

【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22年7月22日(2010.7.22)

【公表番号】特表2009-542582(P2009-542582A)

【公表日】平成21年12月3日(2009.12.3)

【年通号数】公開・登録公報2009-048

【出願番号】特願2009-512671(P2009-512671)

【国際特許分類】

C 0 7 K 14/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 K 47/42 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 14/00

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 39/00 H

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 47/48

A 6 1 K 47/42

A 6 1 K 47/34

【手続補正書】

【提出日】平成22年5月31日(2010.5.31)

【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】

L I D トランスフェクション複合体に使用するための、式 A - B - C

[ 式中、

A はポリカチオン性核酸結合コンポーネントであり；

B は、エンドソームプロテアーゼによる切断を受けうるアミノ酸配列 R X<sup>1</sup> K R または R X<sup>2</sup> R R (ここに、X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>は、K または V から選択される)を含んでなるスペーサーエレメントペプチドであり；そして

C は細胞表面受容体結合コンポーネントである]

で示されるペプチド誘導体。

【請求項 2】

細胞表面受容体結合コンポーネントが、以下から選択されるペプチドを含んでなる、請求項 1 に記載のペプチド誘導体：

R G D ；

R R E T A W A ；

L D V ；

X<sup>5</sup> S M (ここに、X<sup>5</sup>は塩基性アミノ酸残基である)；

L X<sup>6</sup> H K (ここに、X<sup>6</sup>は Q または P である)；

P S G X<sup>7</sup> A R A (ここに、X<sup>7</sup>はAまたはTである) ;  
 S X<sup>8</sup> R S M N F (ここに、X<sup>8</sup>は酸性アミノ酸残基である) ;  
 L X<sup>9</sup> H K S M P (ここに、X<sup>9</sup>はPまたはQである) ;  
 P X<sup>10</sup> X<sup>11</sup> X<sup>12</sup> T (ここに、X<sup>10</sup>、X<sup>11</sup>およびX<sup>12</sup>は同じであっても異なってもよく、それぞれアミノ酸残基を表す) ;  
 P S X<sup>13</sup> S (ここに、X<sup>13</sup>はアミノ酸残基を表す) ;  
 Q X<sup>14</sup> X<sup>15</sup> X<sup>16</sup> Q (ここに、X<sup>14</sup>およびX<sup>16</sup>は同じであっても異なってもよく、それぞれアミノ酸残基を表し、X<sup>15</sup>はアミド側鎖を有するアミノ酸残基を表す) ; および  
 S X<sup>17</sup> S (ここに、X<sup>17</sup>は脂肪族側鎖を有するアミノ酸残基を表す)。

【請求項 3】

細胞表面受容体結合コンポーネントが長さ20アミノ酸までのペプチドを含んでなる、請求項1または2に記載のペプチド誘導体。

【請求項 4】

(i) 核酸、および

(ii) 請求項1、請求項2または請求項3に記載のペプチド誘導体を含む、非ウイルストランスフェクション複合体。

【請求項 5】

脂質コンポーネントをさらに含む、請求項4に記載の非ウイルストランスフェクション複合体。

【請求項 6】

脂質コンポーネントが、一般式 (I I) :

(PEG)<sub>n</sub> - リンカー - スペース - カチオン性頭部 - 炭素骨格 - (疎水性鎖)。

[ 式中、

リンカーはエステル基またはアセタール基である ;

スペースはリンカーをカチオン性頭部に連結する基である ;

n は P E G 鎖の数を表し、リンカーがエステル基である場合は n = 1、リンカーがアセタール基である場合は n = 2 ;

o は疎水性鎖の数を表し、o = 1、2 または 3 ;

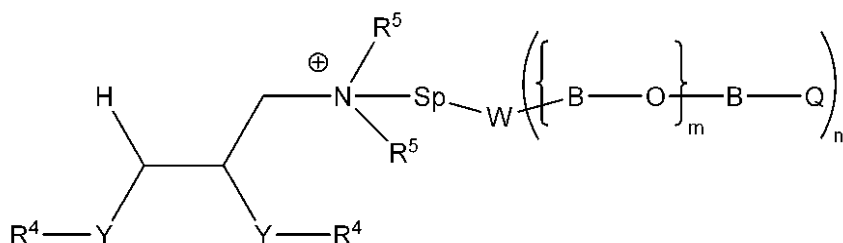
炭素骨格は疎水性鎖をカチオン性頭部に連結する基である ]

で示される脂質誘導体を含んでなる、請求項5に記載の非トランスフェクション複合体。

【請求項 7】

脂質誘導体が、式 (I I I) :

【化 1】



(I I I)

[ 式中、

各 Y は同じであるか異なって、- O -、および - O - C ( O ) - から選択される ;

各 R<sup>4</sup> は同じであるか異なって、直鎖または分岐鎖の飽和または不飽和 C<sub>7-24</sub> ヒドロカルビル基 (これは無置換であるか、ヒドロキシ、ハロゲンおよび O R' (式中、R' は C<sub>1-6</sub> ヒドロカルビル基である) から選択される 1 個以上の置換基で置換される) から選択される ;

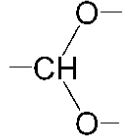
各 R<sup>5</sup> は同じであるか異なって、直鎖または分岐鎖の飽和または不飽和 C<sub>1-10</sub> ヒドロカルビル基 (これは無置換であるか、ヒドロキシ、ハロゲン、- O R'、- C ( O ) O H、

-CN、 $-N(R')_2$ 、および $-C(O)R'$ （式中、各 $R'$ は同じであるか異なって、 $C_{1-6}$ ヒドロカルビル基である）から選択される1個以上の置換基で置換される）から選択される；

$S_p$ は $C_{1-8}$ アルキレン基（これは無置換であるか、ヒドロキシ、ハロゲンおよび $OR'$ （式中、 $R'$ は $C_{1-6}$ ヒドロカルビル基である）から選択される1個以上の置換基で置換される）である；

Wは $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、および式（IV）の基；

【化2】



（IV）

から選択される；

$n$ はPEG鎖の数を表し、リンカーWが $-O-C(O)-$ または $-C(O)O-$ である場合は $n=1$ 、リンカーWが式（IV）の基である場合は $n=2$ ；

各Bは同じであるか異なって、 $C_{1-6}$ アルキレン基（これは無置換であるか、ヒドロキシ、ハロゲン、 $-OR^1$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-CN$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-C(O)OR^1$ 、 $-OC(O)R^1$ および $-C(O)R^1$ から選択される1個以上の置換基で置換される）である；

$R^1$ および $R^2$ は同じであるか異なって、 $C_{1-4}$ ヒドロカルビルである；

$m$ は1～100の整数である；そして

Qは $-N^+(R^3)_3$ 、 $-OH$ 、および $-OR^3$ （式中、 $R^3$ は無置換 $C_{1-4}$ アルキル基またはトリフルオロメチル基である）から選択される]  
で示される化合物である、請求項6に記載の非トランスフェクション複合体。

【請求項8】

脂質コンポーネントが、一般式（V）の脂質誘導体：

$(PEG)_q$ -リンカー-スパーサー-カチオン性頭部-炭素骨格-(疎水性鎖)。

[式中、

リンカーは細胞内で切断を受けうる基である；

スパーサーはリンカーをカチオン性頭部に連結する基である；

$q$ はPEG鎖の数を表し、 $q=1$ 、2または3；

各PEG基は独立して基 $\{B-O\}_p-B-Q$

（式中、

各Bは同じであるか異なって、 $C_{1-6}$ アルキレン基（これは無置換であるか、ヒドロキシ、ハロゲン、 $-OR^1$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-CN$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-C(O)OR^1$ 、 $-OC(O)R^1$ および $-C(O)R^1$ から選択される1個以上の置換基で置換される）である；

$R^1$ および $R^2$ は同じであるか異なって、 $C_{1-4}$ ヒドロカルビルである；

$p$ は1～8の整数である；そして

Qは $-N^+(R^3)_3$ 、 $-OH$ 、および $-OR^3$ （式中、 $R^3$ は無置換 $C_{1-4}$ アルキル基またはトリフルオロメチル基である）から選択される)  
である；

$o$ は疎水性鎖の数を表し、 $o=1$ 、2または3；そして

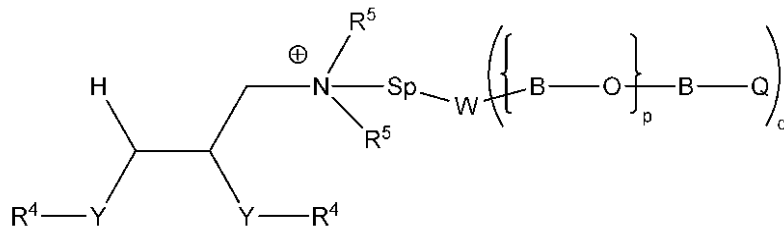
炭素骨格は疎水性鎖をカチオン性頭部に連結する基である]

を含んでなる、請求項5に記載の非トランスフェクション複合体。

【請求項9】

脂質誘導体が、式（VI）：

## 【化 3】



(VI)

[式中、

各 Y は同じであるか異なって、 $-O-$ 、および  $-O-C(O)-$  から選択される；

各  $R^4$  は同じであるか異なって、直鎖または分岐鎖の飽和または不飽和  $C_{7-24}$  ヒドロカルビル基（これは無置換であるか、ヒドロキシ、ハロゲンおよび  $OR'$ （式中、 $R'$  は  $C_{1-6}$  ヒドロカルビル基である）から選択される 1 個以上の置換基で置換される）から選択される；

各  $R^5$  は同じであるか異なって、直鎖または分岐鎖の飽和または不飽和  $C_{1-10}$  ヒドロカルビル基（これは無置換であるか、ヒドロキシ、ハロゲン、 $-OR'$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-CN$ 、 $-N(R')_2$ 、および  $-C(O)R'$ （式中、各  $R'$  は同じであるか異なって、 $C_{1-6}$  ヒドロカルビル基である）から選択される 1 個以上の置換基で置換される）から選択される；

$Sp$  は  $C_{1-8}$  アルキレン基（これは無置換であるか、ヒドロキシ、ハロゲンおよび  $OR'$ （ $R'$  は  $C_{1-6}$  ヒドロカルビル基である）から選択される 1 個以上の置換基で置換される）である；

$W$  は細胞内で切断を受けうる基である；

$q$  は PEG 鎖の数を表す；

各  $B$  は同じであるか異なって、 $C_{1-6}$  アルキレン基（これは無置換であるか、ヒドロキシ、ハロゲン、 $-OR^1$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-CN$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-C(O)OR^1$ 、 $-OC(O)R^1$  および  $-C(O)R^1$  から選択される 1 個以上の置換基で置換される）である；

$R^1$  および  $R^2$  は同じであるか異なって、 $C_{1-4}$  ヒドロカルビルである；

$p$  は 1 ~ 8 の整数である；そして

$Q$  は  $-N^+(R^3)_3$ 、 $-OH$ 、および  $-OR^3$ （式中、 $R^3$  は無置換  $C_{1-4}$  アルキル基またはトリフルオロメチル基である）から選択される]

で示される化合物を含んでなる、請求項 8 に記載の非トランスフェクション複合体。

## 【請求項 10】

請求項 4 ~ 9 のいずれか一項に記載のトランスフェクション複合体を、医薬的に適切な担体と混合して含む、または医薬的に適切な担体と共に含む、医薬組成物。

## 【請求項 11】

医薬またはワクチンとして使用するための、請求項 4 ~ 9 のいずれか一項に記載のトランスフェクション複合体。

## 【請求項 12】

遺伝子の欠陥および / または欠乏によってヒトまたは非ヒト動物に引き起こされる状態を予防するための医薬、または治療的もしくは予防的免疫処置のための医薬、またはアンチセンス治療もしくは RNA i 治療のための医薬の製造のための、請求項 4 ~ 9 のいずれか一項に記載のトランスフェクション複合体の使用。

## 【請求項 13】

がん処置用の医薬として使用するための、請求項 4 ~ 9 のいずれか一項に記載のトランスフェクション複合体。

## 【請求項 14】

ヒトまたは非ヒト動物におけるがんを処置するための医薬の製造のための、請求項 4 ~ 9 のいずれか一項に記載のトランスフェクション複合体の使用。