【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18年11月24日(2006.11.24)

【公表番号】特表2006-517908(P2006-517908A)
【公表日】平成18年8月3日(2006.8.3)
【年通号数】公開・登録公報2006-030
【出願番号】特願2004-543971(P2004-543971)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｋ　14/435　(2006.01)
Ｃ０７Ｋ　 1/04　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　38/00　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　35/56　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　 3/10　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　 3/04　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/18　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　 3/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　 1/00　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　 9/16　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　 9/127　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　 9/08　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　 9/52　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　 9/10　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　 3/06　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｋ　14/435　ＺＮＡ
Ｃ０７Ｋ　 1/04
Ａ６１Ｋ　37/02
Ａ６１Ｋ　35/56
Ａ６１Ｐ　 3/10
Ａ６１Ｐ　 3/04
Ａ６１Ｐ　25/18
Ａ６１Ｐ　 3/00
Ａ６１Ｐ　 1/00
Ａ６１Ｋ　 9/16
Ａ６１Ｋ　 9/127
Ａ６１Ｋ　 9/08
Ａ６１Ｋ　 9/52
Ａ６１Ｐ　 9/10
Ａ６１Ｐ　 3/06

【手続補正書】
【提出日】平成18年10月2日(2006.10.2)
【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】

(a)エキセンディン-4の部位28のAsn残基に対応する部位におけるアルファ-アスパラギン酸(Asp)又はベータ-アスパラギン酸（イソアスパルチル）又は環状イミド残基を含み、
(b) i)エキセンディン-4の部位14に相当する部位における酸化メチオニン残基；及び/又は
ii)エキセンディン-4の部位25に相当する部位における酸化トリプトファン残基；及び/又は
iii)エキセンディン-4の部位13に相当する部位における脱アミド又は加水分解Gln；
を含み、又は、含まず、
(c)前記安定化したエキセンディンに共有結合性に結合した4-20のアミノ酸残基の、少なくとも1つのペプチド配列Zを含み、又は、含まず、
(d)エキセンディン-4の部位34-38に対応する部位における0-5のアミノ酸が欠失されている、又は、されていない、
安定化したエキセンディン-4(1-39)、又は、これらの医薬的に許容可能な塩又は溶媒和物を含む組成物。
【請求項２】
(a)前記酸化メチオニン残基がメチオニンスルホキシド又はメチオニンスルホンである；及び/又は、
(b)前記酸化トリプトファン残基が酸化した3H-インドール-3-イル基を含む；及び/又は、
(c)前記酸化トリプトファン残基が、N-ホルミルキヌレニン(NFK)、3-ヒドロキシキヌレニン(3-OH-KYN)、ヒドロキシトリプトファン(HTRP)又はキヌレニン(KYN)である；及び/又は、
(d)前記環状イミド残基がアスパルチミド又はグルチミドである、
請求項１に記載の組成物。
【請求項３】
Zが、約4から約20の間のLysアミノ酸ユニットを含む、請求項１に記載の組成物。
【請求項４】
Zが、6のLysアミノ酸ユニットを含む、請求項３に記載の組成物。
【請求項５】
前記安定化したエキセンディン-4(1-39)化合物及びZが、ペプチド結合によって結合している、請求項１に記載の組成物。
【請求項６】
Zが、前記安定化したエキセンディン-4(1-39)化合物に、C末端カルボニル基で共有結合性に結合している、請求項１に記載の組成物。
【請求項７】
前記安定化したエキセンディン-4(1-39)化合物が、以下の配列：
des Pro^{36}[Asp^{28}]エキセンディン-4(1-39)、
des Pro^{36}[$IsoAsp^{28}$]エキセンディン-4(1-39)、
des Pro^{36}[$Met(O)^{14}$, Asp^{28}]エキセンディン-4(1-39)、
des Pro^{36}[$Met(O)^{14}$, $IsoAsp^{28}$]エキセンディン-4(1-39)、
des Pro^{36}[$Trp(O_2)^{25}$, Asp^{28}]エキセンディン-4(1-39)、
des Pro^{36}[$Trp(O_2)^{25}$, $IsoAsp^{28}$]エキセンディン-4(1-39)、
des Pro^{36}[$Met(O)^{14}$, $Trp(O_2)^{25}$, Asp^{28}]エキセンディン-4(1-39)、
des Pro^{36}[$Met(O)^{14}$, $Trp(O_2)^{25}$, $IsoAsp^{28}$]エキセンディン-4(1-39)、
des Pro^{36}[環状イミド^{28}]エキセンディン-4(1-39)、
des Pro^{36}[$Met(O)^{14}$, 環状イミド^{28}]エキセンディン-4(1-39)、
des Pro^{36}[$Met(O)^{14}$, $Trp(O_2)^{25}$, 環状イミド^{28}]エキセンディン-4(1-39)、
[Asp^{28}]エキセンディン-4(1-39)、
[$IsoAsp^{28}$]エキセンディン-4(1-39)、
[環状イミド^{28}]エキセンディン-4(1-39)、
[Glu^{13}, Asp^{28}]エキセンディン-4-NH_2、

[Met(O)^{14}, Asp^{28}]エキセンディン-4(1-39)、
[Met(O)^{14}, IsoAsp^{28}]エキセンディン-4(1-39)、
[Met(O)^{14}, 環状イミド^{28}]エキセンディン-4(1-39)、
[Trp(O_2)^{25}, Asp^{28}]エキセンディン-4(1-39)、
[Trp(O_2)^{25}, IsoAsp^{28}]エキセンディン-4(1-39)、
[Trp(O_2)^{25}, 環状イミド^{28}]エキセンディン-4(1-39)、
[Met(O)^{14}, Trp(O_2)^{25}, Asp^{28}]エキセンディン-4(1-39)、
[Met(O)^{14}, Trp(O_2)^{25}, IsoAsp^{28}]エキセンディン-4(1-39)、又は
[Met(O)^{14}, Trp(O_2)^{25}, 環状イミド^{28}]エキセンディン-4(1-39)、
の1つを含む、請求項１に記載の組成物。

【請求項８】

前記化合物のC末端に結合している以下の基：-Lys_6-NH_2を更に含む、請求項７に記載の組成物。

【請求項９】

前記安定化したエキセンディン-4(1-39)化合物が、以下の配列：
H-$(Lys)_6$-des Pro^{36}[Asp^{28}]エキセンディン-4(1-39)-Lys_6-NH_2、
H-$(Lys)_6$-des Pro^{36}, Pro^{37}, Pro^{38}[Asp^{28}]エキセンディン-4(1-39)-NH_2、
H-Asn-$(Glu)_5$-des Pro^{36}, Pro^{37}, Pro^{38}[Asp^{28}]エキセンディン-4(1-39)-NH_2、
des Pro^{36}, Pro^{37}, Pro^{38}[Asp^{28}]エキセンディン-4(1-39)-$(Lys)_6$-NH_2、
H-$(Lys)_6$-des Pro^{36}, Pro^{37}, Pro^{38}[Asp^{28}]エキセンディン-4(1-39)-$(Lys)_6$-NH_2、
H-Asn-$(Glu)_5$-des Pro^{36}, Pro^{37}, Pro^{38}[Asp^{28}]エキセンディン-4(1-39)-$(Lys)_6$-NH_2、
H-$(Lys)_6$-des Pro^{36}[Trp(O_2)^{25}, Asp^{28}]エキセンディン-4(1-39)-Lys_6-NH_2、
H-$(Lys)_6$-des Pro^{36}, Pro^{37}, Pro^{38}[Trp(O_2)^{25}, Asp^{28}]エキセンディン-4(1-39)-NH_2、
H-Asn-$(Glu)_5$-des Pro^{36}, Pro^{37}, Pro^{38}[Trp(O_2)^{25}, Asp^{28}]エキセンディン-4(1-39)-NH_2、
des Pro^{36}, Pro^{37}, Pro^{38}[Trp(O_2)^{25}, Asp^{28}]エキセンディン-4(1-39)-$(Lys)_6$-NH_2、
H-$(Lys)_6$-des Pro^{36}, Pro^{37}, Pro^{38}[Trp(O_2)^{25}, Asp^{28}]エキセンディン-4(1-39)-$(Lys)_6$-NH_2、
H-Asn-$(Glu)_5$-des Pro^{36}, Pro^{37}, Pro^{38}[Trp(O_2)^{25}, Asp^{28}]エキセンディン-4(1-39)-$(Lys)_6$-NH_2、
H-$(Lys)_6$-des Pro^{36}[Met(O)^{14}, Asp^{28}]エキセンディン-4(1-39)-Lys_6-NH_2、
H-$(Lys)_6$-des Pro^{36}, Pro^{37}, Pro^{38}[Met(O)^{14}, Asp^{28}]エキセンディン-4(1-39)-NH_2、
H-Asn-$(Glu)_5$-des Pro^{36}, Pro^{37}, Pro^{38}[Met(O)^{14}, Asp^{28}]エキセンディン-4(1-39)-NH_2、
des Pro^{36}, Pro^{37}, Pro^{38}[Met(O)^{14}, Asp^{28}]エキセンディン-4(1-39)-$(Lys)_6$-NH_2、
H-$(Lys)_6$-des Pro^{36}, Pro^{37}, Pro^{38}[Met(O)^{14}, Asp^{28}]エキセンディン-4(1-39)-$(Lys)_6$-NH_2、
H-Asn-$(Glu)_5$-des Pro^{36}, Pro^{37}, Pro^{38}[Met(O)^{14}, Asp^{28}]エキセンディン-4(1-39)-$(Lys)_6$-NH_2、
H-Lys_6-des Pro^{36}[Met(O)^{14}, Trp(O_2)^{25}, Asp^{28}]エキセンディン-4(1-39)-Lys_6-NH_2、

H-$(Lys)_6$-des Pro^{36}, Pro^{37}, Pro^{38}[Met(O)^{14}, Trp(O_2)^{25}, Asp^{28}]エキセンディン-4(1-39)-NH_2、
H-Asn-$(Glu)_5$-des Pro^{36}, Pro^{37}, Pro^{38}[Met(O)^{14}, Trp(O_2)^{25}, Asp^{28}]エキセンディン-4(1-39)-NH_2、
des Pro^{36}, Pro^{37}, Pro^{38}[Met(O)^{14}, Trp(O_2)^{25}, Asp^{28}]エキセンディン-4(1-39)-$(Lys)_6$-NH_2、
H-$(Lys)_6$-des Pro^{36}, Pro^{37}, Pro^{38}[Met(O)^{14}, Trp(O_2)^{25}, Asp^{28}]エキセンディン-4(1-39)-$(Lys)_6$-NH_2、
H-Asn-$(Glu)_5$-des Pro^{36}, Pro^{37}, Pro^{38}[Met(O)^{14}, Trp(O_2)^{25}, Asp^{28}]エキセンディン-4

(1-39)-$(Lys)_6$-NH_2、
H-$(Lys)_6$-des Pro^{36}[環状イミド^{28}]エキセンディン-4(1-39)-Lys_6-NH_2、
des Pro^{36}, Pro^{37}, Pro^{38}[環状イミド^{28}]エキセンディン-4(1-39)-NH_2、
H-$(Lys)_6$-des Pro^{36}, Pro^{37}, Pro^{38}[環状イミド^{28}]エキセンディン-4(1-39)-NH_2、
H-Asn-$(Glu)_5$-des Pro^{36}, Pro^{37}, Pro^{38}[環状イミド^{28}]エキセンディン-4(1-39)-NH_2、
des Pro^{36}, Pro^{37}, Pro^{38}[環状イミド^{28}]エキセンディン-4(1-39)-$(Lys)_6$-NH_2、
H-$(Lys)_6$-des Pro^{36}, Pro^{37}, Pro^{38}[環状イミド^{28}]エキセンディン-4(1-39)-$(Lys)_6$-NH_2、
H-Asn-$(Glu)_5$-des Pro^{36}, Pro^{37}, Pro^{38}[環状イミド^{28}]エキセンディン-4(1-39)-$(Lys)_6$-NH_2、
H-$(Lys)_6$-des Pro^{36}[$Trp(O_2)^{25}$,環状イミド^{28}]エキセンディン-4(1-39)-Lys_6-NH_2、
H-$(Lys)_6$-des Pro^{36}, Pro^{37}, Pro^{38}[$Trp(O_2)^{25}$,環状イミド^{28}]エキセンディン-4(1-39)-NH_2、
H-Asn-$(Glu)_5$-des Pro^{36}, Pro^{37}, Pro^{38}[$Trp(O_2)^{25}$,環状イミド^{28}]エキセンディン-4(1-39)-NH_2、
des Pro^{36}, Pro^{37}, Pro^{38}[$Trp(O_2)^{25}$,環状イミド^{28}]エキセンディン-4(1-39)-$(Lys)_6$-NH_2、
H-$(Lys)_6$-des Pro^{36}, Pro^{37}, Pro^{38}[$Trp(O_2)^{25}$,環状イミド^{28}]エキセンディン-4(1-39)-$(Lys)_6$-NH_2、
H-Asn-$(Glu)_5$-des Pro^{36}, Pro^{37}, Pro^{38}[$Trp(O_2)^{25}$,環状イミド^{28}]エキセンディン-4(1-39)-$(Lys)_6$-NH_2、
のいずれか1つを含む、又は、これらの医薬的に許容可能な塩又は溶媒和物を含む請求項１に記載の組成物。

【請求項１０】
医薬的に許容可能な担体を更に含む、請求項１から９のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項１１】
前記組成物が、徐放性製剤、ミクロスフィア、リポソームを含む、又は、前記組成物が安定化液体製剤を含む、請求項１０に記載の組成物。

【請求項１２】
前記組成物が、少なくとも1つの以下の化合物：
des Pro^{36}[Asp^{28}]エキセンディン-4(1-39)、
des Pro^{36}[$IsoAsp^{28}$]エキセンディン-4(1-39)、
des Pro^{36}[$Met(O)^{14}$, Asp^{28}]エキセンディン-4(1-39)、
des Pro^{36}[$Met(O)^{14}$, $IsoAsp^{28}$]エキセンディン-4(1-39)、
des Pro^{36}[$Trp(O_2)^{25}$, Asp^{28}]エキセンディン-4(1-39)、
des Pro^{36}[$Trp(O_2)^{25}$, $IsoAsp^{28}$]エキセンディン-4(1-39)、
des Pro^{36}[$Met(O)^{14}$, $Trp(O_2)^{25}$, Asp^{28}]エキセンディン-4(1-39)、及び
des Pro^{36}[$Met(O)^{14}$, $Trp(O_2)^{25}$, $IsoAsp^{28}$]エキセンディン-4(1-39)、
を含む、請求項１０に記載の医薬的に許容可能な組成物。

【請求項１３】
前記化合物のC末端に結合している以下の基：-Lys_6-NH_2を更に含む、請求項１２に記載の組成物。

【請求項１４】
少なくとも1つの以下の工程：
a)エキセンディン-4(1-39)、又は、そのバリアント、アナログ又は誘導体を得る工程；及び
b)前記エキセンディン-4(1-39)、又は、そのバリアント、アナログ又は誘導体を：
i）脱アミド側鎖を有するAsn残基、加水分解側鎖を有するAsn残基、又は、Asp残基の構造異性体（前記Asn又はAsp残基は、エキセンディン-4の部位28に相当する）が導入され；且つ

ii)エキセンディン-4の部位14に相当する酸化メチオニン残基が導入され又は導入されない；及び/又は
iii)エキセンディン-4の部位25に相当する酸化トリプトファン残基が導入され又は導入されない；及び/又は
iv)エキセンディン-4の部位13に相当する脱アミド又は加水分解Glnが導入され又は導入されない；及び/又は
v)本願明細書に記載の構造Bの環状イミドが導入される又は導入されない；
のに十分な条件下で反応させる工程；
を含む、請求項１から１３のいずれか一項に記載の組成物の調製方法。
【請求項１５】
アミノ酸又は環状イミド(i)-(v)の少なくとも1つが存在するか、又は、存在しないかを検出する工程を更に含む、請求項１４に記載の方法。
【請求項１６】
前記組成物中のアミノ酸又は環状イミド(i)-(v)の少なくとも1つを同定する工程を更に含む、請求項１４に記載の方法。
【請求項１７】
前記条件が、少なくとも1つの水、熱、光、金属、金属イオン、水蒸気又は酸素との接触を含む、請求項１４に記載の方法。
【請求項１８】
前記条件が、約室温（25℃）での接触を更に含む、請求項１４に記載の方法。
【請求項１９】
前記条件が、空気との接触を更に含む、請求項１８に記載の方法。
【請求項２０】
治療に使用するための請求項１から１３のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項２１】
1型又は2型糖尿病、インスリン抵抗症候群、耐糖能異常（IGT）、肥満、摂食障害、高血糖、代謝異常及び胃腸疾患、上昇した血中グルコースレベルに関連した病状の治療のための、血中グルコースレベルの調節、胃内容排出の調節、インシュリン分泌の刺激のための医薬の製造のための、請求項１から１３のいずれか一項に記載の組成物の使用。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０００１
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０００１】
本発明は、安定化したエキセンディン-4(Exendin-4)化合物及び関連する分子に関する。1つの態様においては、本発明は、少なくとも1つの修飾したアミノ酸残基を含む（具体的には、エキセンディン-4（1-39）分子の部位Gln13、Met14、Trp25又はAsn28）安定化したエキセンディン-4アゴニストを提供する。好ましい修飾は、エキセンディン-4（1-39）分子の前記同じ部位に対応する特異的なアミノ酸残基の脱アミド、加水分解、酸化又は異性化反応生成物である。安定化したエキセンディン化合物の調製方法及び使用方法も提供する。本発明は、使用の広い範囲を有し、従来のエキセンディン-4組成物と比較した場合に、優れた安定性を有するエキセンディン-4を提供する。
【手続補正３】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００１２
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００１２】
従来の化合物よりも良好な安定性を付与することができるエキセンディン組成物を得る

ことが望ましいであろう。更には、分解に対して耐性を示すことができるエキセンディン組成物を得ることが望ましい。このような組成物は、著しく長い保存時間が予期される状況及び/又は望ましくない酸化、加水分解又は脱アミド反応の危険がある状況において、特に有用である。

【手続補正４】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００１４
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００１４】
我々は、特定のエキセンディンアミノ酸を修飾することによって、エキセンディン-4化合物及び関連する化合物を安定化することができることを見出した。本発明による好ましい修飾は、エキセンディン-4（1-39）分子の特異的なアミノ酸残基の脱アミド、加水分解、酸化又は異性化反応生成物である。このような化合物は、エキセンディン-4(1-39)を薬理学的に許容可能な調製方法に供すること、前記分子を有用な反応条件（例えば、水、酸素、光、熱等との接触）に供すること、又は、その代わりにエキセンディン-4（1-39）分子の部位Gln13、Met14、Trp25又はAsn28の少なくとも1つに対応するアミノ酸の自発的又は半自発的分解をもたらす条件を供給することを含む、1つの標準的な方法で又はそれらの組み合わせで容易に調製することができる。

【手続補正５】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００１８
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００１８】
従って、1つの実施態様においては、本発明は、安定化したエキセンディン-4(1-39)を少なくとも1つ、好ましくは、同じ化合物類を1つ、2つ又は3つ、より好ましくは、そのような安定化したエキセンディン-4(1-39)を1つ含む化合物を供給する。1つの実施態様においては、化合物は；
a)エキセンディン-4(1-39)の部位34-38に対応する部位での0から5アミノ酸の欠失
b)任意に、前記化合物に共有結合性に結合した4-20アミノ酸ユニットを含む、少なくとも1つのペプチド配列Z；及び
以下の：
i) 脱アミド側鎖を有するAsn残基、加水分解側鎖を有するAsn残基、又は、Asp残基の構造異性体である、エキセンディン-4の部位28に相当するAsn又はAsp残基；
ii)エキセンディン-4の部位14に相当する酸化メチオニン残基；
iii)エキセンディン-4の部位25に相当する酸化トリプトファン残基；
iv)エキセンディン-4の部位13に相当する脱アミド又は加水分解Gln；
を少なくとも1つ含み、並びに、それらの医薬的に許容できる塩又は溶媒和物を含む。

【手続補正６】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００２０
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００２０】
他の態様においては、本発明は、安定化したエキセンディン-4(1-39)を少なくとも1つ、好ましくは、同じ化合物類を1つ、2つ又は3つ、より好ましくは、そのような安定化したエキセンディン-4(1-39)分子を1つ含む化合物を供給する。1つの実施態様においては、化合物は；
i) 脱アミド側鎖を有するAsn残基、加水分解側鎖を有するAsn残基、又は、Asp残基の構造

異性体である、エキセンディン-4の部位28に相当するAsn又はAsp残基；
ii)エキセンディン-4の部位14に相当する酸化メチオニン残基；
iii)エキセンディン-4の部位25に相当する酸化トリプトファン残基；
iv)エキセンディン-4の部位13に相当する脱アミド又は加水分解Gln；
を少なくとも1つ含み、並びに、それらの医薬的に許容できる塩又は溶媒和物を含む。
【手続補正７】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００２２
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００２２】
他の態様においては、本発明は、本出願で開示する安定化したエキセンディン-4組成物又は関連する分子を調製する方法を供給する。1つの実施態様においては、前記方法は、少なくとも1つの以下の工程：
a)エキセンディン-4(1-39)、又は、そのバリアント、アナログ又は誘導体を得る工程；及び
b)前記エキセンディン-4(1-39)、又は、そのバリアント、アナログ又は誘導体を、少なくとも1つの：
i) 脱アミド側鎖を有するAsn残基、加水分解側鎖を有するAsn残基、又は、Asp残基の構造異性体である、エキセンディン-4の部位28に相当するAsn又はAsp残基；
ii)エキセンディン-4の部位14に相当する酸化メチオニン残基；
iii)エキセンディン-4の部位25に相当する酸化トリプトファン残基；
iv)エキセンディン-4の部位13に相当する脱アミド又は加水分解Gln；
を導入するのに十分な条件下で反応させる工程；
を含む。
【手続補正８】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００２５
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００２５】
他の実施態様においては、本出願で開示する安定化したエキセンディン-4化合物及び関連する分子を調製する方法を特色とする。このような方法は典型的には、少なくとも1つの以下の工程：
a)エキセンディン-4(1-39)、又は、そのバリアント、アナログ又は誘導体を得る工程；
b)前記エキセンディン-4(1-39)、又は、そのバリアント、アナログ又は誘導体を、少なくとも1つの医薬的に許容できる担体又はベヒクルと接触させて混合物を調製する工程；及び
c)前記混合物を、少なくとも1つの以下のアミノ酸残基：
i) 脱アミド側鎖を有するAsn残基、加水分解側鎖を有するAsn残基、又は、Asp残基の構造異性体である、エキセンディン-4の部位28に相当するAsn又はAsp残基；
ii)エキセンディン-4の部位14に相当する酸化メチオニン残基；
iii)エキセンディン-4の部位25に相当する酸化トリプトファン残基；
iv)エキセンディン-4の部位13に相当する脱アミド又は加水分解Gln；
を導入するのに十分な条件下で反応させる工程；
を含む。
【手続補正９】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００２７
【補正方法】変更

【補正の内容】
【００２７】
他の態様においては、本発明は、エキセンディン-4(1-39)、又は、そのバリアント、アナログ又は誘導体を安定化する方法を供給する。1つの実施態様においては、前記方法は、少なくとも1つの以下の工程：
a)エキセンディン-4(1-39)、又は、そのバリアント、アナログ又は誘導体を得る工程；及び
b)前記エキセンディン-4(1-39)、又は、そのバリアント、アナログ又は誘導体を、少なくとも1つの以下のアミノ酸残基：
i) 脱アミド側鎖を有するAsn残基、加水分解側鎖を有するAsn残基、又は、Asp残基の構造異性体である、エキセンディン-4の部位28に相当するAsn又はAsp残基；
ii)エキセンディン-4の部位14に相当する酸化メチオニン残基；
iii)エキセンディン-4の部位25に相当する酸化トリプトファン残基；
iv)エキセンディン-4の部位13に相当する脱アミド又は加水分解Gln；
を導入するのに十分な条件下で反応させる工程；
を含む。
【手続補正１０】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００３８
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００３８】
記載したように、本発明は、特に、エキセンディン-4（1-39）分子の部位Gln13、Met14、Trp25又はAsn28で修飾した少なくとも1つのアミノ酸残基を含む、安定化したエキセンディン-4アゴニストを提供する。好ましい修飾は、エキセンディン-4(1-39)分子の特異的なアミノ酸残基の脱アミド、加水分解、酸化又は異性化反応生成物である。安定化したエキセンディン化合物の調製方法及び使用方法も提供する。
【手続補正１１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００３９
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００３９】
好ましい安定化したエキセンディン-4(1-39)化合物及びその医薬的に許容可能な塩は：
a)エキセンディン-4(1-39)の部位34-38に対応する部位での0から5アミノ酸の欠失、
b)任意に、前記バリアントに共有結合性に結合した4-20アミノ酸ユニットを含む、少なくとも1つのペプチド配列Z；及び
以下の：
i) 脱アミド側鎖を有するAsn残基、加水分解側鎖を有するAsn残基、又は、Asp残基の構造異性体である、エキセンディン-4の部位28に相当するAsn又はAsp残基、
ii)エキセンディン-4の部位14に相当する酸化メチオニン残基、
iii)エキセンディンの部位25に相当する酸化トリプトファン残基、
iv)エキセンディン-4の部位13に相当する脱アミド又は加水分解Gln；
を少なくとも1つ含み、並びに、それらの医薬的に許容できる塩又は溶媒和物を含む。
【手続補正１２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００４５
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００４５】

任意の前記の安定化したエキセンディン-4(1-39)化合物については、化合物は、更に、エキセンディン-4の部位13に相当する脱アミド又は加水分解Glnを含みうる。
【手続補正１３】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００４８
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００４８】
任意の前記の安定化したエキセンディン-4(1-39)化合物については、化合物は、更に、エキセンディン-4の部位13に相当する脱アミド又は加水分解Glnを含みうる。
【手続補正１４】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００４９
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００４９】
既に述べたように、本発明は、少なくとも1つの：
i) 脱アミド側鎖を有するAsn残基、加水分解側鎖を有するAsn残基、又は、Asp残基の構造異性体である、エキセンディン-4の部位28に相当するAsn又はAsp残基；
ii)エキセンディン-4の部位14に相当する酸化メチオニン残基；
iii)エキセンディン-4の部位25に相当する酸化トリプトファン残基；
iv)エキセンディン-4の部位13に相当する脱アミド又は加水分解Gln；
を含む安定化したエキセンディン-4(1-39)化合物、並びに、その医薬的に許容できる塩又は溶媒和物を特徴とする。
【手続補正１５】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００５１
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００５１】
任意の前記の安定化したエキセンディン-4(1-39)化合物については、化合物は、更に、エキセンディン-4の部位13に相当する脱アミド又は加水分解Glnを含みうる。
【手続補正１６】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００５２
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００５２】
〈L及びDバリアント〉
本出願で開示する、安定化したエキセンディン-4(1-39)化合物（これらのバリアント、アナログ及び誘導体を含む）は、L-配置又はD-配置の少なくとも1つのアミノ酸（又はD-体及びL-体の両方）を特徴付けることができる。少なくとも1つのアミノ酸残基が脱アミドされている実施態様においては、安定化したエキセンディン-4(1-39)化合物は、L-体の少なくとも1つのアミノ酸残基を、D-体の少なくとも1つのアミノ酸を、又は、これらの組み合わせを有することができる。
【手続補正１７】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００７０
【補正方法】変更
【補正の内容】

【００７０】
本発明のエキセンディン-4(1-39)組成物は、1つの標準的な方法で又はこれらを組み合わせて容易に調製することができる。1つのこのようなアプローチにおいては、前記方法は、エキセンディン-4(1-39)又はそのバリアント、アナログ又は誘導体を調製/入手する工程、及び、その後の、エキセンディン-4(1-39)又はそのバリアント、アナログ又は誘導体を、少なくとも1つの以下のアミノ酸：
i) 脱アミド側鎖を有するAsn残基、加水分解側鎖を有するAsn残基、又は、Asp残基の構造異性体である、エキセンディン-4の部位28に相当するAsn又はAsp残基、
ii)エキセンディン-4の部位14に相当する酸化メチオニン残基、
iii)エキセンディン-4の部位25に相当する酸化トリプトファン残基、
iv)エキセンディン-4の部位13に相当する脱アミド又は加水分解Gln、
を導入するのに十分な条件下で曝露又は反応させる工程を含む。
【手続補正１８】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００７４
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００７４】
他の態様においては、本発明は、安定化したエキセンディン4組成物又は関連する分子を含む医薬的に許容可能な組成物の調製方法を供給する。1つの実施態様においては、前記方法は、少なくとも1つの以下の工程：
a)エキセンディン-4(1-39)、又は、そのバリアント、アナログ又は誘導体を得る工程、
b)前記エキセンディン-4(1-39)、又は、そのバリアント、アナログ又は誘導体を、少なくとも1つの医薬的に許容可能な担体又はベヒクルと接触させて混合物を調製する工程；及び
c)前記混合物を、少なくとも1つの以下のアミノ酸：
i) 脱アミド側鎖を有するAsn残基、加水分解側鎖を有するAsn残基、又は、Asp残基の構造異性体である、エキセンディン-4の部位28に相当するAsn又はAsp残基；
ii)エキセンディン-4の部位14に相当する酸化メチオニン残基；
iii)エキセンディン-4の部位25に相当する酸化トリプトファン残基；
iv)エキセンディン-4の部位13に相当する脱アミド又は加水分解Gln；
を導入するのに十分な条件下で反応させる工程；
を含む。
【手続補正１９】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００７８
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００７８】
論じたように、本発明は、更に、意図する使用の前、使用の間、使用後の分解を防ぐために、エキセンディン-4(1-39)又はそのバリアント、アナログ又は誘導体を安定化する方法を供給する。一般的な方法は、少なくとも1つの以下の工程：
a)エキセンディン-4(1-39)、又は、そのバリアント、アナログ又は誘導体を得る工程；及び
b)前記エキセンディン-4(1-39)、又は、そのバリアント、アナログ又は誘導体を、少なくとも1つのアミノ酸残基：
i) 脱アミド側鎖を有するAsn残基、加水分解側鎖を有するAsn残基、又は、Asp残基の構造異性体である、エキセンディン-4の部位28に相当するAsn又はAsp残基；
ii)エキセンディン-4の部位14に相当する酸化メチオニン残基；
iii)エキセンディン-4の部位25に相当する酸化トリプトファン残基；

iv)エキセンディン-4の部位13に相当する脱アミド又は加水分解Gln；
を導入するのに十分な条件下で反応させる工程；
を含む。
【手続補正２０】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０１０４
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０１０４】
理論によって拘束されるわけではないが、28-L-アスパラギン残基（Structure A）の構造転移を生じることができる1つの合成経路を、合成スキーム1に示す。Structure Bで示されるように、28-L-アスパラギン残基は、水溶性媒体中脱アミド化されて環状イミド残基を形成する。環状イミドの可逆的な加水分解によって、L-アスパラギン酸残基（Structure C）又はL-イソアスパラギン酸残基(Structure D)の両方の形成が導かれる。それぞれの加水分解反応は可逆的であり、1つ又は複数の安定化した28-環状イミド残基、28-L-アスパラギン酸残基又は28-L-イソアスパラギン酸残基を有するエキセンディン化合物が、水溶性溶液に存在することができる。