

【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8月21日(2014.8.21)

【公表番号】特表2014-501730(P2014-501730A)

【公表日】平成26年1月23日(2014.1.23)

【年通号数】公開・登録公報2014-004

【出願番号】特願2013-541148(P2013-541148)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/702 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 39/02 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/7016 (2006.01)

A 6 1 K 31/724 (2006.01)

A 6 1 P 31/10 (2006.01)

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

A 6 1 P 33/00 (2006.01)

C 0 7 H 11/00 (2006.01)

C 0 8 B 37/16 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/702

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 39/02

A 6 1 P 31/04

A 6 1 K 31/7016

A 6 1 K 31/724

A 6 1 P 31/10

A 6 1 P 31/12

A 6 1 P 33/00

C 0 7 H 11/00

C 0 8 B 37/16

【手続補正書】

【提出日】平成26年7月2日(2014.7.2)

【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

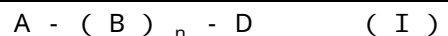
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象における細胞外ヒストンの細胞毒性活性を阻害するための薬学的組成物であって、  
多価陰イオンの有効量を含み、該多価陰イオンが実質的な抗凝固活性を有さず、  
該多価陰イオンが、一般構造 ( I ) を有する多価陰イオンオリゴ糖：



( 式中、

A および B が各々独立して、環状単糖類または環状デオキシ単糖類であり；

D が環状単糖類、環状デオキシ単糖類、開環単糖類、または糖アルコールであり；

n が、0、1、2、3、4、5、6、7 および 8 より選択される整数であり；

ここで環状単糖類、環状デオキシ単糖類、開環単糖類、または糖アルコールの各々が  $\text{SO}_3^-$ 、 $\text{COO}^-$ 、 $\text{OPO}_3^-$ 、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアルケニル、置換されてもよいアルキニル、置換されてもよいアリール、または置換されてもよいアラルキルで独立して置換されてもよく；かつ

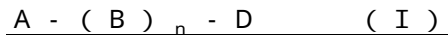
ここで多価陰イオンオリゴ糖が、 $\text{OSO}_3^-$ 、 $\text{COO}^-$ 、および  $\text{OPO}_3^-$  からなる群より選択される少なくとも2つの陰イオン置換基を含む)

である、薬学的組成物。

【請求項2】

対象における細胞外ヒストンの蓄積を阻害するための薬学的組成物であって、多価陰イオンの有効量を含み、該多価陰イオンが実質的な抗凝固活性を有さず、

該多価陰イオンが、一般構造 (I) を有する多価陰イオンオリゴ糖：



(式中、

A および B が各々独立して、環状単糖類または環状デオキシ単糖類であり；

D が環状単糖類、環状デオキシ単糖類、開環単糖類、または糖アルコールであり；

n が、0、1、2、3、4、5、6、7 および 8 より選択される整数であり；

ここで環状単糖類、環状デオキシ単糖類、開環単糖類、または糖アルコールの各々が  $\text{SO}_3^-$ 、 $\text{COO}^-$ 、 $\text{OPO}_3^-$ 、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアルケニル、置換されてもよいアルキニル、置換されてもよいアリール、または置換されてもよいアラルキルで独立して置換されてもよく；かつ

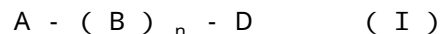
ここで多価陰イオンオリゴ糖が、 $\text{OSO}_3^-$ 、 $\text{COO}^-$ 、および  $\text{OPO}_3^-$  からなる群より選択される少なくとも2つの陰イオン置換基を含む)

である、薬学的組成物。

【請求項3】

対象における細胞外ヒストンの細胞毒性活性を阻害することにより敗血症を処置するための薬学的組成物であって、多価陰イオンの有効量を含み、該多価陰イオンが実質的な抗凝固活性を有さず、

該多価陰イオンが、一般構造 (I) を有する多価陰イオンオリゴ糖：



(式中、

A および B が各々独立して、環状単糖類または環状デオキシ単糖類であり；

D が環状単糖類、環状デオキシ単糖類、開環単糖類、または糖アルコールであり；

n が、0、1、2、3、4、5、6、7 および 8 より選択される整数であり；

ここで環状単糖類、環状デオキシ単糖類、開環単糖類、または糖アルコールの各々が  $\text{SO}_3^-$ 、 $\text{COO}^-$ 、 $\text{OPO}_3^-$ 、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアルケニル、置換されてもよいアルキニル、置換されてもよいアリール、または置換されてもよいアラルキルで独立して置換されてもよく；かつ

ここで多価陰イオンオリゴ糖が、 $\text{OSO}_3^-$ 、 $\text{COO}^-$ 、および  $\text{OPO}_3^-$  からなる群より選択される少なくとも2つの陰イオン置換基を含む)

である、薬学的組成物。

【請求項4】

多価陰イオンが実質的に非免疫原性である、請求項1～3のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項5】

環状単糖類が、グルコース、ガラクトース、フルクトース、リボース、アラビノース、キシロース、リキソース、アロース、アルトロース、マンノース、グロース、イドース、タロース、リブロース、キシルロース、プシコース、ソルボース、タガトースおよびセドヘプツロースからなる群より選択される、請求項1～3のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項6】

環状単糖類が、グルコース、ガラクトースおよびフルクトースからなる群より選択される、請求項 5 記載の薬学的組成物。

【請求項 7】

環状デオキシ単糖類が、フコース、デオキシリボースおよびラムノースからなる群より選択される、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 8】

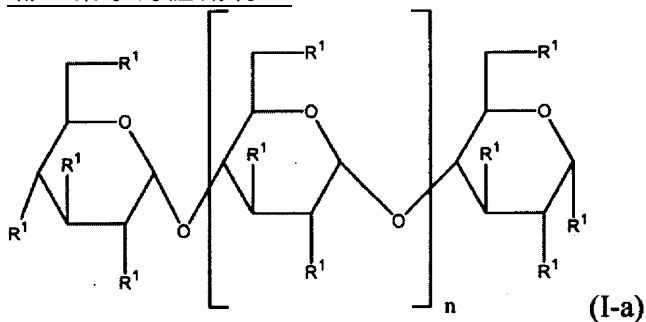
糖アルコールが、グリコール、グリセロール、エリトリトール、トレイトール、リビトール、アラビトール、キシリトール、ソルビトール（グルシトール）、マンニトール、ズルシトール（ガラクトール）、イジトールおよびフシトールからなる群より選択される、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 9】

開環単糖類が、グルコース、ガラクトース、フルクトース、エリトロース、トレオース、エリトルロース、リボース、アラビノース、キシロース、リキソース、アロース、アルトロース、マンノース、グロース、イドース、タロース、リブロース、キシルロース、ブシコース、ソルボース、タガトースおよびセドヘブツロースからなる群より選択される、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 10】

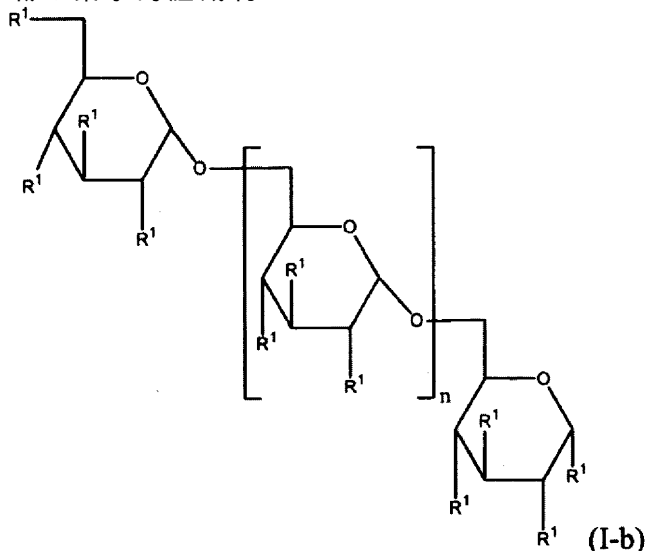
多価陰イオンオリゴ糖が一般構造（I - a）を有する、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項記載の薬学的組成物：



式中で各  $R^1$  が、 $OSO_3^-$ 、 $COO^-$ 、 $OPO_3^-$ 、 $OH$  または  $H$  より独立して選択され；かつ  $n$  が 0、1、2、3、4、5、6、7、および 8 の間の整数であり；かつ  $R^1$  の少なくとも 2 つが、 $OSO_3^-$ 、 $COO^-$ 、および  $OPO_3^-$  からなる群より選択される。

【請求項 11】

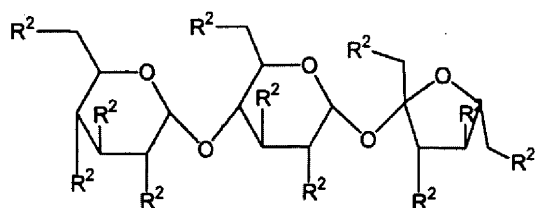
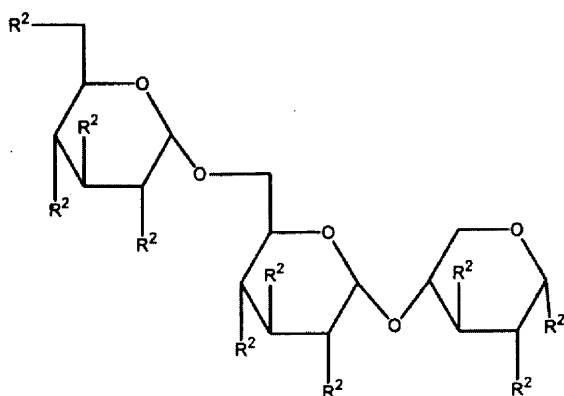
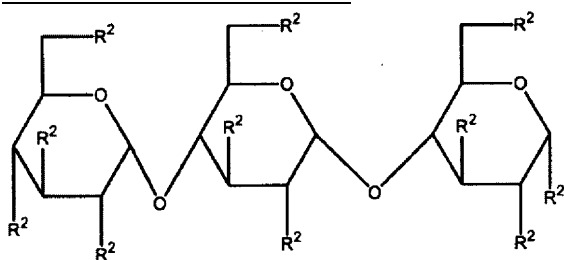
多価陰イオンオリゴ糖が一般構造（I - b）を有する、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項記載の薬学的組成物：

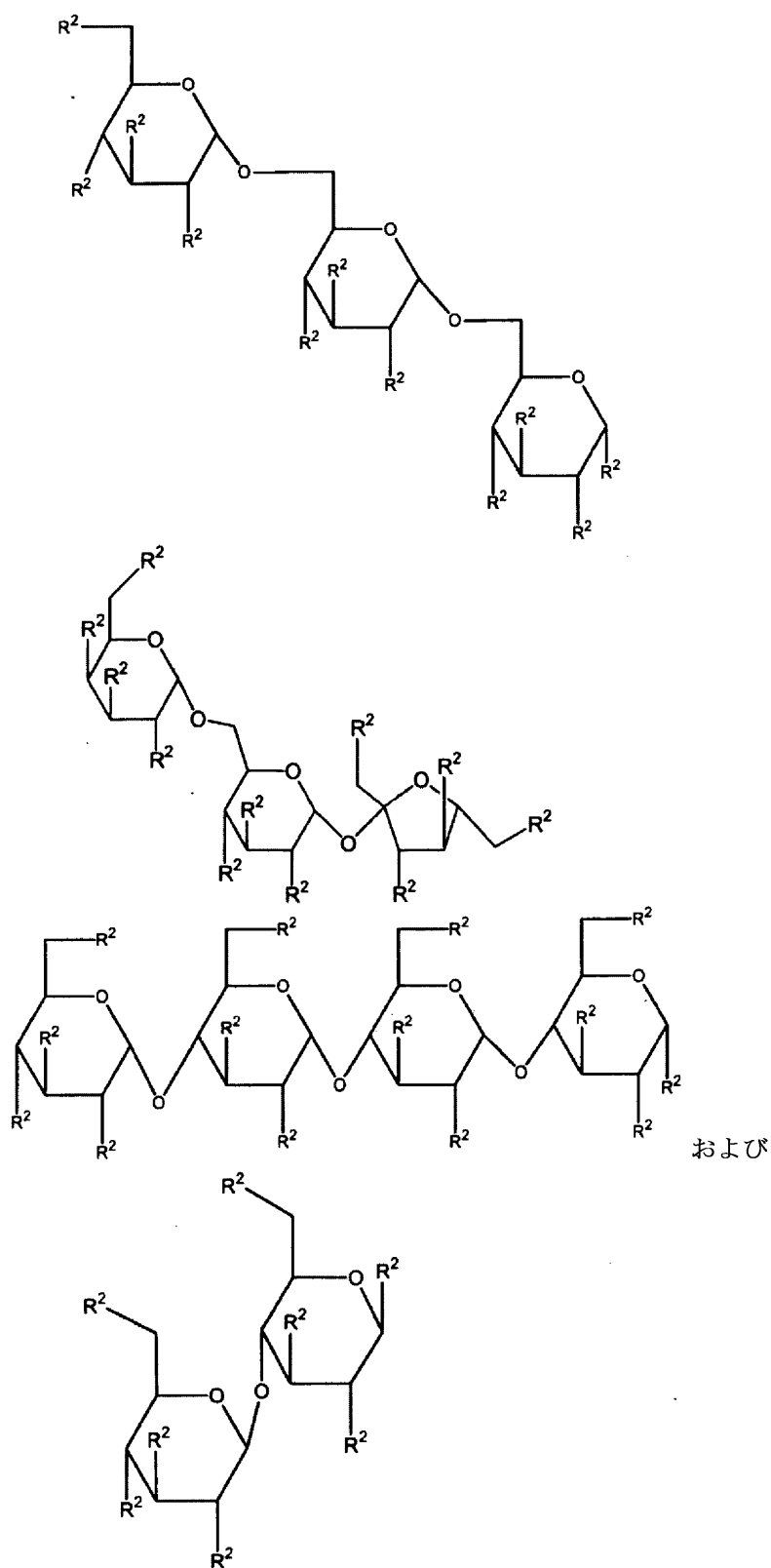


ここで各  $R^1$  が、 $OSO_3^-$ 、 $COO^-$ 、 $OPO_3^-$ 、 $OH$  または  $H$  より独立して選択され；かつ  $n$  が 0、1、2、3、4、5、6、7、および 8 の間の整数であり；かつ  $R^1$  の少なくとも 2 つが、 $OSO_3^-$ 、 $COO^-$ 、および  $OPO_3^-$  からなる群より選択される。

【請求項 12】

多価陰イオンオリゴ糖が、以下からなる群より選択される、請求項 1～3 のいずれか一項記載の薬学的組成物：





式中で各  $R^2$  が、 $OSO_3^-$ 、 $COO^-$ 、 $OPO_3^-$ 、 $OH$ または $H$ より独立して選択され；かつ  $R^2$  の少なくとも2つが、 $OSO_3^-$ 、 $COO^-$ 、および $OPO_3^-$  からなる群より選択される。

【請求項 13】

多価陰イオンオリゴ糖が、マルトース硫酸、マルトトリオース硫酸、マルトテトラオース硫酸、マルトペンタオース硫酸、マルトヘキサオース硫酸、マルトヘプタオース硫酸、マルトオクタノース硫酸、マルトノナオース硫酸およびマルトデカオース硫酸、パノース硫酸、イソマルトトリオース硫酸、エルロース硫酸、セロビオース硫酸ならびにラフィノ

ース硫酸からなる群より選択される、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項記載の薬学的組成物。

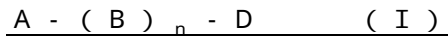
【請求項 1 4】

多価陰イオンオリゴ糖がセロビオース硫酸である、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 1 5】

細胞外ヒストンの細胞毒性活性を阻害することによる敗血症の処置用の医薬の製造のための多価陰イオンの有効量の使用であって、該多価陰イオンが実質的な抗凝固活性を有さず、

該多価陰イオンが、一般構造 ( I ) を有する多価陰イオンオリゴ糖：



(式中、

A および B が各々独立して、環状単糖類または環状デオキシ単糖類であり；

D が環状単糖類、環状デオキシ単糖類、開環単糖類、または糖アルコールであり；

n が、0、1、2、3、4、5、6、7 および 8 より選択される整数であり；

ここで環状単糖類、環状デオキシ単糖類、開環単糖類、または糖アルコールの各々が  $OSO_3^-$ 、 $COO^-$ 、 $OPO_3^-$ 、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアルケニル、置換されてもよいアルキニル、置換されてもよいアリール、または置換されてもよいアラールキルで独立して置換されてもよく；かつ

ここで多価陰イオンオリゴ糖が、 $OSO_3^-$ 、 $COO^-$ 、および  $OPO_3^-$  からなる群より選択される少なくとも 2 つの陰イオン置換基を含む)である、使用。

【請求項 1 6】

多価陰イオンが実質的に非免疫原性である、請求項 1 5 記載の使用。

【請求項 1 7】

環状単糖類が、グルコース、ガラクトース、フルクトース、リボース、アラビノース、キシロース、リキソース、アロース、アルトロース、マンノース、グロース、イドース、タロース、リブロース、キシルロース、プシコース、ソルボース、タガトースおよびセドヘプツロースからなる群より選択される、請求項 1 5 記載の使用。

【請求項 1 8】

環状単糖類が、グルコース、ガラクトースおよびフルクトースからなる群より選択される、請求項 1 7 記載の使用。

【請求項 1 9】

環状デオキシ単糖類が、フコース、デオキシリボースおよびラムノースからなる群より選択される、請求項 1 5 記載の使用。

【請求項 2 0】

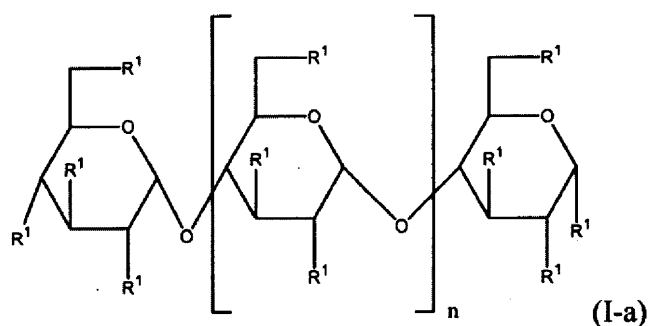
糖アルコールが、グリコール、グリセロール、エリトリール、トレイトール、リビトール、アラビトール、キシリトール、ソルビトール (グルシトール)、マンニトール、ズルシトール (ガラクトール)、イジトールおよびフシトールからなる群より選択される、請求項 1 5 記載の使用。

【請求項 2 1】

開環単糖類が、グルコース、ガラクトース、フルクトース、エリトロース、トレオース、エリトルロース、リボース、アラビノース、キシロース、リキソース、アロース、アルトロース、マンノース、グロース、イドース、タロース、リブロース、キシルロース、プシコース、ソルボース、タガトースおよびセドヘプツロースからなる群より選択される、請求項 1 5 記載の使用。

【請求項 2 2】

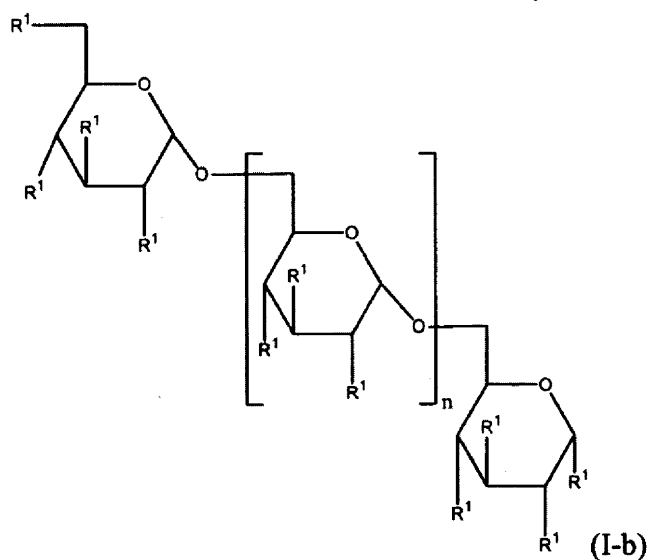
多価陰イオンオリゴ糖が一般構造 ( I - a ) を有する、請求項 1 5 記載の使用：



式中で各  $R^1$  が、 $OSO_3^-$ 、 $COO^-$ 、 $OPO_3^-$ 、 $OH$  または  $H$  より独立して選択され；かつ  $n$  が 0、1、2、3、4、5、6、7、および 8 の間の整数であり；かつ  $R^1$  の少なくとも 2 つが、 $OSO_3^-$ 、 $COO^-$ 、および  $OPO_3^-$  からなる群より選択される。

【請求項 23】

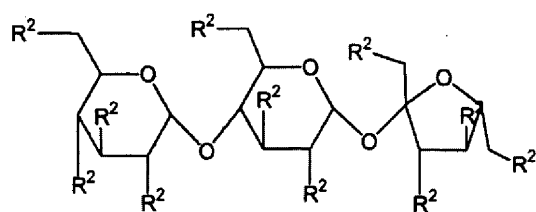
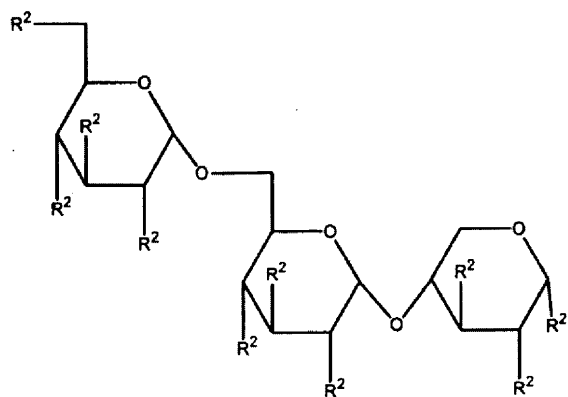
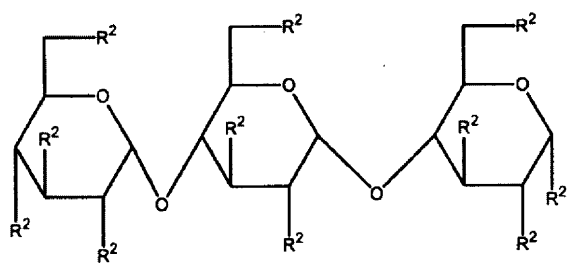
多価陰イオンオリゴ糖が一般構造 (I-b) を有する、請求項 15 記載の使用：



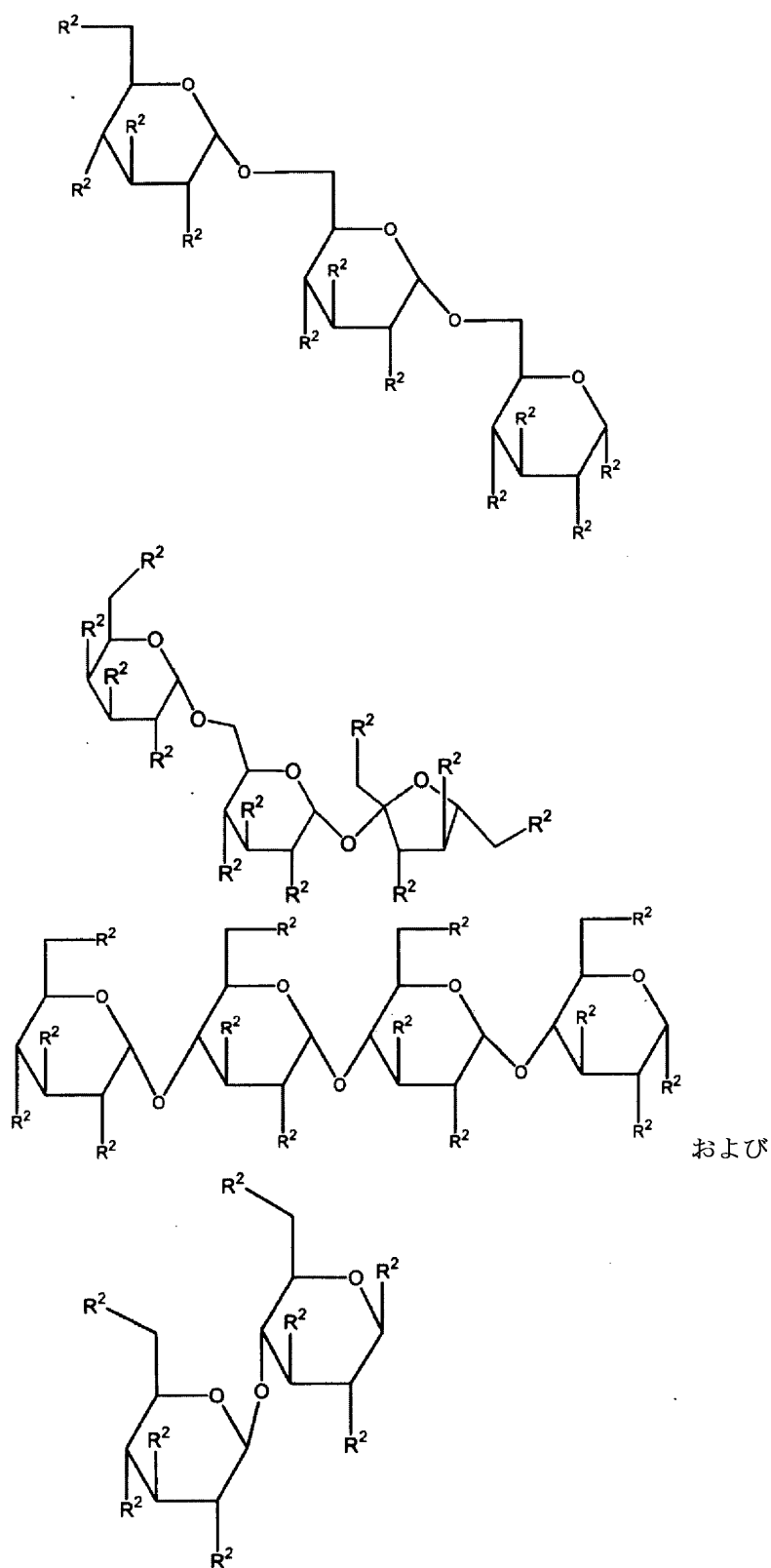
ここで各  $R^1$  が、 $OSO_3^-$ 、 $COO^-$ 、 $OPO_3^-$ 、 $OH$  または  $H$  より独立して選択され；かつ  $n$  が 0、1、2、3、4、5、6、7、および 8 の間の整数であり；かつ  $R^1$  の少なくとも 2 つが、 $OSO_3^-$ 、 $COO^-$ 、および  $OPO_3^-$  からなる群より選択される。

【請求項 24】

多価陰イオンオリゴ糖が、以下からなる群より選択される、請求項 15 記載の使用：







式中で各  $R^2$  が、 $OSO_3^-$ 、 $COO^-$ 、 $OPO_3^-$ 、 $OH$  または  $H$  より独立して選択され；かつ  $R^2$  の少なくとも 2 つが、 $OSO_3^-$ 、 $COO^-$ 、および  $OPO_3^-$  からなる群より選択される。

【請求項 25】

多価陰イオンオリゴ糖が、マルトース硫酸、マルトトリオース硫酸、マルトテトラオース硫酸、マルトペンタオース硫酸、マルトヘキサオース硫酸、マルトヘプタオース硫酸、マルトオクタオース硫酸、マルトノナオース硫酸およびマルトデカオース硫酸、パノース硫酸、イソマルトトリオース硫酸、エルロース硫酸、セロビオース硫酸ならびにラフィノ

ース硫酸からなる群より選択される、請求項 1 5 記載の使用。

【請求項 2 6】

多価陰イオンオリゴ糖がセロビオース硫酸である、請求項 1 5 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 3 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 3 4】

前記の局面のいずれか1つのうちの1つの態様において、多価陰イオンは、細胞、組織または臓器へのヒストンの結合を阻害する。

[本発明1001]

対象における細胞外ヒストンの細胞毒性活性を阻害する方法であって、該対象に多価陰イオンの有効量を投与する段階を含む、該方法。

[本発明1002]

対象における細胞外ヒストンの蓄積を阻害する方法であって、該対象に多価陰イオンの有効量を投与する段階を含む、該方法。

[本発明1003]

対象における細胞外ヒストンの細胞毒性活性を阻害することにより敗血症を処置する方法であって、該対象に多価陰イオンの有効量を投与する段階を含む、該方法。

[本発明1004]

細胞外ヒストンの細胞毒性活性を阻害することによる敗血症の処置用の医薬の製造のための多価陰イオンの有効量の使用。

[本発明1005]

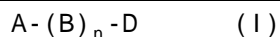
多価陰イオンが実質的な抗凝固活性を持たない、本発明1001～1003のいずれかの方法または本発明1004の使用。

[本発明1006]

多価陰イオンが実質的に非免疫原性である、本発明1001～1003のいずれかの方法または本発明1004の使用。

[本発明1007]

多価陰イオンが、一般構造(I)を有する多価陰イオンオリゴ糖であり：



式中でAおよびBが各々独立して、環状単糖類または環状デオキシ単糖類であり；

Dが環状単糖類、環状デオキシ単糖類、開環単糖類、または糖アルコールであり；

nが、0、1、2、3、4、5、6、7および8より選択される整数であり；かつ

ここで環状単糖類、環状デオキシ単糖類、開環単糖類、または糖アルコールの各々が $OS_3^-$ 、 $COO^-$ 、 $OP_3^-$ 、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアルケニル、置換されてもよいアルキニル、置換されてもよいアリール、または置換されてもよいアラールキルで独立して置換されてもよく；かつ

ここで多価陰イオンオリゴ糖が、 $OSO_3^-$ 、 $COO^-$ 、および $OP_3^-$ からなる群より選択される少なくとも2つの陰イオン置換基を含む、

本発明1001～1003のいずれかの方法または本発明1004の使用。

[本発明1008]

環状単糖類が、グルコース、ガラクトース、フルクトース、リボース、アラビノース、キシロース、リキソース、アロース、アルトロース、マンノース、グロース、イドース、タロース、リブロース、キシルロース、プシコース、ソルボース、タガトースおよびセドヘプツロースからなる群より選択される、本発明1007の方法または使用。

[本発明1009]

環状単糖類が、グルコース、ガラクトースおよびフルクトースからなる群より選択される、本発明1008の方法または使用。

[本発明1010]

環状デオキシ単糖類が、フコース、デオキシリボースおよびラムノースからなる群より選択される、本発明1007の方法または使用。

[本発明1011]

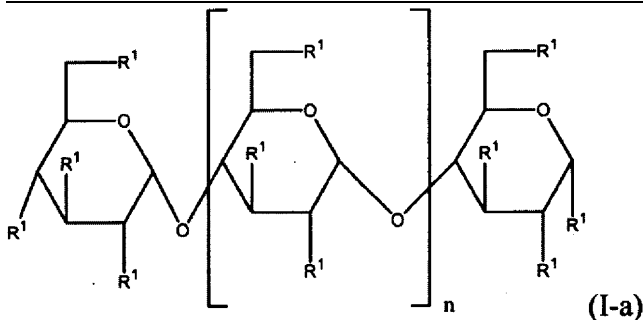
糖アルコールが、グリコール、グリセロール、エリトリール、トレイトール、リビトール、アラビトール、キシリトール、ソルビトール(グルシトール)、マンニトール、ズルシトール(ガラクトール)、イジトールおよびフシトールからなる群より選択される、本発明1007の方法または使用。

[本発明1012]

開環単糖類が、グルコース、ガラクトース、フルクトース、エリトロース、トレオース、エリトルロース、リボース、アラビノース、キシロース、リキソース、アロース、アルトロース、マンノース、グロース、イドース、タロース、リブロース、キシルロース、ブシコース、ソルボース、タガトースおよびセドヘブツロースからなる群より選択される、本発明1007の方法または使用。

[本発明1013]

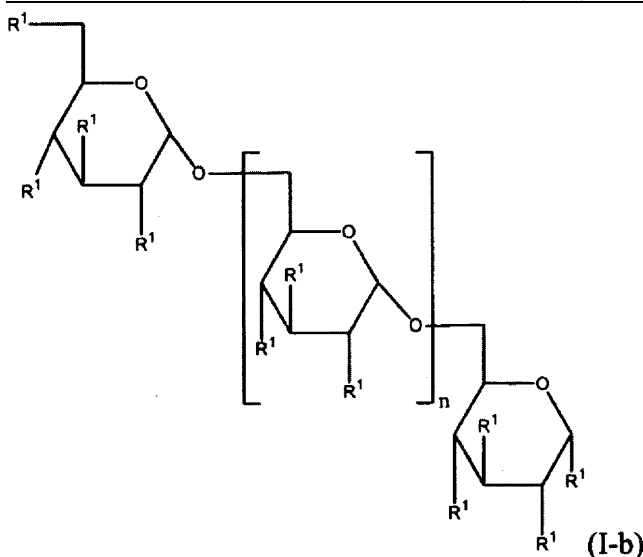
多価陰イオンオリゴ糖が一般構造(I-a)を有する、本発明1007の方法または使用：



式中で各 $R^1$ が、 $OSO_3^-$ 、 $COO^-$ 、 $OPO_3^-$ 、 $OH$ または $H$ より独立して選択され；かつ $n$ が0、1、2、3、4、5、6、7、および8の間の整数であり；かつ $R^1$ の少なくとも2つが、 $OSO_3^-$ 、 $COO^-$ 、および $OPO_3^-$ からなる群より選択される。

[本発明1014]

多価陰イオンオリゴ糖が一般構造(I-b)を有する、本発明1007の方法または使用：

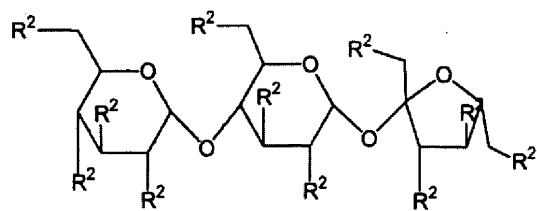
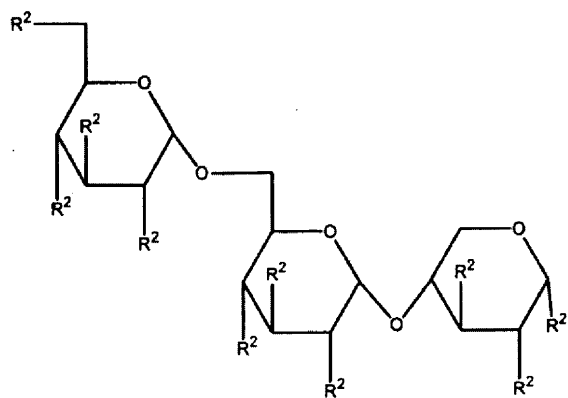
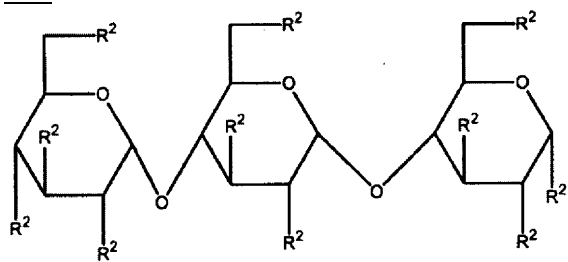


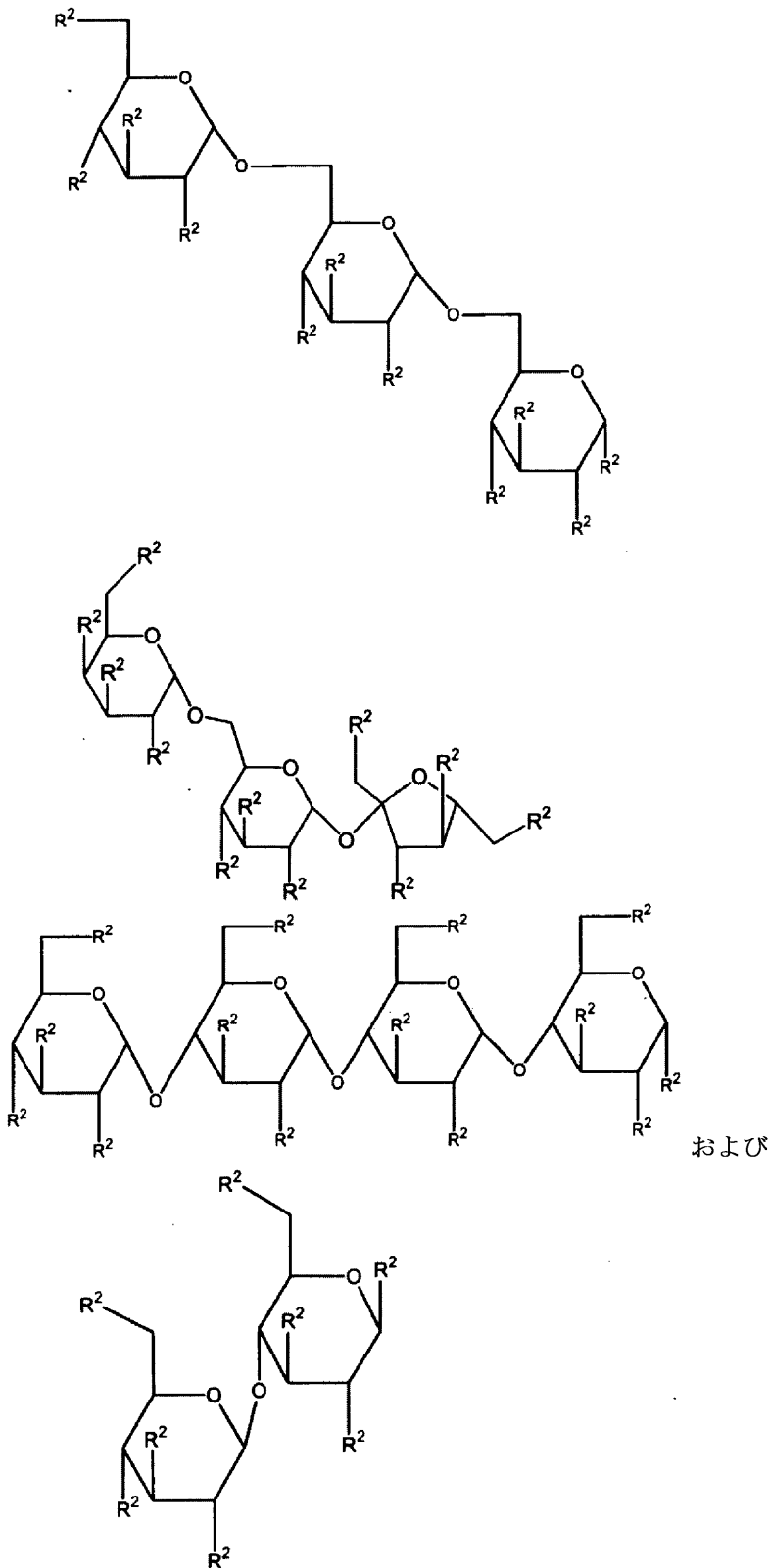
ここで各 $R^1$ が、 $OSO_3^-$ 、 $COO^-$ 、 $OPO_3^-$ 、 $OH$ または $H$ より独立して選択され；かつ $n$ が0、1、2、3、4、5、6、7、および8の間の整数であり；かつ $R^1$ の少なくとも2つが、 $OSO_3^-$ 、 $COO^-$ 、および $OPO_3^-$ からなる群より選択される。

[本発明1015]

多価陰イオンオリゴ糖が、以下からなる群より選択される、本発明1007の方法または使用：

用：





式中で各 $R^2$ が、 $OSO_3^-$ 、 $COO^-$ 、 $OPo_3^-$ 、 $OH$ または $H$ より独立して選択され；かつ $R^2$ の少なくとも2つが、 $OSO_3^-$ 、 $COO^-$ 、および $OPo_3^-$ からなる群より選択される。

[本発明1016]

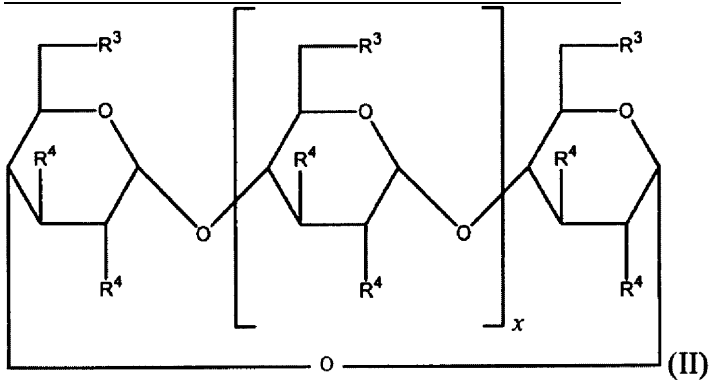
多価陰イオンオリゴ糖が、マルトース硫酸、マルトトリオース硫酸、マルトテトラオース硫酸、マルトペンタオース硫酸、マルトヘキサオース硫酸、マルトヘプタオース硫酸、マルトオクタノース硫酸、マルトノナオース硫酸およびマルトデカオース硫酸、パノース硫酸、イソマルトトリオース硫酸、エルロース硫酸、セロビオース硫酸ならびにラフィノース硫酸からなる群より選択される、本発明1007の方法または使用。

[本発明1017]

多価陰イオンオリゴ糖がセロビオース硫酸である、本発明1007の方法または使用。

[本発明1018]

多価陰イオンが、一般構造(II)を有するシクロデキストリンである、本発明1001～1003のいずれかの方法または本発明1004の使用：



式中、各 $R^3$ が、置換されてもよいO-アルキル、O-アリール、O-アラルキル、O-アルケニル、O-アルキニル基、 $OSO_3^-$ 、 $COO^-$ 、 $OPO_3^-$ 、OHまたはHより独立して選択され、かつ各 $R^4$ が $OSO_3^-$ 、 $COO^-$ 、 $OPO_3^-$ 、OHまたはHより独立して選択され；xが3、4、5、6、7、8、9、および10の間の整数であり、かつ多価陰イオンシクロデキストリンが $OSO_3^-$ 、 $COO^-$ 、および $OPO_3^-$ からなる群より選択される少なくとも2つの陰イオン置換基を含む。

[本発明1019]

シクロデキストリンが  $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリンまたは  $\gamma$ -シクロデキストリンである、本発明1018の方法または使用。