

【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19年11月1日(2007.11.1)

【公表番号】特表2003-510257(P2003-510257A)

【公表日】平成15年3月18日(2003.3.18)

【出願番号】特願2001-525222(P2001-525222)

【国際特許分類】

<b>A 6 1 K</b>	<b>38/00</b>	<b>(2006.01)</b>
<b>A 6 1 P</b>	<b>9/10</b>	<b>(2006.01)</b>
<b>A 6 1 P</b>	<b>11/06</b>	<b>(2006.01)</b>
<b>A 6 1 P</b>	<b>27/02</b>	<b>(2006.01)</b>
<b>A 6 1 P</b>	<b>43/00</b>	<b>(2006.01)</b>
<b>C 0 7 K</b>	<b>14/435</b>	<b>(2006.01)</b>

【F I】

<b>A 6 1 K</b>	<b>37/02</b>	
<b>A 6 1 P</b>	<b>9/10</b>	
<b>A 6 1 P</b>	<b>11/06</b>	
<b>A 6 1 P</b>	<b>27/02</b>	
<b>A 6 1 P</b>	<b>43/00</b>	<b>1 1 1</b>
<b>C 0 7 K</b>	<b>14/435</b>	

【手続補正書】

【提出日】平成19年9月11日(2007.9.11)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】  $K_{ATP}$  チャネルの活性化による興奮性膜の極端な脱分極に関連する疾患の治療用医薬組成物であって、

(a) 以下の一般式 : Cys-Xaa<sub>1</sub>-Ile-Xaa<sub>2</sub>-Asn-Gln-Xaa<sub>3</sub>-Cys-Xaa<sub>4</sub>-Gln-Xaa<sub>5</sub>-Leu-Asp-Asp-Cys-Cys-Ser-Xaa<sub>1</sub>-Xaa<sub>3</sub>-Cys-Asn-Xaa<sub>1</sub>-Xaa<sub>4</sub>-Asn-Xaa<sub>3</sub>-Cys-Val (配列番号: 1) [式中、Xaa<sub>1</sub> および Xaa<sub>3</sub> は、独立して、Arg、ホモアルギニン、オルニチン、Lys、N-メチル-Lys、N,N-ジメチル-Lys、N,N,N-トリメチル-Lys、いずれかの合成塩基性アミノ酸、Hisまたはハロ-His; Xaa<sub>2</sub>は、Proまたはヒドロキシ-Pro(Hyp); Xaa<sub>4</sub>は、Phe、Tyr、メタ-Tyr、オルソ-Tyr、ノル-Tyr、モノ-ハロ-Tyr、ジ-ハロ-Tyr、O-スルホ-Tyr、O-ホスホ-Tyr、ニトロ-Tyr、Trp(DまたはL)、ネオ-Trp、ハロ-Trp(DまたはL)、またはいずれかの合成芳香族アミノ酸; および Xaa<sub>5</sub>は、Hisまたはハロ-Hisである]で示される化合物;

(b) -PVIIA [R18A]: Cys-Arg-Ile-Hyp-Asn-Gln-Lys-Cys-Phe-Gln-His-Leu-Asp-Asp-Cys-Cys-Ser-Ala-Lys-Cys-Asn-Arg-Phe-Asn-Lys-Cys-Val (配列番号: 2);

-PVIIA [R22A]: Cys-Arg-Ile-Hyp-Asn-Gln-Lys-Cys-Phe-Gln-His-Leu-Asp-Asp-Cys-Cys-Ser-Arg-Lys-Cys-Asn-Ala-Phe-Asn-Lys-Cys-Val (配列番号: 3);

-PVIIA [I3A]: Cys-Arg-Ala-Hyp-Asn-Gln-Lys-Cys-Phe-Gln-His-Leu-Asp-Asp-Cys-Cys-Ser-Arg-Lys-Cys-Asn-Arg-Phe-Asn-Lys-Cys-Val (配列番号: 4);

-PVIIA [K19A]: Cys-Arg-Ile-Hyp-Asn-Gln-Lys-Cys-Phe-Gln-His-Leu-Asp-Asp-Cys-Cys-Ser-Arg-Ala-Cys-Asn-Arg-Phe-Asn-Lys-Cys-Val (配列番号: 5);

-PVIIA [R2A]: Cys-Ala-Ile-Hyp-Asn-Gln-Lys-Cys-Phe-Gln-His-Leu-Asp-Asp-Cys-

Cys-Ser-Arg-Lys-Cys-Asn-Arg-Phe-Asn-Lys-Cys-Val (配列番号: 6);

- PVIIA [F9A]: Cys-Arg-Ile-Hyp-Asn-Gln-Lys-Cys-Ala-Gln-His-Leu-Asp-Asp-Cys-Cys-Ser-Arg-Lys-Cys-Asn-Arg-Phe-Asn-Lys-Cys-Val (配列番号: 7);

- PVIIA [K25A]: Cys-Arg-Ile-Hyp-Asn-Gln-Lys-Cys-Phe-Gln-His-Leu-Asp-Asp-Cys-Cys-Ser-Arg-Lys-Cys-Asn-Arg-Phe-Asn-Ala-Cys-Val (配列番号: 8);

- PVIIA [R2K]: Cys-Lys-Ile-Hyp-Asn-Gln-Lys-Cys-Phe-Gln-His-Leu-Asp-Asp-Cys-Cys-Ser-Arg-Lys-Cys-Asn-Arg-Phe-Asn-Lys-Cys-Val (配列番号: 9);

- PVIIA [K7A]: Cys-Arg-Ile-Hyp-Asn-Gln-Ala-Cys-Phe-Gln-His-Leu-Asp-Asp-Cys-Cys-Ser-Arg-Lys-Cys-Asn-Arg-Phe-Asn-Lys-Cys-Val (配列番号: 10);

- PVIIA [F9M]: Cys-Arg-Ile-Hyp-Asn-Gln-Lys-Cys-Met-Gln-His-Leu-Asp-Asp-Cys-Cys-Ser-Arg-Lys-Cys-Asn-Arg-Phe-Asn-Lys-Cys-Val (配列番号: 11);

- PVIIA [F9Y]: Cys-Arg-Ile-Hyp-Asn-Gln-Lys-Cys-Tyr-Gln-His-Leu-Asp-Asp-Cys-Cys-Ser-Arg-Lys-Cys-Asn-Arg-Phe-Asn-Lys-Cys-Val (配列番号: 12);

- PVIIA [R2Q]: Cys-Gln-Ile-Hyp-Asn-Gln-Lys-Cys-Phe-Gln-His-Leu-Asp-Asp-Cys-Cys-Ser-Arg-Lys-Cys-Asn-Arg-Phe-Asn-Lys-Cys-Val (配列番号: 13);

- PVIIA [H11A]: Cys-Arg-Ile-Hyp-Asn-Gln-Lys-Cys-Phe-Gln-Ala-Leu-Asp-Asp-Cys-Cys-Ser-Arg-Lys-Cys-Asn-Arg-Phe-Asn-Lys-Cys-Val (配列番号: 14);

- PVIIA [D14A]: Cys-Arg-Ile-Hyp-Asn-Gln-Lys-Cys-Phe-Gln-His-Leu-Asp-Ala-Cys-Cys-Ser-Arg-Lys-Cys-Asn-Arg-Phe-Asn-Lys-Cys-Val (配列番号: 15);

- PVIIA [Q6A]: Cys-Arg-Ile-Hyp-Asn-Ala-Lys-Cys-Phe-Gln-His-Leu-Asp-Asp-Cys-Cys-Ser-Arg-Lys-Cys-Asn-Arg-Phe-Asn-Lys-Cys-Val (配列番号: 16);

- PVIIA [N21A]: Cys-Arg-Ile-Hyp-Asn-Gln-Lys-Cys-Phe-Gln-His-Leu-Asp-Asp-Cys-Cys-Ser-Arg-Lys-Cys-Ala-Arg-Phe-Asn-Lys-Cys-Val (配列番号: 17);

- PVIIA [S17A]: Cys-Arg-Ile-Hyp-Asn-Gln-Lys-Cys-Phe-Gln-His-Leu-Asp-Asp-Cys-Cys-Ala-Arg-Lys-Cys-Asn-Arg-Phe-Asn-Lys-Cys-Val (配列番号: 18);

- PVIIA [N24A]: Cys-Arg-Ile-Hyp-Asn-Gln-Lys-Cys-Phe-Gln-His-Leu-Asp-Asp-Cys-Cys-Ser-Arg-Lys-Cys-Asn-Arg-Phe-Ala-Lys-Cys-Val (配列番号: 19);

- PVIIA [L12A]: Cys-Arg-Ile-Hyp-Asn-Gln-Lys-Cys-Phe-Gln-His-Ala-Asp-Asp-Cys-Cys-Ser-Arg-Lys-Cys-Asn-Arg-Phe-Asn-Lys-Cys-Val (配列番号: 20);

- PVIIA [D13A]: Cys-Arg-Ile-Hyp-Asn-Gln-Lys-Cys-Phe-Gln-His-Leu-Ala-Asp-Cys-Cys-Ser-Arg-Lys-Cys-Asn-Arg-Phe-Asn-Lys-Cys-Val (配列番号: 21);

- PVIIA [Q10A]: Cys-Arg-Ile-Hyp-Asn-Gln-Lys-Cys-Phe-Ala-His-Leu-Asp-Asp-Cys-Cys-Ser-Arg-Lys-Cys-Asn-Arg-Phe-Asn-Lys-Cys-Val (配列番号: 22);

- PVIIA [V27A]: Cys-Arg-Ile-Hyp-Asn-Gln-Lys-Cys-Phe-Gln-His-Leu-Asp-Asp-Cys-Cys-Ser-Arg-Lys-Cys-Asn-Arg-Phe-Asn-Lys-Cys-Ala (配列番号: 23);

- PVIIA [O4A]: Cys-Arg-Ile-Ala-Asn-Gln-Lys-Cys-Phe-Gln-His-Leu-Asp-Asp-Cys-Cys-Ser-Arg-Lys-Cys-Asn-Arg-Phe-Asn-Lys-Cys-Val (配列番号: 24); および

- PVIIA [N5A]: Cys-Arg-Ile-Hyp-Ala-Gln-Lys-Cys-Phe-Gln-His-Leu-Asp-Asp-Cys-Cys-Ser-Arg-Lys-Cys-Asn-Arg-Phe-Asn-Lys-Cys-Val (配列番号: 25); からなるグループから選ばれる化合物 (a) の類縁体;

(c) (a) または (b) の誘導体; および

(d) その生理学的に許容しうる塩;

からなるグループから選ばれる有効量の活性剤を含む医薬組成物。

【請求項 2】 Xaa<sub>2</sub> がヒドロキシ-Proである請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 3】 Xaa<sub>1</sub> が Arg、Xaa<sub>3</sub> が Lys、Xaa<sub>4</sub> が Phe および Xaa<sub>5</sub> が His である請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 4】 Xaa<sub>2</sub> がヒドロキシ-Proである請求項 3 記載の医薬組成物。

【請求項 5】 疾患が心臓虚血である請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 6】 疾患が脳虚血である請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 7】 疾患が喘息である請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 8】 疾患が眼虚血である請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 9】 誘導体が (a) または (b) のペプチド [ ここで、Arg残基は Lys、オルニチン、ホモアルギニン、ノル - Lys、N - メチル - Lys、N,N - ジメチル - Lys、N,N,N - トリメチル - Lys またはいずれかの合成塩基性アミノ酸で置換されてよく ; Lys 残基は Arg、オルニチン、ホモアルギニン、ノル - Lys またはいずれかの合成塩基性アミノ酸で置換されてよく ; Tyr 残基はいずれかの合成ヒドロキシ含有アミノ酸で置換されてよく ; Ser 残基は Tyr またはいずれかの合成ヒドロキシル化アミノ酸で置換されてよく ; Thr 残基は Ser またはいずれかの合成ヒドロキシル化アミノ酸で置換されてよく ; Phe および Trp 残基はいずれかの合成芳香族アミノ酸で置換されてよく ; および Asn、Ser、Thr または Hyp 残基はグリコシリ化 ( N - グリカンまたは O - グリカンを含む ) されてよく ; Cys 残基は、D または L 配置であってよく、必要に応じて、ホモシステイン ( D または L ) で置換されてよく ; Tyr 残基は 3 - ヒドロキシルまたは 2 - ヒドロキシル異性体 ( それぞれ、メタ - Tyr またはオルソ - Tyr ) ならびに対応する O - スルホ - および O - ホスホ誘導体で置換されてよく ; 酸性アミノ酸残基は、Gly および Ala のテトラゾリル誘導体などのいずれかの合成酸性アミノ酸で置換されてよく ; 脂肪族アミノ酸は、非天然の脂肪族分枝鎖または直線側鎖 C<sub>n</sub>H<sub>2n+2</sub> ( n は 8 以下 ) を有する合成誘導体で置換されてよく ; および Cys 残基のペアは、イソテリックラクタムまたは Ser / ( Glu または Asp )、Lys / ( Glu または Asp ) もしくは Cys / Ala 組み合わせなどのエステル - チオエーテル置換基で、ペアにて置き換えてよい ] である請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 10】 心臓虚血の治療用医薬組成物であって、

(a) 以下の一般式 : Cys-Xaa<sub>1</sub>-Ile-Xaa<sub>2</sub>-Asn-Gln-Xaa<sub>3</sub>-Cys-Xaa<sub>4</sub>-Gln-Xaa<sub>5</sub>-Leu-Asp-Asp-Cys-Cys-Ser-Xaa<sub>1</sub>-Xaa<sub>3</sub>-Cys-Asn-Xaa<sub>1</sub>-Xaa<sub>4</sub>-Asn-Xaa<sub>3</sub>-Cys-Val (配列番号 : 1) [ 式中、Xaa<sub>1</sub> および Xaa<sub>3</sub> は、独立して、Arg、ホモアルギニン、オルニチン、Lys、N - メチル - Lys、N,N - ジメチル - Lys、N,N,N - トリメチル - Lys、いずれかの合成塩基性アミノ酸、His またはハロ - His ; Xaa<sub>2</sub> は、Pro またはヒドロキシ - Pro ( Hyp ) ; Xaa<sub>4</sub> は、Phe、Tyr、メタ - Tyr、オルソ - Tyr、ノル - Tyr、モノ - ハロ - Tyr、ジ - ハロ - Tyr、O - スルホ - Tyr、O - ホスホ - Tyr、ニトロ - Tyr、Trp ( D または L ) 、ネオ - Trp、ハロ - Trp ( D または L ) 、またはいずれかの合成芳香族アミノ酸 ; および Xaa<sub>5</sub> は、His またはハロ - His である ] で示される化合物 ;

(b) - PVIIA [R18A] : Cys-Arg-Ile-Hyp-Asn-Gln-Lys-Cys-Phe-Gln-His-Leu-Asp-Asp-Cys-Cys-Ser-Ala-Lys-Cys-Asn-Arg-Phe-Asn-Lys-Cys-Val (配列番号 : 2);

- PVIIA [R22A] : Cys-Arg-Ile-Hyp-Asn-Gln-Lys-Cys-Phe-Gln-His-Leu-Asp-Asp-Cys-Cys-Ser-Arg-Lys-Cys-Asn-Ala-Phe-Asn-Lys-Cys-Val (配列番号 : 3);

- PVIIA [I3A] : Cys-Arg-Ala-Hyp-Asn-Gln-Lys-Cys-Phe-Gln-His-Leu-Asp-Asp-Cys-Cys-Ser-Arg-Lys-Cys-Asn-Arg-Phe-Asn-Lys-Cys-Val (配列番号 : 4);

- PVIIA [K19A] : Cys-Arg-Ile-Hyp-Asn-Gln-Lys-Cys-Phe-Gln-His-Leu-Asp-Asp-Cys-Cys-Ser-Arg-Ala-Cys-Asn-Arg-Phe-Asn-Lys-Cys-Val (配列番号 : 5);

- PVIIA [R2A] : Cys-Ala-Ile-Hyp-Asn-Gln-Lys-Cys-Phe-Gln-His-Leu-Asp-Asp-Cys-Cys-Ser-Arg-Lys-Cys-Asn-Arg-Phe-Asn-Lys-Cys-Val (配列番号 : 6);

- PVIIA [F9A] : Cys-Arg-Ile-Hyp-Asn-Gln-Lys-Cys-Ala-Gln-His-Leu-Asp-Asp-Cys-Cys-Ser-Arg-Lys-Cys-Asn-Arg-Phe-Asn-Lys-Cys-Val (配列番号 : 7);

- PVIIA [K25A] : Cys-Arg-Ile-Hyp-Asn-Gln-Lys-Cys-Phe-Gln-His-Leu-Asp-Asp-Cys-Cys-Ser-Arg-Lys-Cys-Asn-Arg-Phe-Asn-Ala-Cys-Val (配列番号 : 8);

- PVIIA [R2K] : Cys-Lys-Ile-Hyp-Asn-Gln-Lys-Cys-Phe-Gln-His-Leu-Asp-Asp-Cys-Cys-Ser-Arg-Lys-Cys-Asn-Arg-Phe-Asn-Lys-Cys-Val (配列番号 : 9);

- PVIIA [K7A] : Cys-Arg-Ile-Hyp-Asn-Gln-Ala-Cys-Phe-Gln-His-Leu-Asp-Asp-Cys-Cys-Ser-Arg-Lys-Cys-Asn-Arg-Phe-Asn-Lys-Cys-Val (配列番号 : 10);

- PVIIA [F9M] : Cys-Arg-Ile-Hyp-Asn-Gln-Lys-Cys-Met-Gln-His-Leu-Asp-Asp-Cys-Cys-Ser-Arg-Lys-Cys-Asn-Arg-Phe-Asn-Lys-Cys-Val (配列番号 : 11);

- PVIIA [F9Y] : Cys-Arg-Ile-Hyp-Asn-Gln-Lys-Cys-Tyr-Gln-His-Leu-Asp-Asp-Cys-C

ys-Ser-Arg-Lys-Cys-Asn-Arg-Phe-Asn-Lys-Cys-Val (配列番号: 12);

- PVIIA [R2Q]: Cys-Gln-Ile-Hyp-Asn-Gln-Lys-Cys-Phe-Gln-His-Leu-Asp-Asp-Cys-Cys-Ser-Arg-Lys-Cys-Asn-Arg-Phe-Asn-Lys-Cys-Val (配列番号: 13);

- PVIIA [H11A]: Cys-Arg-Ile-Hyp-Asn-Gln-Lys-Cys-Phe-Gln-Ala-Leu-Asp-Asp-Cys-Cys-Ser-Arg-Lys-Cys-Asn-Arg-Phe-Asn-Lys-Cys-Val (配列番号: 14);

- PVIIA [D14A]: Cys-Arg-Ile-Hyp-Asn-Gln-Lys-Cys-Phe-Gln-His-Leu-Asp-Ala-Cys-Cys-Ser-Arg-Lys-Cys-Asn-Arg-Phe-Asn-Lys-Cys-Val (配列番号: 15);

- PVIIA [Q6A]: Cys-Arg-Ile-Hyp-Asn-Ala-Lys-Cys-Phe-Gln-His-Leu-Asp-Asp-Cys-Cys-Ser-Arg-Lys-Cys-Asn-Arg-Phe-Asn-Lys-Cys-Val (配列番号: 16);

- PVIIA [N21A]: Cys-Arg-Ile-Hyp-Asn-Gln-Lys-Cys-Phe-Gln-His-Leu-Asp-Asp-Cys-Cys-Ser-Arg-Lys-Cys-Ala-Arg-Phe-Asn-Lys-Cys-Val (配列番号: 17);

- PVIIA [S17A]: Cys-Arg-Ile-Hyp-Asn-Gln-Lys-Cys-Phe-Gln-His-Leu-Asp-Asp-Cys-Cys-Ala-Arg-Lys-Cys-Asn-Arg-Phe-Asn-Lys-Cys-Val (配列番号: 18);

- PVIIA [N24A]: Cys-Arg-Ile-Hyp-Asn-Gln-Lys-Cys-Phe-Gln-His-Leu-Asp-Asp-Cys-Cys-Ser-Arg-Lys-Cys-Asn-Arg-Phe-Ala-Lys-Cys-Val (配列番号: 19);

- PVIIA [L12A]: Cys-Arg-Ile-Hyp-Asn-Gln-Lys-Cys-Phe-Gln-His-Ala-Asp-Asp-Cys-Cys-Ser-Arg-Lys-Cys-Asn-Arg-Phe-Asn-Lys-Cys-Val (配列番号: 20);

- PVIIA [D13A]: Cys-Arg-Ile-Hyp-Asn-Gln-Lys-Cys-Phe-Gln-His-Leu-Ala-Asp-Cys-Cys-Ser-Arg-Lys-Cys-Asn-Arg-Phe-Asn-Lys-Cys-Val (配列番号: 21);

- PVIIA [Q10A]: Cys-Arg-Ile-Hyp-Asn-Gln-Lys-Cys-Phe-Ala-His-Leu-Asp-Asp-Cys-Cys-Ser-Arg-Lys-Cys-Asn-Arg-Phe-Asn-Lys-Cys-Val (配列番号: 22);

- PVIIA [V27A]: Cys-Arg-Ile-Hyp-Asn-Gln-Lys-Cys-Phe-Gln-His-Leu-Asp-Asp-Cys-Cys-Ser-Arg-Lys-Cys-Asn-Arg-Phe-Asn-Lys-Cys-Ala (配列番号: 23);

- PVIIA [O4A]: Cys-Arg-Ile-Ala-Asn-Gln-Lys-Cys-Phe-Gln-His-Leu-Asp-Asp-Cys-Cys-Ser-Arg-Lys-Cys-Asn-Arg-Phe-Asn-Lys-Cys-Val (配列番号: 24); および

- PVIIA [N5A]: Cys-Arg-Ile-Hyp-Ala-Gln-Lys-Cys-Phe-Gln-His-Leu-Asp-Asp-Cys-Cys-Ser-Arg-Lys-Cys-Asn-Arg-Phe-Asn-Lys-Cys-Val (配列番号: 25); からなるグループから選ばれる化合物 (a) の類縁体;

(c) (a) または (b) の誘導体; および

(d) その生理学的に許容しうる塩;

からなるグループから選ばれる有効量の活性剤を含む医薬組成物。

【請求項 11】 心臓虚血がもたらす再灌流梗塞の大きさを減少させる請求項 10 記載の医薬組成物。

【請求項 12】 Xaa<sub>2</sub>がヒドロキシ-Proである請求項 10 記載の医薬組成物。

【請求項 13】 心臓虚血がもたらす再灌流梗塞の大きさを減少させる請求項 12 記載の医薬組成物。

【請求項 14】 Xaa<sub>1</sub>がArg、Xaa<sub>3</sub>がLys、Xaa<sub>4</sub>がPheおよびXaa<sub>5</sub>がHisである請求項 10 記載の医薬組成物。

【請求項 15】 心臓虚血がもたらす再灌流梗塞の大きさを減少させる請求項 14 記載の医薬組成物。

【請求項 16】 Xaa<sub>2</sub>がヒドロキシ-Proである請求項 14 記載の医薬組成物。

【請求項 17】 心臓虚血がもたらす再灌流梗塞の大きさを減少させる請求項 16 記載の医薬組成物。

【請求項 18】 誘導体が (a) または (b) のペプチド [ここで、Arg残基は Lys、オルニチン、ホモアルギニン、ノル-Lys、N-メチル-Lys、N,N-ジメチル-Lys、N,N,N-トリメチル-Lys またはいずれかの合成塩基性アミノ酸で置換されてよく; Lys残基は Arg、オルニチン、ホモアルギニン、ノル-Lys またはいずれかの合成塩基性アミノ酸で置換されてよく; Tyr残基はいずれかの合成ヒドロキシ含有アミノ酸で置換されてよく; Ser残基は Tyr またはいずれかの合成ヒドロキシリ化アミノ酸で置換されてよく; Thr残基は Ser またはいずれかの合成ヒドロキシリ化アミノ酸で置換されてよく; Phe および Trp

残基はいずれかの合成芳香族アミノ酸で置換されてよく；およびAsn、Ser、ThrまたはHyp残基はグリコシリ化（N-グリカンまたはO-グリカンを含む）されてよく；Cys残基は、DまたはL配置であってよく、必要に応じて、ホモシステイン（DまたはL）で置換されてよく；Tyr残基は3-ヒドロキシルまたは2-ヒドロキシル異性体（それぞれ、メタ-Tyrまたはオルソ-Tyr）ならびに対応するO-スルホ-およびO-ホスホ誘導体で置換されてよく；酸性アミノ酸残基は、GlyおよびAlaのテトラゾリル誘導体などのいずれかの合成酸性アミノ酸で置換されてよく；脂肪族アミノ酸は、非天然の脂肪族分枝鎖または直線側鎖 $C_n H_{2n+2}$ （nは8以下）を有する合成誘導体で置換されてよく；およびCys残基のペアは、イソテリックラクタムまたはSer/（GluまたはAsp）、Lys/（GluまたはAsp）もしくはCys/Ala組み合わせなどのエステル-チオエーテル置換基で、ペアにて置き換えてよい]である請求項10記載の医薬組成物。

【請求項19】心臓虚血がもたらす再灌流梗塞の大きさを減少させる請求項18記載の医薬組成物。