

【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3区分

【発行日】平成27年9月17日(2015.9.17)

【公表番号】特表2014-531476(P2014-531476A)

【公表日】平成26年11月27日(2014.11.27)

【年通号数】公開・登録公報2014-065

【出願番号】特願2014-527280(P2014-527280)

【国際特許分類】

C 08 F 218/04 (2006.01)

C 12 N 15/113 (2010.01)

A 61 K 47/48 (2006.01)

A 61 K 47/32 (2006.01)

A 61 K 31/7088 (2006.01)

A 61 K 48/00 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

【F I】

C 08 F 218/04 Z N A

C 12 N 15/00 G

A 61 K 47/48

A 61 K 47/32

A 61 K 31/7088

A 61 K 48/00

A 61 P 43/00

【手続補正書】

【提出日】平成27年7月28日(2015.7.28)

【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

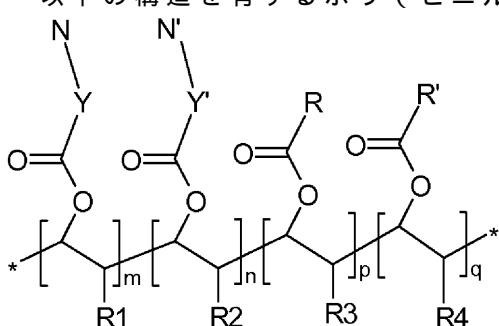
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の構造を有するポリ(ビニルエステル)ランダムコポリマー:



式中:

Nは-NH<sub>2</sub>または-N-CO-O-C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>であり、

N'は-NR<sup>5</sup>H、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、窒素複素環、アルジミン、ヒドロジド、ヒドロゾン、またはイミダゾールであり、ここでR<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、およびR<sup>7</sup>は独立に-CH<sub>3</sub>および-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>から選択され、

YおよびY'は独立に-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-または-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>b</sub>-(CH<sub>2</sub>)

$c$  - であり、ここで  $a$ 、 $b$ 、および  $c$  は独立に 1、2、3、4、5、または 6 であり、  
 $R$  は 1 ~ 7 個の炭素原子を有する疎水性基、またはアルコキシエチル基であり、  
 $R'$  は 12 ~ 20 個の炭素原子を有する疎水性基であり、  
 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、および  $R_4$  は独立に水素 (-H) およびメチル (-CH<sub>3</sub>) から選択され、

$m$  および  $p$  は独立にゼロ (0) よりも大きい整数であり、  
 $n$  および  $q$  は独立にゼロ (0) 以上の整数であり、かつ  
 $m + n$  /  $p + q$  は 1 ~ 9 である。

【請求項 2】

比  $(m + n) / (p + q)$  が 1.5 ~ 4 である、請求項 1 記載のポリ (ビニルエステル) ランダムコポリマー。

【請求項 3】

ポリマーの多分散性が 1.5 未満である、請求項 1 記載のポリ (ビニルエステル) ランダムコポリマー。

【請求項 4】

$Y$  が  $-(CH_2)_a-$  であり、ここで  $a$  は 2、3、または 4 である、請求項 1 記載のポリ (ビニルエステル) ランダムコポリマー。

【請求項 5】

$Y$  が  $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$  である、請求項 1 記載のポリ (ビニルエステル) ランダムコポリマー。

【請求項 6】

$R$  が  $-(CH_2)_k-CH_3$  であり、ここで  $k$  は 1、2、3、4、または 6 である、請求項 1 記載のポリ (ビニルエステル) ランダムコポリマー。

【請求項 7】

$n$  がゼロである、請求項 1 記載のポリ (ビニルエステル) ランダムコポリマー。

【請求項 8】

$q$  がゼロである、請求項 7 記載のポリ (ビニルエステル) ランダムコポリマー。

【請求項 9】

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  および  $R_4$  がそれぞれ水素である、請求項 1 記載のポリ (ビニルエステル) ランダムコポリマー。

【請求項 10】

$Y$  が  $-(CH_2)_4-$  であり、

$R$  が  $-(CH_2)_2-CH_3$  であり、

$R_1$  および  $R_3$  がそれぞれ水素であり、かつ

$n$  および  $p$  がそれぞれゼロである、

請求項 1 記載のポリ (ビニルエステル) ランダムコポリマー。

【請求項 11】

比  $m / p$  が 1.3 ~ 2.3 である、請求項 10 記載のポリ (ビニルエステル) ランダムコポリマー。

【請求項 12】

$Y$  が  $-(CH_2)_2-$  であり、

$R$  が  $-(CH_2)_2-CH_3$  であり、

$R_1$  および  $R_3$  がそれぞれ水素であり、かつ

$n$  および  $p$  がそれぞれゼロである、

請求項 1 記載のポリ (ビニルエステル) ランダムコポリマー。

【請求項 13】

$Y$  が  $-(CH_2)_2-$  であり、

$R$  が  $-(CH_2)_3-CH_3$  であり、

$R_1$  および  $R_3$  がそれぞれ水素であり、かつ

$n$  および  $p$  がそれぞれゼロである、

請求項 1 記載のポリ(ビニルエステル)ランダムコポリマー。

【請求項 1 4】

RNA干渉ポリヌクレオチドに結合している、請求項 1 記載のポリ(ビニルエステル)ランダムコポリマー。

【請求項 1 5】

50%よりも多くのNが、二置換無水マレイン酸マスキング剤、ジペプチド-アミドベンジル-カルボナートマスキング剤、または二置換無水マレイン酸マスキング剤およびジペプチド-アミドベンジル-カルボナートマスキング剤の組み合わせとの反応によって可逆的に修飾されている、請求項 1 記載のポリ(ビニルエステル)ランダムコポリマー。

【請求項 1 6】

インビボで遺伝子発現を阻害するための組成物であって、薬学的に許容される担体中の請求項 1 記載のポリ(ビニルエステル)ランダムコポリマーおよびRNA干渉ポリヌクレオチドを含む組成物。

【請求項 1 7】

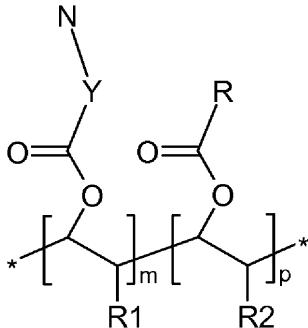
RNA干渉ポリヌクレオチドがポリ(ビニルエステル)ランダムコポリマーに共有結合している、請求項 1 6 記載の組成物。

【請求項 1 8】

RNA干渉ポリヌクレオチドが、少なくとも 20 個の炭素原子を含む疎水性基に結合している、請求項 1 6 記載の組成物。

【請求項 1 9】

以下の構造を有するポリ(ビニルエステル)ランダムコポリマー：



式中：

Nは-NH<sub>2</sub>の形を有する一級アミンであり、

Yは-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-または-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>b</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>-であり、ここでa、b、およびcは独立に1、2、3、4、5、または6であり、

Rは1~7個の炭素原子を有する疎水性基であり、

R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は独立に水素(-H)およびメチル(-CH<sub>3</sub>)から選択され、

mはゼロ(0)よりも大きい整数であり、

pはゼロ(0)よりも大きい整数であり、かつ

比m/pは1~9である。

【請求項 2 0】

比m/pが1.5~4である、請求項 1 9 記載のポリ(ビニルエステル)ランダムコポリマー。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0018

【補正方法】変更

【補正の内容】

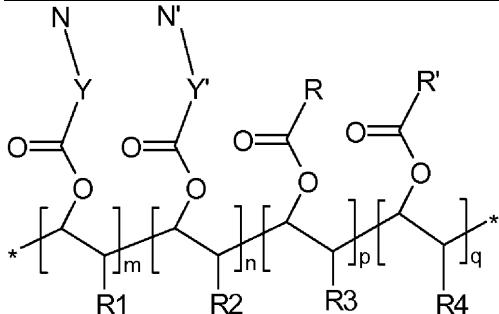
【0018】

もう1つの態様において、記載した両親媒性ポリ(ビニルエステル)ランダムコポリマーは、インビトロでポリヌクレオチドを哺乳動物細胞に送達するのに適している。インビト

口細胞送達のために、両親媒性ポリ(ビニルエステル)ランダムコポリマーを、記載のとおりに可逆的に修飾してもよく、または可逆的修飾なしで用いてもよい。これらは脂質または他のポリマーと組み合わせてもよい。

[本発明1001]

以下の構造を有するポリ(ビニルエステル)ランダムコポリマー：



式中：

Nは-NH<sub>2</sub>または-N-CO-O-C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>であり、

N'は-NR<sup>5</sup>H、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、窒素複素環、アルジミン、ヒドラジド、ヒドラゾン、またはイミダゾールであり、ここでR<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、およびR<sup>7</sup>は独立に-CH<sub>3</sub>および-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>から選択され、

YおよびY'は独立に-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-または-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>b</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>-であり、ここでa、b、およびcは独立に1、2、3、4、5、または6であり、

Rは1~7個の炭素原子を有する疎水性基、またはアルコキシリルエチル基であり、

R'は12~20個の炭素原子を有する疎水性基であり、

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、およびR<sub>4</sub>は独立に水素(-H)およびメチル(-CH<sub>3</sub>)から選択され、

mおよびpは独立にゼロ(0)よりも大きい整数であり、

nおよびqは独立にゼロ(0)以上の整数であり、かつ

比(m+n)/(p+q)は1~9である。

[本発明1002]

比(m+n)/(p+q)が1.5~4である、本発明1001のポリ(ビニルエステル)ランダムコポリマー。

[本発明1003]

ポリマーの多分散性が1.5未満である、本発明1001のポリ(ビニルエステル)ランダムコポリマー。

[本発明1004]

Yが-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-であり、ここでaは2、3、または4である、本発明1001のポリ(ビニルエステル)ランダムコポリマー。

[本発明1005]

Yが-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-である、本発明1001のポリ(ビニルエステル)ランダムコポリマー。

[本発明1006]

Rが-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-CH<sub>3</sub>であり、ここでkは1、2、3、4、または6である、本発明1001のポリ(ビニルエステル)ランダムコポリマー。

[本発明1007]

nがゼロである、本発明1001のポリ(ビニルエステル)ランダムコポリマー。

[本発明1008]

qがゼロである、本発明1007のポリ(ビニルエステル)ランダムコポリマー。

[本発明1009]

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>がそれぞれ水素である、本発明1001のポリ(ビニルエステル)ランダムコポリマー。

[本発明1010]

Yが-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-であり、

Rが-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>であり、

R1およびR3がそれぞれ水素であり、かつ

nおよびpがそれぞれゼロである、

本発明1001のポリ(ビニルエステル)ランダムコポリマー。

[本発明1011]

比m/pが1.3~2.3である、本発明1010のポリ(ビニルエステル)ランダムコポリマー。

[本発明1012]

Yが-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-であり、

Rが-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>であり、

R1およびR3がそれぞれ水素であり、かつ

nおよびpがそれぞれゼロである、

本発明1001のポリ(ビニルエステル)ランダムコポリマー。

[本発明1013]

Yが-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-であり、

Rが-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>であり、

R1およびR3がそれぞれ水素であり、かつ

nおよびpがそれぞれゼロである、

本発明1001のポリ(ビニルエステル)ランダムコポリマー。

[本発明1014]

RNA干渉ポリヌクレオチドに結合している、本発明1001のポリ(ビニルエステル)ランダムコポリマー。

[本発明1015]

50%よりも多くのNが、二置換無水マレイン酸マスキング剤、ジペプチド-アミドベンジル-カルボナートマスキング剤、または二置換無水マレイン酸マスキング剤およびジペプチド-アミドベンジル-カルボナートマスキング剤の組み合わせとの反応によって可逆的に修飾されている、本発明1001のポリ(ビニルエステル)ランダムコポリマー。

[本発明1016]

インビボで遺伝子発現を阻害するための組成物であって、薬学的に許容される担体中の本発明1016のポリ(アクリラート)ランダムコポリマーおよびRNA干渉ポリヌクレオチドを含む組成物。

[本発明1017]

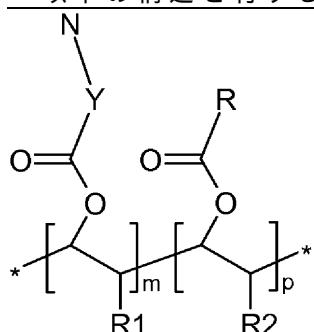
RNA干渉ポリヌクレオチドがポリ(ビニルエステル)ランダムコポリマーに共有結合している、本発明1016の組成物。

[本発明1018]

RNA干渉ポリヌクレオチドが、少なくとも20個の炭素原子を含む疎水性基に結合している、本発明1016の組成物。

[本発明1019]

以下の構造を有するポリ(ビニルエステル)ランダムコポリマー：



式中：

Nは-NH<sub>2</sub>の形を有する一級アミンであり、

Yは $-(\text{CH}_2)_a-$ または $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_b-(\text{CH}_2)_c-$ であり、ここでa、b、およびcは独立に1、2、3、4、5、または6であり、

Rは1~7個の炭素原子を有する疎水性基であり、

R1およびR2は独立に水素(-H)およびメチル(-CH<sub>3</sub>)から選択され、

mはゼロ(0)よりも大きい整数であり、

pはゼロ(0)よりも大きい整数であり、かつ

比m/pは1~9である。

[本発明1020]

比m/pが1.5~4である、本発明1019のポリ(ビニルエステル)ランダムコポリマー。