

【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 EG)またはPEGの誘導体の二つの分子でPEG化されたシスティン(Cys)を含むエキセンジン-4類似体であって、該PEG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ナルデヒド、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、スペ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】

前記スペーサーが、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PEG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、5kDa~60kDa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、20kDa~50kDa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ナルデヒド、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】

前記ポリエチレンギリコール誘導体が、二量体または三量体メトキシポリエチレンギ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ィンを前記スペーサーと反応させるステップを含み、該スペーサーは、前記PEGまたはPEG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ィンを有する前記エキセンジン-4と、前記ポリエチレンギリコールまたは前記その誘導体との反応モル比が1:1~1:3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】

システィンが前記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ギ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、7.2~7.8のpH範囲を有する、請求項10に記載の方法。

【請求項12】

前記ポリエチレンギリコールまたは前記その誘導体が、20kDa~50kDaの分子量を有する、請求項11に記載の方法。

【請求項13】

前記ポリエチレンギリコール誘導体が、二量体メトキシポリエチレンギ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ギ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】

前記ポリエチレンギリコール誘導体が、三量体メトキシポリエチレンギ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】

前記ポリエチレンギリコールまたは前記その誘導体が、20kDa~50kDaの分子量を有する、請求項16に記載の組成物。

【請求項19】

前記ポリエチレンギリコール誘導体が、二量体メトキシポリエチレンギ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ギ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16に記載の組成物。

【請求項21】

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16に記載の組成物。

【請求項22】

前記組成物が、前記第一の用量の投与後から24時間より長い期間の間有効である、請求項16に記載の組成物。

【請求項23】

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16に記載の組成物。

【請求項24】

前記組成物が、毎週投与されることを特徴とする、請求項16に記載の組成物。

【請求項25】

前記システインが、アミノ酸40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26】

前記システインが、アミノ酸40に導入される、請求項11に記載の方法。

【請求項27】

前記システインが、アミノ酸40に導入される、請求項16に記載の組成物。

【請求項28】

前記スペ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29】

前記スペーサーがポリエチレングリコールである、請求項11に記載の方法。

【請求項30】

前記スペーサーがポリエチレングリコールである、請求項16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】0015

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0015】

有利な効果

本発明によれば、選択的PEG化を実施することによって、システイン(Cys)がC末端の#40部位に導入され、ポリエチレングリコール(PEG)またはその誘導体でPEG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(Cys)がC末端の#40部位に導入され、ポリエチレングリコール(PEG)またはその誘導体でPEG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、5~60kDa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、20~50kDa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ット、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。