

【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20年8月7日(2008.8.7)

【公表番号】特表2008-517055(P2008-517055A)

【公表日】平成20年5月22日(2008.5.22)

【年通号数】公開・登録公報2008-020

【出願番号】特願2007-537888(P2007-537888)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

C 0 7 K 14/575 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 37/02

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 3/10

A 6 1 K 47/48

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 25/28

C 0 7 K 14/575 Z N A

【手続補正書】

【提出日】平成20年6月23日(2008.6.23)

【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】

糖尿病を処置する為の組成物であって、

インクレチンホルモン活性を持つペプチドと経上皮担体とを含む局所用調製物、および皮膚接触基剤

を含み、

皮膚接触基剤中のインクレチンホルモン活性を持つペプチドの濃度が 0 . 0 0 1 % ~ 7 0 % であり、

皮膚接触基剤中の経上皮担体の濃度が 0 . 0 0 1 % ~ 7 0 % であり、

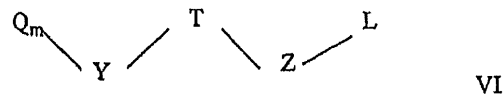
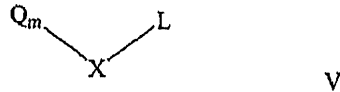
経上皮担体が、無傷の動物上皮細胞層を横切ってなされるインクレチンホルモン活性を持つペプチドの送達を、経上皮担体の不在下でそのペプチドを送達する場合と比較して増加させるために、十分なアミノ基、グアニジン基またはアミジノ基を含む、

組成物。

【請求項 2】

局所用調製物が、以下の構造：

## 【化 1】



[ 式中、

Q は経上皮担体を含み；

L はペプチドを含み；

X はペプチド上の官能基と担体上の官能基との間に形成される結合であり；

Y はリンカー上の官能基と担体上の官能基との間に形成される結合であり；

Z はペプチド上の官能基とリンカー上の官能基との間に形成される結合であり；

T は小さなオリゴペプチドリinkerであり；そして

m は 1 ～ 5 の整数である ]

からなる群より選択されるコンジュゲートである、請求項 1 の組成物。

## 【請求項 3】

構造 V および VI が、加水分解またはグルタチオンを使った還元による分解を受けて、インクレチンホルモン活性を持つペプチドを、その生物活性型で放出する能力を持つ、請求項 2 の組成物。

## 【請求項 4】

X、Y および Z が、 $-S-S-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-C(=S)NH-$ 、 $-OC(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)NH-$ 、 $-CA=N-$ 、アセタール結合、セミアセタール結合、 $-SONH-$ 、および  $-SO_2NH-$  からなる群（式中、A は H、アルキルおよびアリールからなる群より選択される）より独立して選択される、請求項 2 の組成物。

## 【請求項 5】

ペプチドおよび経上皮担体が、静電相互作用、水素結合、 $\pi$ -スタッキング相互作用およびファンデルワールス相互作用からなる群より選択される非共有結合的相互作用によって会合する、請求項 1 の組成物。

## 【請求項 6】

経上皮担体が単量体型ペプチドとその二量体型との混合物を含む、請求項 5 の組成物。

## 【請求項 7】

経上皮担体が 5 ～ 50 個のアミノ酸を含み、そのうち少なくとも 3 個のアミノ酸はアルギニンもしくはリジンまたはその類似体である、請求項 1 の組成物。

## 【請求項 8】

経上皮担体中の少なくとも一つのアミノ酸が D - アミノ酸である、請求項 7 の組成物。

## 【請求項 9】

経上皮担体中のアミノ酸が全て D - アミノ酸である、請求項 7 の組成物。

## 【請求項 10】

経上皮担体が少なくとも一つのスチンアミノ酸残基を含む、請求項 7 の組成物。

## 【請求項 11】

経上皮担体が、インクレチン活性を持つペプチドにジスルフィド結合を介して結合されたペプチド単量体、そのホモ二量体、または単量体とホモ二量体との混合物を含む、請求項 10 の組成物。

## 【請求項 12】

経上皮担体中の少なくとも一つのアミノ酸が D - アミノ酸である、請求項 11 の組成物。

## 【請求項 13】

経上皮担体中のアミノ酸が全て D - アミノ酸である、請求項 11 の組成物。

## 【請求項 14】

インクレチン活性を持つペプチドが少なくとも一つのシステインアミノ酸残基を含み、その少なくとも一つのシステインは、付加または置換によって導入されるか、インクレチン活性を持つペプチドに元から存在している、請求項 1 の組成物。

## 【請求項 15】

インクレチン活性を持つペプチドの N 末端または C 末端にシステインアミノ酸残基が取り付けられるか、インクレチン活性を持つペプチド中のセリンアミノ酸残基の一つがシステインアミノ酸残基で置き換えられる、請求項 14 の組成物。

## 【請求項 16】

インクレチン活性を持つペプチドがアミノ酸配列：H G E G T F T S D L S K Q M E E E A V R L F I E W L K N G G P S S G A P P P S (配列番号 6) を含み、そのアミノ酸配列の N 末端または C 末端にシステインアミノ酸残基が取り付けられるか、そのアミノ酸配列中のセリンアミノ酸残基の一つがシステインアミノ酸残基で置き換えられる、請求項 1 の組成物。

## 【請求項 17】

インクレチン活性を持つペプチドがアミノ酸配列：H S D G T F I T S D L S K Q M E E E A V R L F I E W L K N G G P S S G A P P P S (配列番号 33) を含み、そのアミノ酸配列の N 末端または C 末端にシステインアミノ酸残基が取り付けられるか、そのアミノ酸配列中のセリンアミノ酸残基の一つがシステインアミノ酸残基で置き換えられる、請求項 1 の組成物。

## 【請求項 18】

インクレチン活性を持つペプチドがアミノ酸配列：H A E G T F T S D V S S Y L E G O A A K E F I A W L V K G R (配列番号 7) を含み、そのアミノ酸配列の N 末端または C 末端にシステインアミノ酸残基が取り付けられるか、そのアミノ酸配列中のセリンアミノ酸残基の一つがシステインアミノ酸残基で置き換えられる、請求項 1 の組成物。

## 【請求項 19】

経上皮担体が 5 ~ 50 個のアミノ酸を含み、経上皮担体の少なくとも 3 個のアミノ酸はアルギニンもしくはリジンまたはその類似体であり、経上皮担体が少なくとも一つのシステインアミノ酸残基を含み、かつインクレチン活性を持つペプチドが少なくとも一つのシステインアミノ酸残基を含み、その少なくとも一つのシステインは、付加もしくは置換によって導入されるか、またはそのインクレチン活性を持つペプチド中に元から存在する、請求項 1 の組成物。

## 【請求項 20】

経上皮担体が、インクレチン活性を持つペプチドにジスルフィド結合を介して結合されたペプチド単量体、そのホモ二量体、または単量体とホモ二量体との混合物を含む、請求項 19 の組成物。

## 【請求項 21】

経上皮担体中の少なくとも一つのアミノ酸が D - アミノ酸である、請求項 20 の組成物。

## 【請求項 22】

経上皮担体中のアミノ酸が全て D - アミノ酸である、請求項 20 の組成物。

## 【請求項 23】

インクレチン活性を持つペプチドの N 末端または C 末端にシステインアミノ酸残基が取り付けられるか、インクレチン活性を持つペプチド中のセリンアミノ酸残基の一つがシステインアミノ酸残基で置き換えられる、請求項 19 の組成物。

## 【請求項 24】

インクレチン活性を持つペプチドがアミノ酸配列：H G E G T F T S D L S K Q M E E E A V R L F I E W L K N G G P S S G A P P P S (配列番号 6) を含み、そのア

ミノ酸配列のN末端またはC末端にシステインアミノ酸残基が取り付けられるか、そのアミノ酸配列中のセリンアミノ酸残基の一つがシステインアミノ酸残基で置き換えられる、請求項19の組成物。

【請求項25】

インクレチン活性を持つペプチドがアミノ酸配列：HSDGTFTITSDL SKQMEEEA VR LFIEWLKN GG PSSGAPPPS（配列番号33）を含み、そのアミノ酸配列のN末端またはC末端にシステインアミノ酸残基が取り付けられるか、そのアミノ酸配列中のセリンアミノ酸残基の一つがシステインアミノ酸残基で置き換えられる、請求項19の組成物。

【請求項26】

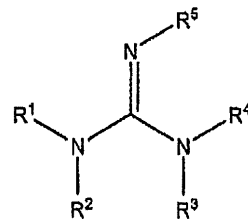
インクレチン活性を持つペプチドがアミノ酸配列：HAE GTFTTSDV SSYLEGOAAK EFIAWL VKGR（配列番号7）を含み、そのアミノ酸配列のN末端またはC末端にシステインアミノ酸残基が取り付けられるか、そのアミノ酸配列中のセリンアミノ酸残基の一つがシステインアミノ酸残基で置き換えられる、請求項19の組成物。

【請求項27】

経上皮担体が、以下の構造（I）：

【化2】

(I)



〔式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ および $\text{R}^5$ は、水素、置換されていてもよい $\text{C}_{1-12}$ アルキル基、置換されていてもよい $\text{C}_{2-12}$ アルケニル基または置換されていてもよい $\text{C}_{2-12}$ アルキニル基からなる群より、それぞれ独立して選択される。ただし、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ および $\text{R}^5$ が全て水素であることはないものとする〕

を持つグアニジニウム基を含む少なくとも一つのペプチドを含む、請求項1の組成物。

【請求項28】

アルキル基、アルケニル基またはアルキニル基が、他のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基もしくは芳香族基、O、N、S、F、Cl、Br、P、および/またはSiで、さらに置換される、請求項27の組成物。

【請求項29】

グアニジニウム基中の3個の窒素原子のうち、任意の1個が、0個または1個の環系に参加する（ただし、グアニジニウム基中の2個の窒素原子が同じ環系に参加することはないものとする）、請求項27の組成物。

【請求項30】

グアニジニウム基中の3個の窒素原子のうち、任意の2個が、同じ環系に参加し、グアニジニウム基中の残りの窒素原子が0個または1個の環系に参加する（ただし、グアニジニウム基中の残りの窒素原子が1個環系に参加する場合、前記1個の環系は、グアニジニウム基中の2個の窒素原子を含有する環系には縮合していないものとする）、請求項27の組成物。

【請求項31】

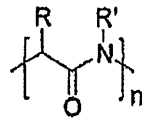
グアニジニウム基中の3個の窒素原子のうち、任意の2個が、同じ環系に参加し、グアニジニウム基中の残りの窒素原子が、グアニジニウム基中の2個の窒素原子を含有する環系に縮合している1個環系に参加する、請求項27の組成物。

【請求項32】

経上皮担体が、式（II）の構造：

## 【化 3】

(II)



[ 式中、R はグアニジニウム頭部を含み、R' はHであり、n は6 ~ 40 の整数である ]  
を含有するペプチドを含む、請求項1の組成物。

## 【請求項33】

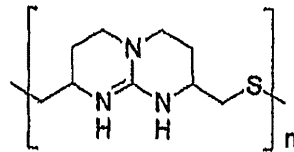
ペプチド結合のうち、1個以上が、-C(=O)NH-O-、-C(=O)NHNH-、  
-S(=O)(=O)NR-、-P(=O)(-OR)NR'-、-CH<sub>2</sub>NR-、-C  
H<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)NR-、-C(=O)O-、-C(=S)NR-、-S(=O)(  
=O)CH<sub>2</sub>-、-SOCH<sub>2</sub>-および-CH<sub>2</sub>OC(=O)NR-からなる群より選択  
される少なくとも一つで置き換えられる、請求項32の組成物。

## 【請求項34】

経上皮担体が、式(III)の構造：

## 【化 4】

(III)



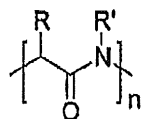
[ 式中、n は6 ~ 40 の整数である ]  
を含む、請求項1の組成物。

## 【請求項35】

経上皮担体が、式(IV)のペプチド：

## 【化 5】

(IV)



[ 式中、R または R' のどちらか一方はグアニジニウム頭部を含み、n はペプチド中の  
単量体単位の数である ]  
を含む、請求項1の組成物。

## 【請求項36】

グアニジニウム頭部が、炭素原子または窒素原子に、結合を介して連結される、請  
求項35の組成物。

## 【請求項37】

結合が、C、O、N、S、F、Cl、Br、P および / または Si 原子を含む、請求項  
36の組成物。

## 【請求項38】

結合が1 ~ 30 原子長である、請求項36の組成物。

## 【請求項39】

インクレチンホルモン活性を持つペプチドが、2型糖尿病、肥満、心血管疾患および/  
またはアルツハイマー病からなる群より選択される疾患の治療剤である、請求項1の組成  
物。

## 【請求項 40】

インクレチンホルモン活性を持つペプチドがグルカゴン様ペプチド - 1 (GLP - 1)、グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド (GIP)、エキセンディン - 4 およびその類似体からなる群より選択される、請求項 1 の組成物。

## 【請求項 41】

インクレチンホルモン活性を持つペプチドが、グルカゴン様ペプチド - 1 受容体およびグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド受容体を標的としている、請求項 1 の組成物。

## 【請求項 42】

皮膚接触基剤が、軟膏剤、ゲル剤、乳剤、懸濁剤、パップ剤、硬膏剤、ローション剤またはリニメント剤からなる群より選択される、請求項 1 の組成物。

## 【請求項 43】

皮膚接触基剤が、感圧接着剤および裏打ちを含む硬膏剤である、請求項 1 の組成物。

## 【請求項 44】

感圧接着剤層に加えられる水または有機液体成分をさらに含む、請求項 43 の組成物。

## 【請求項 45】

有機液体成分が、グリコール、オリーブ油、ヒマシ油、スクアラン、オレンジ油、鉱油、 $C_{6-20}$  脂肪酸、 $C_{6-20}$  脂肪酸エステルおよび  $C_{1-20}$  アルコールからなる群より選択される、請求項 44 の組成物。

## 【請求項 46】

皮膚接触基剤が徐放をもたらす、請求項 1 の組成物。

## 【請求項 47】

上皮組織が皮膚組織である、請求項 1 の組成物。

## 【請求項 48】

ヒト対象における糖尿病の処置に用いられる、請求項 1 ~ 47 のいずれかに記載の組成物。

## 【請求項 49】

ヒト対象における糖尿病を処置するための医薬の製造における、インクレチンホルモン活性を持つペプチドと経上皮担体とを含む局所用調製物の使用であって、

その処置は、前記局所用調製物を患者の皮膚と接触させて置くことにより、前記活性剤が前記患者の前記皮膚上に局所的に放出されるようにすること、ならびに重篤な悪心および/または嘔吐を誘発することなく、ヒト対象におけるインスリンの分泌をインビボで刺激するために、インクレチンホルモン活性を持つペプチドの有効量を送達することを含み、

経上皮担体が、無傷の動物皮膚組織層を横切ってなされる活性剤の送達を、経上皮担体の不在下でそのペプチドを送達する場合と比較して増加させるために、十分なアミノ基、グアニジン基またはアミジノ基を含む使用。

## 【請求項 50】

インクレチンホルモン活性を持つペプチドが、2 型糖尿病、肥満、心血管疾患および/またはアルツハイマー病からなる群より選択される疾患の治療剤である、請求項 49 の使用。

## 【請求項 51】

インクレチンホルモン活性を持つペプチドがグルカゴン様ペプチド - 1 (GLP - 1)、グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド (GIP)、エキセンディン - 4 およびその類似体からなる群より選択される、請求項 49 の使用。

## 【請求項 52】

インクレチンホルモン活性を持つペプチドが、グルカゴン様ペプチド - 1 受容体およびグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド受容体を標的としている、請求項 49 の使用。