

【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 17 年 12 月 22 日 (2005.12.22)

【公表番号】特表 2003-508350 (P2003-508350A)
 【公表日】平成 15 年 3 月 4 日 (2003.3.4)
 【出願番号】特願 2000-618316 (P2000-618316)
 【国際特許分類第 7 版】

C 0 7 K 14/00
 A 6 1 K 47/42
 A 6 1 K 47/48
 A 6 1 P 5/00
 C 0 7 K 1/14
 // A 6 1 K 38/00

【F I】

C 0 7 K 14/00 Z N A
 A 6 1 K 47/42
 A 6 1 K 47/48
 A 6 1 P 5/00
 C 0 7 K 1/14
 A 6 1 K 37/02

【手続補正書】
 【提出日】平成 16 年 9 月 28 日 (2004.9.28)
 【手続補正 1】
 【補正対象書類名】明細書
 【補正対象項目名】特許請求の範囲
 【補正方法】変更
 【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

改変された治療用ペプチドを合成するための方法であって、該治療用ペプチドは、ペプチダーゼ安定化治療用ペプチド結合体を形成し得、該ペプチドは、3 個と 50 個との間のアミノ酸を含み、該ペプチドは、カルボキシ末端アミノ酸、アミノ末端アミノ酸を有し、該方法は、以下の工程：

a) 該ペプチドを該カルボキシ末端アミノ酸または該アミノ末端アミノ酸から合成する工程；

b) 該治療用ペプチド中の任意の対のシステイン残基を連続的かつ選択的に酸化し、該治療用ペプチド中にジスルフィド結合を形成する工程；

c) 保護基を任意の残存システイン残基に結合させる工程であって、該任意の残存システイン残基が、該治療用ペプチド中で該ジスルフィド結合を形成しない、工程；および

d) 反応性基を、該カルボキシ末端アミノ酸、該アミノ末端アミノ酸、または該カルボキシ末端アミノ酸と該アミノ末端アミノ酸との間のアミノ酸に結合する工程であって、ここで、該反応性基が、血液成分上のアミノ基、ヒドロキシル基またはチオール基と反応し、それらの間に共有結合を形成し得る、工程、
を包含する、方法。

【請求項 2】

前記反応性基は、スクシンイミジル含有基およびマレイミド含有基からなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記反応性基は、マレイミド含有基である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 つに記載の方法であって、リジン残基を前記ペプチドに結合させる工程をさらに包含し、ここで、前記反応性基が、該リジン残基を介して該ペプチドに連結される、方法。

【請求項 5】

前記反応性基が、前記ペプチドの前記カルボキシ末端アミノ酸に連結される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 6】

前記ペプチドが、システインを含まない、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 つに記載の方法であって、前記治療用ペプチドが、2 つのシステインを含み、該 2 つのシステインが、酸化され、ジスルフィド結合を形成し、該反応性基が、該ペプチドに連結される、方法。

【請求項 8】

前記ペプチドが、前記カルボキシ末端アミノ酸から合成される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 9】

改変された治療用ペプチドを合成し、ペプチダーゼ安定化治療用ペプチド結合体を形成する方法であって、該ペプチドは、3 個と 50 個との間のアミノ酸を含み、該ペプチドは、カルボキシ末端アミノ酸およびアミノ末端アミノ酸を有し、該方法は、以下の工程：

該ペプチドを該カルボキシ末端アミノ酸から合成する工程；

マレイミド含有基を、該カルボキシ末端アミノ酸、該アミノ末端アミノ酸、または該カルボキシ末端アミノ酸と該アミノ末端アミノ酸との間のアミノ酸に結合する工程；および、
血液成分上のマレイミド含有基をチオール基と反応させ、これらの間に共有結合を形成する工程、
を包含する、方法。

【請求項 10】

前記マレイミド含有基が、前記カルボキシ末端アミノ酸に連結される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

請求項 9 に記載の方法であって、リジン残基を前記ペプチドに結合させる工程をさらに包含し、ここで、前記マレイミド含有基が、該リジン残基を介して該ペプチドに連結される、方法。

【請求項 12】

前記反応工程が、インピボで生じる、請求項 9 ~ 11 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 13】

前記反応工程が、エキソピボで生じる、請求項 9 ~ 11 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 14】

ペプチターゼ分解から治療用ペプチドを保護するための方法であって、該ペプチドは、3 個と 50 個との間のアミノ酸を含有しかつカルボキシ末端およびアミノ末端ならびにカルボキシ末端アミノ酸およびアミノ末端アミノ酸を有し、該方法は、以下：

a) 反応性基を該カルボキシ末端アミノ酸、該アミノ末端アミノ酸、または該アミノ末端アミノ酸と該カルボキシ末端アミノ酸との間に位置するアミノ酸に結合させることによって該ペプチドを改変する工程であって、該反応性基は、血液成分上の反応性官能基とインピボで共有結合を形成し得る、工程；および

b) 該反応性基と該血液成分上の該反応性官能基との間に共有結合を形成して、改変されたペプチド - 血液成分結合体を形成し、それによってペプチターゼ分解から該ペプチドを保護する工程；

を包含する、方法。

【請求項 15】

前記ペプチド - 血液成分結合体が、インビボで形成される、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記ペプチド - 血液成分結合体が、エキソビボで形成される、請求項 14 に記載の方法

。

【請求項 17】

前記反応性基は、マレイミド基である、請求項 14 ~ 16 のいずれか 1 つに記載の方法

。

【請求項 18】

前記反応性基は、リジンおよび / または連結基を介して前記ペプチドに結合される、請求項 14 ~ 16 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 19】

前記血液成分は、アルブミンである、請求項 14 ~ 18 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 20】

1 以上の前記アミノ酸は、合成的である、請求項 14 ~ 19 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 21】

ペプチターゼ分解から治療用ペプチドを保護するための方法であって、該ペプチドは、3 個と 50 個との間のアミノ酸を含有しかつアミノ酸の治療的に活性な領域およびアミノ酸の治療的により低い活性の領域を有し、該方法は、以下：

a) アミノ酸の該治療的に活性な領域を同定する工程；

b) 該治療的により低い活性の領域に含まれるアミノ酸において、反応性基を該アミノ酸に結合させて、改変されたペプチドを形成することによって該ペプチドを改変し、その結果、該改変されたペプチドは、治療的活性を有する工程であって、該反応性基は、血液成分上の反応性官能基とインビボで共有結合を形成し得る、工程；ならびに

c) 反応性基と血液成分上の反応性官能基との間に共有結合を形成してペプチド - 血液成分結合体を形成し、それによってペプチターゼ活性から該ペプチドを保護する工程；を包含する、方法。

【請求項 22】

前記ペプチド - 血液成分結合体は、インビボで形成される、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

前記ペプチド - 血液成分結合体は、エキソビボで形成される、請求項 21 に記載の方法

。

【請求項 24】

請求項 21 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の方法であって、ここで、前記ペプチドは、カルボキシ末端、アミノ末端、カルボキシ末端アミノ酸、およびアミノ末端アミノ酸を有し、そしてここで、工程 (b) は、さらに、以下：

a) 前記治療的により低い活性の領域が、該ペプチドの該カルボキシ末端に位置する場合、該ペプチドの該カルボキシ末端アミノ酸において該ペプチドを改変する工程；または

b) 該より低い活性の領域が、該ペプチドの該アミノ末端に位置する場合、該ペプチドの該アミノ末端アミノ酸において該ペプチドを改変する工程；または

c) 該より低い活性の領域部分が、該ペプチドの該アミノ末端にも該カルボキシ末端にも位置しない場合、該カルボキシ末端と該アミノ末端との間に位置するアミノ酸において該ペプチドを改変する工程；

を包含する、方法。

【請求項 25】

前記反応性基は、マレイミド基である、請求項 21 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の方法

。

【請求項 26】

前記反応性基は、リジンおよび／または連結基を介して該ペプチドに結合される、請求項 2 1 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記血液成分は、アルブミンである、請求項 2 1 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 8】

1 以上の前記アミノ酸は、合成的である、請求項 2 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 9】

複数の治療用ペプチドから、ペプチターゼ分解から保護される治療用ペプチドをインビボで選択するための方法であって、該複数の治療用ペプチドは、3 個と 5 0 個との間のアミノ酸を含有しかつカルボキシ末端およびアミノ末端ならびにカルボキシ末端アミノ酸およびアミノ末端アミノ酸アミノ酸を有し、該ペプチドは、反応性基を、該カルボキシ末端アミノ酸、該アミノ末端アミノ酸、または該アミノ末端アミノ酸と該カルボキシ末端アミノ酸との間に位置するアミノ酸に結合することによって改変され；該方法は、以下：

a) 該反応性基とその全てのインタクトなジスルフィド結合を有するアルブミン上の反応性官能基との間で共有結合を形成し、ペプチド - アルブミン結合体を形成する工程；

b) 該ペプチド - アルブミン結合体のペプチダーゼ分解に対する安定性を分析し、該ペプチド - アルブミン結合体が、非結合体化治療用ペプチドに対してペプチダーゼ分解に対してより高い安定性を有するかどうかを決定し、そして該ペプチド - アルブミン結合体が、該非結合体化治療用ペプチドの治療活性を保持するかどうかを実証する工程；および、

c) 工程 b) において得られた安定性結果および活性結果に基づいて、工程 a) において改変された治療用ペプチドを選択する工程、
を包含する、方法。

【請求項 3 0】

前記ペプチド - アルブミン結合体は、インビボで形成される、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 1】

前記ペプチド - アルブミン結合体は、エキソビボで形成される、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記反応性基は、マレイミド基を含む、請求項 2 9 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記反応性基は、リジンおよび／または連結基を介して該ペプチドに結合される、請求項 2 9 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 4】

1 以上の前記アミノ酸は、合成的である、請求項 2 9 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の方法。