

【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23年10月27日(2011.10.27)

【公表番号】特表2010-540654(P2010-540654A)

【公表日】平成22年12月24日(2010.12.24)

【年通号数】公開・登録公報2010-051

【出願番号】特願2010-528129(P2010-528129)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

A 6 1 K 47/22 (2006.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 9/08

A 6 1 P 27/02

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/22

A 6 1 K 47/10

【手続補正書】

【提出日】平成23年9月8日(2011.9.8)

【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】

有効量のコンプスタチンアナログを含む、補体媒介性障害を治療するための液体組成物であって、前記組成物が、被験体の血管外位置に投与されることを特徴とし、前記有効量が前記血管外位置内に前記コンプスタチンアナログを含む個別の巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分である、液体組成物。

【請求項 2】

前記有効量が、徐々にサイズが小さくなり、少なくとも 2 週間容易に検出可能なままである巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分である、請求項 1 に記載の液体組成物。

【請求項 3】

前記有効量が、徐々にサイズが小さくなり、活性形態のコンプスタチンアナログを少なくとも 2 週間放出する巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分である、請求項 1 に記載の液体組成物。

【請求項 4】

前記有効量が、徐々にサイズが小さくなり、少なくとも 3 ヶ月間容易に検出可能なままである巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分である、請求項 1 に記載の液体組成物。

【請求項 5】

前記有効量が、徐々にサイズが小さくなり、活性形態のコンプスタチンアナログを少なくとも 3 ヶ月間放出する巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分である、請求項 1 に記載の液体組成物。

【請求項 6】

前記有効量が、徐々にサイズが小さくなり、前記血管外位置または隣接組織内の前記コンブスタチンアナログの治療濃度を達成するように活性形態の前記コンブスタチンアナログを少なくとも 2 週間放出する巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分である、請求項 1 に記載の液体組成物。

【請求項 7】

前記有効量が、徐々にサイズが小さくなり、前記血管外位置または隣接組織内の前記コンブスタチンアナログの治療濃度を達成するように活性形態の前記コンブスタチンアナログを少なくとも 3 ヶ月間放出する巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分である、請求項 1 に記載の液体組成物。

【請求項 8】

前記コンブスタチンアナログがペプチドを含み、前記ペプチドの配列が、配列番号 3、4、5、6、および 7 からなる群から選択される配列を含む、請求項 1 に記載の液体組成物。

【請求項 9】

前記コンブスタチンアナログが配列番号 8 の少なくとも 100 倍の活性を有する、請求項 1 に記載の液体組成物。

【請求項 10】

前記コンブスタチンアナログが配列番号 8 の少なくとも 200 倍の活性を有する、請求項 1 に記載の液体組成物。

【請求項 11】

前記コンブスタチンアナログが、配列番号 14、21、28、29、30、31、32、33、34、および 36 から選択される配列を有する、請求項 1 に記載の液体組成物。

【請求項 12】

前記コンブスタチンアナログが、配列番号 28、32、および 34 から選択される配列を有する、請求項 1 に記載の液体組成物。

【請求項 13】

前記液体組成物中の前記コンブスタチンアナログの量が 1 mg/ml と 50 mg/ml との間である、請求項 1 に記載の液体組成物。

【請求項 14】

前記液体組成物中の前記コンブスタチンアナログの量が 2 mg/ml と 25 mg/ml との間である、請求項 1 に記載の液体組成物。

【請求項 15】

前記組成物が、50 μ g と 5000 μ g との間のコンブスタチンアナログを硝子体腔に投与するように投与されることを特徴とする、請求項 1 に記載の液体組成物。

【請求項 16】

前記組成物が、150 μ g と 2000 μ g との間のコンブスタチンアナログを硝子体腔に投与するように投与されることを特徴とする、請求項 1 に記載の液体組成物。

【請求項 17】

前記組成物が、400 μ g と 1500 μ g との間のコンブスタチンアナログを硝子体腔に投与するように投与されることを特徴とする、請求項 1 に記載の液体組成物。

【請求項 18】

前記組成物が、前記コンブスタチンアナログを、25 μ l と 125 μ l との間の体積で硝子体腔に投与するように投与されることを特徴とする、請求項 1 に記載の液体組成物。

【請求項 19】

前記組成物が、前記コンブスタチンアナログを、約 50 μ l の体積で硝子体腔に投与するように投与されることを特徴とする、請求項 1 に記載の液体組成物。

【請求項 20】

前記被験体が加齢性黄斑変性を罹患しており、前記液体組成物を硝子体腔に投与する、請求項 1 に記載の液体組成物。

【請求項 2 1】

前記液体組成物が有効量の第 2 の治療薬と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 1 に記載の液体組成物。

【請求項 2 2】

前記第 2 の治療薬が、補体インヒビター、血管形成インヒビター、ステロイド、抗炎症剤、抗感染薬、または鎮痛薬である、請求項 2 1 に記載の液体組成物。

【請求項 2 3】

前記組成物が硝子体内注射によって投与されることを特徴とする、請求項 1 に記載の液体組成物。

【請求項 2 4】

前記組成物が複数の微粒子またはナノ粒子を含む、請求項 1 に記載の液体組成物。

【請求項 2 5】

コンプスタチンアナログおよび通常は被験体の血管外位置に存在する少なくとも 1 つの内因性ポリペプチドを含むゲル様構造体。

【請求項 2 6】

前記血管外位置が、硝子体腔、結膜下腔、テノン嚢下腔、網膜下腔、滑液腔、および脳脊髄腔からなる群から選択される、請求項 2 5 に記載のゲル様構造体。

【請求項 2 7】

コンプスタチンアナログを含む液体組成物であって、前記組成物が、哺乳動物被験体の硝子体腔に投与された場合に巨視的ゲル様構造体を形成することを特徴とする、液体組成物。

【請求項 2 8】

前記コンプスタチンアナログが、硝子体内注射によって前記被験体の硝子体腔に投与した場合に個別の巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分な量で存在する、請求項 2 7 に記載の液体組成物。

【請求項 2 9】

前記コンプスタチンアナログが、徐々にサイズが小さくなり、少なくとも 2 週間容易に検出可能なままである巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分な量で存在する、請求項 2 7 に記載の液体組成物。

【請求項 3 0】

前記コンプスタチンアナログが、徐々にサイズが小さくなり、活性形態のコンプスタチンアナログを少なくとも 2 週間放出する巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分な量で存在する、請求項 2 7 に記載の液体組成物。

【請求項 3 1】

前記コンプスタチンアナログが、徐々にサイズが小さくなり、少なくとも 3 ヶ月間容易に検出可能なままである巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分な量で存在する、請求項 2 7 に記載の液体組成物。

【請求項 3 2】

前記コンプスタチンアナログが、徐々にサイズが小さくなり、活性形態のコンプスタチンアナログを少なくとも 3 ヶ月間放出する巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分な量で存在する、請求項 2 7 に記載の液体組成物。

【請求項 3 3】

前記コンプスタチンアナログが、徐々にサイズが小さくなり、少なくとも 6 ヶ月間容易に検出可能なままである巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分な量で存在する、請求項 2 7 に記載の液体組成物。

【請求項 3 4】

前記コンプスタチンアナログが、徐々にサイズが小さくなり、活性コンプスタチンアナログを少なくとも 6 ヶ月間放出する巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分な量で存在する、請求項 2 7 に記載の液体組成物。

【請求項 3 5】

前記コンプスタチンアナログが、徐々にサイズが小さくなり、前記硝子体腔または隣接組織内の前記コンプスタチンアナログの治療濃度を達成するように活性形態の前記コンプスタチンアナログを少なくとも2週間放出する巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分な量で存在する、請求項27に記載の液体組成物。

【請求項36】

前記コンプスタチンアナログが、徐々にサイズが小さくなり、前記硝子体腔または隣接組織内の前記コンプスタチンアナログの治療濃度を達成するように活性形態の前記コンプスタチンアナログを少なくとも3ヶ月間放出する巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分な量で存在する、請求項27に記載の液体組成物。

【請求項37】

前記コンプスタチンアナログがペプチドを含み、前記ペプチドの配列が、配列番号3、4、5、6、および7からなる群から選択される配列を含む、請求項27に記載の液体組成物。

【請求項38】

前記コンプスタチンアナログが配列番号8の少なくとも100倍の活性を有する、請求項27に記載の液体組成物。

【請求項39】

前記コンプスタチンアナログが配列番号8の少なくとも200倍の活性を有する、請求項27に記載の液体組成物。

【請求項40】

前記コンプスタチンアナログの配列が、配列番号14、21、28、29、30、31、32、33、34、および36から選択される配列を含む、請求項27に記載の液体組成物。

【請求項41】

前記コンプスタチンアナログの配列が、配列番号28、32、および34から選択される配列を含む、請求項27に記載の液体組成物。

【請求項42】

前記コンプスタチンアナログの配列が配列番号28を含む、請求項27に記載の液体組成物。

【請求項43】

前記コンプスタチンアナログの配列が配列番号32を含む、請求項27に記載の液体組成物。

【請求項44】

前記コンプスタチンアナログの配列が配列番号34を含む、請求項27に記載の液体組成物。

【請求項45】

前記液体組成物中の前記コンプスタチンアナログの量が1 mg/mlと50 mg/mlとの間である、請求項27に記載の液体組成物。

【請求項46】

前記液体組成物中の前記コンプスタチンアナログの量が3 mg/mlと25 mg/mlとの間である、請求項27に記載の液体組成物。

【請求項47】

前記組成物が150 µgと5000 µgとの間のコンプスタチンアナログを含む、請求項27に記載の液体組成物。

【請求項48】

前記組成物が250 µgと2000 µgとの間のコンプスタチンアナログを含む、請求項27に記載の液体組成物。

【請求項49】

前記組成物が400 µgと1500 µgとの間のコンプスタチンアナログを含む、請求項27に記載の液体組成物。

【請求項 5 0】

前記組成物が 2 5 μ l と 1 2 5 μ l との間の体積を有する、請求項 2 7 に記載の液体組成物。

【請求項 5 1】

前記組成物が、5 0 μ l と 1 0 0 μ l との間の体積中に 1 5 0 μ g と 2 0 0 0 μ g との間のコンプスタチンアナログを含む、請求項 2 7 に記載の液体組成物。

【請求項 5 2】

前記組成物が本質的に水中のコンプスタチンアナログからなる、請求項 2 7 に記載の液体組成物。

【請求項 5 3】

前記組成物が賦形剤を実質的に含まない、請求項 2 7 に記載の液体組成物。

【請求項 5 4】

前記組成物がポリオールおよびアミノ酸からなる群から選択される成分を含む、請求項 2 7 に記載の液体組成物。

【請求項 5 5】

前記成分の存在により沈着物が *in vivo* で消滅する速度を調整する、請求項 5 4 に記載の液体組成物。

【請求項 5 6】

前記組成物がヒスチジンを含む、請求項 2 7 に記載の液体組成物。

【請求項 5 7】

前記組成物が緩衝液を含む、請求項 2 7 に記載の液体組成物。

【請求項 5 8】

前記組成物が酢酸ナトリウムを含む、請求項 2 7 に記載の液体組成物。

【請求項 5 9】

前記組成物がマンニトールを含む、請求項 2 7 に記載の液体組成物。

【請求項 6 0】

前記液体組成物が有効量の第 2 の治療薬をさらに含む、請求項 2 7 に記載の液体組成物。

【請求項 6 1】

前記第 2 の治療薬が、補体インヒビター、血管形成インヒビター、ステロイド、抗炎症剤、抗感染薬、または鎮痛薬である、請求項 6 0 に記載の液体組成物。

【請求項 6 2】

前記第 2 の治療薬が抗体または抗体フラグメントである、請求項 6 0 に記載の液体組成物。

【請求項 6 3】

持続した期間にわたる治療薬の送達のための組成物の調製方法であって、前記治療薬およびコンプスタチンアナログを含む液体組成物を調製する工程を含み、前記組成物を哺乳動物被験体の血管外位置に投与した場合に巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分な量で前記コンプスタチンアナログが存在する、方法。

【請求項 6 4】

前記血管外位置が硝子体腔である、請求項 6 3 に記載の方法。

【請求項 6 5】

前記血管外位置が硝子体腔であり、前記被験体が A M D を罹患している、請求項 6 3 に記載の方法。

【請求項 6 6】

A M D を罹患しているかそのリスクのある被験体を治療するための液体組成物であって、コンプスタチンアナログを含み、前記組成物は、前記被験体の硝子体腔に直接投与されることを特徴とし、前記液体組成物が投与後に巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分な量のコンプスタチンアナログを含む、液体組成物。

【請求項 6 7】

前記コンプスタチンアナログがペプチドを含み、前記ペプチドの配列が配列番号 3、4、

5、6、および7からなる群から選択される配列を含む、請求項66に記載の液体組成物。

【請求項68】

前記コンプスタチンアナログが配列番号8の少なくとも100倍の活性を有する、請求項66に記載の液体組成物。

【請求項69】

前記コンプスタチンアナログが配列番号8の少なくとも200倍の活性を有する、請求項66に記載の液体組成物。

【請求項70】

前記コンプスタチンアナログが、配列番号14、21、28、29、30、31、32、33、34、および36から選択される配列を有する、請求項66に記載の液体組成物。

【請求項71】

前記コンプスタチンアナログが配列番号28、32、および34から選択される配列を有する、請求項66に記載の液体組成物。

【請求項72】

前記コンプスタチンアナログの量が2mg/mlと20mg/mlとの間である、請求項66に記載の液体組成物。

【請求項73】

前記組成物が、100μgと2,000μgの間のコンプスタチンアナログを眼に投与するように投与されることを特徴とする、請求項66に記載の液体組成物。

【請求項74】

前記組成物が、250μgと1,500μgの間のコンプスタチンアナログを眼に投与するように投与されることを特徴とする、請求項66に記載の液体組成物。

【請求項75】

前記組成物が、400μgと1,200μgの間のコンプスタチンアナログを眼に投与するように投与されることを特徴とする、請求項66に記載の液体組成物。

【請求項76】

前記液体組成物が血管形成インヒビターと組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項66に記載の液体組成物。

【請求項77】

コンプスタチンアナログおよび水を含む液体組成物であって、前記コンプスタチンアナログの濃度が3mg/mlと50mg/mlとの間である、液体組成物。

【請求項78】

前記コンプスタチンアナログの濃度が5mg/mlと30mg/mlとの間である、請求項77に記載の液体組成物。

【請求項79】

前記コンプスタチンアナログの濃度が8mg/mlと25mg/mlとの間である、請求項77に記載の液体組成物。

【請求項80】

前記コンプスタチンアナログが配列番号3、4、5、6、および7からなる群から選択されるペプチドを含む、請求項77から79のいずれかに記載の液体組成物。

【請求項81】

前記コンプスタチンアナログが配列番号8の少なくとも100倍の活性を有する、請求項77から79のいずれかに記載の液体組成物。

【請求項82】

前記コンプスタチンアナログが配列番号8の少なくとも200倍の活性を有する、請求項77から79のいずれかに記載の液体組成物。

【請求項83】

前記コンプスタチンアナログが、配列番号14、21、28、29、30、31、32、33、34、および36から選択される配列を有する、請求項77から79のいずれかに

記載の液体組成物。

【請求項 8 4】

前記コンプスタチンアナログが、配列番号 2 8、3 2、および 3 4 から選択される配列を有する、請求項 7 7 から 7 9 のいずれかに記載の液体組成物。

【請求項 8 5】

前記組成物が前記コンプスタチンアナログおよび水から本質的になる、請求項 7 7 から 7 9 のいずれかに記載の液体組成物。

【請求項 8 6】

前記組成物がアミノ酸および糖アルコールから選択される賦形剤をさらに含む、請求項 7 7 から 7 9 のいずれかに記載の液体組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

この出願は、2 0 0 7 年 1 0 月 2 日に提出された米国仮特許出願第 6 0 / 9 7 6 , 9 1 9 号および 2 0 0 8 年 2 月 5 日に提出された米国仮特許出願第 6 1 / 0 2 6 , 4 6 0 号への優先権およびそれらの利益を主張する、国際出願番号 P C T / U S 0 8 / 0 7 8 5 9 3 の国内段階移行出願である。これらの出願のそれぞれの内容は、参考として本明細書に援用される。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 2 3】

本発明は、コンプスタチンアナログおよび水を含む液体組成物であって、コンプスタチンアナログの濃度が 3 m g / m l と 5 0 m g / m l との間である、液体組成物を提供する。一定の実施形態では、コンプスタチンアナログの濃度は 5 m g / m l と 3 0 m g / m l との間である。一定の実施形態では、コンプスタチンアナログの濃度は 8 m g / m l と 2 5 m g / m l との間である。任意のかかる組成物の一定の実施形態では、コンプスタチンアナログは配列番号 3、4、5、6、および 7 からなる群から選択されるペプチドを含む。任意のかかる組成物の一定の実施形態では、コンプスタチンアナログは配列番号 8 の少なくとも 1 0 0 倍の活性を有する。任意のかかる組成物の一定の実施形態では、コンプスタチンアナログは配列番号 8 の少なくとも 2 0 0 倍の活性を有する。任意のかかる組成物の一定の実施形態では、コンプスタチンアナログは、配列番号 1 4、2 1、2 8、2 9、3 0、3 1、3 2、3 3、3 4、および 3 6 から選択される配列を有する。任意のかかる組成物の一定の実施形態では、コンプスタチンアナログは、配列番号 2 8、3 2、および 3 4 から選択される配列を有する。任意のかかる組成物の一定の実施形態では、組成物はコンプスタチンアナログおよび水から本質的になる。任意のかかる組成物の一定の実施形態では、組成物は、アミノ酸および糖アルコールから選択される賦形剤をさらに含む。本発明は、コンプスタチンアナログおよび水を含む液体組成物であって、コンプスタチンアナログの濃度が 1 0 0 m g / m l と 2 0 0 0 m g / m l との間（例えば、1 0 0 m g / m l と 1 0 0 0 m g / m l との間、または 1 0 0 m g / m l と 5 0 0 m g / m l との間）であり、血管外位置（例えば、硝子体腔）への投与の際に形成されたゲルが成分が存在しない場合よりも迅速に分解または崩壊するように組成物の性質を改変する成分を組成物が含む、液体組成物を提供する。いくつかの実施形態では、成分は、糖アルコールおよびアミノ酸から選択される賦形剤である。いくつかの実施形態では、アミノ酸は標準的なアミノ

酸（例えば、ヒスチジン）である。いくつかの実施形態では、糖アルコールはマンニトールである。いくつかの実施形態では、成分は緩衝液（例えば、酢酸ナトリウム）である。

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）

被験体の血管外位置に有効量のコンプスタチンアナログを含む液体組成物を投与する工程を含む補体媒介性障害を治療する方法であって、前記有効量が前記血管外位置内に前記コンプスタチンアナログを含む個別の巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分である、方法

。

（項目 2）

前記有効量が、徐々にサイズが小さくなり、少なくとも 2 週間容易に検出可能なままである巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分である、項目 1 に記載の方法。

（項目 3）

前記有効量が、徐々にサイズが小さくなり、活性形態のコンプスタチンアナログを少なくとも 2 週間放出する巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分である、項目 1 に記載の方法

。

（項目 4）

前記有効量が、徐々にサイズが小さくなり、少なくとも 3 ヶ月間容易に検出可能なままである巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分である、項目 1 に記載の方法。

（項目 5）

前記有効量が、徐々にサイズが小さくなり、活性形態のコンプスタチンアナログを少なくとも 3 ヶ月間放出する巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分である、項目 1 に記載の方法。

（項目 6）

前記有効量が、徐々にサイズが小さくなり、前記血管外位置または隣接組織内の前記コンプスタチンアナログの治療濃度を達成するように活性形態の前記コンプスタチンアナログを少なくとも 2 週間放出する巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分である、項目 1 に記載の方法。

（項目 7）

前記有効量が、徐々にサイズが小さくなり、前記血管外位置または隣接組織内の前記コンプスタチンアナログの治療濃度を達成するように活性形態の前記コンプスタチンアナログを少なくとも 3 ヶ月間放出する巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分である、項目 1 に記載の方法。

（項目 8）

前記コンプスタチンアナログがペプチドを含み、前記ペプチドの配列が、配列番号 3、4、5、6、および 7 からなる群から選択される配列を含む、項目 1 に記載の方法。

（項目 9）

前記コンプスタチンアナログが配列番号 8 の少なくとも 100 倍の活性を有する、項目 1 に記載の方法。

（項目 10）

前記コンプスタチンアナログが配列番号 8 の少なくとも 200 倍の活性を有する、項目 1 に記載の方法。

（項目 11）

前記コンプスタチンアナログが、配列番号 14、21、28、29、30、31、32、33、34、および 36 から選択される配列を有する、項目 1 に記載の方法。

（項目 12）

前記コンプスタチンアナログが、配列番号 28、32、および 34 から選択される配列を有する、項目 1 に記載の方法。

（項目 13）

前記液体組成物中の前記コンプスタチンアナログの量が 1 mg / ml と 50 mg / ml との間である、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 4)

前記液体組成物中の前記コンプスタチンアナログの量が 2 mg / ml と 25 mg / ml との間である、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 5)

$50 \mu\text{g}$ と $5000 \mu\text{g}$ との間のコンプスタチンアナログを硝子体腔に投与する、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 6)

$150 \mu\text{g}$ と $2000 \mu\text{g}$ との間のコンプスタチンアナログを硝子体腔に投与する、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 7)

$400 \mu\text{g}$ と $1500 \mu\text{g}$ との間のコンプスタチンアナログを硝子体腔に投与する、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 8)

前記コンプスタチンアナログを、 $25 \mu\text{l}$ と $125 \mu\text{l}$ との間の体積で硝子体腔に投与する、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 9)

前記コンプスタチンアナログを、約 $50 \mu\text{l}$ の体積で硝子体腔に投与する、項目 1 に記載の方法。

(項目 2 0)

前記被験体が加齢性黄斑変性を罹患しており、前記液体組成物を硝子体腔に投与する、項目 1 に記載の方法。

(項目 2 1)

前記液体組成物が有効量の第 2 の治療薬をさらに含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 2 2)

前記第 2 の治療薬が、補体インヒビター、血管形成インヒビター、ステロイド、抗炎症剤、抗感染薬、または鎮痛薬である、項目 2 1 に記載の方法。

(項目 2 3)

前記組成物を硝子体内注射によって投与する、項目 1 に記載の方法。

(項目 2 4)

前記組成物が複数の微粒子またはナノ粒子を含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 2 5)

コンプスタチンアナログおよび通常は被験体の血管外位置に存在する少なくとも 1 つの内因性ポリペプチドを含むゲル様構造体。

(項目 2 6)

前記血管外位置が、硝子体腔、結膜下腔、テノン嚢下腔、網膜下腔、滑液腔、および脳脊髄腔からなる群から選択される、項目 2 5 に記載のゲル様構造体。

(項目 2 7)

コンプスタチンアナログを含む液体組成物であって、前記組成物が、哺乳動物被験体の硝子体腔に投与された場合に巨視的ゲル様構造体を形成することを特徴とする、液体組成物。

(項目 2 8)

前記コンプスタチンアナログが、硝子体内注射によって前記被験体の硝子体腔に投与した場合に個別の巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分な量で存在する、項目 2 7 に記載の液体組成物。

(項目 2 9)

前記コンプスタチンアナログが、徐々にサイズが小さくなり、少なくとも 2 週間容易に検出可能なままである巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分な量で存在する、項目 2 7 に記載の液体組成物。

(項目 3 0)

前記コンプスタチンアナログが、徐々にサイズが小さくなり、活性形態のコンプスタチン

アナログを少なくとも2週間放出する巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分な量で存在する、項目27に記載の液体組成物。

(項目31)

前記コンプスタチンアナログが、徐々にサイズが小さくなり、少なくとも3ヶ月間容易に検出可能なままである巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分な量で存在する、項目27に記載の液体組成物。

(項目32)

前記コンプスタチンアナログが、徐々にサイズが小さくなり、活性形態のコンプスタチンアナログを少なくとも3ヶ月間放出する巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分な量で存在する、項目27に記載の液体組成物。

(項目33)

前記コンプスタチンアナログが、徐々にサイズが小さくなり、少なくとも6ヶ月間容易に検出可能なままである巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分な量で存在する、項目27に記載の液体組成物。

(項目34)

前記コンプスタチンアナログが、徐々にサイズが小さくなり、活性コンプスタチンアナログを少なくとも6ヶ月間放出する巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分な量で存在する、項目27に記載の液体組成物。

(項目35)

前記コンプスタチンアナログが、徐々にサイズが小さくなり、前記硝子体腔または隣接組織内の前記コンプスタチンアナログの治療濃度を達成するように活性形態の前記コンプスタチンアナログを少なくとも2週間放出する巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分な量で存在する、項目27に記載の液体組成物。

(項目36)

前記コンプスタチンアナログが、徐々にサイズが小さくなり、前記硝子体腔または隣接組織内の前記コンプスタチンアナログの治療濃度を達成するように活性形態の前記コンプスタチンアナログを少なくとも3ヶ月間放出する巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分な量で存在する、項目27に記載の液体組成物。

(項目37)

前記コンプスタチンアナログがペプチドを含み、前記ペプチドの配列が、配列番号3、4、5、6、および7からなる群から選択される配列を含む、項目27に記載の液体組成物

。

(項目38)

前記コンプスタチンアナログが配列番号8の少なくとも100倍の活性を有する、項目27に記載の液体組成物。

(項目39)

前記コンプスタチンアナログが配列番号8の少なくとも200倍の活性を有する、項目27に記載の液体組成物。

(項目40)

前記コンプスタチンアナログの配列が、配列番号14、21、28、29、30、31、32、33、34、および36から選択される配列を含む、項目27に記載の液体組成物

。

(項目41)

前記コンプスタチンアナログの配列が、配列番号28、32、および34から選択される配列を含む、項目27に記載の液体組成物。

(項目42)

前記コンプスタチンアナログの配列が配列番号28を含む、項目27に記載の液体組成物

。

(項目43)

前記コンプスタチンアナログの配列が配列番号32を含む、項目27に記載の液体組成物

°

(項目 4 4)

前記コンブスタチンアナログの配列が配列番号 3 4 を含む、項目 2 7 に記載の液体組成物

°

(項目 4 5)

前記液体組成物中の前記コンブスタチンアナログの量が 1 m g / m l と 5 0 m g / m l との間である、項目 2 7 に記載の液体組成物。

(項目 4 6)

前記液体組成物中の前記コンブスタチンアナログの量が 3 m g / m l と 2 5 m g / m l との間である、項目 2 7 に記載の液体組成物。

(項目 4 7)

前記組成物が 1 5 0 μ g と 5 0 0 0 μ g との間のコンブスタチンアナログを含む、項目 2 7 に記載の液体組成物。

(項目 4 8)

前記組成物が 2 5 0 μ g と 2 0 0 0 μ g との間のコンブスタチンアナログを含む、項目 2 7 に記載の液体組成物。

(項目 4 9)

前記組成物が 4 0 0 μ g と 1 5 0 0 μ g との間のコンブスタチンアナログを含む、項目 2 7 に記載の液体組成物。

(項目 5 0)

前記組成物が 2 5 μ l と 1 2 5 μ l との間の体積を有する、項目 2 7 に記載の液体組成物

°

(項目 5 1)

前記組成物が、5 0 μ l と 1 0 0 μ l との間の体積中に 1 5 0 μ g と 2 0 0 0 μ g との間のコンブスタチンアナログを含む、項目 2 7 に記載の液体組成物。

(項目 5 2)

前記組成物が本質的に水中のコンブスタチンアナログからなる、項目 2 7 に記載の液体組成物。

(項目 5 3)

前記組成物が賦形剤を実質的に含まない、項目 2 7 に記載の液体組成物。

(項目 5 4)

前記組成物がポリオールおよびアミノ酸からなる群から選択される成分を含む、項目 2 7 に記載の液体組成物。

(項目 5 5)

前記成分の存在により沈着物が i n v i v o で消滅する速度を調整する、項目 5 4 に記載の液体組成物。

(項目 5 6)

前記組成物がヒスチジンを含む、項目 2 7 に記載の液体組成物。

(項目 5 7)

前記組成物が緩衝液を含む、項目 2 7 に記載の液体組成物。

(項目 5 8)

前記組成物が酢酸ナトリウムを含む、項目 2 7 に記載の液体組成物。

(項目 5 9)

前記組成物がマンニトールを含む、項目 2 7 に記載の液体組成物。

(項目 6 0)

前記液体組成物が有効量の第 2 の治療薬をさらに含む、項目 2 7 に記載の液体組成物。

(項目 6 1)

前記第 2 の治療薬が、補体インヒビター、血管形成インヒビター、ステロイド、抗炎症剤、抗感染薬、または鎮痛薬である、項目 6 0 に記載の液体組成物。

(項目 6 2)

前記第2の治療薬が抗体または抗体フラグメントである、項目60に記載の液体組成物。

(項目63)

持続した期間にわたる治療薬の送達のための組成物の調製方法であって、前記治療薬およびコンプスタチンアナログを含む液体組成物を調製する工程を含み、前記組成物を哺乳動物被験体の血管外位置に投与した場合に巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分な量で前記コンプスタチンアナログが存在する、方法。

(項目64)

哺乳動物被験体の体内の血管外位置に前記液体組成物を投与する工程をさらに含む、項目63に記載の方法。

(項目65)

前記血管外位置が硝子体腔である、項目63に記載の方法。

(項目66)

前記血管外位置が硝子体腔であり、前記被験体がAMDを罹患している、項目63に記載の方法。

(項目67)

AMDを罹患しているかそのリスクのある被験体を治療する方法であって、コンプスタチンアナログを含む液体組成物を前記被験体の硝子体腔に直接投与する工程を含み、前記液体組成物が投与後に巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分な量のコンプスタチンアナログを含む、方法。

(項目68)

前記コンプスタチンアナログがペプチドを含み、前記ペプチドの配列が配列番号3、4、5、6、および7からなる群から選択される配列を含む、項目67に記載の方法。

(項目69)

前記コンプスタチンアナログが配列番号8の少なくとも100倍の活性を有する、項目67に記載の方法。

(項目70)

前記コンプスタチンアナログが配列番号8の少なくとも200倍の活性を有する、項目67に記載の方法。

(項目71)

前記コンプスタチンアナログが、配列番号14、21、28、29、30、31、32、33、34、および36から選択される配列を有する、項目67に記載の方法。

(項目72)

前記コンプスタチンアナログが配列番号28、32、および34から選択される配列を有する、項目67に記載の方法。

(項目73)

前記コンプスタチンアナログの量が2mg/mlと20mg/mlとの間である、項目67に記載の方法。

(項目74)

100μgと2,000μgの間のコンプスタチンアナログを眼に投与する、項目67に記載の方法。

(項目75)

250μgと1,500μgの間のコンプスタチンアナログを眼に投与する、項目67に記載の方法。

(項目76)

400μgと1,200μgの間のコンプスタチンアナログを眼に投与する、項目67に記載の方法。

(項目77)

前記液体組成物が血管形成インヒビターをさらに含む、項目67に記載の方法。

(項目78)

コンプスタチンアナログおよび水を含む液体組成物であって、前記コンプスタチンアナロ

グの濃度が 3 m g / m l と 5 0 m g / m l との間である、液体組成物。

(項目 7 9)

前記コンプスタチンアナログの濃度が 5 m g / m l と 3 0 m g / m l との間である、項目 7 8 に記載の液体組成物。

(項目 8 0)

前記コンプスタチンアナログの濃度が 8 m g / m l と 2 5 m g / m l との間である、項目 7 8 に記載の液体組成物。

(項目 8 1)

前記コンプスタチンアナログが配列番号 3、4、5、6、および 7 からなる群から選択されるペプチドを含む、項目 7 8 から 8 0 のいずれかに記載の液体組成物。

(項目 8 2)

前記コンプスタチンアナログが配列番号 8 の少なくとも 1 0 0 倍の活性を有する、項目 7 8 から 8 0 のいずれかに記載の液体組成物。

(項目 8 3)

前記コンプスタチンアナログが配列番号 8 の少なくとも 2 0 0 倍の活性を有する、項目 7 8 から 8 0 のいずれかに記載の液体組成物。

(項目 8 4)

前記コンプスタチンアナログが、配列番号 1 4、2 1、2 8、2 9、3 0、3 1、3 2、3 3、3 4、および 3 6 から選択される配列を有する、項目 7 8 から 8 0 のいずれかに記載の液体組成物。

(項目 8 5)

前記コンプスタチンアナログが、配列番号 2 8、3 2、および 3 4 から選択される配列を有する、項目 7 8 から 8 0 のいずれかに記載の液体組成物。

(項目 8 6)

前記組成物が前記コンプスタチンアナログおよび水から本質的になる、項目 7 8 から 8 0 のいずれかに記載の液体組成物。

(項目 8 7)

前記組成物がアミノ酸および糖アルコールから選択される賦形剤をさらに含む、項目 7 8 から 8 0 のいずれかに記載の液体組成物。

【 手続補正 4 】

【 補正対象書類名 】 明細書

【 補正対象項目名 】 0 0 7 8

【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

【 0 0 7 8 】

コンプスタチンは、補体成分 C 3 に結合して補体活性化を阻害する環状ペプチドである。米国特許第 6, 3 1 9, 8 9 7 号は、角括弧で示した 2 システイン間のジスルフィド結合を有する配列 I l e - [C y s - V a l - V a l - G l n - A s p - T r p - G l y - H i s - H i s - A r g - C y s] - T h r (配列番号 1) を有するペプチドを記載している。名称「コンプスタチン」は米国特許第 6, 3 1 9, 8 9 7 号で使用されていなかったが、米国特許第 6, 3 1 9, 8 9 7 号に開示の配列番号 2 と同一の配列を有するが、表 1 に示すように C 末端がアミド化されているペプチド (配列番号 8) をいうためにその後科学文献および特許文献で採用されたと理解されるであろう (例えば、M o r i k i s ら, P r o t e i n S c i . , 7 (3) : 6 1 9 - 2 7 , 1 9 9 8 を参照のこと)。用語「コンプスタチン」を、かかる用途で (すなわち、配列番号 8 をいうため) 本明細書中に一貫して使用する。コンプスタチンよりも高い補体阻害活性を有するコンプスタチンアナログが開発されている。例えば、W O 2 0 0 4 / 0 2 6 3 2 8 号 (P C T / U S 2 0 0 3 / 0 2 9 6 5 3 号) , M o r i k i s , D . ら, B i o c h e m S o c T r a n s . 3 2 (P t 1) : 2 8 - 3 2 , 2 0 0 4 , M a l l i k , B . ら, J . M e d . C h e m . , 2 7 4 - 2 8 6 , 2 0 0 5 ; K a t r a g a d d a , M . ら J . M e d . C

hem., 49: 4616 - 4622, 2006; WO2007062249号(PCT/US2006/045539号); WO2007044668号(PCT/US2006/039397号), USSN11/544, 389号(Compstatin and Analogs Thereof for Eye Disorders)、および以下の考察を参照のこと。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0152

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0152】

本発明は、(a)哺乳動物被験体の血管外位置への導入の際に巨視的ゲル様構造体を形成するのに十分な量のコンスタチンアナログおよび(b)さらなる補体インヒビター(このさらなる補体インヒビターはコンスタチンアナログではない)を含む液体組成物を提供する。種々の実施形態では、第2の補体インヒビターは、ペプチド、ポリペプチド、非ペプチド小分子、アプタマー、抗体、または核酸である。本発明の一定の実施形態では、第2の薬剤は環状ペプチドである。一定の実施形態では、薬剤は、C5a受容体(C5aR)のアンタゴニストである。例示的なC5a受容体アンタゴニストには、種々の小環状ペプチド(米国特許第6,821,950号;USSN11/375,587号;および/またはPCT/US06/08960号(WO2006/099330号)に記載のものなど)が含まれる。本発明の一定の実施形態では、配列[OPdChaWR](配列番号37)を含む環状ペプチドを使用する。本発明の一定の実施形態では、配列[KPdChaWR](配列番号38)を含む環状ペプチドを使用する。一定の実施形態では、配列(Xaa)_n[OPdChaWR](配列番号39)(式中、Xaaはアミノ酸残基であり、nは1と5との間である)を含むペプチドを使用する。一定の実施形態では、配列(Xaa)_n[KPdChaWR](配列番号40)(式中、Xaaはアミノ酸残基であり、nは1と5との間である)を含むペプチドを使用する。本発明の一定の実施形態では、nは1である。本発明の一定の実施形態では、nは1であり、Xaaは標準的または非標準的な芳香族アミノ酸である。例えば、ペプチドF-[OPdChaWR](配列番号41)、F-[KPdChaWR](配列番号42)、Cin-[OPdChaWR](配列番号43)、およびHCin-[OPdChaWR](配列番号44)が興味深い。任意選択的に、遊離末端はブロック部分を含み、例えば、末端アミノ酸はアセチル化されている。(略語:O:オルニチン;Cha:シクロヘキシルアラニン;Cin:シンナモイル;Hcin:ヒドロシンナモイル;角括弧は内部ペプチド結合を示す)。