

【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1月5日(2006.1.5)

【公表番号】特表2004-538320(P2004-538320A)

【公表日】平成16年12月24日(2004.12.24)

【年通号数】公開・登録公報2004-050

【出願番号】特願2003-518575(P2003-518575)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 17/02 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 37/02

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 17/02

【手続補正書】

【提出日】平成16年12月28日(2004.12.28)

【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】

単独でまたは抗菌薬、消毒薬、抗生物質、鎮痛薬もしくは抗炎症薬との組み合わせで使用される、非タンパク質分解的に活性化されたトロンビンレセプターのアゴニストを含有してなる、慢性真皮皮膚潰瘍の治癒を促進するための医薬組成物。

【請求項2】

慢性真皮皮膚潰瘍が糖尿病性潰瘍、褥瘡性潰瘍、静脈うつ滞性潰瘍または動脈性潰瘍である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項3】

アゴニストがトロンビンペプチド誘導体である請求項1または2記載の医薬組成物。

【請求項4】

アゴニストがアミノ酸配列R1-Ala-Gly-Tyr-Lys-Pro-Asp-Glu-Gly-Lys-Arg-Gly-Asp-Ala-Cys-Glu-Gly-Asp-Ser-Gly-Gly-Pro-Phe-Val-R2(配列番号:5):

式中、R1は-HまたはR3-C(0)-であり;

R2は-OHまたは-NR4R5であり;

R3は-HまたはC1~C6アルキル基であり;

R4およびR5は独立して-H、C1~C6アルキル基、または結合している窒素原子と一緒にになって非芳香族複素環式基である;

を有するトロンビンペプチド誘導体;

ただし、該トロンビンペプチド誘導体の1~9および14~23位の0、1、2または3アミノ酸が配列番号:5の対応する位置のアミノ酸と異なる;少なくとも14アミノ酸を有するトロンビンペプチド誘導体のN-末端切断フラグメント;または少なくとも18アミノ酸を有するトロンビンペプチド誘導体のC-末端切断フラグメントである、請求項3記載の医薬組成物。

【請求項5】

トロンビンペプチド誘導体がアミノ酸配列R1-Ala-Gly-Tyr-Lys-Pro-Asp-Glu-Gly-Lys-A

rg-Gly-Asp-Ala-Cys-Glu-Gly-Asp-Ser-Gly-Gly-Pro-Phe-Val-R2 (配列番号: 5)、ただし、該トロンビンペプチド誘導体の1~9および14~23位の0、1、2または3アミノ酸が配列番号: 5の対応する位置のアミノ酸の保存的置換である；少なくとも14アミノ酸を有するトロンビンペプチド誘導体のN-末端切断フラグメント；または少なくとも18アミノ酸を有するトロンビンペプチド誘導体のC-末端切断フラグメントを有する、請求項4記載の医薬組成物。

【請求項6】

トロンビンペプチド誘導体がアミノ酸配列R1-Ala-Gly-Tyr-Lys-Pro-Asp-Glu-Gly-Lys-Ag-Gly-Asp-Ala-Cys-X₁-Gly-Asp-Ser-Gly-Gly-Pro-X₂-Val-R2 (配列番号: 2) (式中、X₁はGluまたはGlnであり、X₂はPhe、Met、Leu、HisまたはValである)；または少なくとも14アミノ酸を有するトロンビンペプチド誘導体のN-末端切断フラグメント；または少なくとも18アミノ酸を有するトロンビンペプチド誘導体のC-末端切断フラグメントを有する、請求項3記載の医薬組成物。

【請求項7】

トロンビンペプチド誘導体がアミノ酸配列R1-Ala-Gly-Tyr-Lys-Pro-Asp-Glu-Gly-Lys-Ag-Gly-Asp-Ala-Cys-Glu-Gly-Asp-Ser-Gly-Gly-Pro-Phe-Val-R2 (配列番号: 2)；少なくとも14アミノ酸を有するトロンビンペプチド誘導体のN-末端切断フラグメント；または少なくとも18アミノ酸を有するトロンビンペプチド誘導体のC-末端切断フラグメントを有する、請求項6記載の医薬組成物。

【請求項8】

トロンビンペプチド誘導体がアミノ酸配列H-Ala-Gly-Tyr-Lys-Pro-Asp-Glu-Gly-Lys-Ag-Gly-Asp-Ala-Cys-Glu-Gly-Asp-Ser-Gly-Gly-Pro-Phe-Val-NH₂ (配列番号: 6) を有する、請求項3記載の医薬組成物。

【請求項9】

トロンビンペプチド誘導体がアミノ酸配列R1-Asp-Asn-Met-Phe-Cys-Ala-Gly-Tyr-Lys-Pro-Asp-Glu-Gly-Lys-Arg-Gly-Asp-Ala-Cys-Glu-Gly-Asp-Ser-Gly-Gly-Pro-Phe-Val-Met-Lys-Ser-Pro-Phe-R2 (配列番号: 3)、

式中、R1は-HまたはR3-C(0)-であり；

R2は-OHまたは-NR4R5であり；

R3は-HまたはC1~C6アルキル基であり；

R4およびR5は独立して-H、C1~C6アルキル基、または結合している窒素原子と一緒になって非芳香族複素環式基である；

ただし、該トロンビンペプチド誘導体の1~14および19~33位の0、1、2または3アミノ酸が配列番号: 3の対応する位置のアミノ酸と異なる；少なくとも14アミノ酸を有するトロンビンペプチド誘導体のN-末端切断フラグメント；または少なくとも18アミノ酸を有するトロンビンペプチド誘導体のC-末端切断フラグメントを有する、請求項3記載の医薬組成物。

【請求項10】

トロンビンペプチド誘導体がアミノ酸配列R1-Asp-Asn-Met-Phe-Cys-Ala-Gly-Tyr-Lys-Pro-Asp-Glu-Gly-Lys-Arg-Gly-Asp-Ala-Cys-Glu-Gly-Asp-Ser-Gly-Gly-Pro-Phe-Val-Met-Lys-Ser-Pro-Phe-R2 (配列番号: 3)、ただし、該トロンビンペプチド誘導体の1~14および19~33位の0、1、2または3アミノ酸が配列番号: 3の対応する位置のアミノ酸の保存的置換である；少なくとも14アミノ酸を有するトロンビンペプチド誘導体のN-末端切断フラグメント；または少なくとも18アミノ酸を有するトロンビンペプチド誘導体のC-末端切断フラグメントを有する、請求項9記載の医薬組成物。

【請求項11】

トロンビンペプチド誘導体がアミノ酸配列R1-Asp-Asn-Met-Phe-Cys-Ala-Gly-Tyr-Lys-Pro-Asp-Glu-Gly-Lys-Arg-Gly-Asp-Ala-Cys-X₁-Gly-Asp-Ser-Gly-Gly-Pro-X₂-Val-Met-Lys-Ser-Pro-Phe-R2 (配列番号4) (式中、X₁はGluまたはGlnであり、X₂はPhe、Met、Leu、HisまたはValである)；少なくとも14アミノ酸を有するトロンビンペプチド誘導体のN-末

端切断フラグメント；少なくとも18アミノ酸を有するトロンビンペプチド誘導体のC-末端切断フラグメントを有する、請求項3記載の医薬組成物。

【請求項12】

X_1 がGluであり、 X_2 がPheである請求項11記載の医薬組成物。

【請求項13】

R1が-Hであり、R2が-NH₂または-OHである請求項4～7および9～12いずれか記載の医薬組成物。

【請求項14】

被験体がコンパニオン動物、農場動物または実験動物である請求項1～13いずれか記載の医薬組成物。

【請求項15】

プロテアーゼインヒビター剤の非存在下で使用される、非タンパク質分解的に活性化されたトロンビンレセプターのアゴニストを含有してなる、慢性真皮皮膚潰瘍の治癒を促進するための医薬組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0010

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0010】

NPARアゴニストの1つの例は、トロンビンペプチド誘導体、すなわち約50未満のアミノ酸、好ましくは約33未満のアミノ酸を有し、かつプロトロンビンアミノ酸508～530(Ala-Gly-Tyr-Lys-Pro-Asp-Glu-Gly-Lys-Arg-Gly-Asp-Ala-Cys-Glu-Gly-Asp-Ser-Gly-Pro-Phe-Val:配列番号1)に対応するヒトトロンビンのフラグメントに充分な相同性を有するポリペプチドであり、このポリペプチドはNPARを活性化する。本明細書に記載されるトロンビンペプチド誘導体は、好ましくは約14～23アミノ酸、より好ましくは約19～23アミノ酸を有する。任意に、本明細書に記載されるトロンビンペプチドはC末端でアミド化され、および/またはN末端でアシル化され得る。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0011

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0011】

1つの態様において、慢性真皮皮膚潰瘍に投与されるトロンビンペプチド誘導体は、以下のアミノ酸配列を有する:R1-Ala-Gly-Tyr-Lys-Pro-Asp-Glu-Gly-Lys-Arg-Gly-Asp-Ala-Cys-Glu-Gly-Asp-Ser-Gly-Gly-Pro-Phe-Val-R2:配列番号5。R1は-HまたはR3-C(0)-であり；R2は-OHまたは-NR4R5であり；R3は-HまたはC1～C6アルキル基(好ましくは-CH₃)であり；R4およびR5は独立して-H、C1～C6アルキル基、または結合している窒素原子と一緒にになって非芳香族複素環式基(例えば、ビペリジニル、モルホリニル、チオモルフィニルまたはピロリジニル)である(好ましくはR4およびR5は共に-Hである)。好ましくは、R1は-Hであり、かつR2は-NH₂であるか；またはR1は-Hであり、かつR2は-OHである。あるいは、慢性真皮皮膚潰瘍に投与されるトロンビンペプチド誘導体は、配列番号3のアミノ酸配列:R1-Asp-Asn-Met-Phe-Cys-Ala-Gly-Tyr-Lys-Pro-Asp-Glu-Gly-Lys-Arg-Gly-Asp-Ala-Cys-Glu-Gly-Asp-Ser-Gly-Gly-Pro-Phe-Val-Met-Lys-Ser-Pro-Phe-R2を有する。R1およびR2は上記のとおりである。しかしながら、トロンビンペプチド誘導体の1～9および14～23位の0、1、2または3アミノ酸が配列番号5の対応するアミノ酸と異なり得ることが理解される。トロンビンペプチド誘導体の1～14および19～33位の0、1、2または3アミノ酸が配列番号3の対応するアミノ酸と異なり得ることもまた理解される。好ましくは、配列番号3または配列番号5の対応するアミノ酸と異なるトロンビンペプチド誘導体のアミノ

酸は保存的置換であり、より好ましくは、高度に保存的な置換である。あるいは、少なくとも14アミノ酸を有するトロンビンペプチド誘導体のN-末端切断フラグメントまたは少なくとも18アミノ酸を有するトロンビンペプチド誘導体のC-末端切断フラグメントは、慢性真皮皮膚潰瘍と接触させられ得る。

【手続補正4】

【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】

開示された方法における使用のための好ましいトロンビンペプチド誘導体は、配列番号2のアミノ酸配列：R1-Ala-Gly-Tyr-Lys-Pro-Asp-Glu-Gly-Lys-Arg-Gly-Asp-Ala-Cys-X₁-Gly-Asp-Ser-Gly-Gly-Pro-X₂-Val-R2を有する。R1およびR2は上記のとおりである。開示された方法における使用のための別の好ましいトロンビンペプチド誘導体は、配列番号4のアミノ酸配列：R1-Asp-Asn-Met-Phe-Cys-Ala-Gly-Tyr-Lys-Pro-Asp-Glu-Gly-Lys-Arg-Gly-Asp-Ala-Cys-X₁-Gly-Asp-Ser-Gly-Gly-Pro-X₂-Val-Met-Lys-Ser-Pro-Phe-R2を有する。X₁はGluまたはGlnであり、X₂はPhe、Met、Leu、HisまたはValであり；R1およびR2は上記のとおりである。あるいは、これらの好ましいトロンビンペプチド誘導体のN末端切断フラグメント、少なくとも14アミノ酸を有するN末端切断フラグメントまたはこれらの好ましいトロンビンペプチド誘導体のC末端切断フラグメント、少なくとも18アミノ酸を有するC末端切断フラグメントがまた、開示された方法において使用され得る。