

【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 1 部門第 1 区分

【発行日】令和 3 年 9 月 16 日 (2021.9.16)

【公表番号】特表 2020-532958 (P2020-532958A)

【公表日】令和 2 年 11 月 19 日 (2020.11.19)

【年通号数】公開・登録公報 2020-047

【出願番号】特願 2020-507679 (P2020-507679)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/115 (2010.01)

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

C 1 2 Q 1/68 (2018.01)

A 6 1 K 31/7105 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 51/04 (2006.01)

C 0 7 K 14/705 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/115 Z N A Z

C 1 2 N 15/113 Z

C 1 2 Q 1/68

A 6 1 K 31/7105

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 51/04 3 2 0

C 0 7 K 14/705

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 8 月 6 日 (2021.8.6)

【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】

SEQ ID NO : 1 に対して少なくとも 90 % の配列同一性を有する RNA 配列を含むかまたはそれからなるリボ核酸化合物であって、前記の RNA 配列が、29ヌクレオチド以下の長さを有し、かつ該 RNA 配列が、トランスフェリン受容体 (TfR) に結合することができるリボ核酸化合物。

【請求項 2】

請求項 1 に記載のリボ核酸化合物であって、前記の RNA 配列が、22ヌクレオチド以下の長さを有するリボ核酸化合物。

【請求項 3】

請求項 1 に記載のリボ核酸化合物であって、前記の RNA 配列が、22ヌクレオチド長であるリボ核酸化合物。

【請求項 4】

請求項 1 に記載のリボ核酸化合物であって、該 RNA 配列が、SEQ ID NO : 1 に

対して 100% の配列同一性を有するリボ核酸化合物。

【請求項 5】

SEQ ID NO: 5 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有する RNA 配列を含むかまたはそれからなるリボ核酸化合物であって、前記の RNA 配列が、29ヌクレオチド以下の長さを有し、かつ該 RNA 配列が、トランスフェリン受容体 (TfR) に結合することができるリボ核酸化合物。

【請求項 6】

請求項 5 に記載のリボ核酸化合物であって、前記の RNA 配列が、16ヌクレオチド長であるリボ核酸化合物。

【請求項 7】

請求項 5 に記載のリボ核酸化合物であって、該 RNA 配列が、SEQ ID NO: 5 に対して 100% の配列同一性を有するリボ核酸化合物。

【請求項 8】

請求項 1 に記載のリボ核酸化合物であって、該 RNA 配列が、細胞表面上の TfR に結合することができるリボ核酸化合物。

【請求項 9】

請求項 1 に記載のリボ核酸化合物であって、細胞中に内部移行させられることができるリボ核酸化合物。

【請求項 10】

請求項 1 に記載のリボ核酸化合物であって、血液脳関門を横切ることができるリボ核酸化合物。

【請求項 11】

請求項 1 に記載のリボ核酸化合物であって、さらに前記の RNA 配列に結合した化合物部分を含むリボ核酸化合物。

【請求項 12】

請求項 11 に記載のリボ核酸化合物であって、該化合物部分が、療法的部分またはイメージング部分であるリボ核酸化合物。

【請求項 13】

請求項 11 に記載のリボ核酸化合物であって、前記の化合物部分が、前記の RNA / DNA 配列に共有結合しているリボ核酸化合物。

【請求項 14】

請求項 12 に記載のリボ核酸化合物であって、前記の療法的部分が、核酸部分、ペプチド部分または小分子薬物部分であるリボ核酸化合物。

【請求項 15】

請求項 12 に記載のリボ核酸化合物であって、前記の療法的部分が、活性化核酸部分またはアンチセンス核酸部分であるリボ核酸化合物。

【請求項 16】

請求項 12 に記載のリボ核酸化合物であって、前記の療法的部分が、miRNA、mRNA、saRNA または siRNA 部分であるリボ核酸化合物。

【請求項 17】

請求項 12 に記載のリボ核酸化合物であって、前記の療法的部分が、抗癌療法的部分であるリボ核酸化合物。

【請求項 18】

請求項 12 に記載のリボ核酸化合物であって、前記の療法的部分が、C/EBPアルファ saRNA 部分、SIRT1 saRNA 部分または HNF saRNA 部分であるリボ核酸化合物。

【請求項 19】

請求項 12 に記載のリボ核酸化合物であって、該イメージング部分が、生物発光分子、光活性分子、金属またはナノ粒子であるリボ核酸化合物。

【請求項 20】

請求項 1 に記載のリボ核酸化合物を含む医薬組成物であって、場合により薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 2 1】

請求項 2 0 に記載の医薬組成物であって、さらに療法剤、場合により抗癌剤を含む医薬組成物。

【請求項 2 2】

化合物部分を細胞中に送達する方法であって、该方法が、以下の工程：

(i) 細胞を請求項 1 1 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載のリボ核酸化合物または請求項 2 0 もしくは 2 1 に記載の組成物と接触させ；そして

(i i) 前記のリボ核酸化合物を前記の細胞上のトランスフェリン受容体に結合させ、前記の細胞中へと通過させ、それにより前記の化合物部分を前記の細胞中に送達する；を含む方法。

【請求項 2 3】

化合物を細胞中に送達するインビトロの方法であって、该方法が、以下の工程：

(i) 細胞を化合物および請求項 1 に記載のリボ核酸化合物と接触させ；そして

(i i) 前記のリボ核酸化合物を前記の細胞上のトランスフェリン受容体に結合させ、前記の細胞中へと通過させ、それにより前記の化合物を前記の細胞中に送達する；を含む方法。

【請求項 2 4】

請求項 2 3 に記載の方法であって、前記の化合物が、療法剤またはイメージング剤である方法。

【請求項 2 5】

疾患または障害の医学的処置または予防の方法における使用のための請求項 1 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載のリボ核酸化合物または請求項 2 0 もしくは請求項 2 1 に記載の組成物。

【請求項 2 6】

疾患または障害を処置または予防するための医薬品の製造における請求項 1 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載のリボ核酸化合物または請求項 2 0 もしくは請求項 2 1 に記載の組成物の使用。

【請求項 2 7】

請求項 2 5 に記載の使用のためのリボ核酸化合物もしくは組成物、または請求項 2 6 に記載のリボ核酸化合物もしくは組成物の使用であって、該疾患または障害が癌である、前記リボ核酸化合物もしくは組成物、使用または方法。

【請求項 2 8】

請求項 2 7 に記載の、使用のためのリボ核酸化合物もしくは組成物、該リボ核酸化合物もしくは組成物の使用であって、該処置が、さらに抗癌剤を投与することを含むリボ核酸化合物もしくは組成物、使用または方法。

【請求項 2 9】

請求項 2 5 に記載の使用のためのリボ核酸化合物もしくは組成物、または請求項 2 6 に記載のリボ核酸化合物もしくは組成物の使用であって、該疾患または障害が、代謝障害または神経学的障害である、前記リボ核酸化合物もしくは組成物、使用または方法。

【請求項 3 0】

細胞を検出するインビトロの方法であって、该方法が、以下の工程：

(i) 細胞を請求項 1 ~ 1 3 もしくは請求項 1 9 のいずれか 1 項に記載のリボ核酸化合物または請求項 2 0 に記載の組成物と接触させ、ここで、該リボ核酸化合物は、イメージング部分を含み；

(i i) 前記のリボ核酸化合物を前記の細胞上のトランスフェリン受容体に結合させ、前記の細胞中へと通過させ；そして

(i i i) 前記のイメージング部分を検出し、それにより前記の細胞を検出する；を含む方法。

【請求項 3 1】

細胞を検出するインビトロの方法であって、該方法が、以下の工程：

(i) 細胞をイメージング剤および請求項 1 に記載のリボ核酸化合物と接触させ；

(i i) 前記のリボ核酸化合物を前記の細胞上のトランスフェリン受容体に結合させ、前記のイメージング剤を前記の細胞中へと通過させ；そして

(i i i) 前記のイメージング剤を検出し、それにより前記の細胞を検出する；を含む方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 6 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 6 3】

結果が、図 8 A ~ 8 F において示されている。高脂肪飼料を与えられ T f R - S I R T 1 で処置されたラットは、体重が増加しなかった (8 A)。同じラットは、白色脂肪組織 (8 B)、総コレステロール (8 C)、L D L (8 D) および空腹時血中グルコース (8 F) の低下したレベルを示した。加えて、ラットは、増大した H D L / L D L 比を示し (8 E)、従って、L D L (“ 悪玉 ” コレステロール) と比較してより高い H D L (“ 善玉 ” コレステロール) のレベルを示した。全ての結果は、T f R - S I R T 1 による処置が代謝障害を改善することができることおよび静脈内投与された T f R がペイロードをそれが必要とされる組織に送達することができることを示している。

非限定的に、本発明は以下を含む。

[1] S E Q I D N O : 1 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性を有する R N A 配列を含むかまたはそれからなるリボ核酸化合物であって、前記の R N A 配列が、2 9 ヌクレオチド以下の長さを有し、かつ該 R N A 配列が、トランスフェリン受容体 (T f R) に結合することができるリボ核酸化合物。

[2] [1] に記載のリボ核酸化合物であって、前記の R N A 配列が、2 2 ヌクレオチド以下の長さを有するリボ核酸化合物。

[3] [1] に記載のリボ核酸化合物であって、前記の R N A 配列が、2 2 ヌクレオチド長であるリボ核酸化合物。

[4] [1] に記載のリボ核酸化合物であって、該 R N A 配列が、S E Q I D N O : 1 に対して 1 0 0 % の配列同一性を有するリボ核酸化合物。

[5] S E Q I D N O : 5 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性を有する R N A 配列を含むかまたはそれからなるリボ核酸化合物であって、前記の R N A 配列が、2 9 ヌクレオチド以下の長さを有し、かつ該 R N A 配列が、トランスフェリン受容体 (T f R) に結合することができるリボ核酸化合物。

[6] [5] に記載のリボ核酸化合物であって、前記の R N A 配列が、1 6 ヌクレオチド長であるリボ核酸化合物。

[7] [5] に記載のリボ核酸化合物であって、該 R N A 配列が、S E Q I D N O : 5 に対して 1 0 0 % の配列同一性を有するリボ核酸化合物。

[8] [1] に記載のリボ核酸化合物であって、該 R N A 配列が、細胞表面上の T f R に結合することができるリボ核酸化合物。

[9] [1] に記載のリボ核酸化合物であって、細胞中に内部移行させられることができるリボ核酸化合物。

[1 0] [1] に記載のリボ核酸化合物であって、血液脳関門を横切ることができるリボ核酸化合物。

[1 1] [1] に記載のリボ核酸化合物であって、さらに前記の R N A 配列に結合した化合物部分を含むリボ核酸化合物。

[1 2] [1 1] に記載のリボ核酸化合物であって、該化合物部分が、療法的部分またはイメージング部分であるリボ核酸化合物。

[1 3] [1 1] に記載のリボ核酸化合物であって、前記の化合物部分が、前記の R N A / D N A 配列に共有結合しているリボ核酸化合物。

[1 4] [1 2] に記載のリボ核酸化合物であって、前記の療法的部分が、核酸部分、ペプチド部分または小分子薬物部分であるリボ核酸化合物。

[1 5] [1 2] に記載のリボ核酸化合物であって、前記の療法的部分が、活性化核酸部分またはアンチセンス核酸部分であるリボ核酸化合物。

[1 6] [1 2] に記載のリボ核酸化合物であって、前記の療法的部分が、m i R N A、m R N A、s a R N A または s i R N A 部分であるリボ核酸化合物。

[1 7] [1 2] に記載のリボ核酸化合物であって、前記の療法的部分が、抗癌療法的部分であるリボ核酸化合物。

[1 8] [1 2] に記載のリボ核酸化合物であって、前記の療法的部分が、C / E B P アルファ s a R N A 部分、S I R T 1 s a R N A 部分または H N F s a R N A 部分であるリボ核酸化合物。

[1 9] [1 2] に記載のリボ核酸化合物であって、該イメージング部分が、生物発光分子、光活性分子、金属またはナノ粒子であるリボ核酸化合物。

[2 0] [1] に記載のリボ核酸化合物を含む医薬組成物であって、場合により薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物。

[2 1] [2 0] に記載の医薬組成物であって、さらに療法剤、場合により抗癌剤を含む医薬組成物。

[2 2] 化合物部分を細胞中に送達する方法であって、該方法が、以下の工程：

(i) 細胞を [1 1] ~ [1 9] のいずれか 1 項に記載のリボ核酸化合物または [2 0] もしくは [2 1] に記載の組成物と接触させ；そして

(i i) 前記のリボ核酸化合物を前記の細胞上のトランスフェリン受容体に結合させ、前記の細胞中へと通過させ、それにより前記の化合物部分を前記の細胞中に送達する；を含む方法。

[2 3] 化合物を細胞中に送達する方法であって、該方法が、以下の工程：

(i) 細胞を化合物および [1] に記載のリボ核酸化合物と接触させ；そして

(i i) 前記のリボ核酸化合物を前記の細胞上のトランスフェリン受容体に結合させ、前記の細胞中へと通過させ、それにより前記の化合物を前記の細胞中に送達する；を含む方法。

[2 4] [2 3] に記載の方法であって、前記の化合物が、療法剤またはイメージング剤である方法。

[2 5] 医学的処置または予防の方法における使用のための [1] ~ [1 9] のいずれか 1 項に記載のリボ核酸化合物または [2 0] もしくは [2 1] に記載の組成物。

[2 6] 疾患または障害を処置または予防するための医薬品の製造における [1] ~ [1 9] のいずれか 1 項に記載のリボ核酸化合物または [2 0] もしくは [2 1] に記載の組成物の使用。

[2 7] 疾患または障害を処置または予防する方法であって、該方法が、それを必要とする対象に有効量の [1] ~ [1 9] のいずれか 1 項に記載のリボ核酸化合物または [2 0] もしくは [2 1] に記載の組成物を投与することを含む方法。

[2 8] [2 5] に記載の使用のためのリボ核酸化合物もしくは組成物、[2 6] に記載のリボ核酸化合物もしくは組成物の使用、または [2 7] に記載の方法であって、該疾患または障害が癌である、前記リボ核酸化合物もしくは組成物、使用または方法。

[2 9] [2 8] に記載の使用のためのリボ核酸化合物もしくは組成物、該リボ核酸化合物もしくは組成物の使用、または方法であって、該方法が、さらに抗癌剤を投与することを含むリボ核酸化合物もしくは組成物、使用または方法。

[3 0] [2 5] に記載の使用のためのリボ核酸化合物もしくは組成物、[2 6] に記載のリボ核酸化合物もしくは組成物の使用、または [2 7] に記載の方法であって、該疾患または障害が、代謝障害または神経学的障害である、前記リボ核酸化合物もしくは組成物、使用または方法。

[3 1] 細胞を検出する方法であって、該方法が、以下の工程：

(i) 細胞を [1] ~ [1 3] もしくは [1 9] のいずれか 1 項に記載のリボ核酸化合物または [2 0] に記載の組成物と接触させ、ここで、該リボ核酸化合物は、イメージング部分を含み；

(i i) 前記のリボ核酸化合物を前記の細胞上のトランスフェリン受容体に結合させ、前記の細胞中へと通過させ；そして

(i i i) 前記のイメージング部分を検出し、それにより前記の細胞を検出する；を含む方法。

[3 2] 細胞を検出する方法であって、該方法が、以下の工程：

(i) 細胞をイメージング剤および [1] に記載のリボ核酸化合物と接触させ；

(i i) 前記のリボ核酸化合物を前記の細胞上のトランスフェリン受容体に結合させ、前記のイメージング剤を前記の細胞中へと通過させ；そして

(i i i) 前記のイメージング剤を検出し、それにより前記の細胞を検出する；を含む方法。