

【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】令和 1 年 11 月 21 日 (2019.11.21)

【公表番号】特表 2018-534361 (P2018-534361A)

【公表日】平成 30 年 11 月 22 日 (2018.11.22)

【年通号数】公開・登録公報 2018-045

【出願番号】特願 2018-539236 (P2018-539236)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/713 (2006.01)

A 6 1 K 31/7105 (2006.01)

A 6 1 K 47/54 (2017.01)

A 6 1 K 9/19 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 9/127 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/10 (2006.01)

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

A 6 1 P 33/10 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 31/713

A 6 1 K 31/7105

A 6 1 K 47/54

A 6 1 K 9/19

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 9/127

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 31/10

A 6 1 P 31/12

A 6 1 P 33/10

【手続補正書】

【提出日】令和1年10月10日(2019.10.10)

【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】

オリゴヌクレオチドの集団を含む組成物であって、前記集団のオリゴヌクレオチドが、リン酸骨格結合を通して互いに結合されたヌクレオチド分子から構成されており、各オリゴヌクレオチド中の前記リン酸骨格結合のうちの50%～80%が、p-エトキシ骨格結合であり、各オリゴヌクレオチド中の前記リン酸骨格結合のうちの20%～50%が、ホスホジエステル骨格結合である、前記組成物。

【請求項2】

前記リン酸骨格結合のうちの60%～70%が、p-エトキシ骨格結合である、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記リン酸骨格結合のうちの30%～40%が、ホスホジエステル骨格結合である、請求項1に記載の組成物。

【請求項4】

前記集団の前記オリゴヌクレオチドが、7～30個のヌクレオチドの範囲のサイズを有する、請求項1に記載の組成物。

【請求項5】

前記オリゴヌクレオチドの集団が、オリゴヌクレオチドの単一種を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項6】

前記オリゴヌクレオチドの集団が、オリゴヌクレオチドの少なくとも2つの種を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項7】

前記オリゴヌクレオチドの集団が、アンチセンスオリゴヌクレオチド、短干渉RNA、マイクロRNA、またはpiwiRNAを含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項8】

前記集団の前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも1つの発癌タンパク質、感染性因子タンパク質、または自己抗原の発現を阻害する、請求項1に記載の組成物。

【請求項9】

前記集団の前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも1つの発癌オリゴヌクレオチド、感染性因子オリゴヌクレオチド、または自己抗原オリゴヌクレオチドとハイブリダイズする、請求項1に記載の組成物。

【請求項10】

リン脂質をさらに含み、前記オリゴヌクレオチド及びリン脂質が、オリゴヌクレオチド-脂質複合体を形成する、請求項1に記載の組成物。

【請求項11】

前記リン脂質が、生理的pHにおいて、非荷電であるか、または中性電荷を有する、請求項10に記載の組成物。

【請求項12】

前記リン脂質が、中性リン脂質である、請求項11に記載の組成物。

【請求項13】

前記中性リン脂質が、ホスファチジルコリンである、請求項12に記載の組成物。

【請求項14】

前記中性リン脂質が、ジオレオイルホスファチジルコリンである、請求項12に記載の

組成物。

【請求項 15】

前記リン脂質が、コレステロールを本質的に含まない、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 16】

前記リン脂質及びオリゴヌクレオチドが、約 5 : 1 ~ 約 100 : 1 のモル比で存在する、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記オリゴヌクレオチド - 脂質複合体が、リボソームの集団としてさらに定義される、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 18】

前記リボソームのうちの少なくとも 90 % が、直径が 5 ミクロン未満である、請求項 17 に記載の組成物。

【請求項 19】

前記オリゴヌクレオチドの集団が、前記リボソームの集団中に組み込まれている、請求項 17 に記載の組成物。

【請求項 20】

前記集団の前記オリゴヌクレオチドの各々の中の前記ホスホジエステル骨格結合が各オリゴヌクレオチドの全体にわたってランダムに配置される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 21】

前記組成物が、凍結乾燥されている、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 22】

請求項 10 に記載の組成物と、薬学的に許容できる担体とを含む医薬組成物。

【請求項 23】

オリゴヌクレオチドを細胞に送達させるために、前記医薬組成物を、前記細胞と接触させることを特徴とする、請求項 22 に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

前記医薬組成物が、過形成、癌、自己免疫疾患、または感染性疾患を治療するための組成物である、請求項 23 に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

癌、自己免疫疾患、または感染性疾患を有する対象を治療するための請求項 22 に記載の医薬組成物であって、前記医薬組成物が、前記対象に投与されることを特徴とする、前記医薬組成物。

【請求項 26】

前記対象が、ヒトである、請求項 25 に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

前記癌が、膀胱、血液、脾臓、骨、骨髓、脳、胸部、結腸、食道、胃、頭頸部、腎臓、肝臓、肺、前立腺、皮膚、精巣、舌、卵巣、または子宮癌である、請求項 25 に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

前記自己免疫疾患が、紅斑性狼瘡、シェーグレン病、クローン病、真性糖尿病、多発性硬化症、または関節リウマチである、請求項 25 に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

前記感染性疾患が、細菌感染症、真菌感染症、ウイルス感染症、または寄生虫感染症である、請求項 25 に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

前記医薬組成物が、皮下、静脈内、または腹腔内投与されることを特徴とする、請求項 25 に記載の医薬組成物。

【請求項 31】

前記医薬組成物が、前記対象への少なくとも第 2 の抗癌療法と共に投与されることを特徴とする、請求項 25 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 3 2】

前記第 2 の抗癌療法が、外科療法、化学療法、放射線療法、凍結療法、ホルモン療法、免疫療法、抗ウイルス療法、免疫抑制療法、抗細菌療法、抗寄生虫療法、抗真菌療法、またはサイトカイン療法である、請求項 3 1 に記載の医薬組成物。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 3 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0 0 3 1】

本発明の他の対象物、特徴及び利点は、以下の詳細な説明によって明らかとなる。しかしながら、詳細な説明及び特定の例は、本発明の好ましい実施形態を示す一方で、例示のみを目的として与えられることが理解されるべきであり、なぜならば、本発明の精神及び範囲内における種々の変更ならびに改変は、この詳細な説明によって当業者に明らかとなるからである。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

## (項目 1)

オリゴヌクレオチドの集団を含む組成物であって、前記集団のオリゴヌクレオチドが、リン酸骨格結合を通して互いに結合されたヌクレオシド分子から構成されており、各オリゴヌクレオチド中の前記リン酸骨格結合のうちの少なくとも 1 つが、p - エトキシ骨格結合であり、各オリゴヌクレオチド中の前記リン酸骨格結合のうちの 8 0 % 以下が、p - エトキシ骨格結合である、前記組成物。

## (項目 2)

前記リン酸骨格結合のうちの 1 0 % ~ 8 0 % が、p - エトキシ骨格結合である、項目 1 に記載の組成物。

## (項目 3)

前記リン酸骨格結合のうちの 2 0 % ~ 8 0 % が、p - エトキシ骨格結合である、項目 2 に記載の組成物。

## (項目 4)

前記リン酸骨格結合のうちの 3 0 % ~ 8 0 % が、p - エトキシ骨格結合である、項目 3 に記載の組成物。

## (項目 5)

前記リン酸骨格結合のうちの 4 0 % ~ 8 0 % が、p - エトキシ骨格結合である、項目 4 に記載の組成物。

## (項目 6)

前記リン酸骨格結合のうちの 5 0 % ~ 8 0 % が、p - エトキシ骨格結合である、項目 5 に記載の組成物。

## (項目 7)

前記リン酸骨格結合のうちの 6 0 % ~ 7 0 % が、p - エトキシ骨格結合である、項目 6 に記載の組成物。

## (項目 8)

前記リン酸骨格結合のうちの 2 0 % ~ 9 0 % が、ホスホジエステル骨格結合である、項目 1 に記載の組成物。

## (項目 9)

前記リン酸骨格結合のうちの 2 0 % ~ 8 0 % が、ホスホジエステル骨格結合である、項目 8 に記載の組成物。

## (項目 1 0)

前記リン酸骨格結合のうちの 2 0 % ~ 7 0 % が、ホスホジエステル骨格結合である、項目 9 に記載の組成物。

(項目 1 1)

前記リン酸骨格結合のうちの 20% ~ 60% が、ホスホジエステル骨格結合である、項目 1 0 に記載の組成物。

(項目 1 2)

前記リン酸骨格結合のうちの 20% ~ 50% が、ホスホジエステル骨格結合である、項目 1 1 に記載の組成物。

(項目 1 3)

前記リン酸骨格結合のうちの 30% ~ 40% が、ホスホジエステル骨格結合である、項目 1 2 に記載の組成物。

(項目 1 4)

前記集団の前記オリゴヌクレオチドが、7 ~ 30 個のヌクレオチドの範囲のサイズを有する、項目 1 に記載の組成物。

(項目 1 5)

前記集団の前記オリゴヌクレオチドが、7 個のヌクレオチドの平均サイズを有し、各オリゴヌクレオチド中の前記リン酸骨格結合のうちの 5 個以下が、p - エトキシ骨格結合である、項目 1 4 に記載の組成物。

(項目 1 6)

前記集団の前記オリゴヌクレオチドが、10 個のヌクレオチドの平均サイズを有し、各オリゴヌクレオチド中の前記リン酸骨格結合のうちの 8 個以下が、p - エトキシ骨格結合である、項目 1 4 に記載の組成物。

(項目 1 7)

前記集団の前記オリゴヌクレオチドが、30 個のヌクレオチドの平均サイズを有し、各オリゴヌクレオチド中の前記リン酸骨格結合のうちの 24 個以下が、p - エトキシ骨格結合である、項目 1 4 に記載の組成物。

(項目 1 8)

前記集団の前記オリゴヌクレオチドが、12 ~ 25 個のヌクレオチドの範囲のサイズを有する、項目 1 4 に記載の組成物。

(項目 1 9)

前記集団の前記オリゴヌクレオチドが、15 個のヌクレオチドの平均サイズを有し、各オリゴヌクレオチド中の前記リン酸骨格結合のうちの 12 個以下が、p - エトキシ骨格結合である、項目 1 8 に記載の組成物。

(項目 2 0)

前記集団の前記オリゴヌクレオチドが、18 個のヌクレオチドの平均サイズを有し、各オリゴヌクレオチド中の前記リン酸骨格結合のうちの 14 個以下が、p - エトキシ骨格結合である、項目 1 8 に記載の組成物。

(項目 2 1)

前記集団の前記オリゴヌクレオチドが、20 個のヌクレオチドの平均サイズを有し、各オリゴヌクレオチド中の前記リン酸骨格結合のうちの 16 個以下が、p - エトキシ骨格結合である、項目 1 8 に記載の組成物。

(項目 2 2)

前記集団の前記オリゴヌクレオチドが、25 個のヌクレオチドの平均サイズを有し、各オリゴヌクレオチド中の前記リン酸骨格結合のうちの 20 個以下が、p - エトキシ骨格結合である、項目 1 8 に記載の組成物。

(項目 2 3)

前記オリゴヌクレオチドの集団が、オリゴヌクレオチドの単一種を含む、項目 1 に記載の組成物。

(項目 2 4)

前記オリゴヌクレオチドの集団が、オリゴヌクレオチドの少なくとも 2 つの種を含む、項目 1 に記載の組成物。

(項目 2 5)

前記オリゴヌクレオチドの集団が、アンチセンスオリゴヌクレオチド、短干渉RNA、マイクロRNA、またはpiwiRNAを含む、項目1に記載の組成物。

(項目26)

前記集団の前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも1つの発癌タンパク質、感染性因子タンパク質、または自己抗原の発現を阻害する、項目1に記載の組成物。

(項目27)

前記集団の前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも1つの発癌オリゴヌクレオチド、感染性因子オリゴヌクレオチド、または自己抗原オリゴヌクレオチドとハイブリダイズする、項目1に記載の組成物。

(項目28)

リン脂質をさらに含み、前記オリゴヌクレオチド及びリン脂質が、オリゴヌクレオチド-脂質複合体を形成する、項目1に記載の組成物。

(項目29)

前記リン脂質が、生理的pHにおいて、非荷電であるか、または中性電荷を有する、項目28に記載の組成物。

(項目30)

前記リン脂質が、中性リン脂質である、項目29に記載の組成物。

(項目31)

前記中性リン脂質が、ホスファチジルコリンである、項目30に記載の組成物。

(項目32)

前記中性リン脂質が、ジオレオイルホスファチジルコリンである、項目30に記載の組成物。

(項目33)

前記リン脂質が、コレステロールを本質的に含まない、項目28に記載の組成物。

(項目34)

前記リン脂質及びオリゴヌクレオチドが、約5:1~約100:1のモル比で存在する、項目28に記載の組成物。

(項目35)

前記オリゴヌクレオチド-脂質複合体が、リボソームの集団としてさらに定義される、項目28に記載の組成物。

(項目36)

前記リボソームのうちの少なくとも90%が、直径が5ミクロン未満である、項目35に記載の組成物。

(項目37)

前記オリゴヌクレオチドの集団が、前記リボソームの集団中に組み込まれている、項目35に記載の組成物。

(項目38)

前記組成物が、凍結乾燥されている、項目1に記載の組成物。

(項目39)

項目28に記載の組成物と、薬学的に許容できる担体とを含む医薬組成物。

(項目40)

化学療法剤をさらに含む、項目39に記載の組成物。

(項目41)

オリゴヌクレオチドの治療有効量を細胞に送達させるための方法であって、前記細胞を項目39に記載の医薬組成物と接触させることを含む、前記方法。

(項目42)

前記方法が、過形成、癌、自己免疫疾患、または感染性疾患を治療する方法である、項目41に記載の方法。

(項目43)

癌、自己免疫疾患、または感染性疾患を有する対象を治療する方法であって、前記対象

に、項目 3 9 に記載の医薬組成物の治療有効量を投与することを含む、前記方法。

(項目 4 4 )

前記対象が、ヒトである、項目 4 3 に記載の方法。

(項目 4 5 )

前記癌が、膀胱、血液、脾臓、骨、骨髓、脳、胸部、結腸、食道、胃、頭頸部、腎臓、肝臓、肺、前立腺、皮膚、精巣、舌、卵巣、または子宮癌である、項目 4 3 に記載の方法。

(項目 4 6 )

前記自己免疫疾患が、紅斑性狼瘡、シェーグレン病、クローン病、真性糖尿病、多発性硬化症、または関節リウマチである、項目 4 3 に記載の方法。

(項目 4 7 )

前記感染性疾患が、細菌感染症、真菌感染症、ウイルス感染症、または寄生虫感染症である、項目 4 3 に記載の方法。

(項目 4 8 )

前記組成物が、皮下、静脈内、または腹腔内投与される、項目 4 3 に記載の方法。

(項目 4 9 )

少なくとも第 2 の抗癌療法を前記対象に施すことをさらに含む、項目 4 3 に記載の方法。

。

(項目 5 0 )

前記第 2 の抗癌療法が、外科療法、化学療法、放射線療法、凍結療法、ホルモン療法、免疫療法、抗ウイルス療法、免疫抑制療法、抗細菌療法、抗寄生虫療法、抗真菌療法、またはサイトカイン療法である、項目 4 9 に記載の方法。