

【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16年10月21日(2004.10.21)

【公表番号】特表2000-501082(P2000-501082A)

【公表日】平成12年2月2日(2000.2.2)

【出願番号】特願平9-520033

【国際特許分類第7版】

A 6 1 K 47/48

A 6 1 F 2/06

A 6 1 P 7/02

A 6 1 P 11/00

A 6 1 K 31/727

【F I】

A 6 1 K 47/48 Z

A 6 1 F 2/06

A 6 1 K 31/00 6 0 7 A

A 6 1 K 31/00 6 1 1

A 6 1 K 31/715 6 1 0

【手続補正書】

【提出日】平成15年11月21日(2003.11.21)

【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】

## 手続補正書

平成15年11月21日

特許庁長官 殿



## 1. 事件の表示

平成9年特許願第520033号

## 2. 補正をする者

住所 カナダ国 エル8ブイ 1シー3 オンタリオ, ハミルトン,  
コンセッション ストリート 711

名称 ハミルトン シビック ホスピタルズ リサーチ デベロップメント,  
インコーポレイテッド

## 3. 代理人

住所 〒540-6015 大阪府大阪市中央区城見一丁目2番27号

クリスタルタワー15階

氏名 (7828) 弁理士 山本 秀策



電話 (大阪) 06-6949-3910

## 4. 補正対象書類名

請求の範囲

## 5. 補正対象項目名

請求の範囲

## 6. 補正の内容

請求の範囲を別紙のとおり補正します。

方  
式  
審  
査

## 請求の範囲

1. 共有結合によってタンパク質に結合したグリコサミノグリカンを含む共有結合結合体およびその薬学的に受容可能な塩であって、ここで、該タンパク質が、少なくとも1つの一級アミノ基を含み、該タンパク質が、該アミノ基を介して、該グリコサミノグリカンの末端アルドース残基に直接共有結合され、該共有結合は、該グリコサミノグリカンの該末端アルドース残基と該アミノ基との間の反応から生じるイミンの十分な時間の続くアマドリ転位によって形成された $\alpha$ -カルボニルアミンを含む、結合体。

2. グリコサミノグリカンおよび少なくとも1つのアミノ基を含む分子を含有する共有結合結合体またはその薬学的に受容可能な塩であって、該アミノ基は共有結合によって該グリコサミノグリカンに直接連結され、該共有結合結合体は以下のプロセス：

(a) 該アミノ基と該グリコサミノグリカンの末端アルドース残基との間のイミン形成に適切なpHおよび時間ならびに続いて該イミンが、 $\alpha$ -カルボニルアミンへの十分な量のアマドリ転位を受けるのに十分な時間および温度で、該グリコサミノグリカンを該分子とインキュベートして、該共有結合を形成する工程；

(b) 該共有結合結合体を単離する工程、  
によって作製され、

該グリコサミノグリカンはヘパリン (H) であり、そして該アミノ含有分子はアンチトロンビンIII (A T) である、結合体。

3. 請求項1または2に記載の結合体であって、前記共有結合は、前記アミノ基と前記末端アルドース残基のC1カルボニル基との間の反応により生じた $-HC-OH-HC=N-$ 基の、アマドリ転位によって形成される $-CO-CH_2-NH-$ 基を含む、結合体。

4. 請求項3に記載の結合体であって、ここで、前記 $-CO-CH_2-NH-$

基内の、—CO—CH<sub>2</sub>部分は前記グリコサミノグリカンから誘導され、そして  
—NH—部分は種のアミノ基から誘導される、結合体。

5. —CO—CH<sub>2</sub>—NH—によってアミノ含有種に共有結合されたグリコサミノグリカンの十分な量を含む結合体組成物であって、該—CO—CH<sub>2</sub>—部分は該グリコサミノグリカンから誘導され、そして該NH部分は該種のアミノ基から誘導され、該グリコサミノグリカンはヘパリン (H) であり、そして該アミノ含有種はアンチトロンビンIII (AT) である、結合体組成物。

6. 式：グリコサミノグリカン—CO—CH<sub>2</sub>—NH—タンパク質  
の複合体の十分な量を含む結合体組成物であって、該グリコサミノグリカンはヘ  
パリン (H) であり、該タンパク質はアンチトロンビンIII (AT) である、結  
合体組成物。

7. 式：グリコサミノグリカン—CO—CH<sub>2</sub>—NH—タンパク質  
を有する、請求項 1～6 のいずれかに記載の結合体。

8. 少なくとも 1 つの一級アミノ基を含む種に共有結合によって連結したグリコサミノグリカンを含む共有結合結合体またはその薬学的に受容可能な塩であつて、ここで、該種は該アミノ基を介して、該グリコサミノグリカンの末端アルドース残基に直接共有結合され、共有結合が、該グリコサミノグリカンの末端アルドース残基と該アミノ基との間の反応から生じるイミンの十分な量の続くアマドリ転位によって形成された  $\alpha$ -カルボニルアミンを含み、

ここで、該グリコサミノグリカンはヘパリン (H) であり、かつ該アミノ含有種はアンチトロンビンIII (AT) であるか、あるいは該グリコサミノグリカンはヘパリンであり、かつ該アミノ含有種はヘパリン補因子IIであるか、あるいは該グリコサミノグリカンはデルマタン硫酸であり、かつ該アミノ含有種はヘパリン補因子IIである、結合体。

9. グリコサミノグリカンに対する前記タンパク質のモル比が1未満である、  
請求項1～8のいずれかに記載の結合体。

10. 前記グリコサミノグリカンに対する前記タンパク質のモル比が1：1である、  
請求項1～9のいずれかに記載の結合体。

11. 前記グリコサミノグリカンが、ヘパリン、デルマタン硫酸、ヘパラン硫酸、  
コンドロイチン-6-硫酸、コンドロイチン-4-硫酸、コンドロイチン、ケラタン硫酸、  
ヒアルロン酸、またはそのフラグメントである、請求項1～10のいずれに記載の結合体。

12. 前記グリコサミノグリカンがヘパリン、デルマタン硫酸またはそれらの  
フラグメントのいずれかである、請求項11に記載の結合体。

13. 前記タンパク質がセリンプロテアーゼインヒビターである、請求項1～  
12のいずれかに記載の結合体。

14. 前記プロテアーゼインヒビターが、アンチトロンビンIIIおよびヘパリン補因子IIからなる群より選択される、請求項13に記載の結合体。

15. 前記グリコサミノグリカンがヘパリンであり、そして前記タンパク質が  
アンチトロンビンIIIである、請求項1～14のいずれかに記載の結合体。

16. 遊離のアンチトロンビンIIIおよびヘパリンよりも、より効率的にトロンビンを阻害する、請求項14に記載の結合体。

17. 69kD～100kDの分子量を有する、請求項16に記載の結合体。

18. インタクトな結合していないヘパリンのアンチトロンビン活性の60%、

90%、95%または98%よりも大きい活性を有する、請求項15、16、または17に記載の結合体。

19. インビボでヘパリンよりもより長い半減期を有する、請求項15に記載の結合体。

20. 前記グリコサミノグリカンはヘパリンであり、そして該ヘパリンが単一の五糖を含む、請求項1～19に記載の結合体。

21. 前記グリコサミノグリカンがヘパリンであり、そして該ヘパリンが2つの五糖を含有する、請求項1～20に記載の結合体。

22. 2つの五糖を有するヘパリン鎖を10%よりも多く含有する、請求項21に記載の結合体。

23. 前記結合が、続く本質的に完全なアマドリ転位によって形成される $\alpha$ -カルボニルアミンを含む、請求項1～22のいずれかに記載の結合体。

24. 前記イミンが、本質的に完全な続くアマドリ転位を受ける、請求項2に記載の結合体。

25. 請求項1～24のいずれかに記載の単離された結合体。

26. 前記結合体が、血餅が結合した血栓を不活性化する、請求項1～25に記載の結合体。

27. ヒトにおいて注射するために薬学的に適切である、請求項1～26に記載の結合体。

28. 前記十分な量が本質的に全てである、請求項8に記載の結合体。

29. 請求項1～28のいずれかに記載の結合体を含む、実質的に純粋な組成物。

30. 請求項1～28のいずれかに記載の共有結合結合体を80～90%含む、請求項29に記載の実質的に純粋な組成物。

31. 少なくとも1つの一級アミノ基を含むタンパク質をグリコサミノグリカンに結合する1工程プロセスであって、該アミノ基と該グリコサミノグリカンの末端アルドース残基との間でイミン形成させる条件下で、該グリコサミノグリカンを該タンパク質とインキュベートする工程を包含する、プロセス。

32. 前記イミンがアミンに還元される、請求項31に記載のプロセス。

33. 前記イミンがα-カルボニルアミンに転位される、請求項31に記載のプロセス。

34. 前記α-カルボニルアミンが、前記イミンのアマドリ転位によって形成される、請求項33に記載のプロセス。

35. 請求項33に記載のプロセスであって、該プロセスは、以下の工程：前記グリコサミノグリカンを、前記アミノ基と該グリコサミノグリカンの末端アルドース残基との間にイミンを形成するのに適切なpHで、ならびにα-カルボニルアミンへの該イミンのアマドリ転移を可能にするのに十分な時間で、前記タンパク質とともにインキュベートする工程を包含する、プロセス。

36. 前記グリコサミノグリカンがヘパリンであり、そして前記タンパク質が

アンチトロンビンIII (ATIII) である、請求項 31～35 のいずれかに記載のプロセス。

37. 請求項 31～36 のいずれかに記載のプロセスによって、グリコサミノグリカンに少なくとも 1 つの一级アミノ基を含むタンパク質を結合させる工程を包含する、請求項 1～28 のいずれかに記載の共有結合結合体を产生するためのプロセス。

38. 前記共有結合結合体を単離する工程もまた包含する、請求項 31～37 のいずれかに記載のプロセス。

39. 共有結合によってグリコサミノグリカンに連結した少なくとも 1 つの一级アミノ基を含むタンパク質の結合体組成物を調製するためのプロセスであって、該プロセスは以下の工程：

(a) 該アミノ基と該グリコサミノグリカンの末端アルドース残基との間でのイミン形成に十分な pH および時間で、および続いて該イミンの  $\alpha$ -カルボニルアミンへのアマドリ転位を可能にするために十分な時間および温度で、該グリコサミノグリカンを該タンパク質とインキュベートし、該共有結合を形成する工程；ならびに

(b) 該結合体組成物またはその薬学的に受容可能な塩を単離する工程であって、該グリコサミノグリカンはヘパリン (H) であり、そして該タンパク質がアンチトロンビン(ATIII) である、工程、  
を包含する、プロセス。

40. 前記インキュベートする工程が、35℃～45℃の温度で、約 3 日～2 週間実行される、請求項 31 または 39 に記載のプロセス。

41. 前記インキュベートする工程が、約 2 週間実行される、請求項 40 に記載のプロセス。

4 2. 前記イミンが、続いて本質的に完全なアマドリ転位を受ける、請求項 3 4 に記載のプロセス。

4 3. 活性成分として請求項 1 ~ 2 8 のいずれかに記載の結合体を、薬学的に受容可能なキャリアとともに含む、薬学的調製物。

4 4. 注射用の水性溶液の形態で、または軟膏の形態で、またはエアロゾルの形態での、請求項 4 3 に記載の薬学的調製物。

4 5. 新生児呼吸困難症候群、成人呼吸困難症候群、肺の初期ガン、非ホジキンリンパ腫、線維形成肺胞炎、肺移植、L-アスパラギナーゼ誘導欠損症、心肺バイパス誘導欠損症、敗血症、または先天性ATIII欠損状態の予防的処置および治療的処置のための、請求項 4 3 に記載の薬学的組成物。

4 6. 血栓症の予防および処置のための、請求項 4 3 に記載の薬学的組成物。

4 7. 乳児または成人呼吸困難症候群の処置のための、請求項 4 3 に記載の薬学的組成物。

4 8. 前記結合体が肺の気道に直接送達される、請求項 4 7 に記載の薬学的組成物。

4 9. 肺表面活性剤、抗炎症性ステロイド、抗喘息薬物、または気管支拡張剤が、同時に投与される、請求項 4 7 に記載の薬学的組成物。

5 0. 肺胞におけるフィブリン沈着の防止のための、請求項 4 3 に記載の薬学的組成物。

5 1. 医用または補綴デバイスにおける使用のための材料であつて、該材料が、

請求項1～28に記載のいずれかの共有結合結合体と接触するポリマーを含む、材料。

52. 前記グリコサミノグリカンがヘパリンであり、前記種がアンチトロンビンIIIである、請求項51に記載の材料。

53. 前記結合体が前記ポリマーに共有結合付着される、請求項51または52に記載の材料。

54. 医用または補綴デバイスにおける使用のための材料であって、該材料が、共有結合結合体組成物と接触したポリマーを含み、該共有結合結合体組成物が共有結合によって種に連結されたグリコサミノグリカンを含み、該種が少なくとも1つの一級アミノ基を含み、該グリコサミノグリカンはヘパリンであり、該タンパク質はアンチトロンビンIIIであり、そして該共有結合結合体組成物はアンチトロンビンIII-ヘパリン(ATH)を含み、該ATHは該ポリマーに共有結合付着され、そしてここで、該種が、 $\alpha$ -カルボニル結合によって十分な程度まで該グリコサミノグリカンの末端アルドース残基に該アミノ基を介して直接共有結合される、材料。

55. 医用または補綴デバイスにおける使用のための材料であって、該材料は共有結合結合体に共有結合付着されるポリマーを含み、該共有結合結合体は共有結合によって種に結合されたグリコサミノグリカンを含み、ここで、該種は、少なくとも1つの一級アミノ基を含み、そして該種は該グリコサミノグリカンの末端アルドース残基にアミノ基を介して直接的に共有結合され、該共有結合は、  
(a) 該アミノ基と該グリコサミノグリカンの末端アルドースとの間の反応により生じたイミンの十分な続くアマドリ転位、ならびに (b) 該転位産物の単離によって形成された $\alpha$ -カルボニルアミンを含み、ここで、該グリコサミノグリカンはヘパリン(H)であり、そして該アミノ含有種はアンチトロンビンIII(ATH)である、材料。

56. 前記ポリマーが、ポリ2-ヒドロキシエチルメタクリレート、ポリアクリルアミド、ポリエーテルポリウレタン尿素 (PEUU) 、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリ (塩化ビニル) 、ポリジメチルシロキサン、エチレンーアクリル酸コポリマー、Dacron、ポリエステルーポリウレタン、ポリウレタン、ポリカーボネートーポリウレタン、ポリアミド (Nylon) 、およびポリスチレンからなる群より選択される合成ポリマーである、請求項51～55のいずれかに記載の材料。

57. 前記ポリマーがポリウレタンーポリカーボネートである、請求項56に記載の材料。

58. 4℃で少なくとも60日間または90日間安定である、請求項1～57のいずれかに記載の材料。

59. 前記ヘパリン成分が、前記共有結合結合体内のアンチトロンビンIIIを化学量論的に活性化する、請求項1～58のいずれかに記載の材料。

60. 前記共有結合結合体組成物が、2つの五糖を有するヘパリン鎖を35%または50%より多く含む、請求項1～59のいずれかに記載の材料。

61. 前記結合体はプロタミンまたはヒト血小板因子4で中和される、請求項1～60のいずれかに記載の材料。

62. トロンビンの外部位2は前記結合体がトロンビンを結合するために必要とされない、請求項1～61のいずれかに記載の材料。

63. 前記結合体がアンチトロンビンIII (ATIII) 分子を活性化するための触媒として作用し、該ATIIIは該結合体に結合しない、請求項1～62のいずれかに記載の材料。

6 4. 請求項 1～6 3 のいずれかに記載の材料を含む補綴または医用デバイス。

6 5. 血管内チューブ、動脈および中心静脈ライン、心臓カテーテル、心肺バイパス回路、透析回路、または他の外部血液接触装置、ならびにペースメーカー、リード、動脈および静脈カテーテル、血栓摘出カテーテル、縫合糸、血液フィルター、静脈内ライン、機械的バルブ、ステント、人工腎臓、肺、心臓、および肝臓、またはインビボ補綴物からなる群より選択される、請求項 6 4 に記載のデバイス。

6 6. 前記デバイスが血管内チューブである、請求項 6 5 に記載のデバイス。

6 7. 材料の血栓生成性を減少させる方法であって、請求項 1～6 6 のいずれかに記載の結合体で該材料をコーティングする工程を包含する、方法。

6 8. 前記結合体が、前記材料に共有結合される、請求項 6 7 に記載の方法。

6 9. 前記材料が、請求項 6 5 または 6 6 に規定されるように、補綴または医用デバイスにおいて使用されるのに適している、請求項 6 7 または 6 8 に記載の方法。

7 0. 血液を接触させる内部デバイスおよび体外デバイスの血栓形成性を減少させるための請求項 1～2 8 のいずれかに記載の結合体。