

【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12月5日 (2013.12.5)

【公表番号】特表2013-510882(P2013-510882A)

【公表日】平成25年3月28日 (2013.3.28)

【年通号数】公開・登録公報2013-015

【出願番号】特願2012-539057(P2012-539057)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/02 (2006.01)

A 6 1 K 39/05 (2006.01)

A 6 1 K 39/08 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/116 (2006.01)

A 6 1 K 39/085 (2006.01)

A 6 1 K 39/10 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 39/00 G

A 6 1 K 39/02

A 6 1 K 39/05

A 6 1 K 39/08

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 39/116

A 6 1 K 39/085

A 6 1 K 39/10

A 6 1 P 31/04

A 6 1 K 47/48 Z N A

【手続補正書】

【提出日】平成25年10月21日 (2013.10.21)

【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】

T 細胞依存性抗原に共有結合したポリ - グリセロールリン酸 (P G P) を含む免疫原性組成物。

【請求項 2】

前記 P G P は、置換ホスホラミダイトモノマーを調製することと、前記モノマーを徐々に伸長させることとによって製造される、請求項 1 に記載の免疫原性組成物。

【請求項 3】

前記 P G P は、約 5 ~ 20 のグリセロールリン酸モノマーを含む、請求項 1 に記載の免疫原性組成物。

【請求項 4】

前記 T 細胞依存性抗原は、破傷風トキソイド (T T)、ジフテリアトキソイド (D T)

、遺伝子的に解毒したジフテリア毒素、百日咳トキソイド（PT）、組換え細胞外タンパク質A（rEPA）、外膜タンパク質複合体（OMP C）、またはPan DRヘルパーT細胞エピトープ（PADRE）ペプチドである、請求項1に記載の免疫原性組成物。

【請求項5】

前記遺伝子的に解毒したジフテリア毒素はCRM197である、請求項4に記載の免疫原性組成物。

【請求項6】

前記T細胞依存性抗原がPADREペプチドであり、前記PADREペプチドは、配列AKXVAAWTLKAAAを含み、ここで、Xはシクロヘキシルアラニンである、請求項4に記載の免疫原性組成物。

【請求項7】

PGPと前記T細胞依存性抗原とのモル比は、10：1を含む約5：1～50：1である、請求項1に記載の免疫原性組成物。

【請求項8】

前記PGPは、前記T細胞依存性抗原に直接的に結合する、請求項1に記載の免疫原性組成物。

【請求項9】

前記PGPは、前記T細胞依存性抗原にリンカーを通じて結合する、請求項1に記載の免疫原性組成物。

【請求項10】

前記PGPは、チオール基、チオール-エーテル基、アシル-ヒドラゾン基、ヒドラジド基、ヒドラジン基、ヒドラゾン基、またはアミノオキシ基を用いて前記T細胞依存性抗原に共有結合する、請求項1に記載の免疫原性組成物。

【請求項11】

前記ヒドラゾン基はビス-アリアルヒドラゾン基である、請求項10に記載の免疫原性組成物。

【請求項12】

前記チオール求核基は、スクシニミジル6-[3-(2-ピリジルジチオ)-プロピオンアミド]ヘキサノアート（SPDP）またはN-スクシニミジル-S-アセチルチオアセタート（SATA）である、請求項10に記載の免疫原性組成物。

【請求項13】

前記ヒドラジド求核基は、E-マレイミドカプロン酸ヒドラジド-HCl（EMCH）、またはヒドラジンもしくはアジピン酸ジヒドラジド（ADH）および1-エチル-3-ジメチルアミノプロピルカルバジイミドヒドロクロリド（EDC）を用いて付加され、ならびに前記アリアルヒドラジン基は、スクシニミジルヒドラジノニコチナートアセトンヒドラゾンを用いて付加される、請求項10に記載の免疫原性組成物。

【請求項14】

PGPを発現する細菌による感染を治療するための、有効量の請求項1に記載の免疫原性組成物を含んでなる、医薬組成物。

【請求項15】

前記細菌が、ブドウ球菌、黄色ブドウ球菌または表皮ブドウ球菌である、請求項14に記載の医薬組成物。

【請求項16】

前記医薬組成物は、他の活性剤とともに投与され、任意には前記他の活性剤は、抗生物質、細菌性抗原、または抗細菌抗体である、請求項14に記載の医薬組成物。

【請求項17】

有効量の請求項1に記載の免疫原性組成物を投与することを含む、PGPを発現する細菌に対して対象にワクチン接種するための方法。

【請求項18】

前記細菌はブドウ球菌、黄色ブドウ球菌または表皮ブドウ球菌である、請求項17に記

載の方法。

【請求項 19】

有効量の請求項 1 に記載の免疫原性組成物を投与することを含む、PGPを発現する細菌に対して防御性抗体を生成するための方法。

【請求項 20】

前記細菌はブドウ球菌、黄色ブドウ球菌または表皮ブドウ球菌である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

保護および活性化されたホスホラミダイトモノマーを調製することと、前記モノマーを徐々に伸長させることとを含む、ポリ-グリセロールリン酸(PGP)を合成するための方法。

【請求項 22】

結合基が、前記伸長の間に前記 PGP に組み込まれる、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

前記結合基は、前記伸長の間に固体支持体によって組み込まれる、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

前記結合基はアミノ基である、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 25】

前記モノマーは、

(a) 1つの末端のヒドロキシル基上の酸不安定保護基、

(b) 2-OH上の塩基不安定基、および/または

(c) 他方の末端のヒドロキシル上の活性化型リン基、

を含むグリセロール分子である、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 26】

(b) の前記塩基不安定基は、酸脱保護条件に対して安定である、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

前記伸長は、固相支持体を用いる固相オリゴヌクレオチド合成技法を含み、ここで、(b) の前記塩基不安定基は、前記固相支持体からの PGP の切断の間に除去される、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 28】

前記モノマーは、

(a) 1つの末端のヒドロキシル基上の酸不安定保護基を用いてグリセロール分子を保護すること、

(b) 2-OH上の塩基不安定基を用いてグリセロールを保護すること、および/または

(c) 他方の末端のヒドロキシル上の活性化型リン基を用いてグリセロールを保護すること

によって調製される、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 29】

(b) の前記塩基不安定基は、酸脱保護条件に対して安定である、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

前記グリセロール分子は、まず、前記酸不安定保護基を用いて保護され、および次に、前記塩基不安定基を用いて保護される、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 31】

前記モノマーは、

(a) レブリン酸エステルをイソプロピリデングリセロール分子から調製すること、

(b) 前記イソプロピリデン保護基を除去すること、

(c) 酸不安定基を用いて遊離末端アルコールを保護すること、
(d) 塩基不安定基を用いて 2 - OH 基を保護すること、
(e) 前記レブリン酸エステルを脱保護して、遊離末端ヒドロキシを提供すること、および
(f) 遊離末端アルコールをホスファイト化すること
によって調製される、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記レブリン酸エステルは、ヒドラジンによって除去される、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 3】

請求項 2 1 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の方法によって製造される合成ポリ - グリセロールリン酸 (P G P) 分子。

【請求項 3 4】

前記リンカー基は、チオール、アミン、アミノオキシ、アルデヒド、ヒドラジド、ヒドラジン、マレイミド、カルボキシル、またはハロアシルを含む、請求項 3 3 に記載の合成 P G P。

【請求項 3 5】

リンカー基を含む合成ポリ - グリセロールリン酸 (P G P) 分子。

【請求項 3 6】

前記リンカー基は、チオール、アミン、アミノオキシ、アルデヒド、ヒドラジド、ヒドラジン、マレイミド、カルボキシル、またはハロアシルを含む、請求項 3 5 に記載の合成 P G P。