

【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 11 月 8 日 (2012.11.8)

【公表番号】特表 2012-508255 (P2012-508255A)

【公表日】平成 24 年 4 月 5 日 (2012.4.5)

【年通号数】公開・登録公報 2012-014

【出願番号】特願 2011-535727 (P2011-535727)

【国際特許分類】

C 0 7 K 7/08 (2006.01)

A 6 1 L 31/00 (2006.01)

A 6 1 L 29/00 (2006.01)

C 0 7 K 17/02 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 7/08 Z N A

A 6 1 L 31/00 B

A 6 1 L 29/00 B

C 0 7 K 17/02

【手続補正書】

【提出日】平成 23 年 10 月 13 日 (2011.10.13)

【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】

親水性ペプチド配列および疎水性尾部を含むペプチド両親媒性物質であって、前記親水性ペプチド配列は、分解配列と、第 1 の細胞接着性配列および一酸化窒素を産生するドナー配列のうちの 1 つ以上とを含み、前記第 1 の接着性配列は平滑筋細胞および / または血小板に結合しない内皮細胞接着性配列である、ペプチド両親媒性物質。

【請求項 2】

前記親水性ペプチド配列は、式

D S - - - C A

を含み、式中、- - - は直接的または間接的共有結合であり、

「D S」は分解配列であり、

「C A」は内皮細胞接着性配列である、請求項 1 に記載のペプチド両親媒性物質。

【請求項 3】

前記親水性ペプチド配列は、式

D S - - - K K

を含み、式中、- - - は直接的または間接的共有結合であり、

「D S」は分解配列であり、

「K K」は一酸化窒素を産生するドナー配列である、請求項 1 に記載のペプチド両親媒性物質。

【請求項 4】

前記親水性ペプチド配列は、式

D S - - - C A - - - K K

を含み、式中、- - - は直接的または間接的共有結合であり、

「D S」は分解配列であり、

「C A」は内皮細胞接着性配列であり、

「K K」は一酸化窒素を産生するドナー配列である、請求項 1 に記載のペプチド両親媒性物質。

【請求項 5】

前記親水性ペプチド配列は、式

D S - - - K K - - - C A

を含み、式中、- - - は直接的または間接的共有結合であり、

「D S」は分解配列であり、

「C A」は内皮細胞接着性配列であり、

「K K」は一酸化窒素を産生するドナー配列である、請求項 1 に記載のペプチド両親媒性物質。

【請求項 6】

前記分解配列は、細胞媒介タンパク質分解性分解を受ける配列を含む、請求項 1 に記載のペプチド両親媒性物質。

【請求項 7】

前記分解配列は、マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) 特異的切断部位を含む、請求項 6 に記載のペプチド両親媒性物質。

【請求項 8】

前記分解配列は、マトリックスメタロプロテアーゼ 2 (MMP 2) 特異的切断部位を含む、請求項 7 に記載のペプチド両親媒性物質。

【請求項 9】

前記両親媒性物質は、ナノファイバー上にコーティングされる、請求項 1 に記載のペプチド両親媒性物質。

【請求項 10】

前記ナノファイバーはポリエステルを含む、請求項 9 に記載のペプチド両親媒性物質。

【請求項 11】

前記ポリエステルはポリカプロラクトンである、請求項 10 に記載のペプチド両親媒性物質。

【請求項 12】

前記ナノファイバーはエレクトロスピニングによって製造される、請求項 9 に記載のペプチド両親媒性物質。

【請求項 13】

第 1 および第 2 のペプチド両親媒性物質を含む組成物であって、それぞれが独立して親水性ペプチド配列および疎水性尾部を含み、前記第 1 のペプチド両親媒性物質の前記親水性ペプチド配列は、分解配列および内皮細胞接着性配列を含み、前記第 2 のペプチド両親媒性物質の前記親水性ペプチド配列は、分解配列および一酸化窒素を産生するドナー配列を含む、組成物。

【請求項 14】

前記第 1 のペプチド両親媒性物質の前記親水性ペプチド配列は、式

D S - - - C A

を含み、式中、各 - - - は独立して、直接的または間接的共有結合であり、

「D S」は分解配列であり、

「C A」は内皮細胞接着性配列であり、

前記第 2 のペプチド両親媒性物質の前記親水性ペプチド配列は、式

D S - - - K K

を含み、式中、「K K」は一酸化窒素を産生するドナー配列である、請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 15】

ナノファイバーをさらに含み、前記第 1 および第 2 の両親媒性物質は、ナノファイバー上にコーティングされる、請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 16】

前記ナノファイバーはポリエステルを含む、請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記ポリエステルはポリカプロラクトンである、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 18】

ナノファイバーへと構築された 1 つ以上のペプチド両親媒性物質を含む内皮を模倣するナノマトリックスであって、前記ペプチド両親媒性物質は、それぞれ親水性ペプチド配列および疎水性尾部を含み、前記親水性ペプチド配列は、分解配列と、第 1 の細胞接着性配列および一酸化窒素を産生するドナー配列のうちの 1 つ以上とを含み、前記第 1 の接着性配列は、平滑筋細胞および / または血小板に結合しない内皮細胞接着性配列である、内皮を模倣するナノマトリックス。

【請求項 19】

前記ナノファイバーは、式 DS - - - CA および DS - - - KK を有するペプチド両親媒性物質の混合物を含む、請求項 18 に記載の内皮を模倣するナノマトリックス。

【請求項 20】

前記 DS - - - CA および DS - - - KK ペプチド両親媒性物質は、約 1 : 9 ~ 約 9 : 1 の比率で前記ナノファイバー中に存在する、請求項 19 に記載の内皮を模倣するナノマトリックス。

【請求項 21】

前記ナノファイバーはポリカプロラクトンをさらに含む、請求項 18 に記載の内皮を模倣するナノマトリックス。

【請求項 22】

医療デバイスをコーティングするための組成物であって、該組成物は、内皮を模倣するナノマトリックスを含み、該組成物は、ナノファイバーへと構築された 1 つ以上のペプチド両親媒性物質を含み、前記ペプチド両親媒性物質は、それぞれ親水性ペプチド配列および疎水性尾部を含み、前記親水性ペプチド配列は、分解配列と、第 1 の細胞接着性配列および一酸化窒素を産生するドナー配列のうちの 1 つ以上とを含み、前記第 1 の接着性配列は、平滑筋細胞および / または血小板に結合しない内皮細胞接着性配列である、組成物。

【請求項 23】

前記医療デバイスは、血管ステント、血管移植片、カテーテル、ペースメーカー、または心臓弁である、請求項 22 に記載の組成物。

【請求項 24】

前記ナノファイバーは、ポリカプロラクトンナノファイバーを含み、その上に前記両親媒性物質がコーティングされ、前記ナノマトリックスを形成する、請求項 22 に記載の組成物。

【請求項 25】

ペプチド両親媒性物質を作成する方法であって、

- a) 分解配列と、内皮細胞接着性配列および一酸化窒素を産生するドナー配列のうちの 1 つ以上とを含む、親水性ペプチドを提供するステップと、
- b) 疎水性部分を用いて前記親水性ペプチドの N 末端をアルキル化するステップと、を含む、方法。

【請求項 26】

前記アルキル化は、疎水性カルボン酸を用いるアミド化を含む、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

前記疎水性カルボン酸は脂肪酸である、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

ナノファイバーへの 1 つ以上のペプチド両親媒性物質の自己構築を誘発することをさらに含む、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 29】

前記 1 つ以上のペプチド両親媒性物質を一酸化窒素と反応させて、ジアゼニウムジオレート修飾ペプチド $[K[N(O)NO^-]]_5$ を形成することをさらに含む、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 30】

循環器疾患に罹患する対象を治療するための組成物であって、1 つ以上のペプチド両親媒性物質を含む、組成物。

【請求項 31】

前記ペプチド両親媒性物質は、それぞれ親水性ペプチド配列および疎水性尾部を含み、前記親水性ペプチド配列は、分解配列と、1 つ以上の第 1 の細胞接着性配列および一酸化窒素を産生するドナー配列のうちの 1 つ以上とを含む、請求項 30 に記載の組成物。

【請求項 32】

前記ペプチド両親媒性物質は、ポリエステルナノファイバー上にコーティングされる、請求項 30 に記載の組成物。

【請求項 33】

前記ポリエステルナノファイバーは、ポリカプロラクトンナノファイバーである、請求項 32 に記載の組成物。

【請求項 34】

前記循環器疾患はアテローム性動脈硬化である、請求項 30 に記載の組成物。

【請求項 35】

前記組成物は、医療デバイスを介して前記対象に投与されるものであることを特徴とする、請求項 30 に記載の組成物。

【請求項 36】

前記医療デバイスは、血管ステント、血管移植片、カテーテル、ペースメーカー、または心臓弁である、請求項 35 に記載の組成物。

【請求項 37】

移植片の開存性を改善するための組成物であって、1 つ以上のペプチド両親媒性物質を含む、組成物。

【請求項 38】

前記ペプチド両親媒性物質は、それぞれ親水性ペプチド配列および疎水性尾部を含み、前記親水性ペプチド配列は、分解配列と、第 1 の細胞接着性配列および一酸化窒素を産生するドナー配列のうちの 1 つ以上とを含む、請求項 37 に記載の組成物。

【請求項 39】

前記ペプチド両親媒性物質は、ポリエステルナノファイバー上にコーティングされる、請求項 37 に記載の組成物。

【請求項 40】

前記ポリエステルナノファイバーは、ポリカプロラクトンナノファイバーである、請求項 39 に記載の組成物。

【請求項 41】

前記移植片は、動脈、静脈、血管ステント、カテーテル、ペースメーカー、または心臓弁である、請求項 37 に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0009

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0009】

本発明の目的に従って、本明細書に具体化され、広域に説明されるように、本発明は、天然内皮を模倣するナノマトリックスの産生における使用のためのペプチド両親媒性物質に関する。開示された天然内皮を模倣するナノマトリックスは、血管ステント等の医療デバイスをコーティングするために使用され得る。開示される方法および組成物の追加の利

点は、以下の説明において一部明記され、その説明から一部が理解されるか、あるいは開示される方法および組成物の実践によって学ぶことができる。開示される方法および組成物の利点は、特に、添付された特許請求の範囲に指摘される要素および組み合わせによって、実現および達成される。先述の一般説明および以下詳細説明は共に例示的かつ説明的なものであるに過ぎず、特許請求される本発明を制限するものではないことを理解されたい。

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)

親水性ペプチド配列および疎水性尾部を含むペプチド両親媒性物質であって、前記親水性ペプチド配列は、分解配列と、第 1 の細胞接着性配列および一酸化窒素を産生するドナー配列のうちの 1 つ以上とを含み、前記第 1 の接着性配列は平滑筋細胞および / または血小板に結合しない内皮細胞接着性配列である、ペプチド両親媒性物質。

(項目 2)

前記親水性ペプチド配列は、式

D S - - - C A

を含み、式中、- - - は直接的または間接的共有結合であり、

「D S」は分解配列であり、

「C A」は内皮細胞接着性配列である、項目 1 に記載のペプチド両親媒性物質。

(項目 3)

前記親水性ペプチド配列は、式

D S - - - K K

を含み、式中、- - - は直接的または間接的共有結合であり、

「D S」は分解配列であり、

「K K」は一酸化窒素を産生するドナー配列である、項目 1 に記載のペプチド両親媒性物質。

(項目 4)

前記親水性ペプチド配列は、式

D S - - - C A - - - K K

を含み、式中、- - - は直接的または間接的共有結合であり、

「D S」は分解配列であり、

「C A」は内皮細胞接着性配列であり、

「K K」は一酸化窒素を産生するドナー配列である、項目 1 に記載のペプチド両親媒性物質。

(項目 5)

前記親水性ペプチド配列は、式

D S - - - K K - - - C A

を含み、式中、- - - は直接的または間接的共有結合であり、

「D S」は分解配列であり、

「C A」は内皮細胞接着性配列であり、

「K K」は一酸化窒素を産生するドナー配列である、項目 1 に記載のペプチド両親媒性物質。

(項目 6)

前記分解配列は、細胞媒介タンパク質分解性分解を受ける配列を含む、項目 1 に記載のペプチド両親媒性物質。

(項目 7)

前記分解配列は、マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) 特異的切断部位を含む、項目 6 に記載のペプチド両親媒性物質。

(項目 8)

前記分解配列は、マトリックスメタロプロテアーゼ 2 (MMP 2) 特異的切断部位を含む、項目 7 に記載のペプチド両親媒性物質。

(項目 9)

前記両親媒性物質は、ナノファイバー上にコーティングされる、項目 1 に記載のペプチド両親媒性物質。

(項目 1 0)

前記ナノファイバーはポリエステルを含む、項目 9 に記載のペプチド両親媒性物質。

(項目 1 1)

前記ポリエステルはポリカプロラクトンである、項目 1 0 に記載のペプチド両親媒性物質。

(項目 1 2)

前記ナノファイバーはエレクトロスピニングによって製造される、項目 9 に記載のペプチド両親媒性物質。

(項目 1 3)

第 1 および第 2 のペプチド両親媒性物質を含む組成物であって、それぞれが独立して親水性ペプチド配列および疎水性尾部を含み、前記第 1 のペプチド両親媒性物質の前記親水性ペプチド配列は、分解配列および内皮細胞接着性配列を含み、前記第 2 のペプチド両親媒性物質の前記親水性ペプチド配列は、分解配列および一酸化窒素を産生するドナー配列を含む、組成物。

(項目 1 4)

前記第 1 のペプチド両親媒性物質の前記親水性ペプチド配列は、式

D S - - - C A

を含み、式中、各 - - - は独立して、直接的または間接的共有結合であり、

「D S」は分解配列であり、

「C A」は内皮細胞接着性配列であり、

前記第 2 のペプチド両親媒性物質の前記親水性ペプチド配列は、式

D S - - - K K

を含み、式中、「K K」は一酸化窒素を産生するドナー配列である、項目 1 3 に記載の組成物。

(項目 1 5)

ナノファイバーをさらに含み、前記第 1 および第 2 の両親媒性物質は、ナノファイバー上にコーティングされる、項目 1 3 に記載の組成物。

(項目 1 6)

前記ナノファイバーはポリエステルを含む、項目 1 5 に記載の組成物。

(項目 1 7)

前記ポリエステルはポリカプロラクトンである、項目 1 6 に記載の組成物。

(項目 1 8)

ナノファイバーへと構築された 1 つ以上のペプチド両親媒性物質を含む内皮を模倣するナノマトリックスであって、前記ペプチド両親媒性物質は、それぞれ親水性ペプチド配列および疎水性尾部を含み、前記親水性ペプチド配列は、分解配列と、第 1 の細胞接着性配列および一酸化窒素を産生するドナー配列のうちの 1 つ以上とを含み、前記第 1 の接着性配列は、平滑筋細胞および / または血小板に結合しない内皮細胞接着性配列である、内皮を模倣するナノマトリックス。

(項目 1 9)

前記ナノファイバーは、式 D S - - - C A および D S - - - K K を有するペプチド両親媒性物質の混合物を含む、項目 1 8 に記載の内皮を模倣するナノマトリックス。

(項目 2 0)

前記 D S - - - C A および D S - - - K K ペプチド両親媒性物質は、約 1 : 9 ~ 約 9 : 1 の比率で前記ナノファイバー中に存在する、項目 1 9 に記載の内皮を模倣するナノマトリックス。

(項目 2 1)

前記ナノファイバーはポリカプロラクトンをさらに含む、項目 1 8 に記載の内皮を模倣

するナノマトリックス。

(項目 2 2)

内皮を模倣するナノマトリックスでコーティングされた医療デバイスを含む組成物であって、ナノファイバーへと構築された 1 つ以上のペプチド両親媒性物質を含み、前記ペプチド両親媒性物質は、それぞれ親水性ペプチド配列および疎水性尾部を含み、前記親水性ペプチド配列は、分解配列と、第 1 の細胞接着性配列および一酸化窒素を産生するドナー配列のうちの 1 つ以上とを含み、前記第 1 の接着性配列は、平滑筋細胞および / または血小板に結合しない内皮細胞接着性配列である、組成物。

(項目 2 3)

前記医療デバイスは、血管ステント、血管移植片、カテーテル、ペースメーカー、または心臓弁である、項目 2 2 に記載の組成物。

(項目 2 4)

前記ナノファイバーは、ポリカプロラクトンナノファイバーを含み、その上に前記両親媒性物質がコーティングされ、前記ナノマトリックスを形成する、項目 2 2 に記載の組成物。

(項目 2 5)

ペプチド両親媒性物質を作成する方法であって、

a) 分解配列と、内皮細胞接着性配列および一酸化窒素を産生するドナー配列のうちの 1 つ以上とを含む、親水性ペプチドを提供するステップと、

b) 疎水性部分を用いて前記親水性ペプチドの N 末端をアルキル化するステップと、を含む、方法。

(項目 2 6)

前記アルキル化は、疎水性カルボン酸を用いるアミド化を含む、項目 2 5 に記載の方法。

(項目 2 7)

前記疎水性カルボン酸は脂肪酸である、項目 2 6 に記載の方法。

(項目 2 8)

ナノファイバーへの 1 つ以上のペプチド両親媒性物質の自己構築を誘発することをさらに含む、項目 2 5 に記載の方法。

(項目 2 9)

前記 1 つ以上のペプチド両親媒性物質を一酸化窒素と反応させて、ジアゼニウムジオレート修飾ペプチド $[K[N(O)NO]]_5$ を形成することをさらに含む、項目 2 5 に記載の方法。

(項目 3 0)

循環器疾患に罹患する対象を治療する方法であって、前記対象に、1 つ以上のペプチド両親媒性物質を投与することを含む、方法。

(項目 3 1)

前記ペプチド両親媒性物質は、それぞれ親水性ペプチド配列および疎水性尾部を含み、前記親水性ペプチド配列は、分解配列と、1 つ以上の第 1 の細胞接着性配列および一酸化窒素を産生するドナー配列のうちの 1 つ以上とを含む、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 3 2)

前記ペプチド両親媒性物質は、ポリエステルナノファイバー上にコーティングされる、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 3 3)

前記ポリエステルナノファイバーは、ポリカプロラクトンナノファイバーである、項目 3 2 に記載の方法。

(項目 3 4)

前記循環器疾患はアテローム性動脈硬化である、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 3 5)

前記ペプチド両親媒性物質は、医療デバイスを介して前記対象に投与される、項目 3 0

に記載の方法。

(項目36)

前記医療デバイスは、血管ステント、血管移植片、カテーテル、ペースメーカー、または心臓弁である、項目35に記載の方法。

(項目37)

移植片の開存性を改善する方法であって、移植片のレシピエントに1つ以上のペプチド両親媒性物質を投与することを含む、方法。

(項目38)

前記ペプチド両親媒性物質は、それぞれ親水性ペプチド配列および疎水性尾部を含み、前記親水性ペプチド配列は、分解配列と、第1の細胞接着性配列および一酸化窒素を産生するドナー配列のうちの1つ以上とを含む、項目37に記載の方法。

(項目39)

前記ペプチド両親媒性物質は、ポリエステルナノファイバー上にコーティングされる、項目37に記載の方法。

(項目40)

前記ポリエステルナノファイバーは、ポリカプロラクトンナノファイバーである、項目39に記載の方法。

(項目41)

前記移植片は、動脈、静脈、血管ステント、カテーテル、ペースメーカー、または心臓弁である、項目37に記載の方法。