

【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26年4月10日(2014.4.10)

【公表番号】特表2013-536195(P2013-536195A)

【公表日】平成25年9月19日(2013.9.19)

【年通号数】公開・登録公報2013-051

【出願番号】特願2013-524318(P2013-524318)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 P 39/04 (2006.01)

A 6 1 K 47/02 (2006.01)

A 6 1 K 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 39/00 (2006.01)

C 12 N 15/113 (2010.01)

C 12 N 15/117 (2010.01)

【F I】

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 P 39/04

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 9/12

A 6 1 P 39/00

C 12 N 15/00 Z N A G

C 12 N 15/00 J

【手続補正書】

【提出日】平成26年2月18日(2014.2.18)

【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キレート錯体及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物であつて、

該オリゴヌクレオチドキレート錯体は、二価カチオンにより分子間で結合された少なくとも2つのオリゴヌクレオチドを含み、少なくとも1つのオリゴヌクレオチドは、ホスホロチオエート結合を少なくとも1つ有する、医薬組成物。

【請求項2】

前記二価カチオンがアルカリ土類金属である、請求項1に記載のオリゴヌクレオチドキレート錯体。

【請求項3】

前記二価金属カチオンが2+荷電状態を有する遷移金属である、請求項1に記載のオリゴヌクレオチドキレート錯体。

【請求項4】

前記二価金属カチオンが2+荷電状態を有するランタニド金属である、請求項1に記載のオリゴヌクレオチドキレート錯体。

【請求項5】

前記二価金属カチオンが2+荷電状態を有する後遷移金属である、請求項1に記載のオ

リゴヌクレオチドキレート錯体。

【請求項 6】

前記二価金属カチオンが、カルシウム、マグネシウム、コバルト、鉄(2+)、マンガン、銅または亜鉛である、請求項1に記載のオリゴヌクレオチドキレート錯体。

【請求項 7】

前記オリゴヌクレオチドキレート錯体が、2つ以上の異なる二価金属カチオンを含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記オリゴヌクレオチドキレート錯体が、二本鎖オリゴヌクレオチドを少なくとも1つ含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記オリゴヌクレオチドキレート錯体が、完全にホスホロチオエート化されたオリゴヌクレオチドを少なくとも1つ含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記オリゴヌクレオチドキレート錯体が、2'修飾リボースを1つ有するオリゴヌクレオチドを少なくとも1つ含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記オリゴヌクレオチドキレート錯体が、各リボースが2'0-メチル化されたオリゴヌクレオチドを少なくとも1つ含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

皮下投与のために適合された、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

静脈内注入のために適合された、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記オリゴヌクレオチドが配列番号：3～14からなる、請求項1に記載のオリゴヌクレオチドキレート錯体。

【請求項 15】

請求項1に記載の医薬組成物を含む、皮下投与のためのオリゴヌクレオチド製剤。

【請求項 16】

皮下投与のためにさらに適合された、請求項15に記載の製剤。

【請求項 17】

静脈内注入のためにさらに適合された、請求項15に記載の製剤。

【請求項 18】

前記オリゴヌクレオチドが5'-メチルシトシンを少なくとも1つ含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

前記少なくとも1つのオリゴヌクレオチドが、5'-メチルシトシンを少なくとも1つ含む配列番号6からなる、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

前記少なくとも1つのオリゴヌクレオチドが、各シトシンが5'-メチルシトシンである配列番号6からなる、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

オリゴヌクレオチドキレート錯体の使用であって、

該キレート錯体は、二価カチオンにより分子間で結合された少なくとも2つのオリゴヌクレオチドを含み、

該対象へのオリゴヌクレオチド投与の抗凝固効果を抑制または低減させるための、該対象への該オリゴヌクレオチド投与の皮下注射部位反応を抑制または低減させるための、又は、該対象にIV注入により投与された場合の該オリゴヌクレオチドの耐容性を改善するための医薬の製造における、使用。

【請求項 22】

前記キレート錯体がカルシウムキレート錯体である、請求項2_1に記載の使用。

【請求項2_3】

前記キレート錯体がマグネシウムキレート錯体である、請求項2_1に記載の使用。

【請求項2_4】

前記キレート錯体がカルシウム／マグネシウム混合キレート錯体である、請求項2_1に記載の使用。

【請求項2_5】

前記キレート錯体が二本鎖オリゴヌクレオチドを少なくとも1つ含む、請求項2_1に記載の使用。

【請求項2_6】

前記キレート錯体が、ホスホロチオエート結合を少なくとも1つ含むオリゴヌクレオチドを少なくとも1つ含む、請求項2_1に記載の使用。

【請求項2_7】

前記キレート錯体が、完全にホスホロチオエート化されたオリゴヌクレオチドを少なくとも1つ含む、請求項2_1に記載の使用。

【請求項2_8】

前記キレート錯体が、2'修飾リボースを1つ有するオリゴヌクレオチドを少なくとも1つ含む、請求項2_1に記載の使用。

【請求項2_9】

前記キレート錯体が、各リボースが2' O - メチル化されたオリゴヌクレオチドを少なくとも1つ含む、請求項2_1に記載の使用。

【請求項3_0】

前記キレート錯体が、配列番号：3～14からなるオリゴヌクレオチドを少なくとも1つ含む、請求項2_1に記載の使用。

【請求項3_1】

前記キレート錯体が、5 - メチルシトシンを少なくとも1つ含むオリゴヌクレオチドを少なくとも1つ含む、請求項2_1に記載の使用。

【請求項3_2】

前記キレート錯体が、5 - メチルシトシンを少なくとも1つさらに含む配列番号6からなるオリゴヌクレオチドを少なくとも1つ含む、請求項2_1に記載の使用。

【請求項3_3】

前記キレート錯体が、各シトシンが5 - メチルシトシンである配列番号：3～12からなるオリゴヌクレオチドを少なくとも1つ含む、請求項2_1に記載の使用。

【請求項3_4】

前記キレート錯体が薬学的に許容される賦形剤をさらに含む、請求項2_1に記載の使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 5 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 5 9】

重要なことに、オリゴヌクレオチドキレート錯体の形成は、一価カチオン、例えばNa⁺、K⁺またはNH₄⁺とでは起こらず、よって、いずれの一価カチオンとも起こる可能性は低い。よって、「オリゴヌクレオチド塩」という用語は、特定的に、一価カチオンまたはオリゴヌクレオチドとキレート錯体を形成しないカチオンとのオリゴヌクレオチド塩にのみ限定され、二価金属カチオン（または三価金属カチオンさえ）との溶液または粉末形態で存在するオリゴヌクレオチドを記載するのに使用するのは間違ってる。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0084

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0084】

(表1) 実施例I-Iで使用したON

オリゴスクレオチド	配列(5' - 3')	修飾
REP 2032-FL	N ₆	PS
REP 2003-FL	N ₁₀	PS
REP 2004-FL	N ₂₀	PS
REP 2006-FL	N ₄₀	PS
REP 2107-FL	N ₄₀	PS + 2' O Me
REP 2086-FL	N ₄₀	2' O Me
REP 2031-FL	C ₄₀ (配列番号:4)	PS

N = 縮重配列 (A、G、CまたはTの無作為組み込み)

PS = 各結合でのホスホロチオエート化

2' O Me = 各リボースでの2' Oメチル化

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0089

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0089】

(表2) 実施例I-Iで使用したON

オリゴスクレオチド	配列(5' - 3')	配列番号	修飾
REP 2055-FL	(AC) ₂₀	6	PS
REP 2056-FL	(TC) ₂₀	7	PS
REP 2033-FL	(TG) ₂₀	5	PS
REP 2029-FL	A ₄₀	2	PS
REP 2028-FL	G ₄₀	1	PS
REP 2057-FL	(AG) ₂₀	8	PS
REP 2120-FL	N ₄₀ (C = 5' メチルシチジン)	NA	PS
REP 2030-FL	T ₄₀	3	PS
REP 2129-FL	C ₆₀	12	PS
REP 2126-FL	C ₂₀	9	PS
REP 2128-FL	C ₅₀	11	PS
REP 2127-FL	C ₃₀	10	PS
REP 2006-FL	N ₄₀	NA	PS
REP 2139-FL	(A5'MeC) ₂₀	13	PS + 2' O Me
REP 2045-FL	N ₆₀	NA	PS
REP 2007-FL	N ₈₀	NA	PS

N = 縮重配列 (A、G、CまたはTの無作為組み込み)

PS = 各結合でのホスホロチオエート化

2' O Me = 各リボースでの2' Oメチル化

NA = 不適用 (配列は縮重)