

【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27年8月20日 (2015.8.20)

【公表番号】特表2014-520798(P2014-520798A)

【公表日】平成26年8月25日 (2014.8.25)

【年通号数】公開・登録公報2014-045

【出願番号】特願2014-518803(P2014-518803)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

C 0 7 K 14/46 (2006.01)

C 1 2 P 21/02 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 47/48

A 6 1 P 3/10

C 0 7 K 14/46

C 1 2 P 21/02 Z

【手続補正書】

【提出日】平成27年6月26日 (2015.6.26)

【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】

エキセンジン - 4 の C 末端に導入され、ポリエチレングリコール ( P E G ) または P E G の誘導体の二つの分子で P E G 化されたシステイン ( C y s ) を含むエキセンジン - 4 類似体であって、該 P E G 誘導体は、メトキシポリエチレングリコールスクシンイミジルプロピオネート、メトキシポリエチレングリコール N - ヒドロキシスクシンイミド、メトキシポリエチレングリコールプロピオンアルデヒド、およびメトキシポリエチレングリコールマレイミドからなる群から選択され、該二つの分子は、スパーサーにより結合される、エキセンジン - 4 類似体。

【請求項 2】

前記スパーサーが、ポリエチレングリコールまたはその誘導体であり、三量体型 P E G またはその誘導体を形成する、請求項 1 に記載のエキセンジン - 4 類似体。

【請求項 3】

前記ポリエチレングリコールが、5 k D a ~ 6 0 k D a の分子量を有する、請求項 1 に記載のエキセンジン - 4 類似体。

【請求項 4】

前記ポリエチレングリコールが、2 0 k D a ~ 5 0 k D a の分子量を有する、請求項 3 に記載のエキセンジン - 4 類似体。

【請求項 5】

前記ポリエチレングリコール誘導体が、メトキシポリエチレングリコールスクシンイミジルプロピオネート、メトキシポリエチレングリコール N - ヒドロキシスクシンイミド、メトキシポリエチレングリコールプロピオンアルデヒド、およびメトキシポリエチレング

リコールマレイミドの分枝型誘導体である、請求項 1 に記載のエキセンジン - 4 類似体。

【請求項 6】

前記ポリエチレングリコール誘導体が、二量体または三量体メトキシポリエチレングリコールマレイミドである、請求項 1 に記載のエキセンジン - 4 類似体。

【請求項 7】

請求項 1 に記載のエキセンジン - 4 類似体を調製する方法であって、該方法は、該エキセンジン - 4 中の前記導入されたシステインを前記スパーサーと反応させるステップを含み、該スパーサーは、前記 P E G または P E G 誘導体分子に結合される、方法。

【請求項 8】

前記導入されたシステインを有する前記エキセンジン - 4 と、前記ポリエチレングリコールまたは前記その誘導体との反応モル比が  $1 : 1 \sim 1 : 3$  である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

活性成分として請求項 1 に記載のエキセンジン - 4 類似体を含有する、1 型糖尿病もしくは 2 型糖尿病を処置するための薬学的組成物。

【請求項 10】

システインが前記 C 末端に導入された前記エキセンジン - 4、および前記ポリエチレングリコールまたはその誘導体をリン酸緩衝食塩溶液に溶解させるステップと、該溶解させた成分を室温で反応させるステップとをさらに含む、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 11】

前記リン酸緩衝食塩水が、 $7.2 \sim 7.8$  の pH 範囲を有する、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記ポリエチレングリコールまたは前記その誘導体が、 $20 \text{ kDa} \sim 50 \text{ kDa}$  の分子量を有する、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記ポリエチレングリコール誘導体が、二量体メトキシポリエチレングリコールマレイミドまたは三量体メトキシポリエチレングリコールマレイミドである、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 14】

前記ポリエチレングリコール誘導体が、三量体メトキシポリエチレングリコールマレイミドである、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 15】

注射のための、または散剤、錠剤、ペレット剤、硬 / 軟カプセル剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、顆粒剤、およびエリキシル剤からなる群から選択される経口投与のための請求項 9 に記載の薬学的組成物。

【請求項 16】

糖尿病の処置を必要とする患者において糖尿病を処置するための組成物であって、該組成物は、請求項 1 に記載のエキセンジン - 4 類似体を含み、治療有効量の該組成物を含む第一用量の組成物が投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 17】

前記患者が 1 型糖尿病または 2 型糖尿病を有する、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 18】

前記ポリエチレングリコールまたは前記その誘導体が、 $20 \text{ kDa} \sim 50 \text{ kDa}$  の分子量を有する、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 19】

前記ポリエチレングリコール誘導体が、二量体メトキシポリエチレングリコールマレイミドまたは三量体メトキシポリエチレングリコールマレイミドである、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 20】

前記ポリエチレングリコール誘導体が、三量体メトキシポリエチレングリコールマレイミドである、請求項 1 6 に記載の組成物。

【請求項 2 1】

第一の後続用量が、前記第一の用量の投与から 3 日より長い期間の後に投与されることを特徴とする、請求項 1 6 に記載の組成物。

【請求項 2 2】

前記組成物が、前記第一の用量の投与後から 2 4 時間より長い期間の間有効である、請求項 1 6 に記載の組成物。

【請求項 2 3】

前記組成物が、前記第一の用量の投与後から 3 日より長い期間の間有効である、請求項 1 6 に記載の組成物。

【請求項 2 4】

前記組成物が、毎週投与されることを特徴とする、請求項 1 6 に記載の組成物。

【請求項 2 5】

前記システインが、アミノ酸 4 0 に導入される、請求項 1 に記載のエキセンジン - 4 類似体。

【請求項 2 6】

前記システインが、アミノ酸 4 0 に導入される、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記システインが、アミノ酸 4 0 に導入される、請求項 1 6 に記載の組成物。

【請求項 2 8】

前記スパーサーがポリエチレングリコールである、請求項 1 に記載のエキセンジン - 4 類似体。

【請求項 2 9】

前記スパーサーがポリエチレングリコールである、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記スパーサーがポリエチレングリコールである、請求項 1 6 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 1 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 5】

有利な効果

本発明によれば、選択的 P E G 化を実施することによって、システイン ( C y s ) が C 末端の # 4 0 部位に導入され、ポリエチレングリコール ( P E G ) またはその誘導体で P E G 化されたエキセンジン - 4 類似体の収率を上げることができ、薬物の治療効果を増大させることができ、したがって、該エキセンジン - 4 類似体は、インスリン過分泌により引き起こされる疾患を予防または処置するための組成物として有利に使用することができる。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

( 項目 1 )

システイン ( C y s ) が C 末端の # 4 0 部位に導入され、ポリエチレングリコール ( P E G ) またはその誘導体で P E G 化されたエキセンジン - 4 類似体。

( 項目 2 )

前記ポリエチレングリコールまたは前記その誘導体が、直鎖型または分枝型である、項目 1 に記載のエキセンジン - 4 類似体。

( 項目 3 )

前記ポリエチレングリコールまたは前記その誘導体が、二量体型または三量体型である、項目 1 に記載のエキセンジン - 4 類似体。

(項目 4)

前記ポリエチレングリコールまたは前記その誘導体が、前記三量体型である、項目 3 に記載のエキセンジン - 4 類似体。

(項目 5)

前記ポリエチレングリコールまたは前記その誘導体が、5 ~ 60 kDa の分子量を有する、項目 1 に記載のエキセンジン - 4 類似体。

(項目 6)

前記ポリエチレングリコールまたは前記その誘導体が、20 ~ 50 kDa の分子量を有する、項目 5 に記載のエキセンジン - 4 類似体。

(項目 7)

前記ポリエチレングリコール誘導体が、メトキシポリエチレングリコールスクシンイミジルプロピオネート、メトキシポリエチレングリコール N - ヒドロキシスクシンイミド、メトキシポリエチレングリコールプロピオンアルデヒド、メトキシポリエチレングリコールマレイミド、または該誘導体の複数分枝型である、項目 1 に記載のエキセンジン - 4 類似体。

(項目 8)

前記ポリエチレングリコール誘導体が、直鎖メトキシポリエチレングリコールマレイミド、二量体メトキシポリエチレングリコールマレイミド、または三量体メトキシポリエチレングリコールマレイミドからなる群から選択される、項目 7 に記載のエキセンジン - 4 類似体。

(項目 9)

前記ポリエチレングリコール誘導体が、三量体メトキシポリエチレングリコールマレイミドである、項目 8 に記載のエキセンジン - 4 類似体。

(項目 10)

項目 1 に記載のエキセンジン - 4 類似体を調製する方法であって、システインが C 末端の # 40 部位に導入されたエキセンジン - 4、およびポリエチレングリコールまたはその誘導体をリン酸緩衝食塩溶液に溶解させるステップと、溶解させた該成分を室温で反応させるステップとを含む、方法。

(項目 11)

前記リン酸緩衝食塩水が、7.2 ~ 7.8 の pH 範囲を有する、項目 10 に記載の方法。

(項目 12)

導入された前記システインを有する前記エキセンジン - 4 と、前記ポリエチレングリコールまたは前記その誘導体との反応モル比が 1 : 1 ~ 3 である、項目 10 に記載の方法。

(項目 13)

活性成分として項目 1 に記載のエキセンジン - 4 類似体を含有する、インスリン過分泌により引き起こされる疾患を予防または処置するための薬学的組成物。

(項目 14)

インスリン過分泌により引き起こされる前記疾患が、1 型糖尿病、2 型糖尿病、または糖尿病合併症である、項目 13 に記載の薬学的組成物。