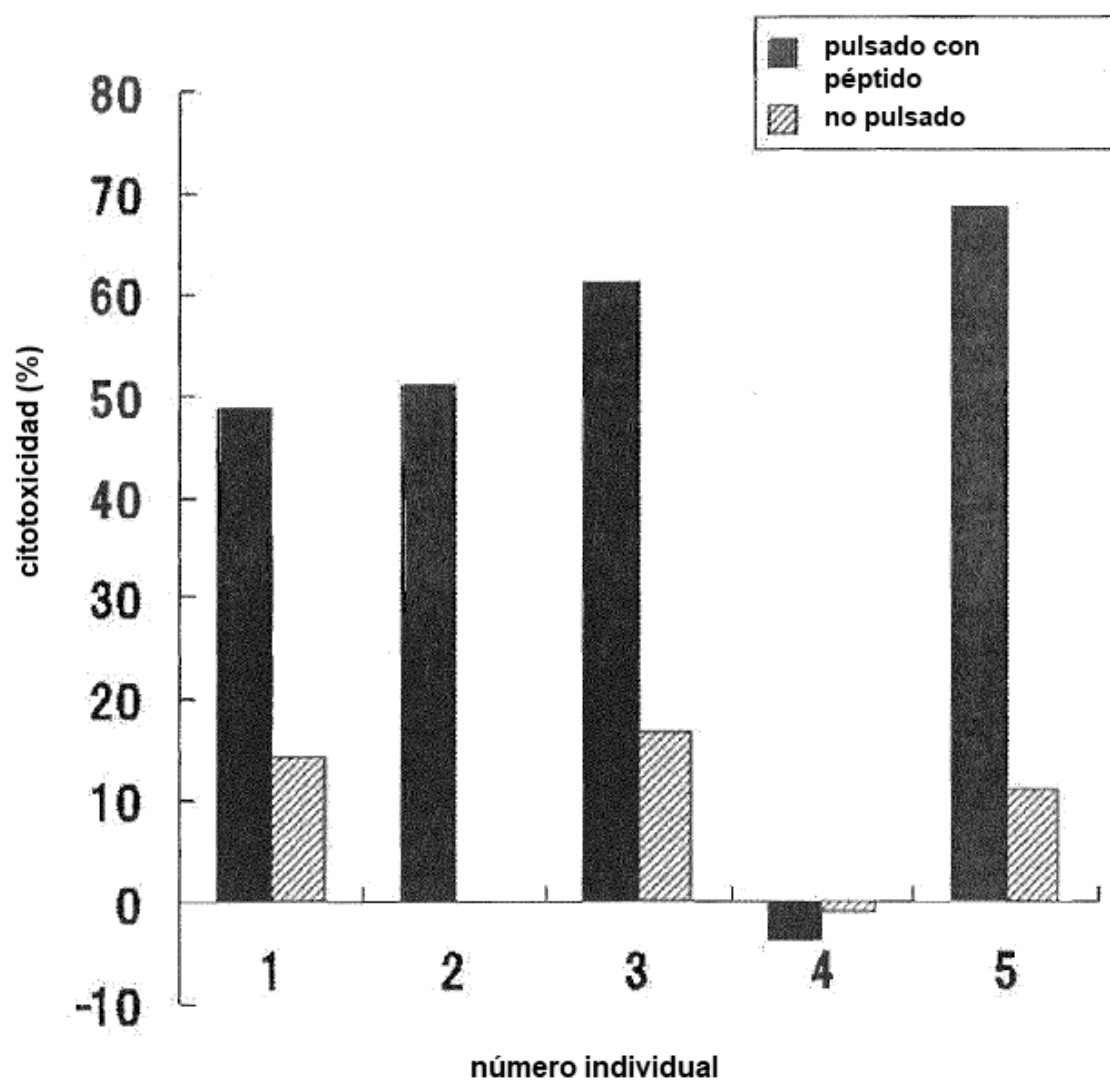


Fig. 3

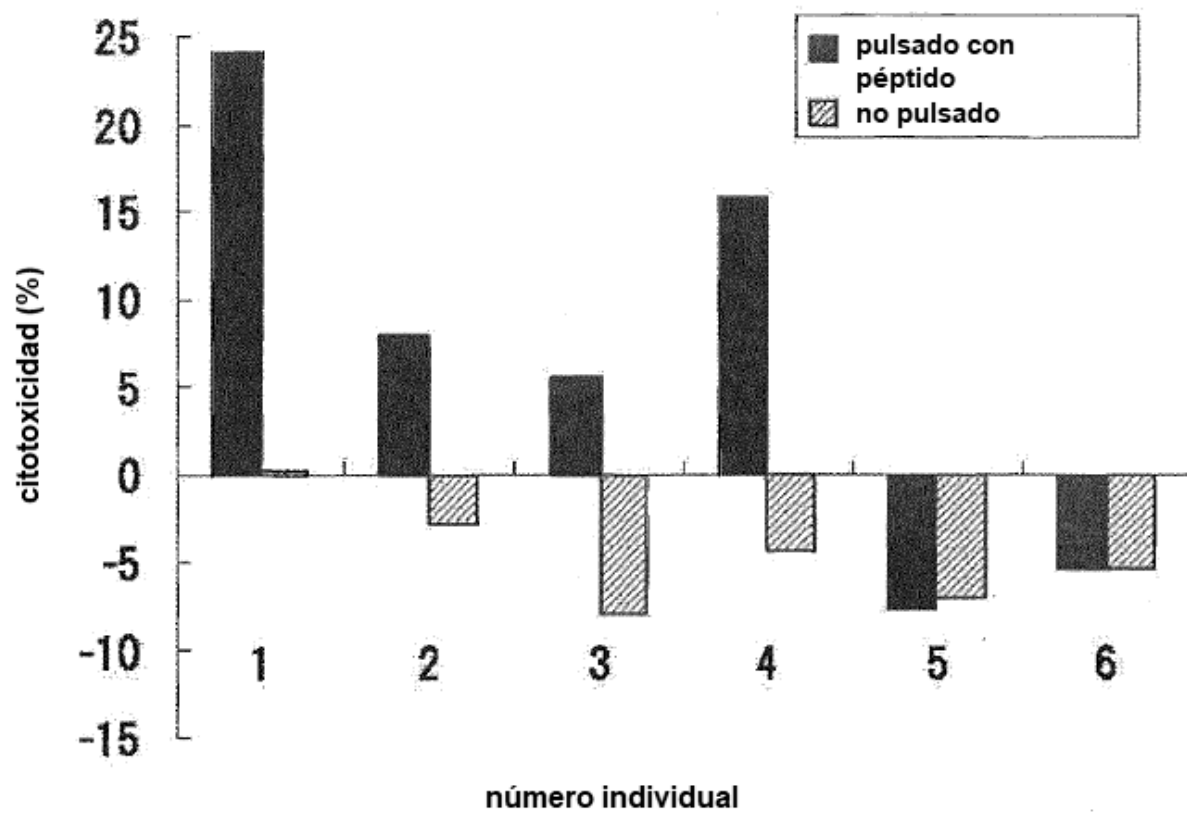


Fig. 4

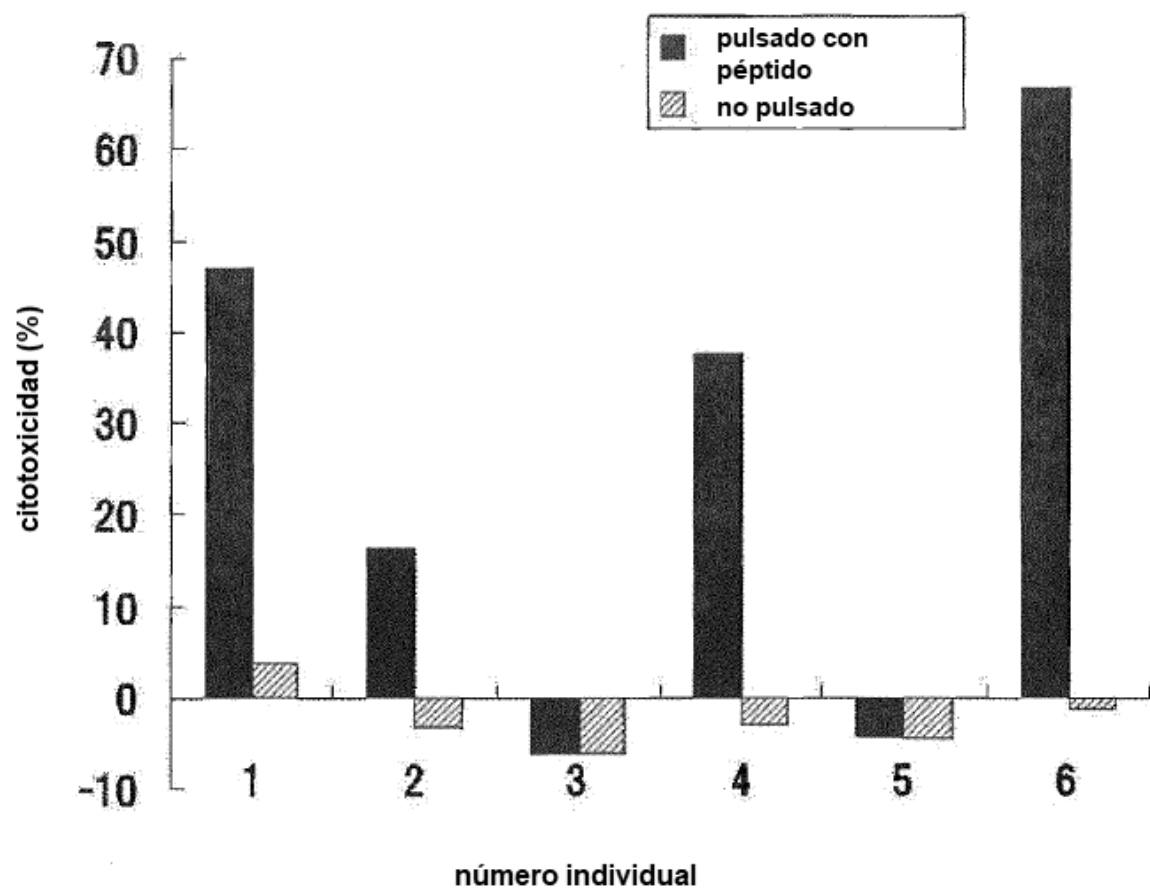


Fig. 5

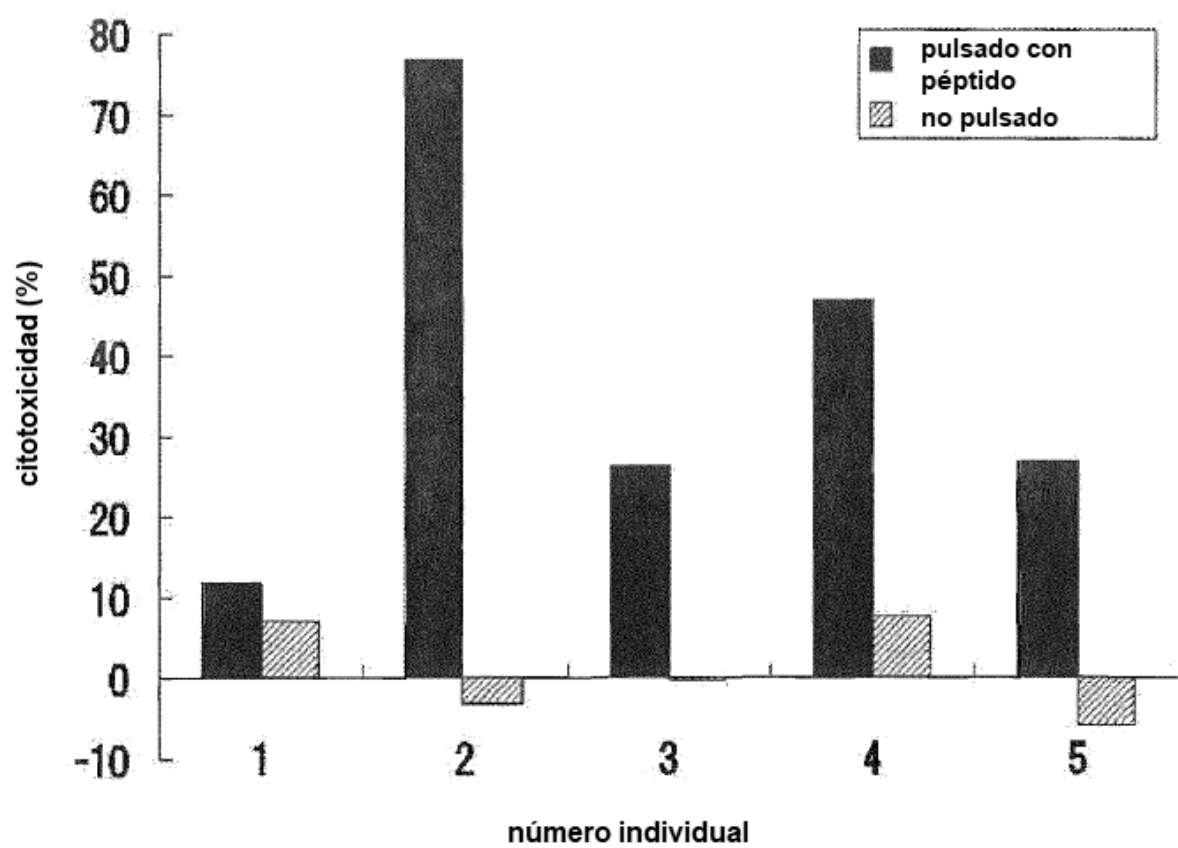


Fig. 6

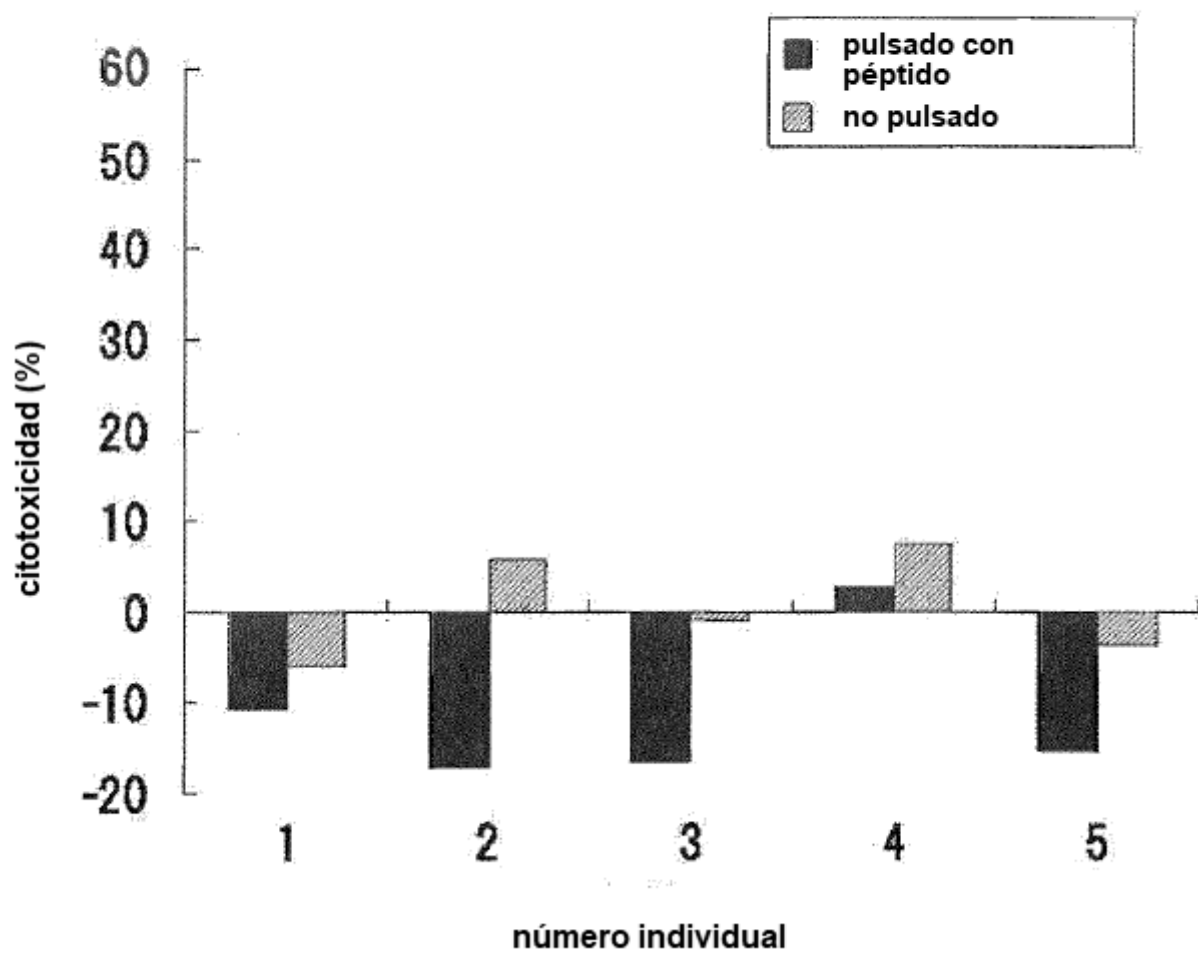


Fig. 7

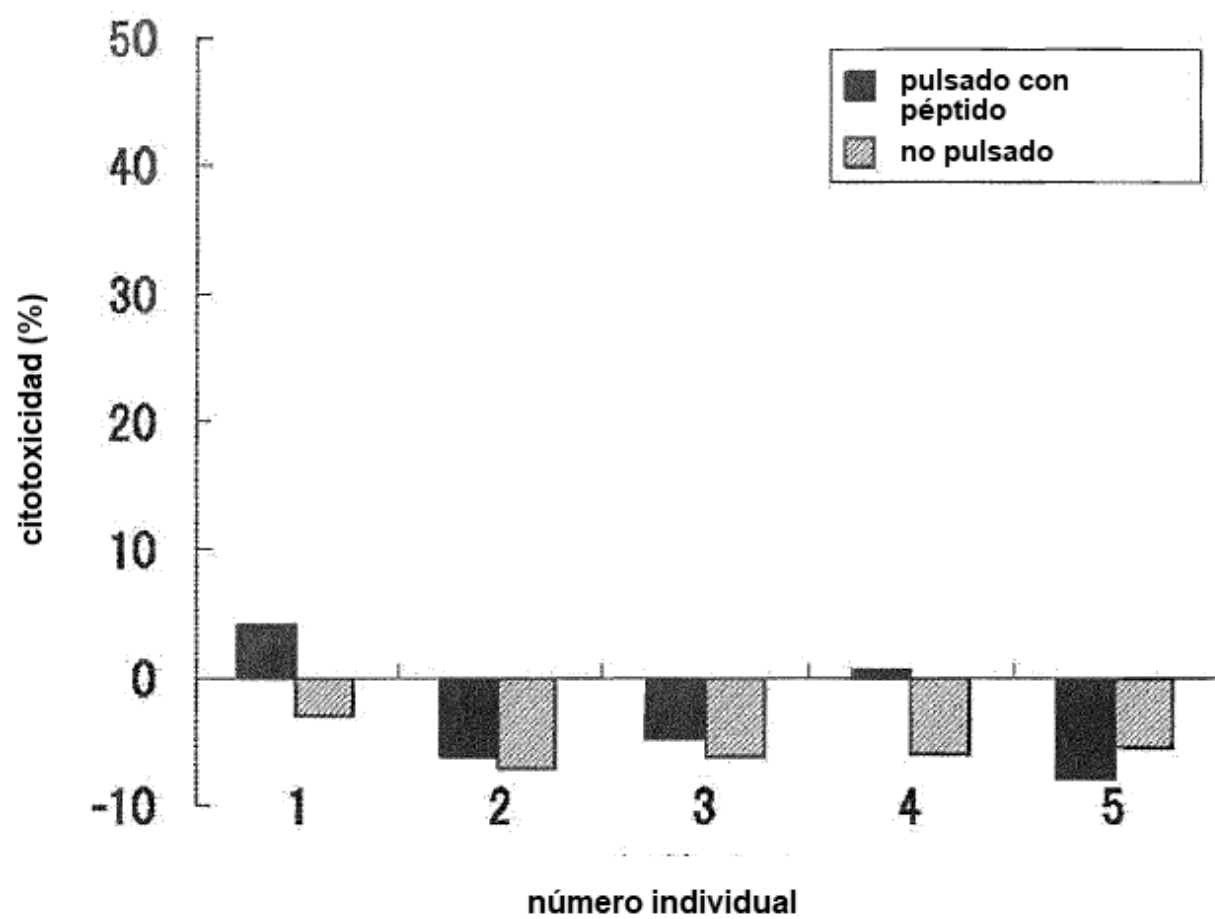


Fig. 8

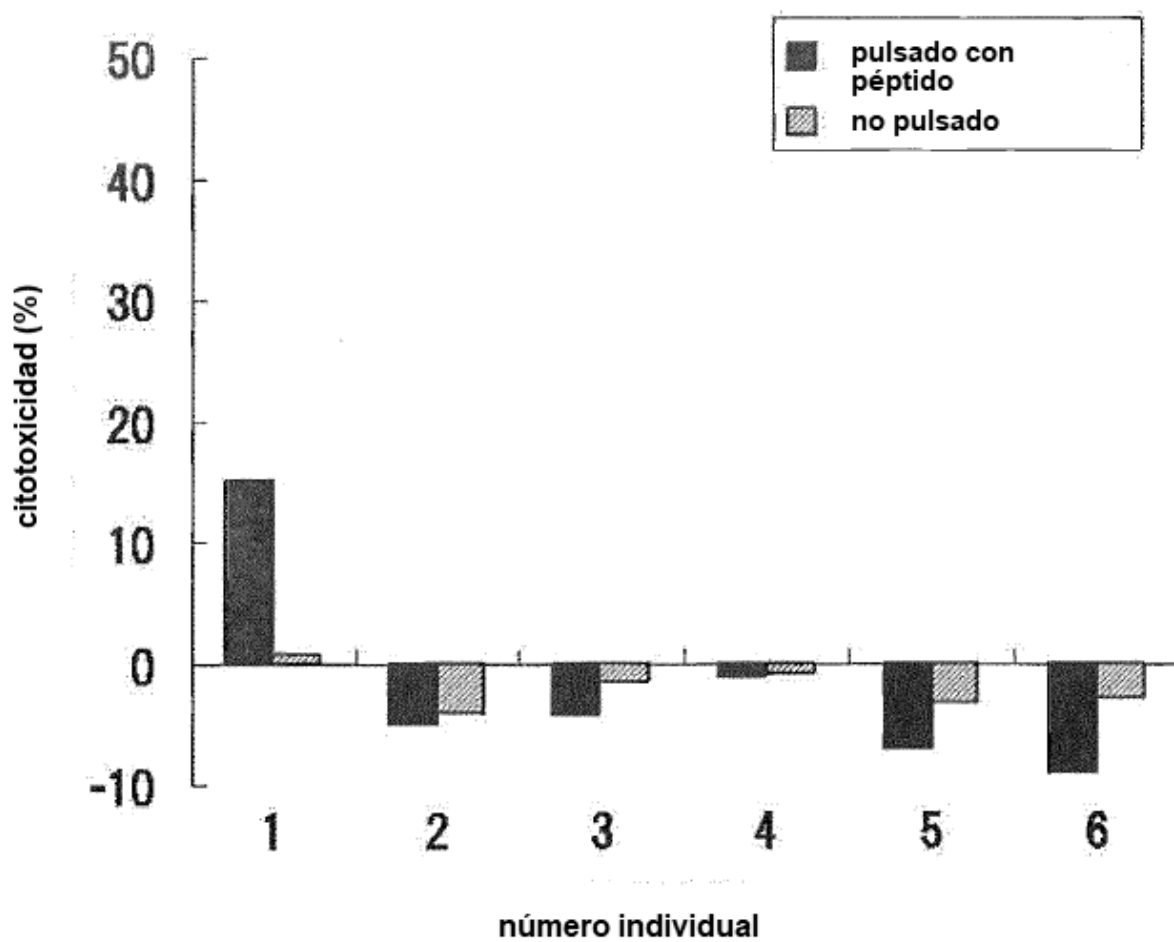


Fig. 9

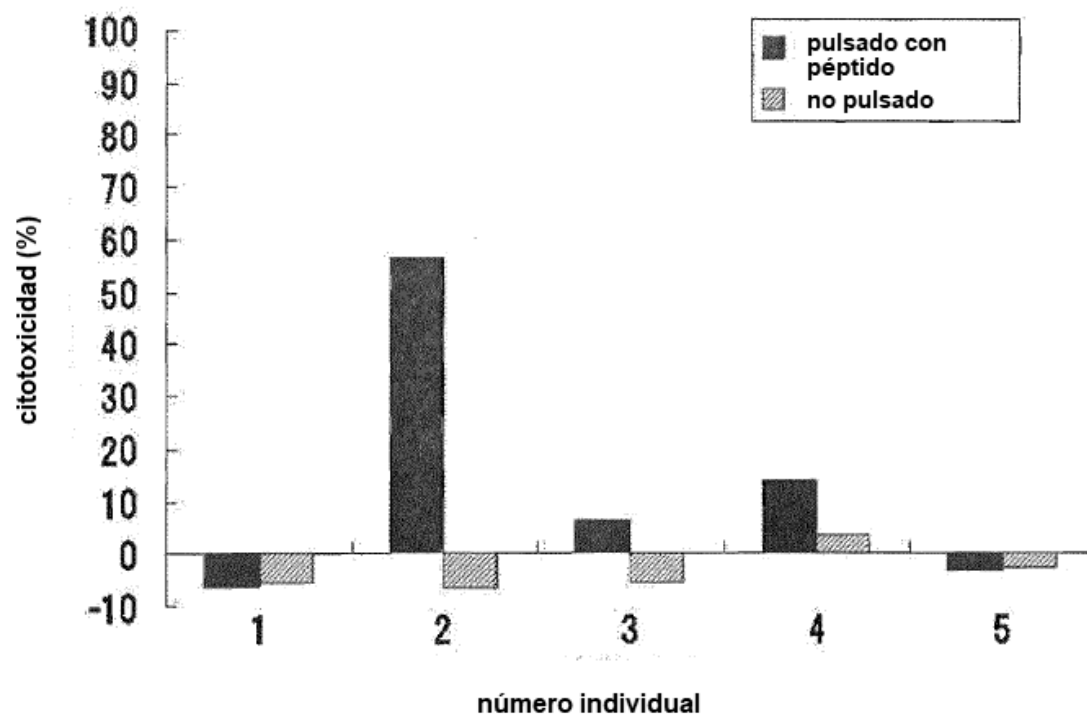


Fig. 10

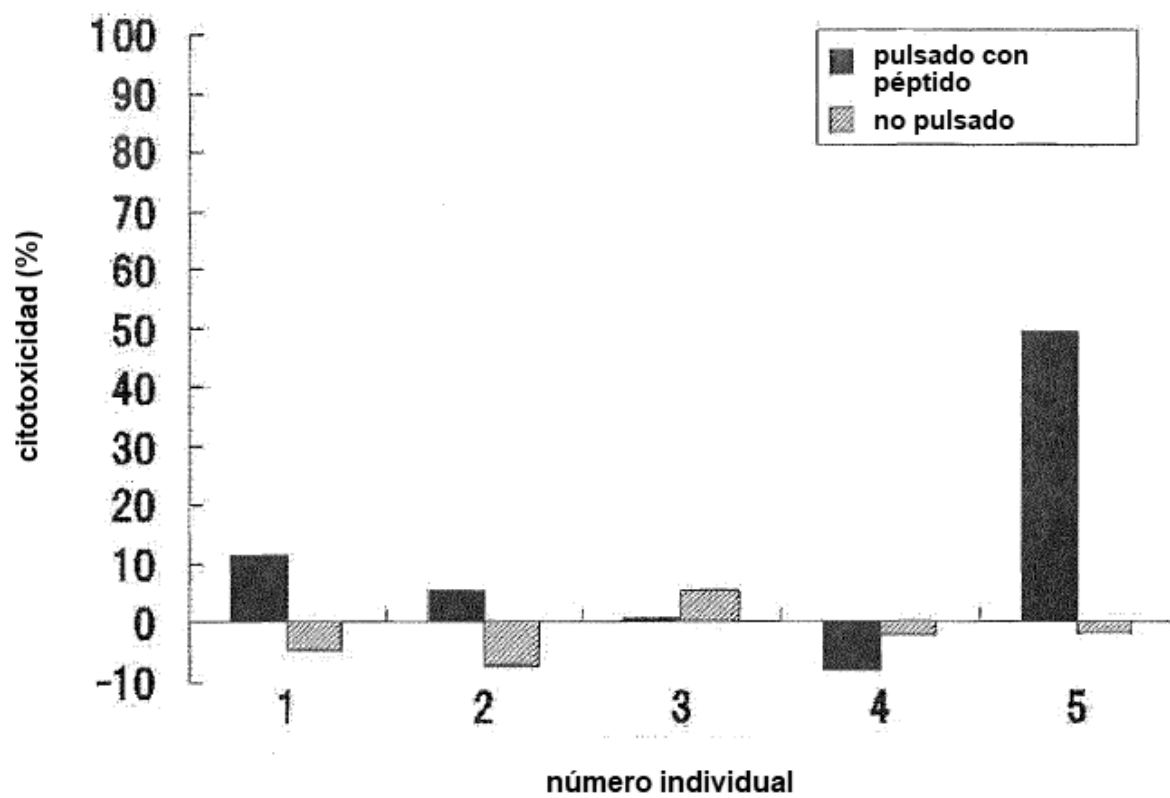


Fig. 11

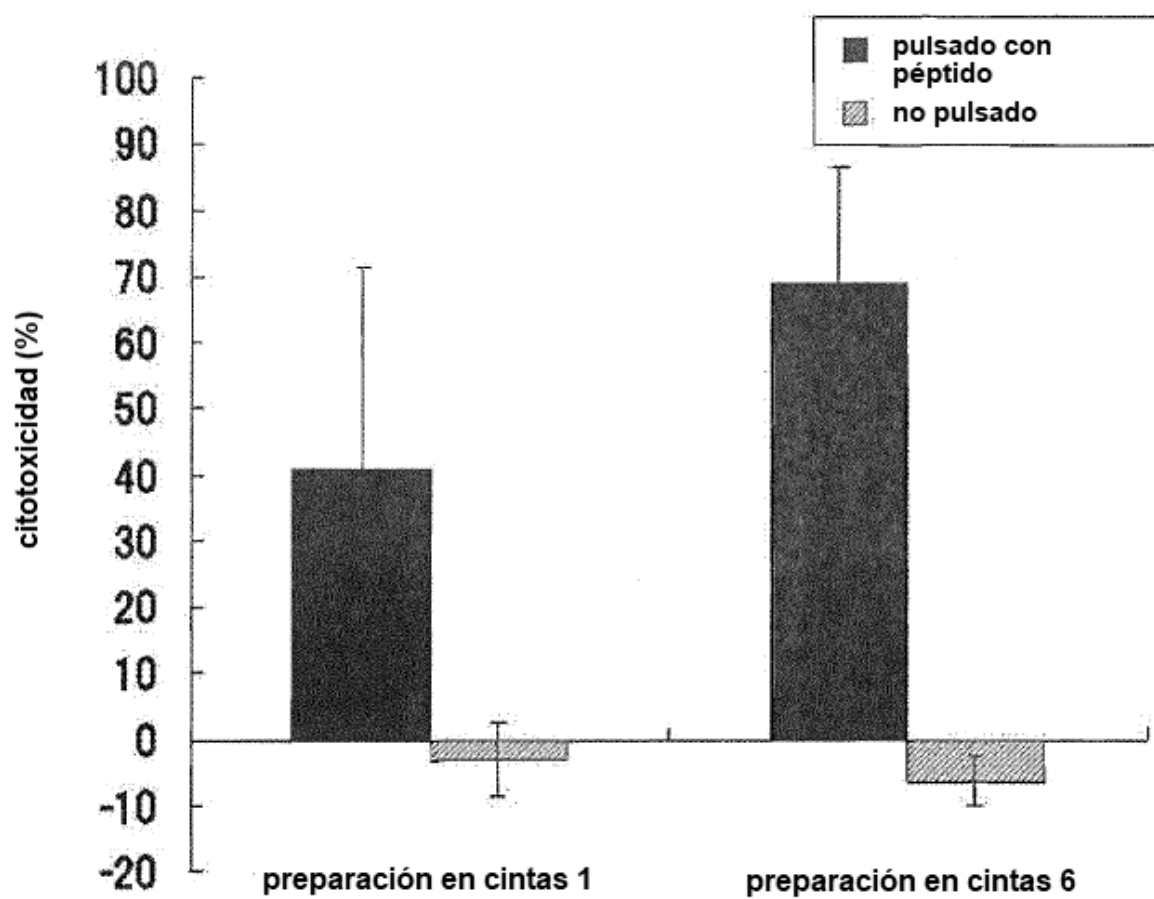


Fig. 12

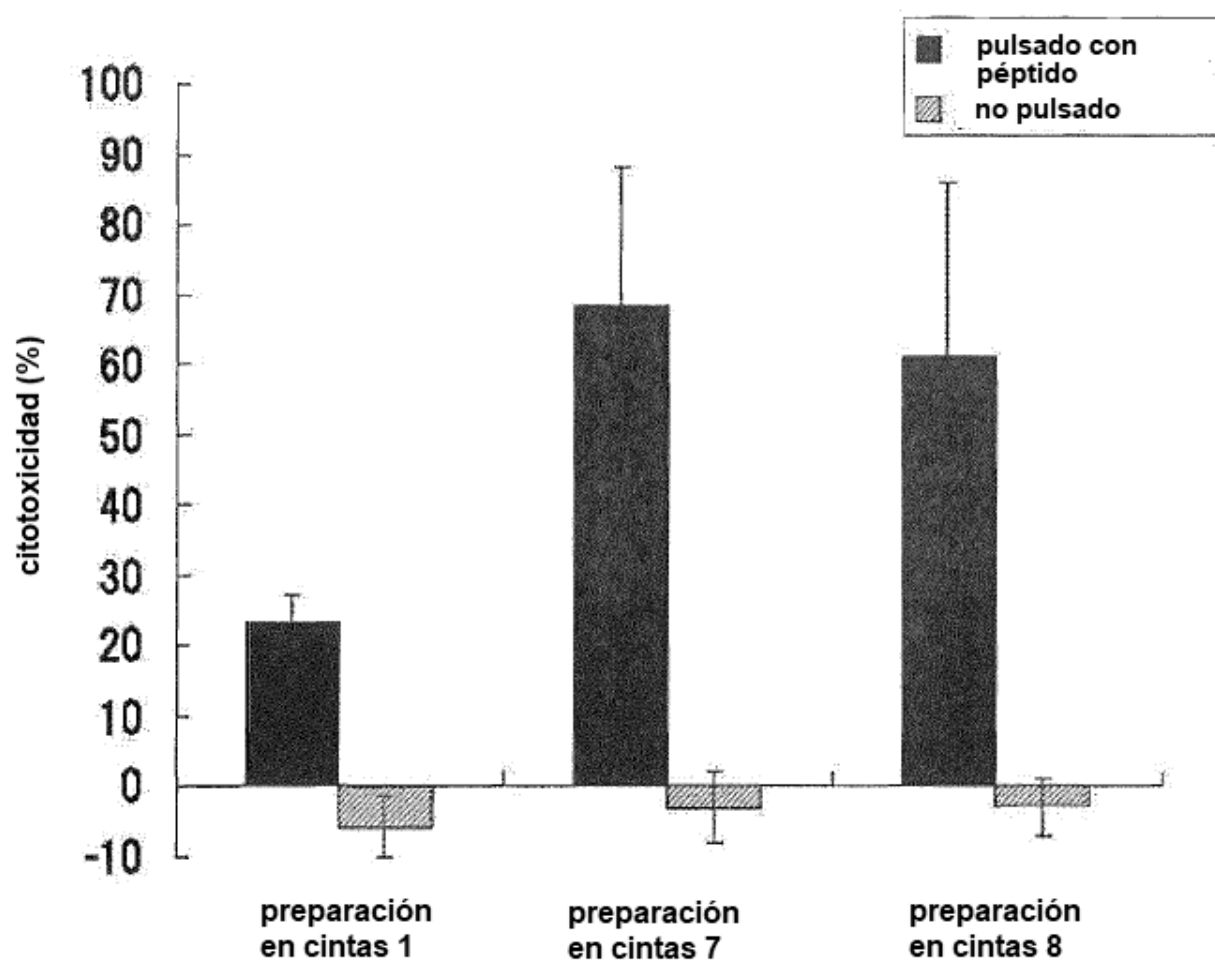


Fig. 13

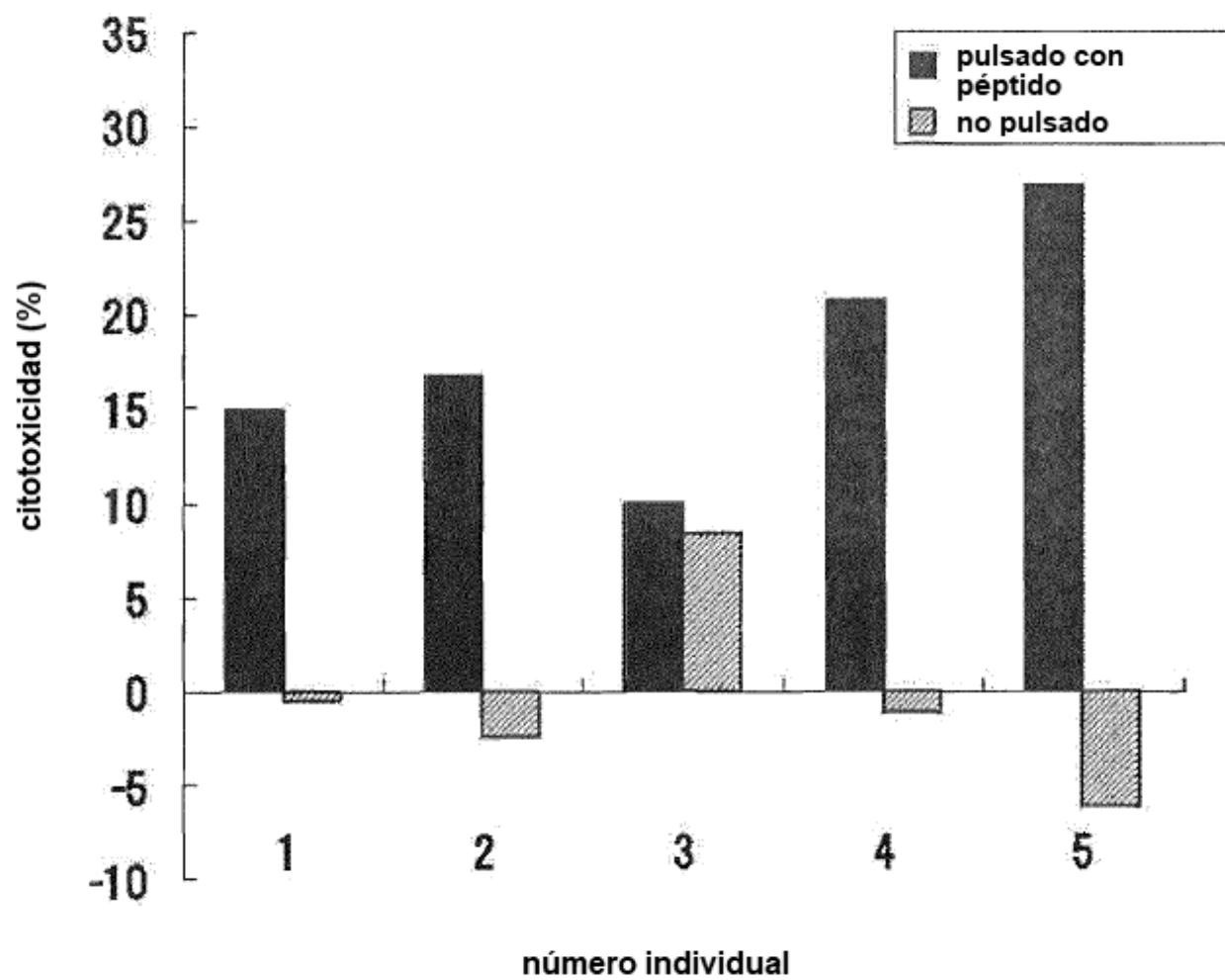


Fig. 14

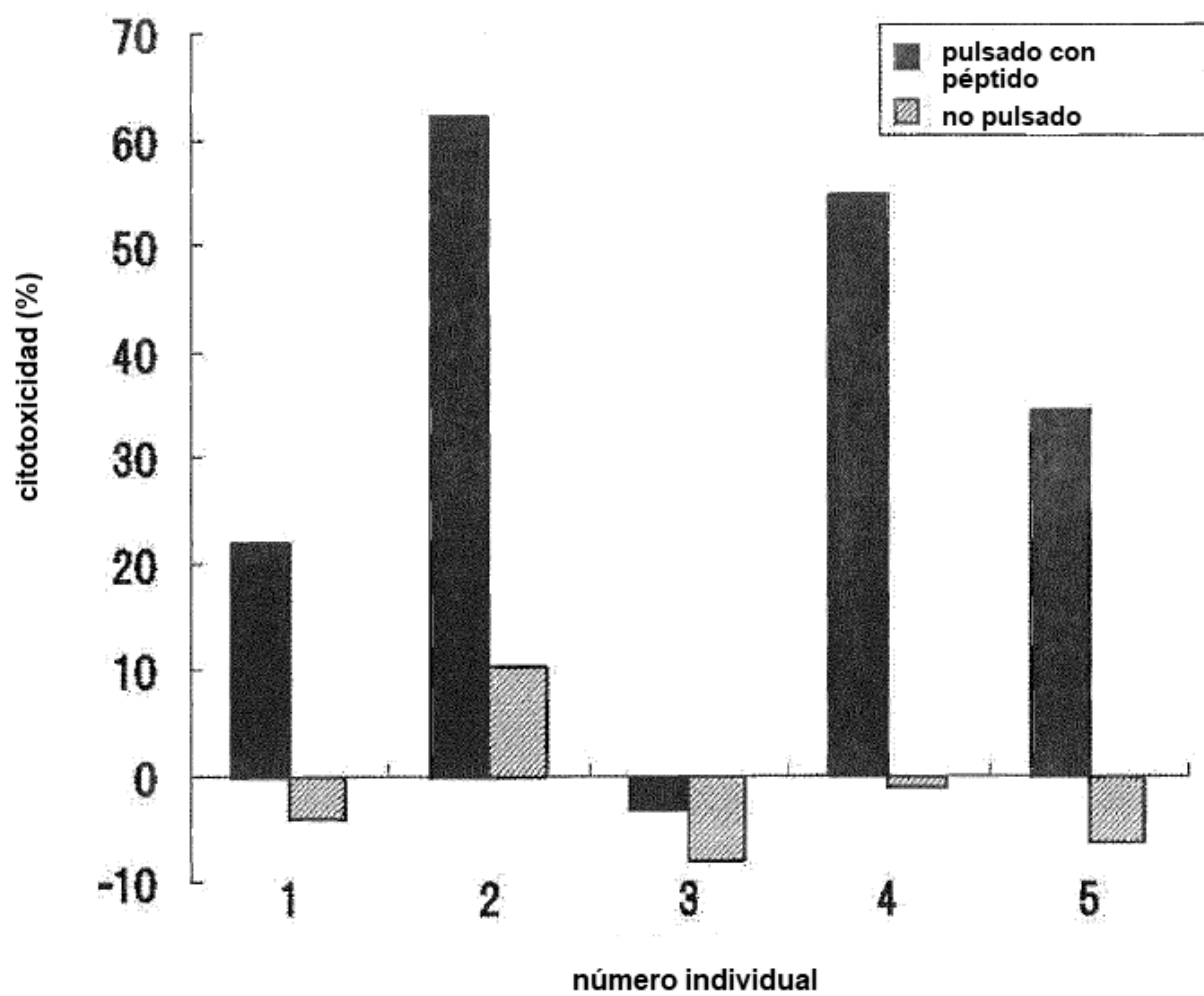


Fig. 15

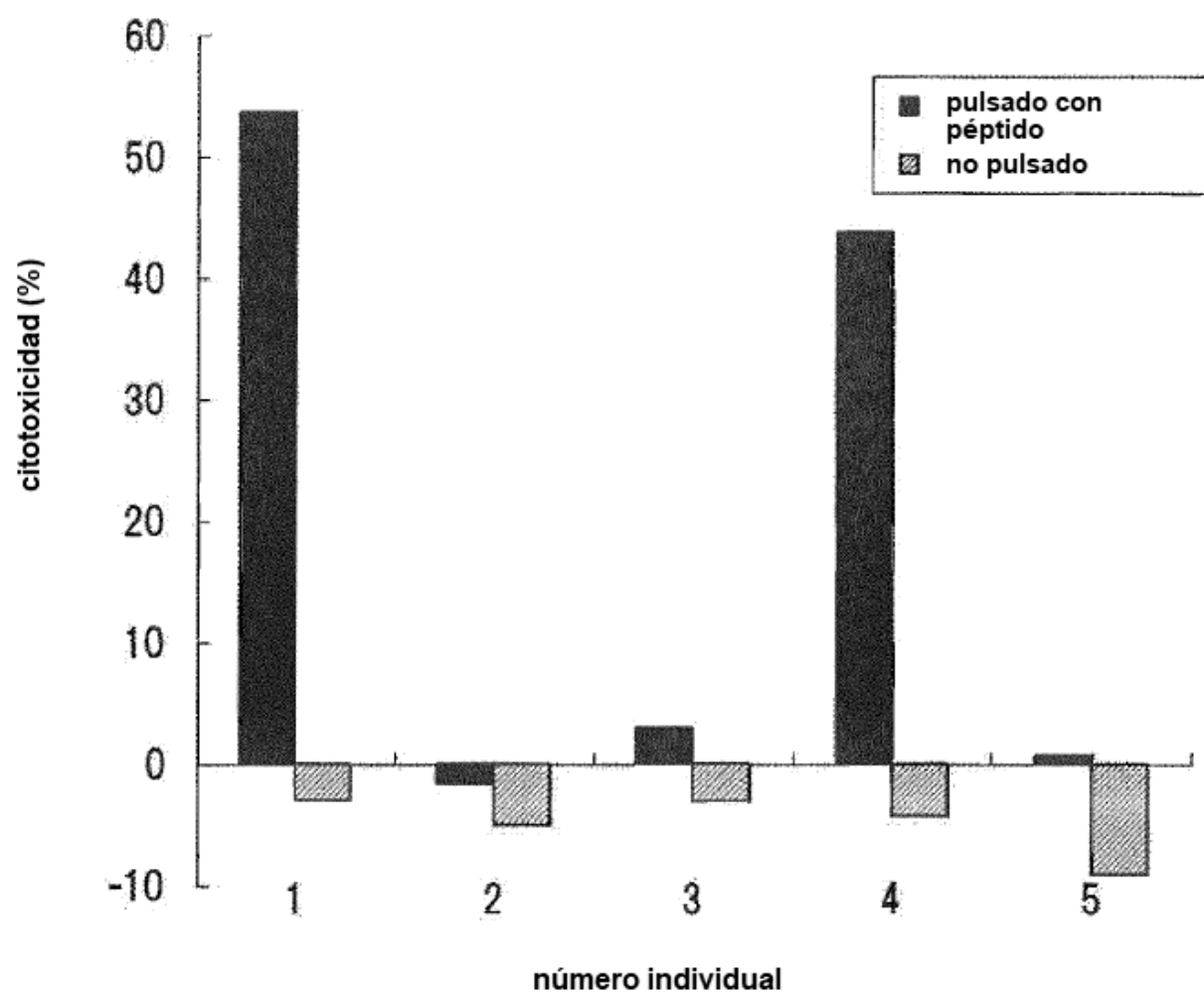


Fig. 16

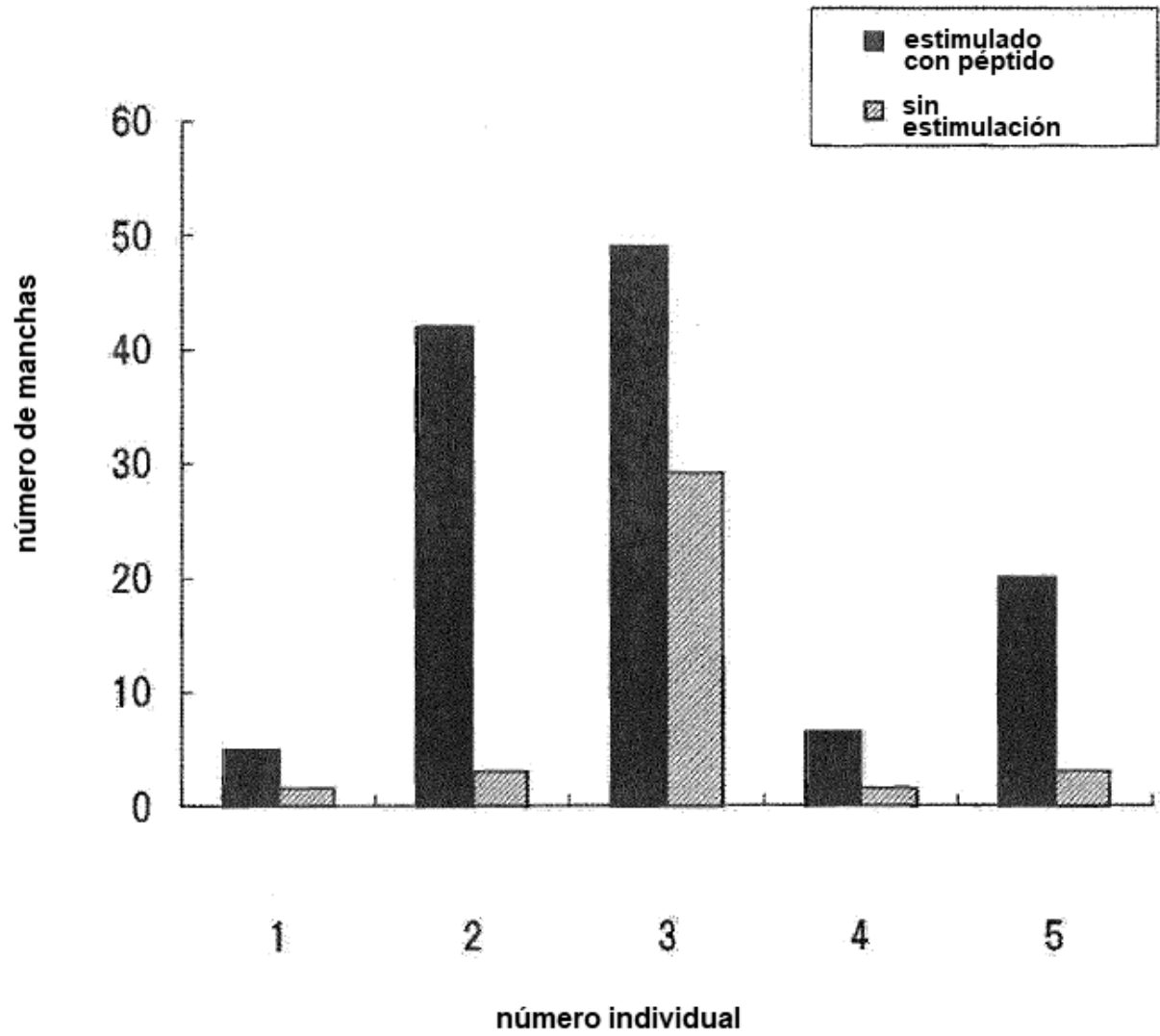


Fig. 17

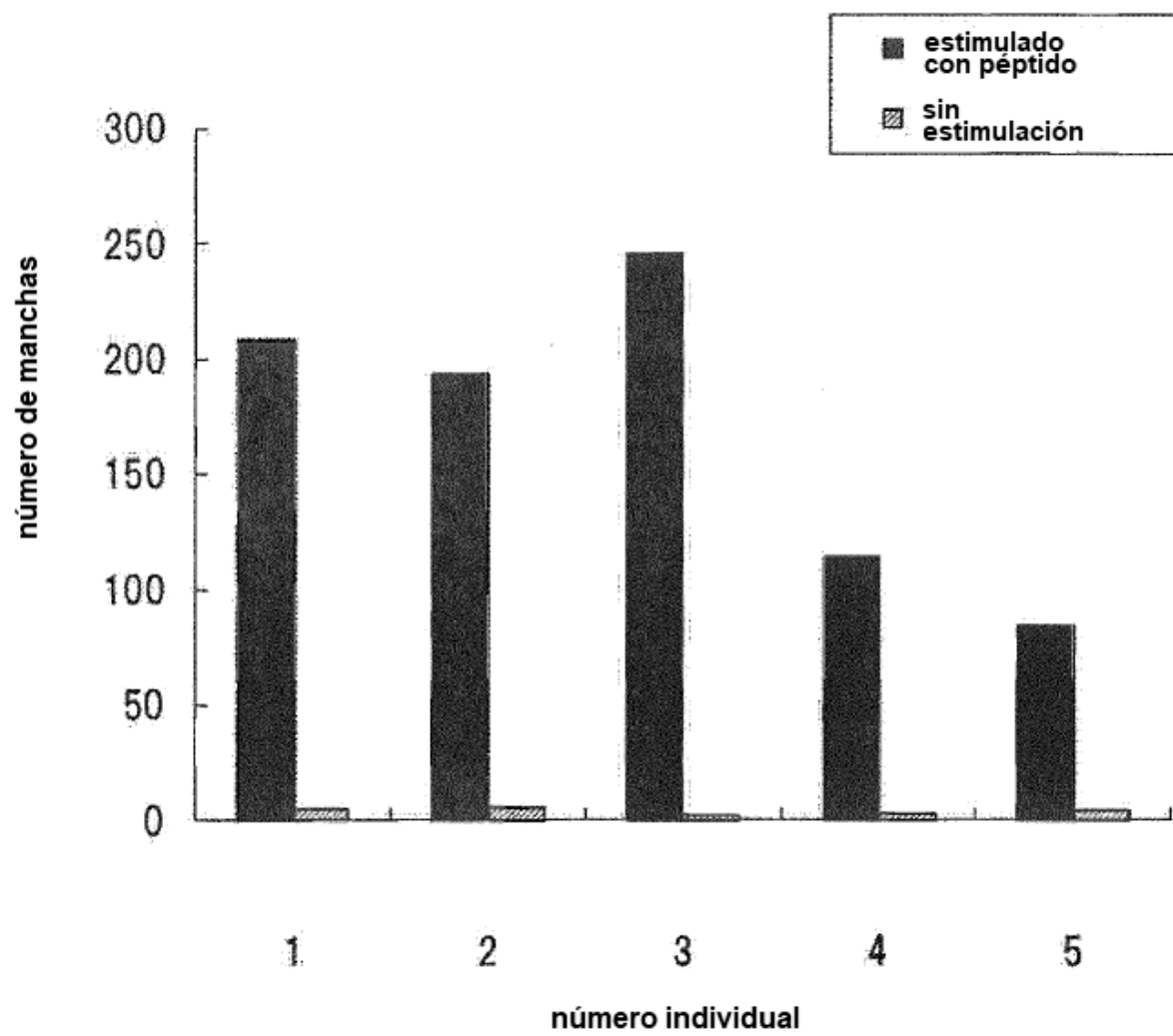


Fig. 18

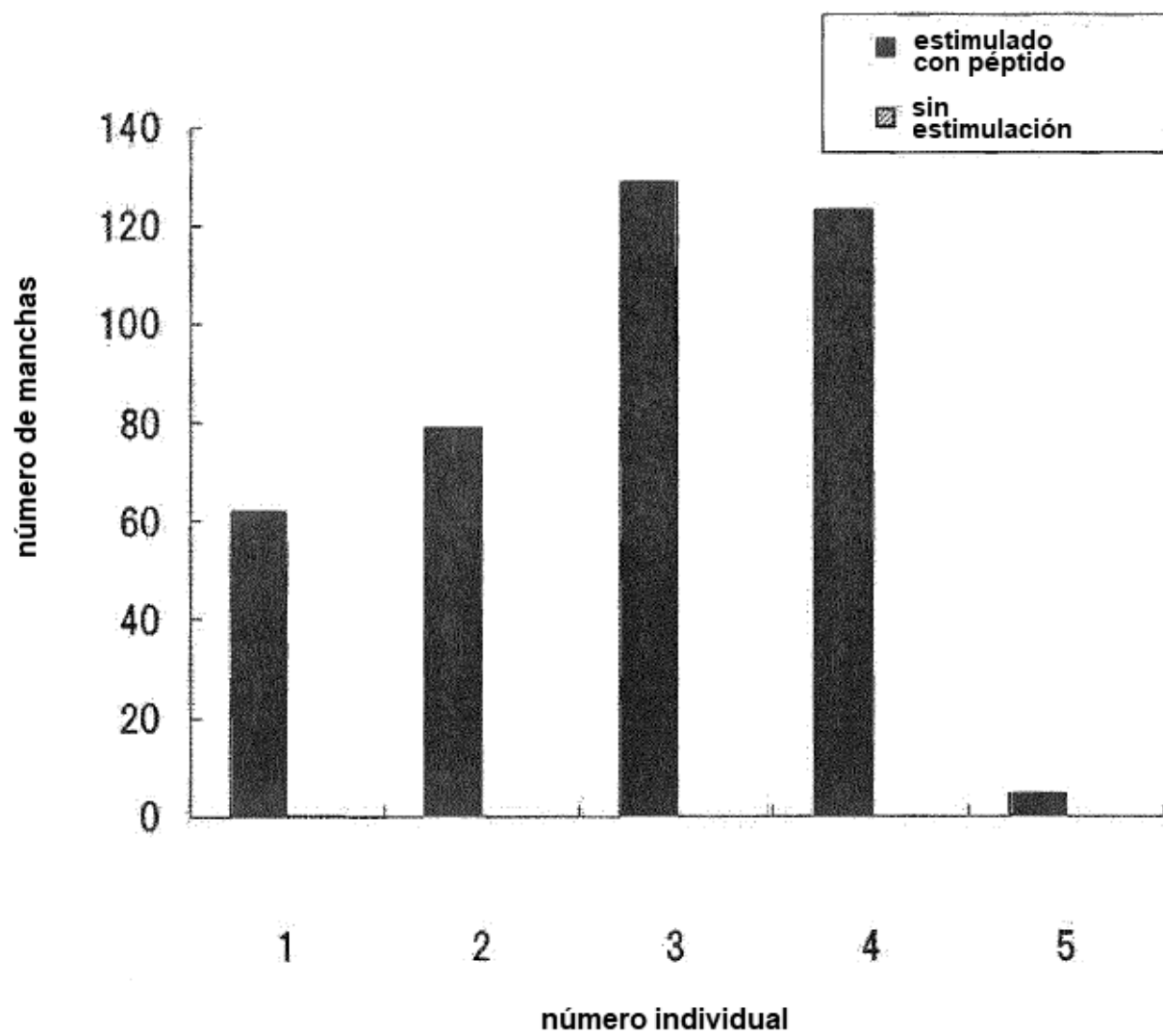


Fig. 19

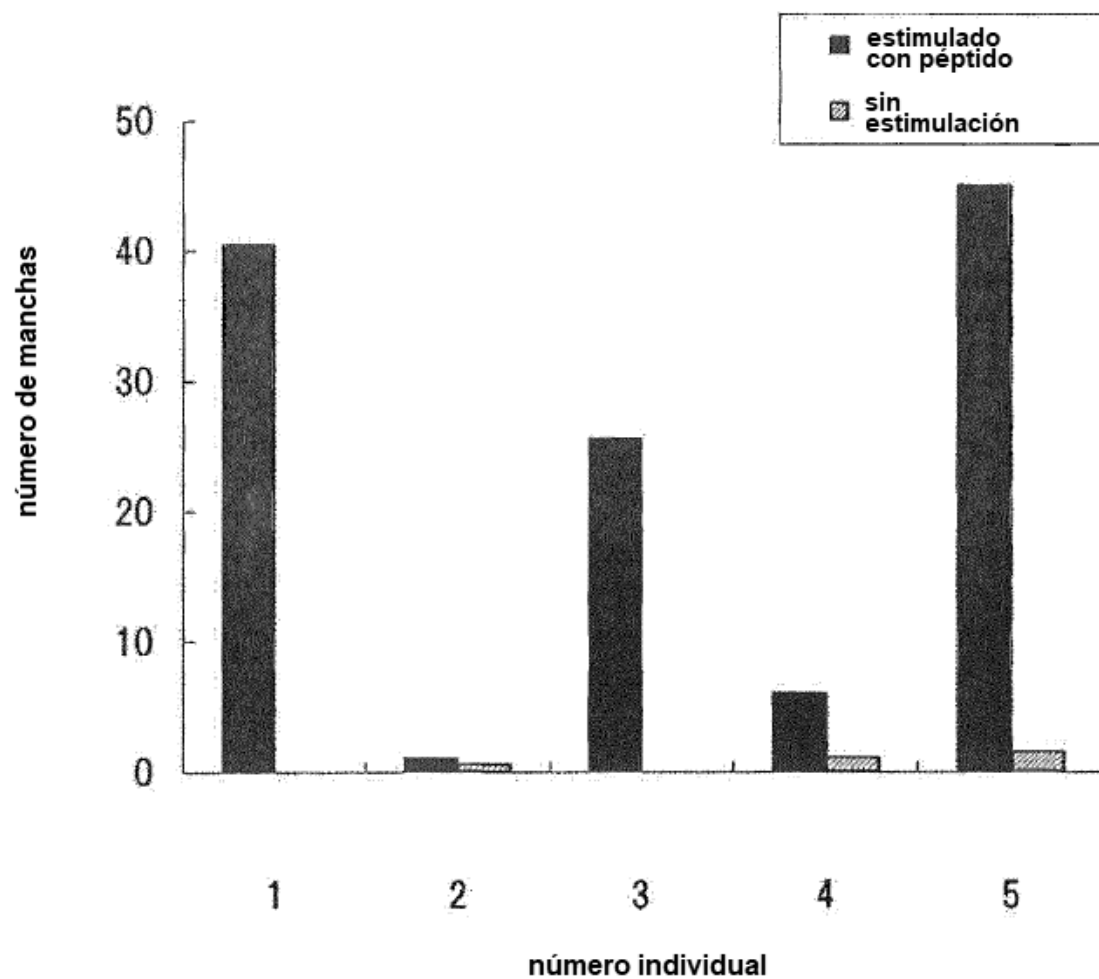


Fig. 20

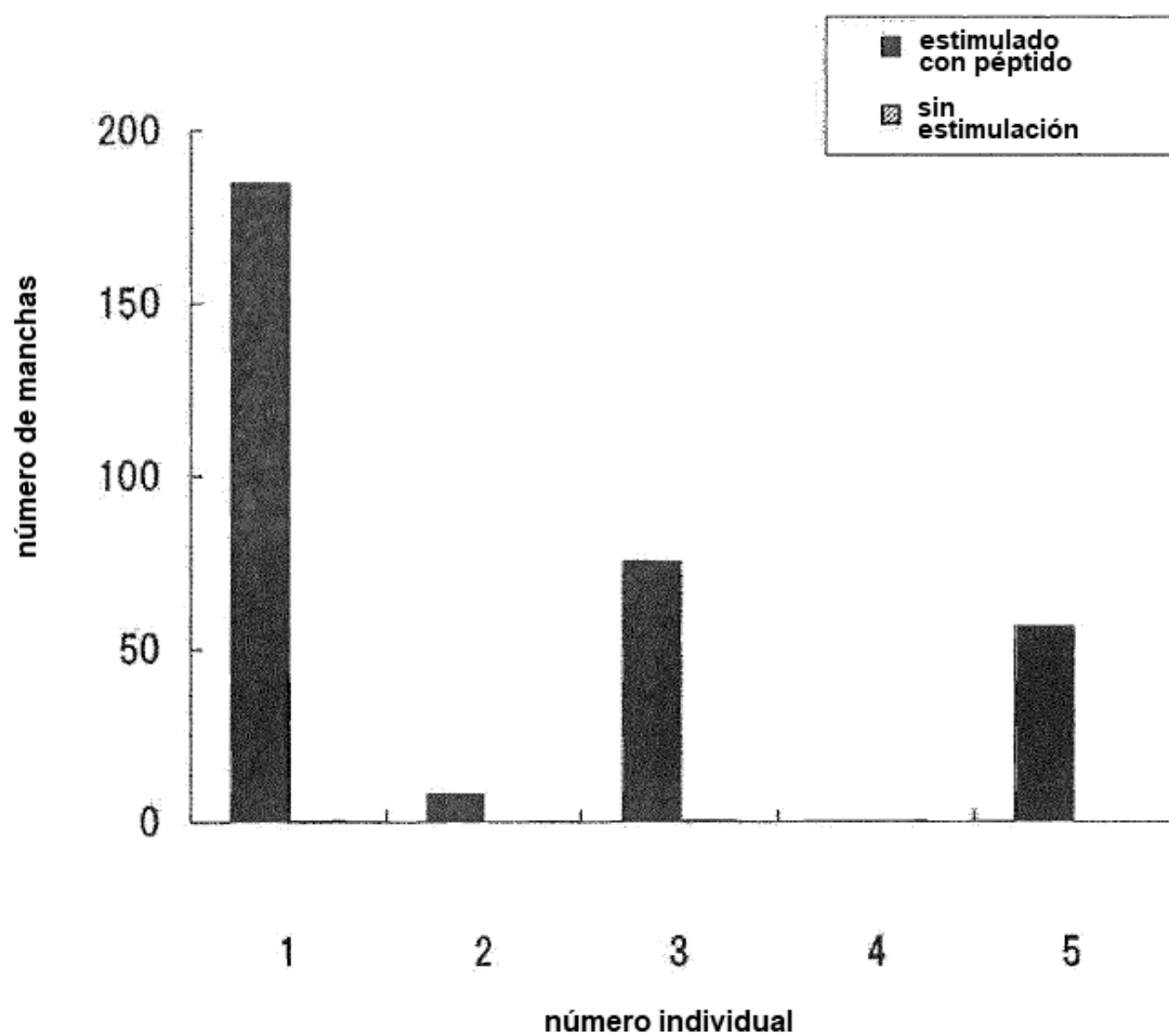


Fig. 21

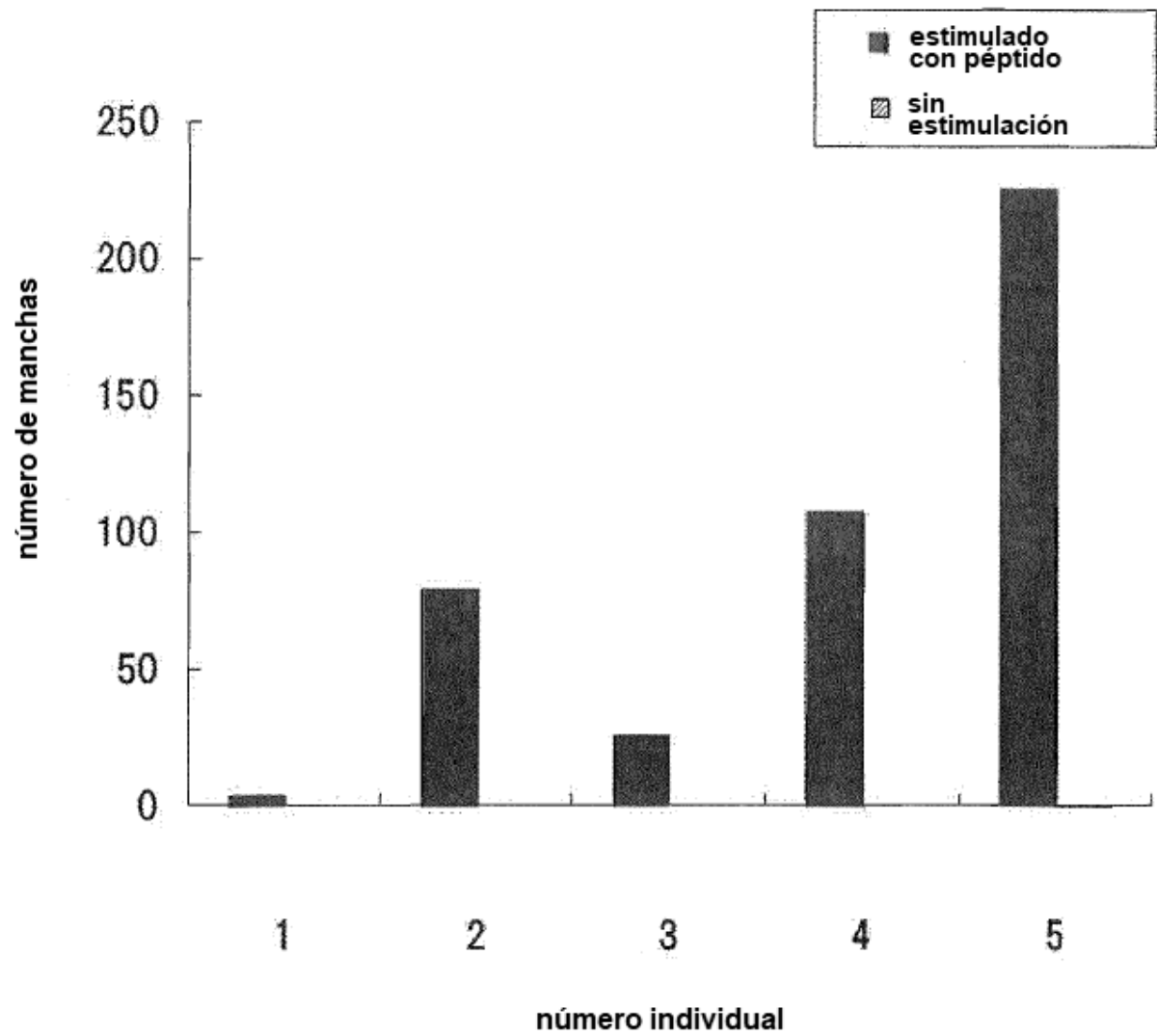


Fig. 22

