

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成25年9月12日(2013.9.12)

【公表番号】特表2013-500343(P2013-500343A)

【公表日】平成25年1月7日(2013.1.7)

【年通号数】公開・登録公報2013-001

【出願番号】特願2012-522940(P2012-522940)

【国際特許分類】

A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 K	47/36	(2006.01)
A 6 1 K	47/30	(2006.01)
A 6 1 K	47/48	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	47/32	(2006.01)
A 6 1 K	47/34	(2006.01)
A 6 1 P	7/04	(2006.01)
C 0 7 K	14/745	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	37/02	
A 6 1 K	47/36	Z N A
A 6 1 K	47/30	
A 6 1 K	47/48	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	47/32	
A 6 1 K	47/34	
A 6 1 P	7/04	
C 0 7 K	14/745	

【手続補正書】

【提出日】平成25年7月23日(2013.7.23)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

水溶性ポリマーを、血液凝固タンパク質の酸化炭水化物部分に共役させる方法であって、共役を可能にする条件下で、前記酸化炭水化物部分を、活性化水溶性ポリマーと接触させることを含み、

前記血液凝固タンパク質は、第IX因子(FIX)、第VIIIf因子(FVIIIf)、第VIIa因子(FVIIa)、フォンヴィレブランド因子(VWF)、第FV因子(FV)、第X因子(FX)、第XI因子(FXI)、第XII因子(FXII)、トロンビン(FII)、プロテインC、プロテインS、tPA、PAI-1、組織因子(TF)、およびADAMTS13プロテアーゼ、またはその生物学的に活性なフラグメント、誘導体、もしくは変異体から成る群より選択され、

前記水溶性ポリマーは、活性アミノオキシ基を含有し、ポリエチレン glycole (PEG)、分岐PEG、ポリシリアル酸(PSA)、炭水化物、多糖類、ブルラン、キトサン、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、デルマタン硫酸、デンプン、デキストラン、カルボ

キシメチルデキストラン、ポリアルキレンオキシド（P A O）、ポリアルキレングリコール（P A G）、ポリプロピレングリコール（P P G）、ポリオキサゾリン、ポリアクリロイルモルホリン、ポリビニルアルコール（P V A）、ポリカルボン酸塩、ポリビニルピロリドン、ポリホスファゼン、ポリオキサゾリン、ポリエチレン-コ-マレイン酸無水物、ポリスチレン-コ-マレイン酸無水物、ポリ（1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシメチルホルマール）（P H F）、2-メタクリロイルオキシ-2'-エチルトリメチルアンモニウムホスフェート（M P C）から成る群より選択され、

前記炭水化物部分は、過ヨウ素酸ナトリウム（N a I O<sub>4</sub>）、四酢酸鉛（P b (O A c)<sub>4</sub>）、および過ルテニウム酸カリウム（K R u O<sub>4</sub>）から成る群より選択される酸化剤を含む緩衝液でのインキュベーションによって酸化され、オキシム連結が、前記酸化炭水化物部分と前記水溶性ポリマー上の前記活性アミノオキシ基との間に形成される、方法。

#### 【請求項 2】

前記水溶性ポリマーは、P S Aである、請求項1に記載の方法。

#### 【請求項 3】

前記P S Aは、10～300個のシアル酸単位から成る、請求項2に記載の方法。

#### 【請求項 4】

前記血液凝固タンパク質は、F I Xである、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

#### 【請求項 5】

前記血液凝固タンパク質は、F V I I aである、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

#### 【請求項 6】

前記血液凝固タンパク質は、F V I I Iである、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

#### 【請求項 7】

前記酸化剤は、過ヨウ素酸ナトリウム（N a I O<sub>4</sub>）である、請求項1～6のいずれか一項に記載の方法。

#### 【請求項 8】

前記血液凝固タンパク質の前記酸化炭水化物部分は、前記血液凝固タンパク質の活性化ペプチド内に位置する、請求項4～7のいずれか一項に記載の方法。

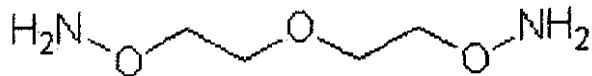
#### 【請求項 9】

前記P S Aは、活性化アミノオキシリソルカーチーを、酸化P S Aと反応させることによって調製され、

前記アミノオキシリソルカーチーは、

a)式：

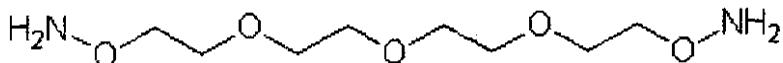
【化1】



の3-オキサ-ペンタン-1,5-ジオキシアミンリソルカーチー、および

b)式：

【化2】



の3,6,9-トリオキサ-ウンデカン-1,11-ジオキシアミンリソルカーチーから成る群より選択され、

前記P S Aは、酸化剤でのインキュベーションによって酸化され、前記P S Aの非還元

末端において、末端アルデヒド基を形成する、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 10】

前記アミノオキシリンカーは、3 - オキサ - ペンタン - 1 , 5 - ジオキシアミンである、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 11】

前記酸化剤は、NaIO<sub>4</sub> である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 12】

前記酸化炭水化物部分を、前記活性化水溶性ポリマーと接触させることは、アニリンおよびアニリン誘導体から成る群より選択される求核触媒を含む緩衝液中で生じる、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

シアノ水素化ホウ素ナトリウム (NaCNBH<sub>3</sub>) およびアスコルビン酸 (ビタミン C) から成る群より選択される還元化合物を含む、緩衝液中で、前記共役させた血液凝固タンパク質をインキュベートすることによって、前記共役させた血液凝固タンパク質中のオキシム連結を還元させるステップをさらに含む、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 14】

前記還元化合物は、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (NaCNBH<sub>3</sub>) である、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の方法によって產生される、修飾された血液凝固タンパク質。

【請求項 16】

(a) FIX 分子、またはその生物学的に活性なフラグメント、誘導体、もしくは変異体と、

(b) 前記 (a) の FIX 分子に結合した少なくとも 1 つのアミノオキシ PSA であって、1 つまたは複数の炭水化物部分を介して前記 FIX に付着する、アミノオキシ PSA と、を含む、修飾された FIX。

【請求項 17】

(a) FVIIa 分子、またはその生物学的に活性なフラグメント、誘導体、もしくは変異体と、

(b) 前記 (a) の FVIIa 分子に結合した少なくとも 1 つのアミノオキシ PSA であって、1 つまたは複数の炭水化物部分を介して前記 FVIIa に付着する、アミノオキシ PSA と、を含む、修飾された FVIIa。

【請求項 18】

(a) FVIII 分子、またはその生物学的に活性なフラグメント、誘導体、もしくは変異体と、

(b) 前記 (a) の FVIII 分子に結合した少なくとも 1 つのアミノオキシ PSA であって、1 つまたは複数の炭水化物部分を介して前記 FVIII に付着する、アミノオキシ PSA と、を含む、修飾された FVIII。

【請求項 19】

(a) FIX 分子、またはその生物学的に活性なフラグメント、誘導体、もしくは変異体と、

(b) 前記 (a) の FIX 分子に結合した少なくとも 1 つのアミノオキシ PEG であって、1 つまたは複数の炭水化物部分を介して前記 FIX に付着する、アミノオキシ PEG と、を含む、修飾された FIX。

【請求項 20】

(a) FVIIa 分子、またはその生物学的に活性なフラグメント、誘導体、もしくは変異体と、

(b) 前記 (a) の FVIIa 分子に結合した少なくとも 1 つのアミノオキシ PEG であって、1 つまたは複数の炭水化物部分を介して前記 FVIIa に付着する、アミノオキシ

P E G と、を含む、修飾された F V I I a。

【請求項 21】

(a) F V I I I 分子、またはその生物学的に活性なフラグメント、誘導体、もしくは変異体と、

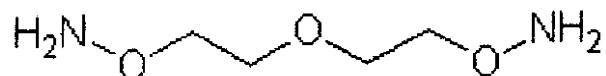
( b ) 前記 ( a ) の F V I I I 分子に結合した少なくとも 1 つのアミノオキシ P E G であって、 1 つまたは複数の炭水化物部分を介して前記 F V I I I に付着する、アミノオキシ P E G と、を含む、修飾された F V I I I 。

## 【請求項 22】

活性アミノオキシリンカーを含む水溶性ポリマーであって、前記水溶性ポリマーは、ポリエチレングリコール(PEG)、分岐PEG、ポリシリアル酸(PSA)、炭水化物、多糖類、フルラン、キトサン、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、デルマタン硫酸、デンプン、デキストラン、カルボキシメチル-デキストラン、ポリアルキレンオキシド(PAO)、ポリアルキレングリコール(PAG)、ポリプロピレングリコール(PPG)、ポリオキサゾリン、ポリアクリロイルモルホリン、ポリビニルアルコール(PVA)、ポリカルボン酸塩、ポリビニルピロリドン、ポリホスファゼン、ポリオキサゾリン、ポリエチレン-コ-マレイン酸無水物、ポリスチレン-コ-マレイン酸無水物、ポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシメチルホルマール)(PHF)、2-メタクリロイルオキシ-2'-エチルトリメチルアンモニウムホスフェート(MPC)から成る群より選択され、前記活性アミノオキシリンカーは、

a ) 式 :

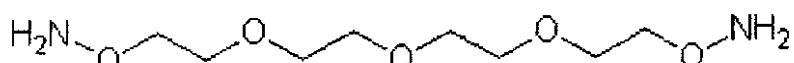
【化 3】



の 3 - オキサ - ペンタン - 1 , 5 - ジオキシアミンリンカー、および

b ) 式 :

【化 4】



の 3 , 6 , 9 - トリオキサ - ウンデカン - 1 , 11 - ジオキシアミンリンカーから成る群より選択される、水溶性ポリマー。