

【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28年2月4日 (2016.2.4)

【公表番号】特表2015-501844(P2015-501844A)

【公表日】平成27年1月19日 (2015.1.19)

【年通号数】公開・登録公報2015-004

【出願番号】特願2014-547454(P2014-547454)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 9/16 (2006.01)

A 6 1 K 9/127 (2006.01)

A 6 1 K 47/42 (2006.01)

A 6 1 K 47/44 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/28 (2006.01)

A 6 1 K 47/24 (2006.01)

A 6 1 K 47/02 (2006.01)

A 6 1 K 47/22 (2006.01)

A 6 1 K 47/18 (2006.01)

A 6 1 K 47/16 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 9/16

A 6 1 K 9/127

A 6 1 K 47/42

A 6 1 K 47/44

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 47/28

A 6 1 K 47/24

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 47/22

A 6 1 K 47/18

A 6 1 K 47/16

C 1 2 N 15/00 Z N A A

【手続補正書】

【提出日】平成27年12月11日 (2015.12.11)

【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】

目的のポリペプチドをコードする製剤化された修飾 mRNA を含む、医薬組成物または診断用組成物。

【請求項 2】

薬理効果が、

( a ) 薬理効果を生ずることが知られている治療剤に関連する前記薬理効果よりも高い ;

( b ) 目的のポリペプチドをコードする製剤化されていない修飾 mRNA を含む組成物が生じる薬理効果よりも高い ;

( c ) 目的のポリペプチドをコードする製剤化されている非修飾 mRNA を含む組成物が生じる薬理効果よりも高い ; または、

( d ) 疾患、障害、病状または感染の治療上有効な結果をもたらす ;

請求項 1 に記載の医薬組成物または診断用組成物。

**【請求項 3】**

疾患、障害、病状または感染の治療上有効な結果をもたらす前記薬理効果が、細胞数の変化、血清化学の改変、酵素活性の改変、ヘモグロビンの増加およびヘマトクリットの増加からなる群より選択される、請求項 2 に記載の医薬組成物または診断用組成物。

**【請求項 4】**

目的のポリペプチドを哺乳動物細胞においてインビトロで産生する方法であって、前記哺乳動物細胞を、目的のポリペプチドをコードする修飾 mRNA を含む緩衝剤と接触させることを含む、方法。

**【請求項 5】**

緩衝剤が、

( a ) 食塩水、リン酸緩衝食塩水および乳酸リンゲル液からなる群より選択される ; または、

( b ) 1 ~ 10 mM のカルシウム濃度を有する ;

請求項 4 に記載の方法。

**【請求項 6】**

修飾 mRNA が精製された I V T 転写物を含む、請求項 4 に記載の方法。

**【請求項 7】**

前記製剤はナノ粒子、ポリ(酪酸-グリコール酸共重合体)(PLGA)マイクロスフェア、リポイド、リポプレックス、リポソーム、ポリマー、(単糖を含む)炭水化物、カチオン性脂質、フィブリンゲル、フィブリンヒドロゲル、フィブリン糊、フィブリンシラント、フィブリノゲン、トロンビン、速やかに排出される脂質ナノ粒子(reLNPs)およびそれらの組合せからなる群より選択される、請求項 4 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 8】**

修飾 mRNA を含む製剤がナノ粒子であり、前記ナノ粒子は少なくとも 1 つの脂質を含む、請求項 7 に記載の方法。

**【請求項 9】**

脂質が DLin - DMA、DLin - K - DMA、98N12 - 5、C12 - 200、DLin - MC3 - DMA、DLin - KC2 - DMA、DODMA、PLGA、PEG、PEG - DMG およびベグ化脂質からなる群より選択される、請求項 8 に記載の方法。

**【請求項 10】**

脂質がカチオン性脂質である、請求項 8 または 9 に記載の方法。

**【請求項 11】**

脂質の修飾 mRNA に対する重量比が 10 : 1 から 30 : 1 である、請求項 8 に記載の方法。

**【請求項 12】**

修飾 mRNA を含むナノ粒子製剤の平均寸法が 60 ~ 225 nm である、請求項 11 に記載の方法。

**【請求項 13】**

修飾 mRNA を含むナノ粒子製剤の PDI が 0.03 ~ 0.15 である、請求項 12 に記載の方法。

**【請求項 14】**

脂質のゼータ電位が pH 7.4 で -10 ~ +10 である、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 15】

修飾 mRNA を含むナノ粒子製剤が融合性脂質、コレステロールおよび PEG 脂質をさらに含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 16】

修飾 mRNA を含むナノ粒子製剤がモル比 50 : 10 : 38.5 : 1.5 ~ 3.0 (カチオン性脂質 : 融合性脂質 : コレステロール : PEG 脂質) を有する、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

PEG 脂質が PEG - c - DOMG および PEG - DMG から選択され、融合性脂質が DSPC である、請求項 15 または 16 に記載の方法。

【請求項 18】

修飾 mRNA を含む製剤がポリ(酪酸 - グリコール酸共重合体)(PLGA)マイクロスフェアである、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 19】

修飾 mRNA を含む PLGA マイクロスフェア製剤が、

(a) 寸法が 4 ~ 20  $\mu$ m である；

(b) 48 時間で修飾 mRNA の 50 % 未満を放出する；または、

(c) 血清中で安定である、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

安定性が 90 % 血清中の非製剤化修飾 mRNA に対し決定される、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

負荷重量パーセントが少なくとも 0.05 %、少なくとも 0.1 %、少なくとも 0.2 %、少なくとも 0.3 % または少なくとも 0.4 % である、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 22】

PLGA マイクロスフェア中修飾 mRNA の封入効率が少なくとも 50 %、少なくとも 70 %、少なくとも 90 % または少なくとも 97 % である、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 23】

製剤が第 2 修飾 mRNA、任意選択で第 3 修飾 mRNA をさらに含む、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 24】

修飾 mRNA を含む製剤が、速やかに排出される脂質ナノ粒子を含む、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 25】

速やかに排出される脂質ナノ粒子が、reLNP 脂質、融合性脂質、コレステロールおよび PEG 脂質をモル比 50 : 10 : 38.5 : 1.5 (reLNP 脂質 : 融合性脂質 : コレステロール : PEG 脂質) で含む、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

(a) 融合性脂質が DSPC であり、PEG 脂質が PEG - c - DOMG である；または

(b) reLNP 脂質が、内部エステルを有する DLin - DMA、末端エステルを有する DLin - DMA、内部エステルを有する DLin - MC3 - DMA、および末端エステルを有する DLin - MC3 - DMA からなる群より選択される；または

(a) および (b) の両方である、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

全脂質の修飾 mRNA に対する重量比が 10 : 1 から 30 : 1 である、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 28】

修飾 mRNA を含む製剤がリポイドを含み、脂質が C12 - 200 および 98N12

- 5 からなる群より選択される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 29】

修飾 m R N A を含む製剤がポリマーであり、前記ポリマーは、ヒドロゲルまたは外科用シーラントの層でコーティングされ、被覆され、囲包され、封入され、またはそれを含む、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 30】

ポリマーが P L G A、エチレン酢酸ビニル、ポロクサマーおよび G E L S I T E（登録商標）からなる群より選択される、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

ポリマー、ヒドロゲルまたは外科用シーラントの追加の層をさらに含む、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 32】

修飾 m R N A が、キャップ 0、キャップ 1、A R C A、イノシン、N 1 - メチル - グアノシン、2'フルオロ - グアノシン、7 - デアザ - グアノシン、8 - オキソ - グアノシン、2 - アミノ - グアノシン、L N A - グアノシンおよび 2 - アジド - グアノシンからなる群より選択される少なくとも 1 つの 5'末端キャップを含む、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 33】

5'末端キャップがキャップ 1 である、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 34】

修飾 m R N A が少なくとも 2 つの修飾を含む、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 35】

少なくとも 2 つの修飾が、5 - メチルシチジン、シュードウリジンおよび 1 - メチル - シュードウリジンからなる群より独立して選択される、請求項 34 に記載の方法。