

【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】令和1年10月10日(2019.10.10)

【公表番号】特表2018-527348(P2018-527348A)

【公表日】平成30年9月20日(2018.9.20)

【年通号数】公開・登録公報2018-036

【出願番号】特願2018-510741(P2018-510741)

【国際特許分類】

A 6 1 K	38/02	(2006.01)
A 6 1 K	38/08	(2019.01)
A 6 1 K	38/10	(2006.01)
A 6 1 K	38/16	(2006.01)
A 6 1 K	47/64	(2017.01)
A 6 1 K	47/65	(2017.01)
A 6 1 P	19/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/02	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 K	49/00	(2006.01)
A 6 1 K	49/04	(2006.01)
C 0 7 K	19/00	(2006.01)
C 0 7 K	16/00	(2006.01)
C 0 7 K	14/435	(2006.01)
C 1 2 N	15/12	(2006.01)
C 1 2 N	15/62	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	38/02	
A 6 1 K	38/08	
A 6 1 K	38/10	
A 6 1 K	38/16	
A 6 1 K	47/64	
A 6 1 K	47/65	
A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	
A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	49/00	
A 6 1 K	49/04	
C 0 7 K	19/00	Z N A
C 0 7 K	16/00	
C 0 7 K	14/435	

C 1 2 N 15/12
C 1 2 N 15/62

【手続補正書】

【提出日】令和1年8月28日(2019.8.28)

【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】

ペプチドを含んでなる組成物であって、前記ペプチドが、

a) 配列番号327と少なくとも90%の配列同一性を有する配列またはその機能的断片、あるいは

b) 配列番号111、配列番号240、配列番号24、配列番号325、配列番号109、配列番号238、配列番号22、配列番号416、配列番号200、配列番号421、配列番号205、配列番号326、配列番号110、配列番号239、配列番号23、配列番号243、配列番号27、配列番号242もしくは配列番号26と少なくとも90%の配列同一性を有する配列、またはその機能的断片

を含んでなる、組成物。

【請求項2】

前記ペプチドが、

a) ノットペプチド；

b) 4つ以上のシステイン残基；

c) システイン残基間に形成された複数のジスルフィド架橋；

またはそれらの任意の組み合わせ

を含んでなる、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記ペプチドが、軟骨にホーミング、標的化、移動、蓄積、結合、保持、または指向化される、請求項1または2のいずれかに記載の組成物。

【請求項4】

前記ペプチドが、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22、少なくとも23、少なくとも24、少なくとも25、少なくとも26、少なくとも27、少なくとも28、少なくとも29、少なくとも30、少なくとも31、少なくとも32、少なくとも33、少なくとも34、少なくとも35、少なくとも36、少なくとも37、少なくとも38、少なくとも39、少なくとも40、少なくとも41、少なくとも42、少なくとも43、少なくとも44、少なくとも45、少なくとも46、少なくとも47、少なくとも48、少なくとも49、少なくとも50、少なくとも51、少なくとも52、少なくとも53、少なくとも54、少なくとも55、少なくとも56、少なくとも57、少なくとも58残基、少なくとも59、少なくとも60、少なくとも61、少なくとも62、少なくとも63、少なくとも64、少なくとも65、少なくとも66、少なくとも67、少なくとも68、少なくとも69、少なくとも70、少なくとも71、少なくとも72、少なくとも73、少なくとも74、少なくとも75、少なくとも76、少なくとも77、少なくとも78、少なくとも79、少なくとも80、または少なくとも81残基を含んでなる、請求項1～3のいずれかに記載の組成物。

【請求項5】

前記ペプチドが、少なくとも30残基を含んでなる、請求項1～4のいずれか一項に記

載の組成物。

【請求項 6】

前記ペプチドが、活性薬剤に連結される、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 7】

前記活性薬剤が、治療薬、検出可能剤またはそれらの組み合わせを含んでなる、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記活性薬剤が、ペプチド、オリゴペプチド、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、ポリリボヌクレオチド、DNA、cDNA、ssDNA、RNA、dsRNA、マイクロRNA、オリゴヌクレオチド、抗体、抗体断片、アプタマー、サイトカイン、酵素、成長因子、ケモカイン、神経伝達物質、化学薬剤、フルオロフォア、金属、金属キレート、X線造影剤、PET薬剤、放射性同位体、光増感剤、放射線増感剤、放射性核種キレート剤、治療用小分子、ステロイド、コルチコステロイド、抗炎症剤、免疫修飾物質、プロテアーゼ阻害剤、アミノ糖、化学療法剤、細胞毒性化学、毒素、チロシンキナーゼ阻害剤、抗感染症薬、抗生物質、抗ウイルス剤、抗真菌薬、アミノグリコシド、非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)、スタチン、ナノ粒子、リポソーム、ポリマー、生体高分子、多糖類、プロテオグリカン、グリコサミノグリカン、グルココルチコイド、抗サイトカイン薬、鎮痛剤、デンドリマー、脂肪酸、Fc領域、またはそれらの任意の組み合わせである、請求項 6 または 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記ステロイドが、デキサメタゾン、ブデソニド、トリアムシノロンまたはそれらの任意の組み合わせを含んでなる、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記プロテアーゼ阻害剤が、コラゲナーゼ阻害剤、エラスターーゼ阻害剤、またはマトリックスマタロプロテアーゼ阻害剤、あるいはそれらの任意の組み合わせを含んでなる、請求項 8 または 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記マトリックスマタロプロテアーゼが MMP 13 である、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記ペプチドが、検出可能剤、治療薬またはそれらの組み合わせにさらに連結される、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の組成物またはその塩と、薬学的に許容できる担体とを含んでなる、医薬組成物。

【請求項 14】

前記医薬組成物が、吸入、鼻腔内投与、経口投与、局所投与、静脈内投与、皮下投与、関節内投与、筋肉内投与、腹腔内投与、患部内への局所的投与、関節内への投与またはそれらの任意の組み合わせのために製剤化される、請求項 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

それを必要とする対象における疾患または病状を治療する方法における使用のための組成物であって、前記組成物は、ペプチドを含んでなり、前記ペプチドが、

a) 配列番号 327 と少なくとも 90 % の配列同一性を有する配列またはその機能的断片、あるいは

b) 配列番号 111 、配列番号 240 、配列番号 24 、配列番号 325 、配列番号 109 、配列番号 238 、配列番号 22 、配列番号 416 、配列番号 200 、配列番号 421 、配列番号 205 、配列番号 326 、配列番号 110 、配列番号 239 、配列番号 23 、配列番号 243 、配列番号 27 、配列番号 242 もしくは配列番号 26 と少なくとも 90 % の配列同一性を有する配列、またはその機能的断片

を含んでなる、組成物。

【請求項 16】

前記ペプチドが、ノットペプチドを含んでなる、請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記ペプチドが、活性薬剤に連結される、請求項 15 または 16 に記載の組成物。

【請求項 18】

前記活性薬剤が、治療薬、検出可能剤またはそれらの組み合わせを含む、請求項 17 に記載の組成物。

【請求項 19】

前記活性薬剤が、ペプチド、オリゴペプチド、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、ポリリボヌクレオチド、DNA、cDNA、ssDNA、RNA、dsRNA、マイクロRNA、オリゴヌクレオチド、抗体、抗体断片、アブタマー、サイトカイン、酵素、成長因子、ケモカイン、神経伝達物質、化学薬剤、フルオロフオア、金属、金属キレート、X線造影剤、PET薬剤、放射性同位体、光増感剤、放射線増感剤、放射性核種キレート剤、治療用小分子、ステロイド、コルチコステロイド、抗炎症剤、免疫修飾物質、プロテアーゼ阻害剤、アミノ糖、化学療法剤、細胞毒性化学、毒素、チロシンキナーゼ阻害剤、抗感染症薬、抗生物質、抗ウイルス剤、抗真菌薬、アミノグリコシド、非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)、スタチン、ナノ粒子、リポソーム、ポリマー、生体高分子、多糖類、ブロテオグリカン、グリコサミノグリカン、グルココルチコイド、抗サイトカイン薬、鎮痛剤、デンドリマー、脂肪酸、Fc領域、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項 17 または 18 に記載の組成物。

【請求項 20】

前記組成物が、投与に続いて、前記対象の軟骨に、ホーミング、標的化、または移動する、請求項 15 ~ 19 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 21】

前記疾患または病状が軟骨の機能に関連する、請求項 15 ~ 20 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 22】

前記疾患または病状が関節炎または狼瘡の一種である、請求項 15 ~ 21 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 23】

関節炎のタイプが関節リウマチ、変形性関節症、痛風、強直性脊椎炎または乾癬性関節炎である、請求項 22 に記載の組成物。

【請求項 24】

前記組成物がさらに、がんまたは病的領域、組織、構造または細胞を、前記それを必要とする対象において検出することにおける使用のためのものである、請求項 15 ~ 23 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 25】

前記疾患または前記病状が、前記それを必要とする対象のがんまたは病的領域、組織、構造または細胞である、請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 26】

前記方法が、前記対象のがんまたは病的領域、組織、構造または細胞を除去するための手術を行うことをさらに含む、請求項 24 または 25 に記載の組成物。

【請求項 27】

それを必要とする対象の臓器または身体領域をイメージングする方法における使用のための組成物であって、

前記組成物が、活性薬剤に連結されたペプチドを含んでおり、

前記ペプチドが、

a) 配列番号 327 と少なくとも 90 % の配列同一性を有する配列またはその機能的断片、あるいは

b) 配列番号 1 1 1 、配列番号 2 4 0 、配列番号 2 4 、配列番号 3 2 5 、配列番号 1 0 9 、配列番号 2 3 8 、配列番号 2 2 、配列番号 4 1 6 、配列番号 2 0 0 、配列番号 4 2 1 、配列番号 2 0 5 、配列番号 3 2 6 、配列番号 1 1 0 、配列番号 2 3 9 、配列番号 2 3 、配列番号 2 4 3 、配列番号 2 7 、配列番号 2 4 2 もしくは配列番号 2 6 と少なくとも 9 0 % の配列同一性を有する配列またはその機能的断片を含んでなる、組成物。

【請求項 2 8】

前記ペプチドが、ノットペプチドを含んでなる、請求項 2 7 に記載の組成物。

【請求項 2 9】

前記活性薬剤が、検出可能剤をさらに含む、請求項 2 7 または 2 8 に記載の組成物。

【請求項 3 0】

前記活性薬剤が、治療薬をさらに含む、請求項 2 7 ~ 2 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 1】

前記活性薬剤が、ペプチド、オリゴペプチド、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、ポリヌクレオチド、DNA、cDNA、ssDNA、RNA、dsRNA、マイクロRNA、オリゴヌクレオチド、抗体、抗体断片、アプタマー、サイトカイン、酵素、成長因子、ケモカイン、神経伝達物質、化学薬剤、フルオロフオア、金属、金属キレート、X線造影剤、PET薬剤、放射性同位体、光増感剤、放射線増感剤、放射性核種キレート剤、治療用小分子、ステロイド、コルチコステロイド、抗炎症剤、免疫修飾物質、プロテアーゼ阻害剤、アミノ糖、化学療法剤、細胞毒性化学、毒素、チロシンキナーゼ阻害剤、抗感染症薬、抗生物質、抗ウイルス剤、抗真菌薬、アミノグリコシド、非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)、スタチン、ナノ粒子、リポソーム、ポリマー、生体高分子、多糖類、プロテオグリカン、グリコサミノグリカン、グルココルチコイド、抗サイトカイン薬、鎮痛剤、デンドリマー、脂肪酸、Fc領域、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項 2 7 ~ 3 0 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 2】

前記組成物が、投与に続いて、前記対象の軟骨に、ホーミング、標的化、または移動する、請求項 2 7 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 3】

前記その必要のある対象が、軟骨の機能に関連する疾患または病状を有する、請求項 2 7 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 4】

前記疾患または病状が関節炎または狼瘡の一種である、請求項 3 3 に記載の組成物。

【請求項 3 5】

関節炎のタイプが関節リウマチ、変形性関節症、痛風、強直性脊椎炎または乾癬性関節炎である、請求項 3 4 に記載の組成物。

【請求項 3 6】

前記方法が、がんまたは病的領域、組織、構造または細胞を、前記その必要のある対象において検出することをさらに含む、請求項 2 7 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 7】

前記方法が、前記がんを治療することをさらに含む、請求項 3 6 に記載の組成物。

【請求項 3 8】

前記方法が、前記対象の前記がんまたは前記病的領域、組織、構造または細胞を除去するための手術を行うことをさらに含む、請求項 3 7 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】0 0 4 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 4 1 】

他の態様では、外科手術は、対象のがんまたは病的領域、組織、構造または細胞を除去するステップを含んでなる。さらに他の態様では、方法は、外科的除去の後に、対象のがんまたは病的領域、組織、構造、または細胞をイメージングするステップをさらに含んでなる。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

(項目 1)

対象への投与時に、対象の軟骨にホーミング、標的化、移動、蓄積、結合、保持、または指向化される、ノットペプチドを含んでなる組成物。

(項目 2)

前記ノットペプチドが、配列番号 2 1 ~ 配列番号 1 9 4 、配列番号 1 9 6 、配列番号 1 9 8 ~ 配列番号 2 1 6 のいずれか 1 つの配列またはその断片を含んでなる、項目 1 に記載の組成物。

(項目 3)

前記ノットペプチドが、配列番号 2 1 ~ 配列番号 1 9 4 、配列番号 1 9 6 、配列番号 1 9 8 ~ 配列番号 2 1 6 のいずれか 1 つと、少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する配列またはその断片を含んでなる、項目 1 に記載の組成物。

(項目 4)

前記ノットペプチドが、配列番号 2 1 ~ 配列番号 1 9 4 、配列番号 1 9 6 、配列番号 1 9 8 ~ 配列番号 2 1 のいずれか 1 つと、少なくとも 8 5 % 、少なくとも 9 0 % 、または少なくとも 9 5 % の配列同一性を有する配列またはその断片を含んでなる、項目 1 に記載の組成物。

(項目 5)

前記ノットペプチドが、配列番号 2 3 7 ~ 配列番号 4 1 0 、配列番号 4 1 2 、配列番号 4 1 4 ~ 配列番号 4 3 2 のいずれか 1 つの配列またはその断片を含んでなる、項目 1 に記載の組成物。

(項目 6)

前記ノットペプチドが、配列番号 2 3 7 ~ 配列番号 4 1 0 、配列番号 4 1 2 、配列番号 4 1 4 ~ 配列番号 4 3 2 のいずれか 1 つと、少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する配列またはその断片を含んでなる、項目 1 に記載の組成物。

(項目 7)

前記ノットペプチドが、配列番号 2 3 7 ~ 配列番号 4 1 0 、配列番号 4 1 2 、配列番号 4 1 4 ~ 配列番号 4 3 2 のいずれか 1 つと、少なくとも 8 5 % 、少なくとも 9 0 % 、または少なくとも 9 5 % の配列同一性を有する配列またはその断片を含んでなる、項目 1 に記載の組成物。

(項目 8)

前記ノットペプチドが、配列番号 1 ~ 配列番号 2 0 のいずれか 1 つの配列またはその断片を含んでなる、項目 1 に記載の組成物。

(項目 9)

前記ノットペプチドが、配列番号 2 1 7 ~ 配列番号 2 3 6 のいずれか 1 つの配列またはその断片を含んでなる、項目 1 に記載の組成物。

(項目 1 0)

前記ノットペプチドが、配列番号 4 3 6 ~ 配列番号 4 8 2 のいずれか 1 つと、少なくとも 3 0 % 、 4 0 % 、 5 0 % 、 6 0 % 、 7 0 % 、 8 0 % 、 9 0 % 、または 9 5 % 同一である、項目 1 に記載の組成物。

(項目 1 1)

前記ノットペプチドが配列番号 2 4 である、項目 1 0 に記載のノットペプチド。

(項目 1 2)

前記ノットペプチドが配列番号 1 1 1 である、項目 1 0 に記載のノットペプチド。

(項目 1 3)

前記ノットペプチドが、4つ以上のシステイン残基を含んでなる、項目1～12のいずれか一項に記載の組成物。

(項目14)

前記ノットペプチドが、システイン残基間に形成された3つ以上のジスルフィド架橋を含んでなり、前記ジスルフィド架橋の1つが、他の2つのジスルフィド架橋によって形成されたループを通過する、項目1～13のいずれか一項に記載の組成物。

(項目15)

前記ノットペプチドが、システイン残基間に形成された複数のジスルフィド架橋を含んでなる、項目1～14のいずれか一項に記載の組成物。

(項目16)

前記ノットペプチドが、ジスルフィドノットを介してジスルフィドを含んでなる、項目1～15のいずれか一項に記載の組成物。

(項目17)

前記ノットペプチドの少なくとも1つのアミノ酸残基がL立体配置であるか、または前記ノットペプチドの少なくとも1つのアミノ酸残基がD立体配置である、項目1～16のいずれか一項に記載の組成物。

(項目18)

前記配列が、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22、少なくとも23、少なくとも24、少なくとも25、少なくとも26、少なくとも27、少なくとも28、少なくとも29、少なくとも30、少なくとも31、少なくとも32、少なくとも33、少なくとも34、少なくとも35、少なくとも36、少なくとも37、少なくとも38、少なくとも39、少なくとも40、少なくとも41、少なくとも42、少なくとも43、少なくとも44、少なくとも45、少なくとも46、少なくとも47、少なくとも48、少なくとも49、少なくとも50、少なくとも51、少なくとも52、少なくとも53、少なくとも54、少なくとも55、少なくとも56、少なくとも57、少なくとも58残基、少なくとも59、少なくとも60、少なくとも61、少なくとも62、少なくとも63、少なくとも64、少なくとも65、少なくとも66、少なくとも67、少なくとも68、少なくとも69、少なくとも70、少なくとも71、少なくとも72、少なくとも73、少なくとも74、少なくとも75、少なくとも76、少なくとも77、少なくとも78、少なくとも79、少なくとも80、または少なくとも81残基を含んでなる、項目1～17のいずれか一項に記載の組成物。

(項目19)

任意の1つまたは複数のK残基がR残基によって置換され、または任意の1つまたは複数のR残基がK残基によって置換される、項目1～18のいずれか一項に記載の組成物。

(項目20)

任意の1つまたは複数のM残基が、I、L、またはV残基のいずれか1つによって置換される、項目1～19のいずれか一項に記載の組成物。

(項目21)

任意の1つまたは複数のL残基が、V、I、またはM残基のいずれか1つによって置換される、項目1～20のいずれか一項に記載の組成物。

(項目22)

任意の1つまたは複数のI残基が、M、L、またはV残基のいずれか1つによって置換される、項目1～21のいずれか一項に記載の組成物。

(項目23)

任意の1つまたは複数のV残基が、M、I、またはL残基のいずれか1つによって置換される、項目1～22のいずれか一項に記載の組成物。

(項目24)

任意の1つまたは複数のG残基がA残基によって置換され、または任意の1つまたは複

数の A 残基が G 残基によって置換される、項目 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 25)

任意の 1 つまたは複数の S 残基が T 残基によって置換され、または任意の 1 つまたは複数の T 残基が S 残基によって置換される、項目 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 26)

任意の 1 つまたは複数の Q 残基が N 残基によって置換され、または任意の 1 つまたは複数の N 残基が Q 残基によって置換される、項目 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 27)

任意の 1 つまたは複数の D 残基が E 残基によって置換され、または任意の 1 つまたは複数の E 残基が D 残基によって置換される、項目 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 28)

前記ノットペプチドが、酸性領域と塩基性領域とを構成する電荷分布を有する、項目 1 ~ 2 7 のいずれか一項に記載のノットペプチド。

(項目 29)

前記酸性領域が n u b である、項目 2 8 に記載のノットペプチド。

(項目 30)

前記塩基性領域がパッチである、項目 2 8 に記載のノットペプチド。

(項目 31)

前記ノットペプチドが、6 つ以上塩基性残基と 2 つ以下の酸性残基とを含んでなる、項目 1 ~ 2 9 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 32)

前記ノットペプチドが、少なくとも 2 つのシステイン残基と少なくとも 2 つの正電荷アミノ酸残基とを含有する、4 ~ 1 9 アミノ酸残基断片を含んでなる、項目 1 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 33)

前記ノットペプチドが、少なくとも 2 つのシステイン残基と 2 つ以下の塩基性残基と少なくとも 2 つの正電荷アミノ酸残基とを含有する、2 0 ~ 7 0 アミノ酸残基断片を含んでなる、項目 1 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 34)

前記ノットペプチドが、少なくとも 3 つの正電荷アミノ酸残基を含んでなる、項目 1 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 35)

前記正電荷アミノ酸残基が、K、R、またはそれらの組み合わせから選択される、項目 3 2 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 36)

前記ノットペプチドが、生理学的 pH において 2 を超える電荷を有する、項目 1 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 37)

前記ノットペプチドが、生理学的 pH において 3 . 5 を超える電荷を有する、項目 1 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 38)

前記ノットペプチドが、生理学的 pH において 4 . 5 を超える電荷を有する、項目 1 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 39)

前記ノットペプチドが、生理学的 pH において 5 . 5 を超える電荷を有する、項目 1 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 40)

前記ノットペプチドが、生理学的 pH において 6 . 5 を超える電荷を有する、項目 1 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 41)

前記ノットペプチドが、生理学的pHにおいて7.5を超える電荷を有する、項目1～35のいずれか一項に記載の組成物。

(項目42)

前記ノットペプチドが、カリウムチャネル作動薬、カリウムチャネル拮抗薬、カリウムチャネルの一部、ナトリウムチャネル作動薬、ナトリウムチャネル拮抗薬、カルシウムチャネル作動薬、カルシウムチャネル拮抗薬、ハドルカルシン、セラホトキシン、フエントキシン、カリオトキシン、コバトキシンまたはレクチンから選択される、項目1～41のいずれか一項に記載の組成物。

(項目43)

前記レクチンがSHL-1b2である、項目42に記載の組成物。

(項目44)

前記ノットペプチドが、少なくとも1つの他のノットペプチドを有する多量体構造に配列される、項目1～43のいずれか一項に記載の組成物。

(項目45)

前記ノットペプチドの少なくとも1つの残基が、化学修飾を含んでなる、項目1～44のいずれか一項に記載の組成物。

(項目46)

前記化学修飾が、前記ノットペプチドのN末端をブロックする、項目45に記載の組成物。

(項目47)

前記化学修飾が、メチル化、アセチル化、またはアシリル化である、項目45に記載の組成物。

(項目48)

前記化学修飾が、

1つまたは複数のリジン残基またはそれらの類似体のメチル化；

N末端のメチル化；または

1つまたは複数のリジン残基またはそれらの類似体のメチル化およびN末端のメチル化である、項目45に記載のノットペプチド。

(項目49)

前記ノットペプチドが、アシリル付加物に連結される、項目1～48のいずれか1項に記載の組成物。

(項目50)

前記ノットペプチドが、活性薬剤に連結される、項目1～49のいずれか1項に記載の組成物。

(項目51)

前記活性薬剤が、前記ノットペプチドのN末端またはC末端で、前記ノットペプチドと融合する、項目50に記載の組成物。

(項目52)

前記活性薬剤が抗体である、項目51に記載の組成物。

(項目53)

前記活性薬剤がFcドメインである、項目51に記載の組成物。

(項目54)

Fcドメインと融合した前記ノットペプチドが、連続配列を含んでなる、項目51～53のいずれか一項に記載の組成物。

(項目55)

1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10の活性薬剤が、前記ノットペプチドに連結される、項目51～54のいずれか一項に記載の組成物。

(項目56)

前記ノットペプチドが、切断可能リンカーを介して前記活性薬剤に連結される、項目51～55のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 5 7)

前記ノットペプチドが、リンカーによって、前記ノットペプチドのN末端で、内部リジン残基のアミンで、アスパラギン酸またはグルタミン酸残基のカルボン酸で、またはC末端で、前記活性薬剤に連結される、項目51～56のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 5 8)

非天然アミノ酸をさらに含んでなり、前記非天然アミノ酸が、挿入、付加、または別のアミノ酸への置換である、項目51～57のいずれか1項に記載の組成物。

(項目 5 9)

前記ノットペプチドが、リンカーによって、前記非天然アミノ酸で前記活性薬剤に連結される、項目58に記載の組成物。

(項目 6 0)

前記リンカーが、アミド結合、エステル結合、カルバメート結合、炭酸結合、ヒドrazン結合、オキシム結合、ジスルフィド結合、チオエステル結合または炭素-窒素結合を含んでなる、項目51～59のいずれか1項に記載の組成物。

(項目 6 1)

前記切断可能リンカーが、マトリックスメタロプロテイナーゼ、トロンピン、カテプシン、または-グルクロニダーゼのための切断部位を含んでなる、項目60に記載の組成物。

(項目 6 2)

前記リンカーが加水分解的に不安定なリンカーである、項目57～61のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 6 3)

前記ノットペプチドが、切断不能リンカーを介して前記活性薬剤に連結される、項目51～62のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 6 4)

前記活性薬剤が、ペプチド、オリゴペプチド、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、ポリリボヌクレオチド、DNA、cDNA、ssDNA、RNA、dsRNA、マイクロRNA、オリゴヌクレオチド、抗体、抗体断片、アブタマー、サイトカイン、酵素、成長因子、ケモカイン、神経伝達物質、化学薬剤、フルオロフオア、金属、金属キレート、X線造影剤、PET薬剤、放射性同位体、光増感剤、放射線増感剤、放射性核種キレート剤、治療用小分子、ステロイド、コルチコステロイド、抗炎症剤、免疫修飾物質、プロテアーゼ阻害剤、アミノ糖、化学療法剤、細胞毒性化学、毒素、チロシンキナーゼ阻害剤、抗感染症薬、抗生物質、抗ウイルス剤、抗真菌薬、アミノグリコシド、非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)、スタチン、ナノ粒子、リポソーム、ポリマー、生体高分子、多糖類、プロテオグリカン、グリコサミノグリカン、グルココルチコイド、抗サイトカイン薬、鎮痛剤、デンドリマー、脂肪酸、Fc領域、またはそれらの組み合わせである、項目51～63のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 6 5)

前記NSAIDがケトロラックである、項目64に記載の組成物。

(項目 6 6)

前記NSAIDがイブプロフェンである、項目64に記載の組成物。

(項目 6 7)

前記ステロイドがデキサメタゾンである、項目64に記載の組成物。

(項目 6 8)

前記ステロイドがブデソニドである、項目64に記載の組成物。

(項目 6 9)

前記活性薬剤がプログラム細胞死を誘導する、項目53～64のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 7 0)

前記プログラム細胞死がアポトーシスである、項目69に記載の組成物。

(項目 7 1)

前記活性薬剤が腫瘍壞死因子 阻害剤である、項目 6 9 ~ 7 0 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 7 2)

前記活性薬剤が TNF 受容体ファミリー賦活剤である、項目 6 9 ~ 7 1 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 7 3)

前記活性薬剤が TNF 抗体である、項目 6 9 ~ 7 1 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 7 4)

前記プロテアーゼ阻害剤が、コラゲナーゼ阻害剤、エラスターーゼ阻害剤、またはマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤である、項目 6 4 に記載の組成物。

(項目 7 5)

前記マトリックスメタロプロテアーゼが MMP 13 である、項目 7 4 に記載の組成物。

(項目 7 6)

前記ノットペプチドが、検出可能剤に連結される、項目 1 ~ 7 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 7 7)

前記検出可能剤が、前記ノットペプチドの N 末端または C 末端で、前記ノットペプチドと融合する、項目 7 6 に記載の組成物。

(項目 7 8)

1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 、 8 、 9 、または 10 の検出可能剤が、前記ノットペプチドに連結される、項目 7 6 ~ 7 7 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 7 9)

前記ノットペプチドが、切断可能リンカーを介して前記検出可能剤に連結される、項目 7 6 ~ 7 8 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 8 0)

前記ノットペプチドが、リンカーによって、前記ノットペプチドの N 末端で、内部リジン残基の アミンで、または C 末端で、前記検出可能剤に連結される、項目 7 6 ~ 7 9 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 8 1)

非天然アミノ酸をさらに含んでなり、前記非天然アミノ酸が、挿入、付加、または別のアミノ酸への置換である、項目 7 6 ~ 8 0 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 8 2)

前記ノットペプチドが、リンカーによって、前記非天然アミノ酸で前記活性薬剤に連結される、項目 8 1 に記載の組成物。

(項目 8 3)

前記リンカーが、アミド結合、エステル結合、カルバメート結合、ヒドラゾン結合、オキシム結合、または炭素 - 窒素結合を含んでなる、項目 7 6 ~ 8 2 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 8 4)

前記切断可能リンカーが、マトリックスメタロプロティナーゼ、トロンビン、カテーテシン、または - グルクロニダーゼのための切断部位を含んでなる、項目 8 3 に記載の組成物。

(項目 8 5)

前記ノットペプチドが、切断不能リンカーを介して前記検出可能剤に連結される、項目 7 6 ~ 8 4 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 8 6)

前記検出可能剤が、フルオロフォア、近赤外線色素、造影剤、ナノ粒子、金属含有ナノ粒子、金属キレート、X 線造影剤、PET 薬剤、放射性同位体、または放射性核種キレート剤である、項目 7 6 ~ 8 5 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 8 7)

前記検出可能剤が蛍光染料である、項目 7 6 ~ 8 6 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 8 8)

前記ノットペプチドが約 9 の等電点を有する、項目 1 ~ 8 7 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 8 9)

前記ノットペプチドが配列番号 2 4 である、項目 1 ~ 8 8 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 9 0)

前記ノットペプチドが配列番号 1 1 1 である、項目 1 ~ 8 8 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 9 1)

項目 1 ~ 9 0 のいずれか一項に記載の組成物またはその塩と、薬学的に許容できる担体とを含んでなる、医薬組成物。

(項目 9 2)

前記医薬組成物が、対象への投与のために製剤化される、項目 9 1 に記載の医薬組成物。

(項目 9 3)

前記医薬組成物が、吸入、鼻腔内投与、経口投与、局所投与、静脈内投与、皮下投与、関節内投与、筋肉内投与、腹腔内投与、またはそれらの組み合わせのために製剤化される、項目 9 1 ~ 9 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 9 4)

項目 1 ~ 9 0 のいずれか一項に記載の組成物または項目 9 1 ~ 9 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物を含んでなるノットペプチドを対象に投与するステップを含んでなる、それを必要とする対象における病状を治療する方法を治療する方法。

(項目 9 5)

前記組成物が、吸入、鼻腔内、経口、局所、静脈内、皮下、関節内、筋肉内投与、腹腔内、またはそれらの組み合わせによって投与される、項目 9 4 に記載の方法。

(項目 9 6)

前記組成物が、投与に続いて、前記対象の軟骨に、ホーミング、標的化、または移動する、項目 9 4 ~ 9 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9 7)

前記病状が軟骨の機能に関連する、項目 9 4 ~ 9 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9 8)

前記病状が、炎症、がん、分解、成長障害、遺伝的、裂傷、感染症、または傷害である、項目 9 4 ~ 9 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9 9)

前記病状が軟骨異栄養症である、項目 9 4 ~ 9 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 0 0)

前記病状が外傷性断裂または離脱である、項目 9 4 ~ 9 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 0 1)

前記病状が肋軟骨炎である、項目 9 4 ~ 9 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 0 2)

前記病状がヘルニア形成である、項目 9 1 ~ 9 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 0 3)

前記病状が多発性軟骨炎である、項目 9 4 ~ 9 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 0 4)

前記病状が脊索腫である、項目 9 4 ~ 9 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 0 5)

前記病状が関節炎の一種である、項目94～98のいずれか一項に記載の方法。

(項目106)

関節炎のタイプが関節リウマチである、項目105に記載の方法。

(項目107)

関節炎のタイプが変形性関節症である、項目105に記載の方法。

(項目108)

前記病状が軟骨無形成症である、項目94～98のいずれか一項に記載の方法。

(項目109)

前記がんが、良性軟骨腫または悪性軟骨肉腫である、項目94～98のいずれか一項に記載の方法。

(項目110)

病状が、滑液包炎、腱炎、痛風、偽痛風、関節症、または感染症である、項目94～98のいずれか一項に記載の方法。

(項目111)

前記組成物が、傷害を治療するために、傷害によって受けた組織損傷を修復するために、または傷害によって引き起こされた疼痛を治療するために投与される、項目94～98のいずれか一項に記載の方法。

(項目112)

前記組成物が、裂傷を治療するために、または裂傷によって損傷を受けた組織を修復するためには投与される、項目94～98のいずれか一項に記載の方法。

(項目113)

項目1～90のいずれか一項に記載の組成物、または項目91～93のいずれか一項に記載の医薬組成物を対象に投与するステップと、

前記対象をイメージングするステップと

を含んでなる、対象の臓器または身体領域をイメージングする方法。

(項目114)

がんまたは病的領域、組織、構造または細胞を検出するステップをさらに含んでなる、項目113に記載の方法。

(項目115)

前記対象において手術を実施するステップをさらに含んでなる、項目113～114のいずれか一項に記載の方法。

(項目116)

前記がんを治療するステップをさらに含んでなる、項目113～115のいずれか一項に記載の方法。

(項目117)

前記手術が、前記対象のがんまたは病的領域、組織、構造または細胞を除去するステップを含む、項目113～116のいずれか一項に記載の方法。

(項目118)

外科的除去後に、前記対象のがんまたは病的領域、組織、構造、または細胞をイメージングするステップをさらに含んでなる、項目117に記載の方法。