

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成17年6月16日(2005.6.16)

【公表番号】特表2001-510457(P2001-510457A)

【公表日】平成13年7月31日(2001.7.31)

【出願番号】特願平10-522807

【国際特許分類第7版】

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 9/127

A 6 1 K 31/711

A 6 1 K 47/48

【F I】

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 9/127

A 6 1 K 31/711

A 6 1 K 47/48

【手続補正書】

【提出日】平成16年10月8日(2004.10.8)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】補正の内容のとおり

【補正方法】変更

【補正の内容】

手続補正書

平成16年10月8日 

特許庁長官殿

1. 事件の表示

平成10年特許願第522807号

2. 補正をする者

住所 アメリカ合衆国 94607-5200
カリフォルニア州 オークランド トウエルフス
フロア フランクリン ストリート 1111
名称 ザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシティ
オブ カリフォルニア

3. 代理人

住所 〒160-0022 東京都新宿区新宿4丁目3番17号
氏名 (7904) 中島 淳 

4. 補正の対象書類名

明細書

5. 補正対象項目名

請求の範囲

6. 補正の内容

請求の範囲を別紙の通りに補正する。

万
審
査

請 求 の 範 囲

1. 脂質-核酸複合体の保存性を増大させる方法であつて、該方法が、核酸を有機ポリカチオンに接触させて縮合核酸を産生する工程、及び該縮合核酸を、両親媒性カチオン性脂質を有する脂質と結合させて前記脂質-核酸複合体を産生する工程を有し、前記縮合核酸を有する前記脂質-核酸複合体が、前記有機ポリカチオンを欠いている同一の脂質-核酸複合体と比較して、増大した保存性を有する、上記方法。
2. 前記有機ポリカチオンが、ポリアミン、ポリアンモニウム、及び塩基性ポリアミノ酸からなる群から選ばれる請求項1記載の方法。
3. 前記ポリアミンが、スベルミン及びスベルミジンからなる群から選ばれる請求項2記載の方法。
4. 前記核酸がDNA及びRNAからなる群から選ばれる請求項1記載の方法。
5. 前記核酸がDNAである請求項1記載の方法。
6. 前記縮合核酸を前記脂質と結合させる工程が、前記両親媒性カチオン性脂質を有するリポソームをまず形成することを有する請求項1記載の方法。
7. 前記縮合核酸を前記脂質と結合させる工程が、脂質約1～約20nmol：核酸1 μ gの範囲の比率で前記脂質と前記核酸とを結合させることを有する請求項1記載の方法。
8. 前記核酸を前記有機ポリカチオンと接触させる工程が、有機ポリカチオン約0.05～約5.0nmol：核酸1 μ gの範囲の比率で有機ポリカチオンと核酸とを接触させることを有する請求項1記載の方法。
9. スベルミン及びスベルミジンからなる群から選ばれるポリアミンと発現カセットとを接触させて縮合発現カセットを産生する工程、及びDDABとコレステロールとを約2：1～約1：2のモル比で有する脂質と該縮合発現カセットとを結合させる工程とを有し、前記縮合発現カセットを有する前記脂質-発現カセット複合体が、前記ポリアミンを欠いている同一の脂質-発現カセット複合体と比較して、4℃で増大した保存性を有する、請求項1記載の方法。

10. 前記脂質複合体を、抗体の F a b フラグメントに接合したポリエチレングリコールに結合した両親媒性脂質と混合させる請求項 9 記載の方法。
11. 前記脂質-核酸複合体を凍結乾燥させる請求項 1 記載の方法。
12. 脂質-核酸複合体の保存性を増大させる方法であつて、該方法が、両親媒性カチオン性脂質を有する脂質と核酸とを結合させて脂質-核酸複合体を産生する工程、及び該脂質-核酸複合体を親水性ポリマーと混合する工程を有し、前記脂質-核酸複合体が、前記親水性ポリマーを欠いている同一の脂質-核酸複合体と比較して、増大した保存性を有する、上記方法。
13. 親水性ポリマーが、ポリエチレングリコール (P E G)、フォスファチジルエタノールアミンで誘導化したポリエチレングリコール (P E G-P E)、トウイーンで誘導化したポリエチレングリコール、ジステアロイルフォスファチジルエタノールアミンで誘導化したポリエチレングリコール (P E G-D S P E)、及びガングリオシド G_{M1} からなる群から選ばれる請求項 12 記載の方法。
14. 前記核酸が D N A 及び R N A からなる群から選ばれる請求項 12 記載の方法。
15. 前記核酸が D N A である請求項 12 記載の方法。
16. 前記核酸を前記脂質に結合させる工程が、前記両親媒性カチオン性脂質を有するリポソームをまず形成することを有する請求項 12 記載の方法。
17. 前記核酸を前記脂質に結合させる工程が、脂質約 1 ～約 20 n m o l : 核酸 1 μ g の範囲の比率で前記脂質と前記核酸とを結合させることを有する請求項 12 記載の方法。
18. 前記脂質-核酸複合体を前記親水性ポリマーと混合する工程が、該脂質-核酸複体内の脂質に対する親水性ポリマーのモル比が約 0.1 ～約 10% で前記親水性ポリマーと前記脂質-核酸複合体とを混合することを有する請求項 12 記載の方法。
19. 前記方法が、前記両親媒性カチオン性脂質を有する脂質と発現カセットとを結合させて脂質-発現カセット複合体を産生する工程、及び該脂質-発現カセット複合体をフォスファチジルエタノールアミンで誘導化したポリエチレングリコール (P E G-P E) と混合する工程を有し、前記脂質-発現カセット

複合体が、フォスファチジルエタノールアミンで誘導化したポリエチレングリコール（PEG-PE）を欠いている同一の脂質-発現カセット複合体と比較して、約 4℃で増大した保存性を有する、請求項 12 記載の方法。

20. 前記脂質が、抗体の Fab フラグメントに結合したポリエチレングリコールを有する請求項 19 記載の方法。
21. 前記脂質-核酸複合体を凍結乾燥させる請求項 12 記載の方法。
22. 核酸を細胞にトランスフェクションする方法であって、該方法が、前記細胞を脂質-核酸複合体と接触させる工程を有し、前記脂質-核酸複合体が、縮合核酸を産生する有機ポリカチオンを接触させた前記核酸；及び両親媒性カチオン性脂質を有する脂質を有し、前記細胞を前記脂質-核酸複合体と接触させることにより、前記核酸を前記細胞にトランスフェクションする、上記方法。
23. 前記脂質-核酸複合体を、約 22℃またはそれ以下の温度で貯蔵する請求項 22 記載の方法。
24. 前記有機ポリカチオンが、ポリアミン、ポリアンモニウム、及び塩基性ポリアミノ酸からなる群から選ばれる請求項 22 記載の方法。
25. 前記ポリアミンが、スベルミン及びスベルミジンからなる群から選ばれる請求項 24 記載の方法。
26. 前記核酸が DNA である請求項 22 記載の方法。
27. 前記細胞を前記脂質-核酸複合体と接触させる工程が、前記脂質-核酸複合体をホ乳動物に全身投与することを有する請求項 22 記載の方法。
28. 前記細胞を前記脂質-核酸複合体と接触させる工程が、前記脂質-核酸複合体をホ乳動物に静脈投与することを有する請求項 22 記載の方法。
29. 前記方法が、前記細胞を脂質-発現カセット複合体と接触させる工程を有し、前記発現カセット複合体が、縮合発現カセットを産生する、スベルミン及びスベルミジンからなる群から選ばれるポリアミンを接触させた発現カセット；及び両親媒性カチオン性脂質を有する脂質を有し、前記脂質-発現カセット複合体を、約 22℃またはそれ以下の温度で貯蔵する、請求項 22 記載の方法。

30. 前記脂質が、抗体の F a b フラグメントに結合したポリエチレングリコールを有する請求項 29 記載の方法。
31. 細胞に核酸をトランスフェクションする方法であって、該方法が、前記細胞を脂質-核酸複合体と接触させる工程を有し、前記脂質-核酸複合体が、前記核酸；両親媒性カチオン性脂質を有する脂質；及び親水性ポリマーを有し、前記細胞を前記脂質-核酸複合体と接触させることにより、前記核酸を前記細胞にトランスフェクションする、上記方法。
32. 前記脂質-核酸複合体を約 22℃またはそれ以下の温度で貯蔵する請求項 31 記載の方法。
33. 前記親水性ポリマーが、ポリエチレングリコール (P E G)、フォスファチジルエタノールアミンで誘導化したポリエチレングリコール (P E G-P E)、トウイーンで誘導化したポリエチレングリコール、ジステアロイルフォスファチジルエタノールアミンで誘導化したポリエチレングリコール (P E G-D S P E)、及びガングリオシド G_{M1} からなる群から選ばれる請求項 31 記載の方法。
34. 前記核酸が DNA である請求項 31 記載の方法。
35. 前記細胞を前記脂質-核酸複合体と接触させる工程が、前記脂質-核酸複合体をホ乳動物に全身投与することを有する請求項 31 記載の方法。
36. 前記細胞を前記脂質-核酸複合体と接触させる工程が、前記脂質-核酸複合体をホ乳動物に静脈投与することを有する請求項 31 記載の方法。
37. 前記方法が、前記細胞を脂質-発現カセット複合体と接触させる工程を有し、前記脂質-発現カセット複合体が、発現カセット；両親媒性カチオン性脂質を有する脂質；及びフォスファチジルエタノールアミンで誘導化したポリエチレングリコール (P E G-P E) を有し、前記脂質-発現カセット複合体を約 22℃またはそれ以下の温度で貯蔵する、請求項 31 記載の方法。
38. 前記脂質が、抗体の F a b フラグメントに結合したポリエチレングリコールを有する請求項 37 記載の方法。
39. 縮合核酸を産生する有機ポリカチオンと接触させた核酸；及び両親媒性カチオン性脂質を有する脂質を有する脂質-核酸複合体であって、該脂質-核酸複

- 合体が、前記有機ポリカチオンを欠いている同一の脂質-核酸複合体と比較して、増大した保存性を有する、上記脂質-核酸複合体。
40. 前記有機ポリカチオンが、ポリアミン、ポリアンモニウム、及び塩基性ポリアミノ酸からなる群から選ばれる請求項 39 記載の複合体。
41. 前記ポリアミンがスペルミン及びスペルミジンからなる群から選ばれる請求項 40 記載の複合体。
42. 前記核酸がDNA及びRNAからなる群から選ばれる請求項 39 記載の複合体。
43. 前記核酸がDNAである請求項 39 記載の複合体。
44. 前記脂質及び前記核酸の量が、脂質約 1 ～約 20nmol : 核酸 1 μ g の範囲の比率である請求項 39 記載の複合体。
45. 前記有機ポリカチオンと前記核酸を、有機ポリカチオン約 0.05 ～約 5.0nmol : 核酸 1 μ g の範囲の比率で接触させる請求項 39 記載の複合体。
46. 前記複合体が、縮合発現カセットを産生する、スペルミン及びスペルミジンからなる群から選ばれるポリアミンと接触させる発現カセット ; 及び前記両親媒性カチオン性脂質を有する前記脂質を有し、該脂質-発現カセット複合体が、前記スペルミジンを欠いている同一の脂質-発現カセット複合体と比較して、約 4℃で増大した保存性を有する、請求項 39 記載の複合体。
47. 前記脂質が、抗体の Fab フラグメントに結合したポリエチレングリコールを有する請求項 46 記載の複合体。
48. 医薬上許容可能なキャリア内に、ポリカチオンと縮合し且つ両親媒性カチオン性脂質を有する脂質と複合体化した核酸を含有する医薬組成物であって、該医薬組成物が前記有機ポリカチオンを欠いている同一の医薬組成物と比較して、増大した保存性を有する、上記医薬組成物。
49. 前記有機ポリカチオンが、ポリアミン、ポリアンモニウム、及び塩基性ポリアミノ酸からなる群から選ばれる請求項 48 記載の組成物。
50. 前記ポリアミンが、スペルミン及びスペルミジンからなる群から選ばれる請求項 49 記載の組成物。
51. 前記核酸がDNAである請求項 48 記載の組成物。

52. 前記脂質及び前記核酸の量が、脂質約 1 ～約 20 nmol : 核酸 1 μ g の範囲の比率である請求項 48 記載の組成物。
53. 前記組成物が、縮合発現カセットを産生する、スベルミジン及びスベルミンからなる群から選ばれるポリアミンと接触させる発現カセット；及び前記両親媒性カチオン性脂質を有する前記脂質を有し、該組成物が、前記ポリアミンを欠いている同一の組成物と比較して、約 4°C で増大した保存性を有する、請求項 48 記載の組成物。
54. 前記脂質が、抗体の Fab フラグメントに結合したポリエチレングリコールを有する請求項 53 記載の組成物。
55. 脂質-核酸複合体を調製するキットであって、該キットが、(i) リボソームを含む容器；(ii) 核酸を含む容器；及び(iii) 親水性ポリマーを含む容器を有し、該リボソーム及び核酸を混合して脂質-核酸複合体を形成し、かつ脂質-核酸複合体を前記親水性ポリマーと接触させる、上記キット。
56. 前記親水性ポリマーが、標的部で誘導化されている請求項 55 記載のキット。
57. 前記標的部が、Fab フラグメントである請求項 56 記載のキット。
58. 核酸が縮合核酸である請求項 55 記載のキット。