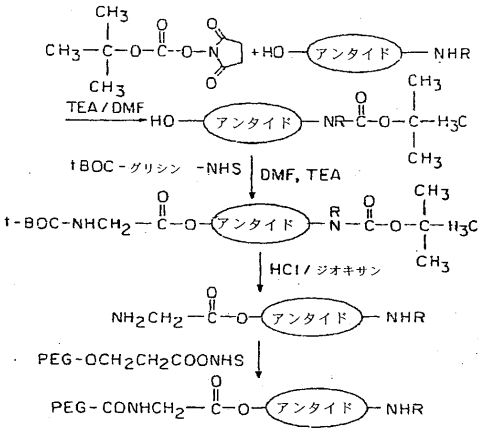
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成18年6月22日(2006.6.22)

【公表番号】特表2002-512982(P2002-512982A)
【公表日】平成14年5月8日(2002.5.8)
【出願番号】特願2000-545573(P2000-545573)
【国際特許分類】
***Ａ６１Ｋ　38/04　　(2006.01)***
***Ａ６１Ｋ　47/48　　(2006.01)***
***Ａ６１Ｐ　15/00　　(2006.01)***
***Ａ６１Ｐ　43/00　　(2006.01)***
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　37/43
Ａ６１Ｋ　47/48
Ａ６１Ｐ　15/00
Ａ６１Ｐ　43/00　　１１１

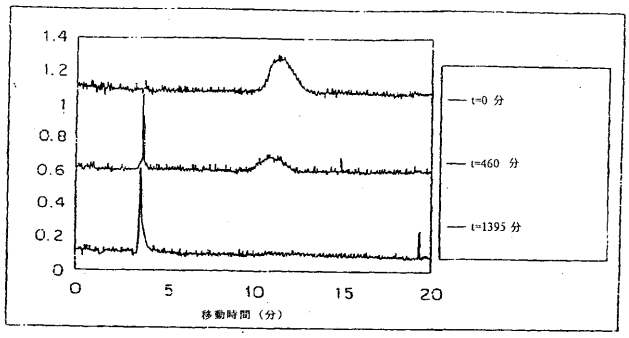
【手続補正書】
【提出日】平成18年4月27日(2006.4.27)
【手続補正１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】特許請求の範囲
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】　黄体ホルモン放出ホルモン（ＬＨＲＨ）アナログのセリン残基に共有結合で結合されたポリエチレングリコール（ＰＥＧ）残基を持っているＰＥＧ－ＬＨＲＨアナログ複合体、ここで該複合体は加水分解でき、該ＬＨＲＨアナログを放出する。
【請求項２】　該ＰＥＧ残基が二官能性リンカー分子を通してＬＨＲＨアナログの該セリン残基へ共有結合で結合されている請求項１に記載のＰＥＧ－ＬＨＲＨアナログ複合体。
【請求項３】　該二官能性リンカー分子がヘテロ二官能性リンカー分子である請求項２に記載のＰＥＧ－ＬＨＲＨアナログ複合体。
【請求項４】　該二官能性リンカー分子がＬＨＲＨアナログの該セリン残基とエステルを形成する請求項３に記載のＰＥＧ－ＬＨＲＨアナログ複合体。
【請求項５】　該ヘテロ二官能性リンカー分子がアミノ酸である請求項３に記載のＰＥＧ－ＬＨＲＨアナログ複合体。
【請求項６】　該ヘテロ二官能性リンカー分子がグリシンである請求項５に記載のＰＥＧ－ＬＨＲＨアナログ複合体。
【請求項７】　該ＬＨＲＨアナログがＬＨＲＨアゴニストである請求項１－６の任意の１項に記載のＰＥＧ－ＬＨＲＨアナログ複合体。
【請求項８】　該ＬＨＲＨアナログがＬＨＲＨアンタゴニストである請求項１－６の任意の１項に記載のＰＥＧ－ＬＨＲＨアナログ複合体。
【請求項９】　該ＬＨＲＨアンタゴニストがアンタイドである請求項８に記載のＰＥＧ－ＬＨＲＨアナログ複合体。
【請求項１０】　以下の工程から成る請求項２のＰＥＧ－ＬＨＲＨアナログ複合体を製造するための方法：
セリン以外の残基での望まれない反応を防止するために保護試薬でＬＨＲＨアナログを保護し；

保護ＬＨＲＨアナログと二官能性リンカー分子と反応させて、二官能性分子を保護ＬＨＲＨアナログのセリン残基に共有結合で結合させ；
保護ＬＨＲＨアナログを脱保護し；
脱保護ＬＨＲＨアナログとＰＥＧ化剤と反応させて、ＬＨＲＨアナログのセリン残基に共有結合で結合されている二官能性リンカー分子を通してＬＨＲＨ残基にＰＥＧ残基を結合させ；および
生成されたＰＥＧ－ＬＨＲＨアナログ複合体を回収する。
【請求項１１】　以下の工程から成る請求項１のＰＥＧ－ＬＨＲＨアナログ複合体を製造するための方法：
ＬＨＲＨアナログとＰＥＧ化剤を反応させ、ＬＨＲＨアナログのセリン残基へＰＥＧ残基を共有結合で結合させてＰＥＧ－ＬＨＲＨアナログ複合体を生成させ；および
生成されたＰＥＧ－ＬＨＲＨアナログ複合体を回収する。
【請求項１２】　ＰＥＧ化剤がカルボキシメチル化されたモノメトキシＰＥＧのスクシンイミジルエステルである請求項１１に記載の方法。
【請求項１３】　ＰＥＧ化工程の前にＬＨＲＨアナログ上のアミン基を保護する工程をさらに含む請求項１１に記載の方法。
【請求項１４】　ＰＥＧ化剤がモノメトキシル化されている請求項１０－１３の任意の１項に記載の方法。
【請求項１５】　ＰＥＧ化剤が二官能性である請求項１０－１３の任意の１項に記載の方法。
【請求項１６】　以下の工程から成る請求項１のＰＥＧ－ＬＨＲＨアナログ複合体を製造するための方法：
固相ペプチド合成によりＰＥＧ－ＬＨＲＨアナログ複合体を生成させ、ここでＰＥＧ化セリン残基は固相ペプチド合成の間にＬＨＲＨアナログ内に導入される；および
生成されたＰＥＧ－ＬＨＲＨアナログ複合体を回収する。
【請求項１７】　ＰＥＧ化セリン残基がＦｍｏｃ－Ｓｅｒ（ＰＥＧ）－ＯＨまたはｔＢｏｃ－Ｓｅｒ（ＰＥＧ）－ＯＨである請求項１６に記載の方法。
【請求項１８】　活性成分として請求項１－６の任意の１項に従ったＰＥＧ－ＬＨＲＨアナログ複合体、および医薬として受容可能な担体、添加剤または佐剤から成る医薬組成物。
【請求項１９】　ＬＨＲＨアナログ投与が有益である病状を処置するための方法であって、それらを必要としているヒト以外の動物に請求項１８に記載の医薬組成物の有効量を投与することから成っている。
【請求項２０】　医薬の製造における、活性成分としての請求項１－６の任意の１項のＰＥＧ－ＬＨＲＨアナログ複合体の使用。
【手続補正２】
【補正対象書類名】図面
【補正対象項目名】全図
【補正方法】変更
【補正の内容】

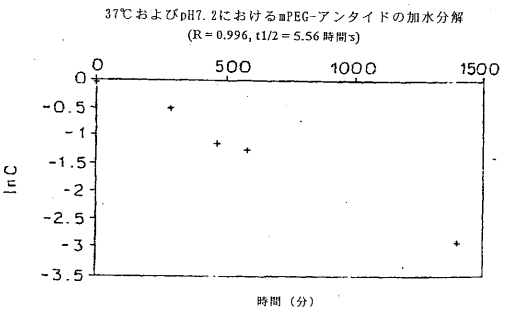
【図１】


CH3
CH3—C—O—C—O—N
CH3
O
O
O
+HO—アンタイド—NHR
TEA/DMF
HO—アンタイド—NR—C—O—C—H3C
CH3
CH3
tBOC-グリシン -NHS
DMF, TEA
t-BOC-NHCH2—C—O—アンタイド—N—C—O—C—H3C
R
CH3
CH3
HCl/ジオキサン
NH2CH2—C—O—アンタイド—NHR
PEG-OCH2CH2COONHS
PEG-CONHCH2—C—O—アンタイド—NHR

【図２】


1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
0
5
10
15
20
移動時間（分）
t=0 分
t=460 分
t=1395 分

【図３】


37℃およびpH7.2におけるmPEG-アンタイドの加水分解
(R=0.996, t1/2=5.56 時間s)
0
500
1000
1500
0
-0.5
-1
-1.5
-2
-2.5
-3
-3.5
ln C
時間（分）