

【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29年9月7日(2017.9.7)

【公表番号】特表2016-531156(P2016-531156A)

【公表日】平成28年10月6日(2016.10.6)

【年通号数】公開・登録公報2016-058

【出願番号】特願2016-542823(P2016-542823)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/50 (2017.01)

A 6 1 K 47/34 (2017.01)

A 6 1 K 47/44 (2017.01)

A 6 1 K 47/28 (2006.01)

A 6 1 K 47/22 (2006.01)

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

A 6 1 K 47/16 (2006.01)

A 6 1 K 47/18 (2006.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 38/22 (2006.01)

A 6 1 K 31/616 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/04 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 14/47 (2006.01)

C 0 7 K 14/64 (2006.01)

C 0 7 K 14/575 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 47/48

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/44

A 6 1 K 47/28

A 6 1 K 47/22

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/16

A 6 1 K 47/18

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 37/24

A 6 1 K 31/616

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	9/04	
C 1 2 N	15/00	Z N A A
C 0 7 K	14/47	
C 0 7 K	14/64	
C 0 7 K	14/575	

【手続補正書】

【提出日】平成29年7月31日(2017.7.31)

【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】

脂質複合体 (L C) であって、

a . ステロール、胆汁酸、ビタミン E、脂肪二酸、脂肪酸、脂肪族アミド、脂肪族アミン、脂肪族アルコール、及びそれらの誘導体から成る群から選択された、1 以上の脂質；及び b . 治療剤 (T A) を含み、

該 T A はペプチドであり、且つ 1 以上の前記脂質は、前記ペプチド上でシステイン残基を介して前記 T A に結合される、脂質複合体 (L C) 。

【請求項 2】

前記 T A は、1 以上のアミノ酸の付加、欠失、又は置換、或いはそれらの組み合わせを含むペプチドである、ことを特徴とする請求項 1 に記載の L C 。

【請求項 3】

1 以上のシステイン残基は、1 以上の前記アミノ酸の付加又は置換、或いはそれらの組み合わせにより導入される、ことを特徴とする請求項 2 に記載の L C 。

【請求項 4】

前記 T A は、リラキシン、H 1 リラキシン、H 2 リラキシン、H 3 リラキシン、及びそれらの誘導体から成る群から選択されたペプチドを含み、前記誘導体は 1 以上のアミノ酸の付加、欠失、又は置換、或いはそれらの組み合わせを含むペプチドである、ことを特徴とする請求項 1 に記載の L C 。

【請求項 5】

前記 T A はリラキシン又はその誘導体を含む、ことを特徴とする請求項 4 に記載の L C 。

【請求項 6】

前記 T A はリラキシン誘導体を含む、ことを特徴とする請求項 5 に記載の L C 。

【請求項 7】

前記リラキシン誘導体は、追加され、欠失され、又は置換され、或いはそれらの組み合わせを行った 1 以上のアミノ酸を含む、リラキシンの修飾された A 鎖を含む、ことを特徴とする請求項 6 に記載の L C 。

【請求項 8】

前記リラキシン誘導体は、追加され、欠失され、又は置換され、或いはそれらの組み合わせを行った 1 以上のアミノ酸を含む、リラキシンの修飾された B 鎖を含む、ことを特徴とする請求項 6 に記載の L C 。

【請求項 9】

リラキシン誘導体は、追加され、欠失され、又は置換され、或いはそれらの組み合わせを行った 1 以上のアミノ酸を含む、リラキシンの修飾された A 鎖；及び、追加され、欠失され、又は置換され、或いはそれらの組み合わせを行った 1 以上のアミノ酸を含む、リラ

キシンの修飾されたB鎖を含む、ことを特徴とする請求項6に記載のLC。

【請求項10】

前記リラキシン誘導体は、追加され、欠失され、又は置換され、或いはそれらの組み合わせを行った1以上のアミノ酸を含む、修飾されたプロリラキシンを含む、ことを特徴とする請求項6に記載のLC。

【請求項11】

前記TAは、H1リラキシン、H2リラキシン、H3リラキシン、ヒトINS L3、ヒトINS L4、ヒトINS L6、ヒトIGF1、ヒトIGF II、又はヒトインスリン、グルカゴン様タンパク質-1 (GLP-1)、GLP-2、グルカゴン、GLP-1RとGIPRのデュアルアゴニスト、GLP-1RとGCGRのデュアルアゴニスト、レプチン、ペータトロフィン、FGF21、GDF11、ANGPTL3、ペプチドベースの毒素、Moka、VM-24、及びそれらの誘導体から選択され、前記誘導体は、1以上のアミノ酸の付加、欠失、又は置換、或いはそれらの組み合わせを含むペプチドである、ことを特徴とする請求項1に記載のLC。

【請求項12】

前記TAは、オキシントモジュリン、エクセナチド、エキセンジン-4、グルカゴン様タンパク質-1 (GLP-1)、GLP-2、グルカゴン、GLP-1R / GIPRのデュアルアゴニスト、GLP-1R / GCGRのデュアルアゴニスト、又はそれらの誘導体を含む、ことを特徴とする請求項11に記載のLC。

【請求項13】

前記システイン残基は、前記ペプチド上のアミノ酸付加又はアミノ酸置換である、ことを特徴とする請求項1に記載のLC。

【請求項14】

前記システイン残基は、前記ペプチドのN末端又はC末端に位置する、ことを特徴とする請求項1に記載のLC。

【請求項15】

前記システイン残基は、前記ペプチドの非末端位置に位置する、ことを特徴とする請求項1に記載のLC。

【請求項16】

1以上のポリエチレングリコールのサブユニットを更に含む、請求項1に記載のLC。

【請求項17】

1以上の前記脂質はペグ化される、ことを特徴とする請求項1に記載のLC。

【請求項18】

1以上の前記脂質は、オクタデカン二酸、テトラデシルアミン、ミリスチン酸、ステアリン酸、ドコサヘキサエン酸、リトコール酸エステル、コール酸、及びパルミチン酸から成る群から選択される、ことを特徴とする請求項1に記載のLC。

【請求項19】

前記TAは、SEQ ID NO: 10-56から成る群から選択されたポリペプチド配列の少なくとも一部を含むアミノ酸配列を含む、ことを特徴とする請求項1に記載のLC。

【請求項20】

前記TAは、SEQ ID NO: 10-56から成る群から選択されたポリペプチド配列に基づくか、又はそれに由来する、10以上のアミノ酸を含むアミノ酸配列を含む、ことを特徴とする請求項1に記載のLC。

【請求項21】

前記TAは、SEQ ID NO: 10-56からなる群から選択されたアミノ酸配列に、少なくとも約50%相同するアミノ酸配列を含む、ことを特徴とする請求項1に記載のLC。

【請求項22】

前記TAは、SEQ ID NO: 10-56からなる群から選択されたアミノ酸配列

に、少なくとも 80 % 相同するアミノ酸配列を含む、ことを特徴とする請求項 1 に記載の LC。

【請求項 23】

前記 TA は、SEQ ID NO : 10 - 56 からなる群から選択されたアミノ酸配列に、少なくとも 99 % 相同するアミノ酸配列を含む、ことを特徴とする請求項 1 に記載の LC。

【請求項 24】

前記 TA は、SEQ ID NO : 14 - 56 と 32 - 36 からなる群から選択されたアミノ酸配列を含む、ことを特徴とする請求項 1 に記載の LC。

【請求項 25】

前記 TA は、SEQ ID NO : 16 と 43 - 56 からなる群から選択されたアミノ酸配列を含む、ことを特徴とする請求項 1 に記載の LC。

【請求項 26】

前記 TA は、SEQ ID NO : 16、43、45、49 - 52、55、及び 56 からなる群から選択されたアミノ酸配列を含む、ことを特徴とする請求項 1 に記載の LC。

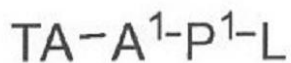
【請求項 27】

前記 TA は、SEQ ID NO : 45 のアミノ酸配列を含む、ことを特徴とする請求項 1 に記載の LC。

【請求項 28】

前記 LC は、以下の構造を有し：

【化 1】



式(I)

式中：

TA は治療剤であり；

A¹ は、TA、及び P¹、又は L を連結する化学基であり；

P¹ は単結合であるか、又はポリグリコールを含み；及び

L は脂質である

ことを特徴とする請求項 1 に記載の LC。

【請求項 29】

P¹ は単結合である、ことを特徴とする請求項 28 に記載の LC。

【請求項 30】

TA のシステイン残基の硫黄原子は、化学結合を介して A¹ に接続される、ことを特徴とする請求項 28 に記載の LC。

【請求項 31】

A¹ は、

[illegible]

PEG は、

$$\begin{array}{c} \text{~~~~~} \left(\text{O} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \right)_m \text{~~~~~}, \quad \text{~~~~~} \left(\text{O} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \right)_m \text{C(=O)NHCH}_2 \left(\text{O} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \right)_n \text{~~~~~}, \text{ 及び} \\ \text{~~~~~} \left(\text{O} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \right)_m \text{OCH}_2 \text{CH}_2 \text{NHCH}_2 \text{C(=O)CH}_2 \left(\text{O} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \right)_n \text{~~~~~} \end{array}$$

A^2 は、単結合、

$$\begin{array}{c} \text{R}^7 \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{C}=\text{O} \\ | \\ \text{O} \end{array} \left(\text{R}^3 \text{R}^4 \right)_s \text{CH} \left(\text{C}=\text{O} \text{R}^6 \right) \text{N} \left(\text{R}^7 \right) \text{---} \left(\text{R}^3 \text{R}^4 \right)_r \text{CH} \left(\text{X} \right) \text{N} \left(\text{R}^7 \right) \text{---} \text{O} \text{C} \left(\text{OH} \right) \text{---} \text{R}^6$$

から選択され、

L はテトラデカン酸、オクタデカン二酸、テトラデシルアミン、ミリスチン酸、ステアリン酸、ドコサヘキサエン酸、リトコール酸エステル、コール酸、及びパルミチン酸であり

、

X は単結合、 NR^5 、S、又はOであり；

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は各々、独立して、H、ハロ、CN、 $-\text{SR}^5$ 、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、 $-\text{NR}^5\text{R}^5$ 、及び $-\text{OR}^5$ から独立して選択され；

R^5 は各々独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリールアルキル、又はヘテロアルキルであり；

R^6 はOH又は $-\text{NR}^5\text{R}^5$ であり；

R^7 は各々独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリールアルキル、及びヘテロアルキルから独立して選択され；

mとnは独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は20であり、

r は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10であり；及び

s は、1、2、3、4、又は5であり、

k は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10であり；

p は、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10であり；及び

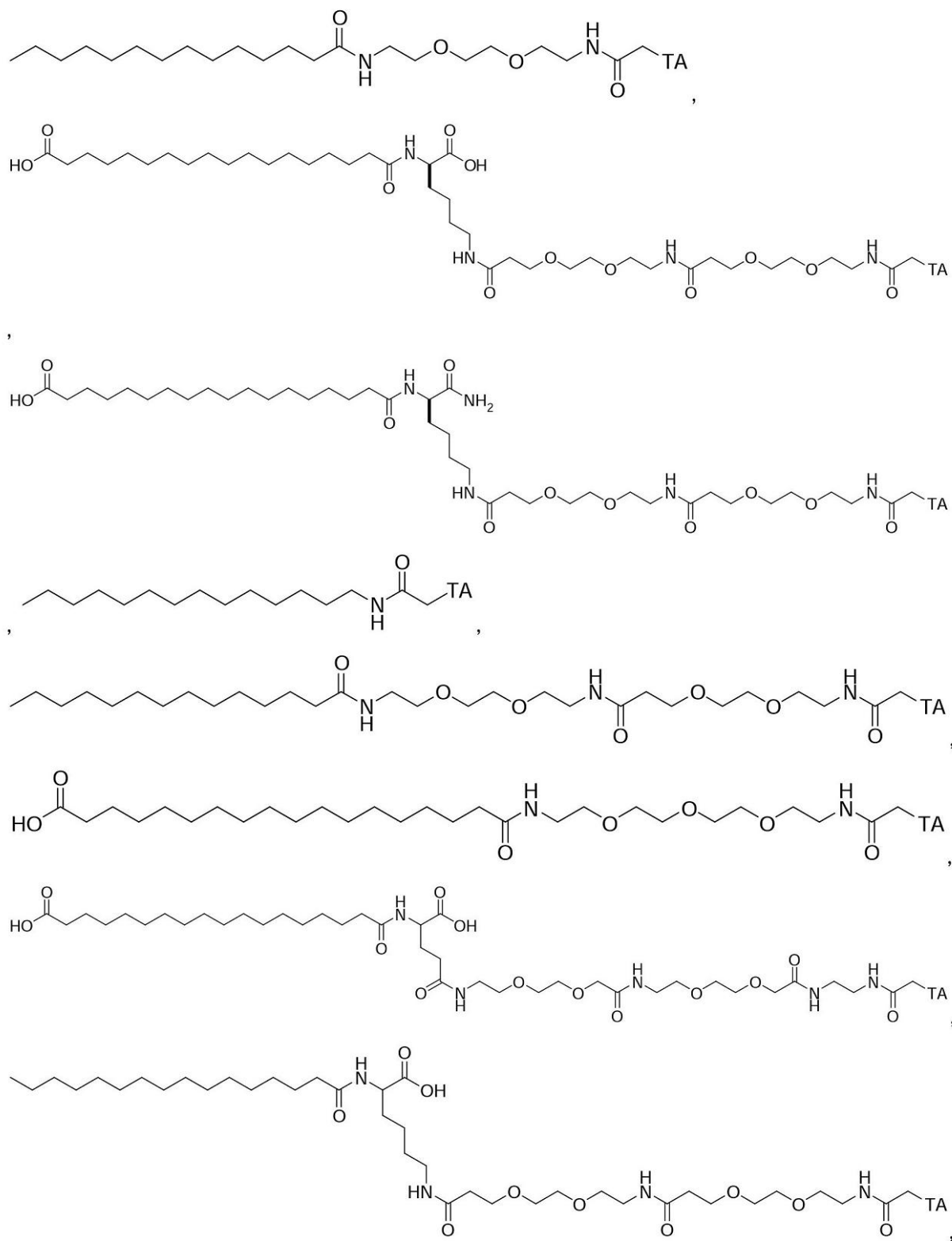
q は、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10である

ことを特徴とする請求項28に記載のLC。

【請求項32】

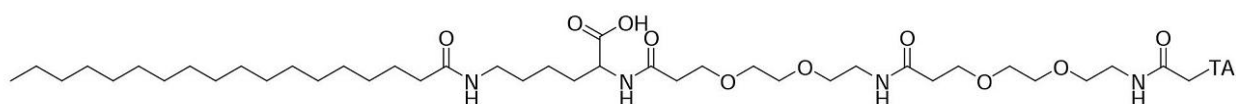
LCは以下から選択される、ことを特徴とする請求項31に記載のLC。

【化 5】



及び

【化 6】



【請求項 3 3】

請求項 1 乃至 3 2 の何れか 1 つに記載の LC を含む、医薬組成物。

【請求項 3 4】

被験体の疾患又は疾病を処置する際に使用するための請求項 1 に記載の LC。

【請求項 3 5】

前記疾患又は疾病は心血管障害、急性心不全、線維症、または疼痛である、ことを特徴とする請求項 3 4 に記載の LC。

【請求項 3 6】

疼痛は、神経障害性疼痛又は炎症性疼痛である、ことを特徴とする請求項 3 5 に記載の LC。

【請求項 3 7】

前記 LC は、1 以上の追加の治療剤と共に投与される、ことを特徴とする請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 8】

1 以上の追加の治療剤は、抗炎症薬、スタチン、利尿薬、ベータ遮断薬、アンギオテンシン転換酵素阻害剤、アンギオテンシン II 受容体遮断薬、及びそれらの任意の組み合わせから成る群から選択される、ことを特徴とする請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 3 9】

治療剤及び 1 以上の半減期延長部分を含む、修飾された治療剤であって、前記治療剤は、ペプチド上のシステイン残基を介して、1 以上の半減期延長部分の各々に共有結合される、SEQ ID NO: 16 と 43 - 56 からなる群から選択されたアミノ酸配列に少なくとも 80 % 相同するペプチドであり、及び、修飾された治療剤の半減期は、ペプチドだけの半減期よりも長い、修飾された治療剤。

【請求項 4 0】

治療剤は SEQ ID NO: 16 と 43 - 56 からなる群から選択されたペプチドを含む、ことを特徴とする請求項 3 9 に記載の修飾された治療剤。

【請求項 4 1】

治療剤は SEQ ID NO: 16、43、45、49 - 52、55、及び 56 からなる群から選択されたペプチドを含む、ことを特徴とする請求項 3 9 に記載の修飾された治療剤。

【請求項 4 2】

治療剤は SEQ ID NO: 45 からなる群から選択されたペプチドを含む、ことを特徴とする請求項 3 9 に記載の修飾された治療剤。

【請求項 4 3】

1 以上の前記半減期延長部分の各々は、脂質、ポリグリコール領域、又はそれらの組み合わせを含む、ことを特徴とする請求項 3 9 に記載の修飾された治療剤。

【請求項 4 4】

1 以上の前記半減期延長部分の各々は、脂質を含む、ことを特徴とする請求項 3 9 に記載の修飾された治療剤。

【請求項 4 5】

1 以上の前記半減期延長部分の各々は、ポリグリコール領域を含む、ことを特徴とする請求項 3 9 に記載の修飾された治療剤。

【請求項 4 6】

1 以上の前記半減期延長部分の各々は、脂質とポリグリコール領域を含む、ことを特徴とする請求項 3 9 に記載の修飾された治療剤。

【請求項 4 7】

前記脂質は、ステロール、ステロール誘導体、胆汁酸、ビタミン E 誘導体、脂肪酸、脂肪酸、脂肪酸族アミド、脂肪酸族アミン、及び脂肪酸族アルコール、及びそれらの誘導体から成る群から選択される、ことを特徴とする請求項 3 9 に記載の修飾された治療剤。

【請求項 4 8】

前記ポリグリコール領域は、１以上のポリエチレングリコール・ユニット、ポリプロピレングリコール・ユニット、又はポリブチレングリコール・ユニット、或いはそれらの組み合わせを含む、ことを特徴とする請求項３９に記載の修飾された治療剤。

【請求項４９】

前記ペプチドは、１以上のアミノ酸の付加、欠失、又は置換、或いはそれらの組み合わせを含む、ことを特徴とする請求項１に記載の修飾された治療剤。

【請求項５０】

前記システイン残基は、前記ペプチドのＮ末端又はＣ末端に位置する、ことを特徴とする請求項３９に記載の修飾された治療剤。

【請求項５１】

前記システイン残基は、前記ペプチドの非末端位置に位置する、ことを特徴とする請求項３９に記載の修飾された治療剤。

【請求項５２】

前記システイン残基は、前記ペプチド上のアミノ酸付加又は置換である、ことを特徴とする請求項３９に記載の修飾された治療剤。

【請求項５３】

請求項３９乃至５２の何れか１つの修飾された治療剤を含む、医薬組成物。

【請求項５４】

被験体の疾患又は疾病を処置する際に使用するための請求項３９に記載の修飾された治療剤。

【請求項５５】

前記疾患又は疾病は心血管障害、急性心不全、線維症、または疼痛である、ことを特徴とする請求項５４に記載の修飾された治療剤。

【請求項５６】

疼痛は、神経障害性疼痛又は炎症性疼痛である、ことを特徴とする請求項５５に記載の修飾された治療剤。

【請求項５７】

１以上の追加の治療剤の投与をさらに含む、ことを特徴とする請求項５４に記載の修飾された治療剤。

【請求項５８】

１以上の追加の治療剤は、抗炎症薬、スタチン、利尿薬、ベータ遮断薬、アンギオテンシン転換酵素阻害剤、アンギオテンシンⅡ受容体遮断薬、及びそれらの任意の組み合わせから成る群から選択される、ことを特徴とする請求項５７に記載の修飾された治療剤。

【請求項５９】

SEQ ID NO: 16、43 - 47、49 - 52、及び54 - 56からなる群から選択されるペプチドを含む、ことを特徴とする治療剤。