

【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24年12月27日(2012.12.27)

【公表番号】特表2011-509258(P2011-509258A)

【公表日】平成23年3月24日(2011.3.24)

【年通号数】公開・登録公報2011-012

【出願番号】特願2010-541545(P2010-541545)

【国際特許分類】

|                |           |
|----------------|-----------|
| C 07 D 317/28  | (2006.01) |
| C 07 D 295/08  | (2006.01) |
| A 61 K 47/22   | (2006.01) |
| A 61 K 47/18   | (2006.01) |
| A 61 K 48/00   | (2006.01) |
| A 61 K 31/7105 | (2006.01) |
| A 61 K 39/00   | (2006.01) |
| A 61 P 35/00   | (2006.01) |
| A 61 P 31/12   | (2006.01) |
| A 61 P 31/04   | (2006.01) |
| A 61 P 33/00   | (2006.01) |
| C 07 C 271/12  | (2006.01) |
| C 07 C 229/12  | (2006.01) |
| C 07 C 219/08  | (2006.01) |
| C 07 C 215/10  | (2006.01) |
| C 07 C 217/06  | (2006.01) |
| C 07 C 323/25  | (2006.01) |

【F I】

|                |         |
|----------------|---------|
| C 07 D 317/28  | C S P   |
| C 07 D 295/08  | Z N A Z |
| C 07 D 295/08  | A       |
| A 61 K 47/22   |         |
| A 61 K 47/18   |         |
| A 61 K 48/00   |         |
| A 61 K 31/7105 |         |
| A 61 K 39/00   | G       |
| A 61 P 35/00   |         |
| A 61 P 31/12   |         |
| A 61 P 31/04   |         |
| A 61 P 33/00   |         |
| C 07 C 271/12  |         |
| C 07 C 229/12  |         |
| C 07 C 219/08  |         |
| C 07 C 215/10  |         |
| C 07 C 217/06  |         |
| C 07 C 323/25  |         |

【手続補正書】

【提出日】平成23年11月18日(2011.11.18)

【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

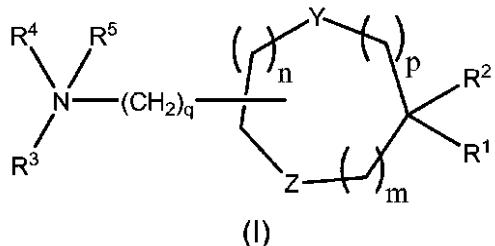
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の構造(I)：

【化72】



を有するアミノ脂質であって、ここで、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、同じであるか、または異なり、そして独立して、必要に応じて置換されるC<sub>1-2</sub>-C<sub>2-4</sub>アルキル、必要に応じて置換されるC<sub>1-2</sub>-C<sub>2-4</sub>アルケニル、必要に応じて置換されるC<sub>1-2</sub>-C<sub>2-4</sub>アルキニルまたは必要に応じて置換されるC<sub>1-2</sub>-C<sub>2-4</sub>アシルであり；

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、同じであるか、もしくは異なり、そして独立して、必要に応じて置換されるC<sub>1-C<sub>6</sub></sub>アルキル、必要に応じて置換されるC<sub>1-C<sub>6</sub></sub>アルケニルもしくは必要に応じて置換されるC<sub>1-C<sub>6</sub></sub>アルキニルであるか、またはR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、結合することにより、4から6個の炭素原子、ならびに窒素および酸素から選択される1または2個のヘテロ原子の必要に応じて置換される複素環式環を形成し得；

R<sup>5</sup>は、存在しないか、または存在し、存在するときは、水素またはC<sub>1-C<sub>6</sub></sub>アルキルであり；

m、nおよびpは、同じであるか、または異なり、独立して0または1であるが、但し、m、nおよびpは、同時に0ではなく；

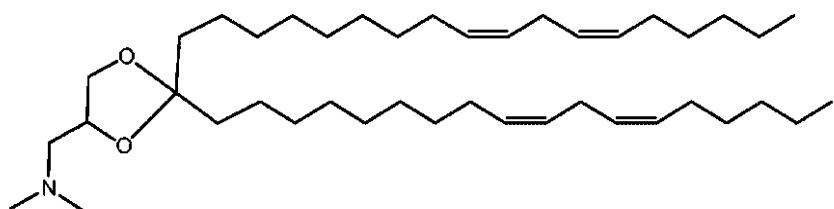
qは、0、1、2、3または4であり；そして

YおよびZは、同じであるか、または異なり、独立してO、SまたはNHである、アミノ脂質。

【請求項2】

以下の構造：

【化73】

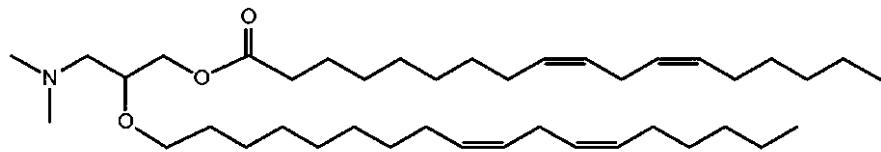
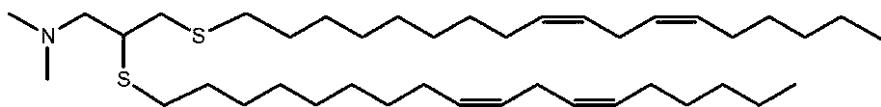
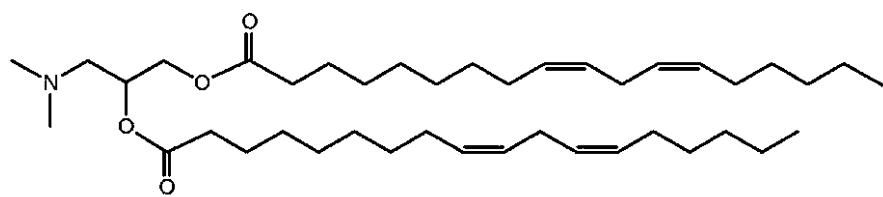
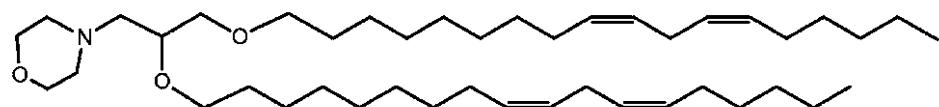
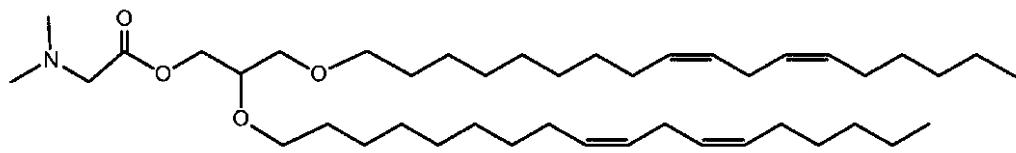
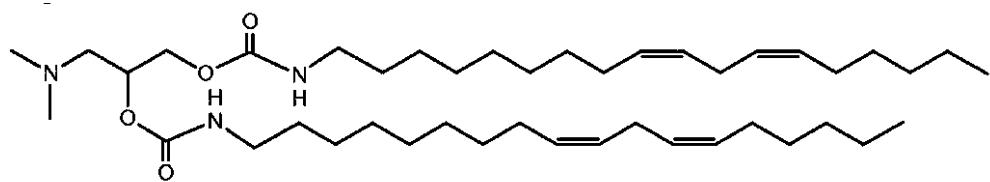


を有する、請求項1に記載のアミノ脂質。

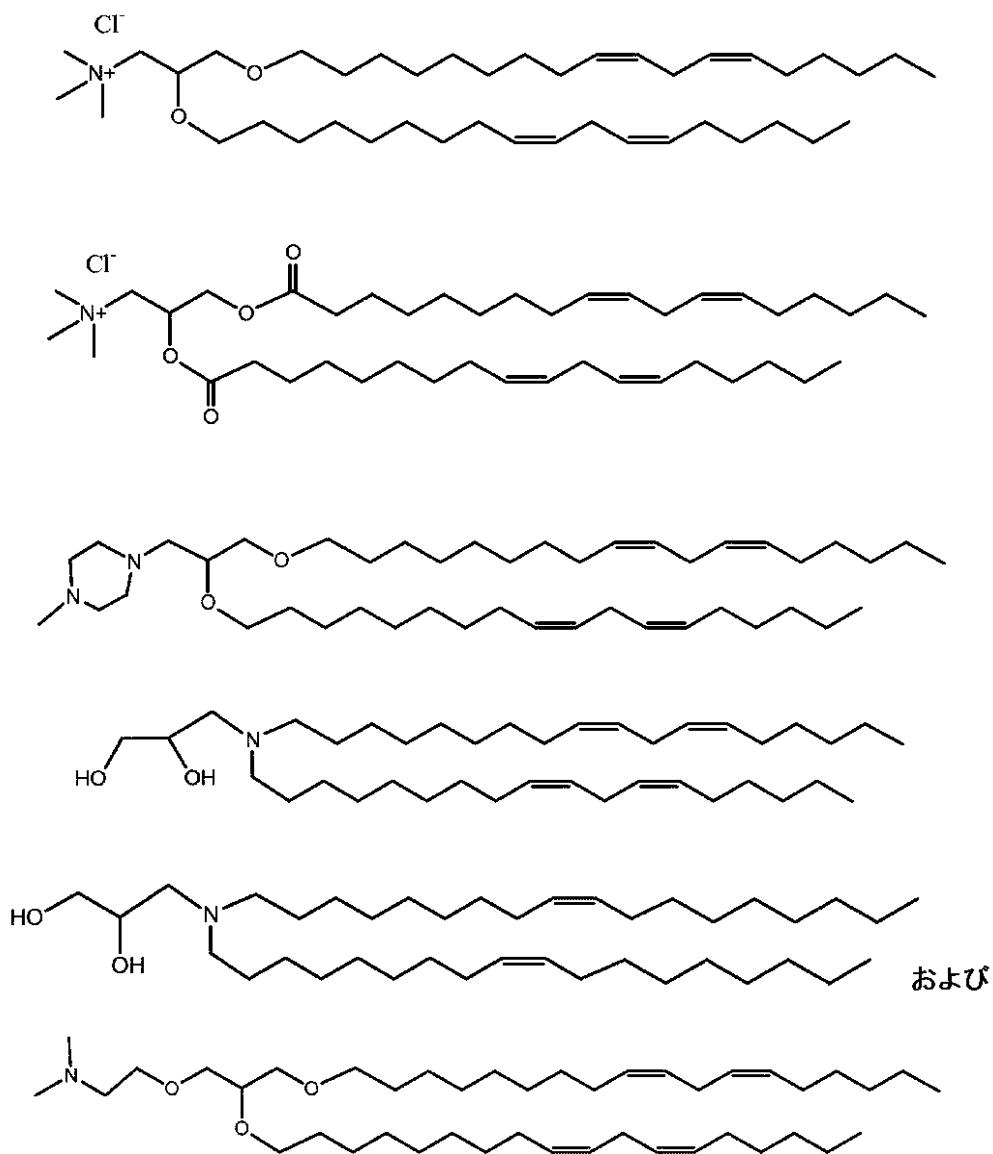
【請求項3】

以下：

【化 7 4】



## 【化75】



からなる群から選択される構造を有するアミノ脂質。

## 【請求項4】

請求項1～3のいずれか1項に記載のアミノ脂質を含む脂質粒子。

## 【請求項5】

請求項2に記載のアミノ脂質を含む、請求項4に記載の脂質粒子。

## 【請求項6】

中性脂質および粒子凝集を減少させることができる脂質をさらに含む、請求項4に記載の脂質粒子。

## 【請求項7】

約20～60%DLin-K-DMA:5～25%中性脂質:25～55%Chol:0.5～15%PEG-S-DMG、PEG-C-DOMGまたはPEG-DMAのモル比で：

- (i) DLin-K-DMA；
- (ii) DSPC、POPC、DOPPEおよびSMから選択される中性脂質；
- (iii) コレステロール；および
- (iv) PEG-S-DMG、PEG-C-DOMGまたはPEG-DMAから本質的になる、請求項6に記載の脂質粒子。

**【請求項 8】**

約 20 ~ 60 % 陽イオン性脂質またはアミノ脂質 : 5 ~ 25 % 中性脂質 : 25 ~ 55 % コレスステロール : 0.5 ~ 15 % PEG - C - DOMG のモル比で :

( i ) 1つ以上の陽イオン性脂質またはアミノ脂質 ;

( i i ) D S P C 、 P O P C 、 D O P E および S M から選択される 1 つ以上の中性脂質 ;

( i i i ) コレスステロール ; および

( i v ) P E G - C - D O M G

を含む、脂質粒子。

**【請求項 9】**

前記アミノ脂質が、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のアミノ脂質である、請求項 8 に記載の脂質粒子。

**【請求項 10】**

治療剤をさらに含む、請求項 4 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の脂質粒子。

**【請求項 11】**

前記治療剤が、核酸である、請求項 10 に記載の脂質粒子。

**【請求項 12】**

前記核酸が、プラスミドである、請求項 11 に記載の脂質粒子。

**【請求項 13】**

前記核酸が、免疫賦活性オリゴヌクレオチドである、請求項 11 に記載の脂質粒子。

**【請求項 14】**

前記核酸が : s i R N A 、マイクロ R N A 、アンチセンスオリゴヌクレオチドおよびリボザイムからなる群から選択される、請求項 11 に記載の脂質粒子。

**【請求項 15】**

前記核酸が、 s i R N A である、請求項 14 に記載の脂質粒子。

**【請求項 16】**

請求項 10 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の脂質粒子および薬学的に許容可能な賦形剤、キヤリアまたは希釈剤を含む、薬学的組成物。

**【請求項 17】**

細胞によるポリペプチドの発現を調節する ための組成物 であって、請求項 10 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の脂質粒子を含む、 組成物 。

**【請求項 18】**

前記治療剤が、 s i R N A 、マイクロ R N A 、アンチセンスオリゴヌクレオチド、 s i R N A 、マイクロ R N A およびアンチセンスオリゴヌクレオチドを発現することができるプラスミドから選択され、ここで、該 s i R N A 、マイクロ R N A またはアンチセンス R N A が、 前記 ポリペプチドの発現を低下させるように、 該 ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに特異的に結合するポリヌクレオチドまたはその相補物を含む、請求項 17 に記載の 組成物 。

**【請求項 19】**

前記核酸が、 前記 ポリペプチドまたはその機能的なバリアントもしくはフラグメントの発現を増加させるような、 該 ポリペプチドまたはその機能的なバリアントもしくはフラグメントをコードするプラスミドである、請求項 17 に記載の 組成物 。

**【請求項 20】**

被験体におけるポリペプチドの過剰発現を特徴とする疾患または障害を処置する ための 請求項 16 に記載の薬学的組成物 であって 、ここで、 前記 治療剤は、 s i R N A 、マイクロ R N A 、アンチセンスオリゴヌクレオチド、 s i R N A 、マイクロ R N A およびアンチセンスオリゴヌクレオチドを発現することができるプラスミドから選択され、ここで、該 s i R N A 、マイクロ R N A またはアンチセンス R N A は、 該 ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに特異的に結合するポリヌクレオチドまたはその相補物を含む、 薬学的組成物 。

**【請求項 21】**

被験体におけるポリペプチドの過小発現を特徴とする疾患または障害を処置するための請求項 1 6 に記載の薬学的組成物であって、ここで、前記治療剤は、該ポリペプチドまたはその機能的なバリアントもしくはフラグメントをコードするプラスミドである、薬学的組成物。

**【請求項 2 2】**

被験体において免疫応答を誘導するための請求項 1 6 に記載の薬学的組成物であって、ここで、前記治療剤は、免疫賦活性オリゴヌクレオチドである、薬学的組成物。

**【請求項 2 3】**

前記薬学的組成物が、ワクチンまたは抗原と併用して前記被験体に提供されるものであることを特徴とする、請求項 2 2 に記載の薬学的組成物。

**【請求項 2 4】**

請求項 1 3 に記載の脂質粒子および疾患または病原体に関連する抗原を含むワクチン。

**【請求項 2 5】**

前記抗原が、腫瘍抗原である、請求項 2 4 に記載のワクチン。

**【請求項 2 6】**

前記抗原が、ウイルス抗原、細菌抗原または寄生生物抗原である、請求項 2 4 に記載のワクチン。

**【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 3

**【補正方法】**変更

**【補正の内容】**

**【0 0 3 3】**

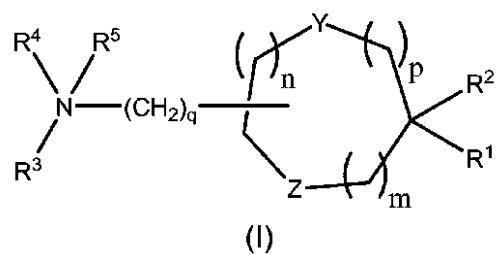
本発明は、約 20 ~ 60 % アミノ脂質 : 5 ~ 25 % 中性脂質 : 25 ~ 55 % C h o l : 0 . 5 ~ 15 % P E G - C - D O M G というモル比で：陽イオン性脂質またはアミノ脂質（本発明のそれらのうちのいずれかを含む）；必要に応じて D S P C 、 P O P C 、 D O P E および S M から選択され得る中性脂質；コレステロール；および P E G - C - D O M G を含む脂質粒子も含む。1つの実施形態において、その脂質粒子は、アミノ脂質 D L i n - K - D M A を含む。関連する実施形態において、その脂質粒子は、治療剤をさらに含む。1つの実施形態において、その治療剤は、核酸である。1つの特定の実施形態において、その核酸は、 s i R N A である。本発明は、脂質粒子および薬学的に許容可能な賦形剤、キャリアまたは希釈剤を含む薬学的組成物、ならびに細胞によるポリペプチドの発現を調節する方法、またはその脂質粒子を細胞または被験体に提供する工程を包含する疾患を処置もしくは予防する方法をさらに企図する。

本発明の好ましい実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目 1)

以下の構造 ( I ) :

**【化 7 2】**



を有するアミノ脂質であって、ここで、

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、同じであるか、または異なり、そして独立して、必要に応じて置換される C<sub>1,2</sub> - C<sub>2,4</sub> アルキル、必要に応じて置換される C<sub>1,2</sub> - C<sub>2,4</sub> アルケニル、必要

に応じて置換される C<sub>1,2</sub> - C<sub>2,4</sub> アルキニルまたは必要に応じて置換される C<sub>1,2</sub> - C<sub>2,4</sub> アシルであり；

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、同じであるか、もしくは異なり、そして独立して、必要に応じて置換される C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、必要に応じて置換される C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルケニルもしくは必要に応じて置換される C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキニルであるか、または R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、結合することにより、4 から 6 個の炭素原子、ならびに窒素および酸素から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子の必要に応じて置換される複素環式環を形成し得；

R<sup>5</sup> は、存在しないか、または存在し、存在するときは、水素または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり；

m、n および p は、同じであるか、または異なり、独立して 0 または 1 であるが、但し、m、n および p は、同時に 0 ではなく；

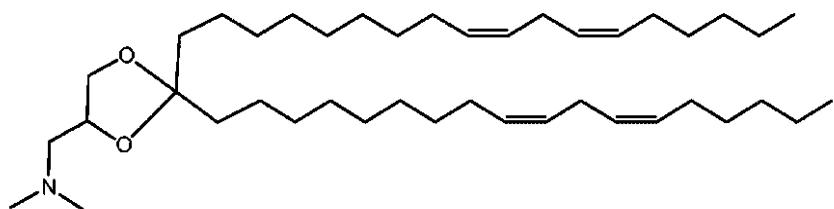
q は、0、1、2、3 または 4 であり；そして

Y および Z は、同じであるか、または異なり、独立して O、S または NH である、アミノ脂質。

(項目 2 )

以下の構造：

【化 7 3】

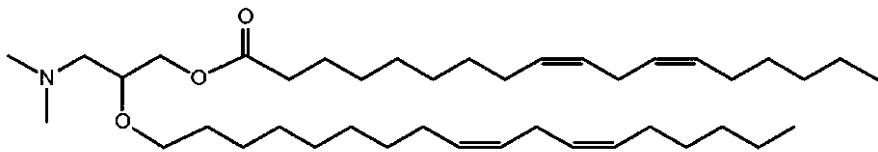
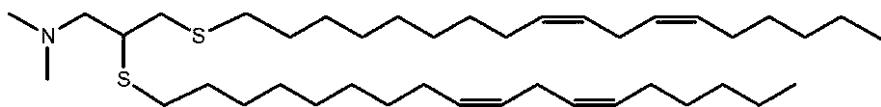
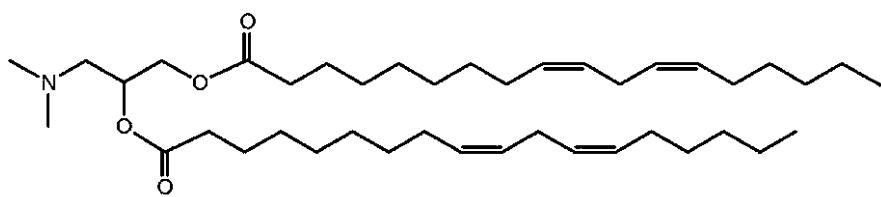
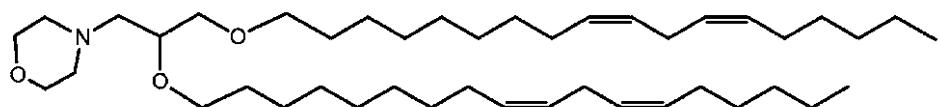
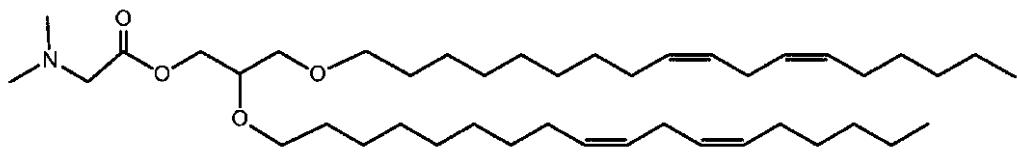
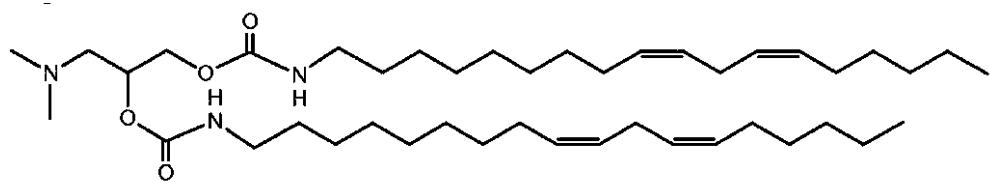


を有する、項目 1 に記載のアミノ脂質。

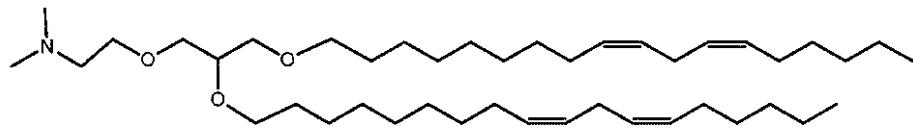
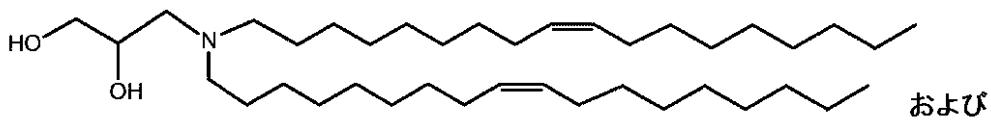
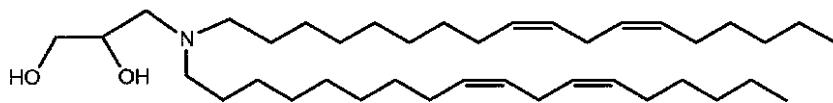
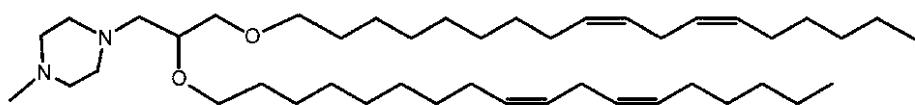
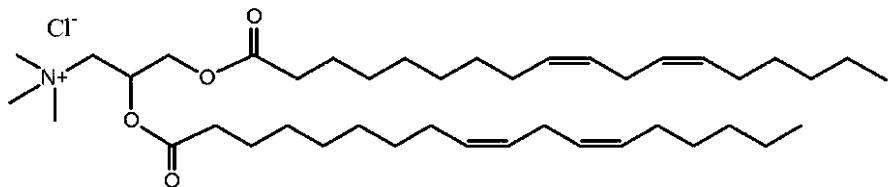
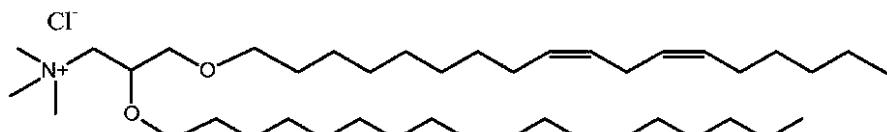
(項目 3 )

以下：

【化 7 4】



【化 7 5】



からなる群から選択される構造を有するアミノ脂質。

( 項目 4 )

項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のアミノ脂質を含む脂質粒子。

( 項目 5 )

項目 2 に記載のアミノ脂質を含む、項目 4 に記載の脂質粒子。

## ( 項目 6 )

中性脂質および粒子凝集を減少させることができる脂質をさらに含む、項目4に記載の脂質粒子。

( 項目 7 )

約 20 ~ 60 % D L i n - K - DMA : 5 ~ 25 % 中性脂質 : 25 ~ 55 % Chol : 0.5 ~ 15 % PEG - S - DMG、PEG - C - DOMG または PEG - DMA のモル比で：

( j ) R h i n = K = D M A :

( i i ) D S P C 、 P O P C 、 D O P E および S M から選択される中性脂質：

( i i i ) コレステロール：および

( i v ) P E G - S - D M G , P E G - C - D O M G または P E G - D M A

から本質的になる、項目 6 に記載の脂質粒子。

(項目 8 )

約 20 ~ 60 % 陽イオン性脂質またはアミノ脂質 : 5 ~ 25 % 中性脂質 : 25 ~ 55 % コ  
レステロール : 0.5 ~ 15 % P E G - C - D O M G のモル比で :

( i ) 1 つ以上の陽イオン性脂質またはアミノ脂質 ;

( i i ) D S P C 、 P O P C 、 D O P E および S M から選択される 1 つ以上の中性脂質 ;

( i i i ) コレステロール ; および

( i v ) P E G - C - D O M G

を含む、脂質粒子。

(項目 9 )

前記アミノ脂質が、項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のアミノ脂質である、項目 8 に記載の脂質粒子。

(項目 10 )

治療剤をさらに含む、項目 4 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の脂質粒子。

(項目 11 )

前記治療剤が、核酸である、項目 10 に記載の脂質粒子。

(項目 12 )

前記核酸が、プラスミドである、項目 11 に記載の脂質粒子。

(項目 13 )

前記核酸が、免疫賦活性オリゴヌクレオチドである、項目 11 に記載の脂質粒子。

(項目 14 )

前記核酸が : s i R N A 、マイクロ R N A 、アンチセンスオリゴヌクレオチドおよびリボ  
ザイムからなる群から選択される、項目 11 に記載の脂質粒子。

(項目 15 )

前記核酸が、s i R N A である、項目 14 に記載の脂質粒子。

(項目 16 )

項目 10 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の脂質粒子および薬学的に許容可能な賦形剤、キヤ  
リアまたは希釈剤を含む、薬学的組成物。

(項目 17 )

細胞によるポリペプチドの発現を調節する方法であって、項目 10 ~ 15 のいずれか 1 項  
に記載の脂質粒子を細胞に提供する工程を包含する、方法。

(項目 18 )

治療剤が、s i R N A 、マイクロ R N A 、アンチセンスオリゴヌクレオチド、s i R N A  
、マイクロ R N A およびアンチセンスオリゴヌクレオチドを発現することができるプラス  
ミドから選択され、ここで、該 s i R N A 、マイクロ R N A またはアンチセンス R N A が  
、ポリペプチドの発現を低下させるように、ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド  
に特異的に結合するポリヌクレオチドまたはその相補物を含む、項目 17 に記載の方法。

(項目 19 )

核酸が、ポリペプチドまたはその機能的なバリエントもしくはフラグメントの発現を増加  
させるような、ポリペプチドまたはその機能的なバリエントもしくはフラグメントをコー  
ドするプラスミドである、項目 17 に記載の方法。

(項目 20 )

被験体におけるポリペプチドの過剰発現を特徴とする疾患または障害を処置する方法であ  
って、項目 16 に記載の薬学的組成物を被験体に提供する工程を包含し、ここで、治療剤  
は、s i R N A 、マイクロ R N A 、アンチセンスオリゴヌクレオチド、s i R N A 、マイ  
クロ R N A およびアンチセンスオリゴヌクレオチドを発現することができるプラスミドか  
ら選択され、ここで、該 s i R N A 、マイクロ R N A またはアンチセンス R N A は、ポリ  
ペプチドをコードするポリヌクレオチドに特異的に結合するポリヌクレオチドまたはその  
相補物を含む、方法。

(項目 21 )

被験体におけるポリペプチドの過小発現を特徴とする疾患または障害を処置する方法であ  
って、項目 1 6 に記載の薬学的組成物を被験体に提供する工程を包含し、ここで、治療剤  
は、ポリペプチドまたはその機能的なバリアントもしくはフラグメントをコードするプラ  
スミドである、方法。

(項目 2 2 )

被験体において免疫応答を誘導する方法であって、項目 1 6 に記載の薬学的組成物を被験  
体に提供する工程を包含し、ここで、治療剤は、免疫賦活性オリゴヌクレオチドである、  
方法。

(項目 2 3 )

薬学的組成物が、ワクチンまたは抗原と併用して患者に提供される、項目 2 2 に記載の方  
法。

(項目 2 4 )

項目 1 3 に記載の脂質粒子および疾患または病原体に関連する抗原を含むワクチン。

(項目 2 5 )

前記抗原が、腫瘍抗原である、項目 2 4 に記載のワクチン。

(項目 2 6 )

前記抗原が、ウイルス抗原、細菌抗原または寄生生物抗原である、項目 2 4 に記載のワク  
チン。