

【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】令和 1 年 7 月 25 日 (2019.7.25)

【公表番号】特表 2018-538243 (P2018-538243A)

【公表日】平成 30 年 12 月 27 日 (2018.12.27)

【年通号数】公開・登録公報 2018-050

【出願番号】特願 2018-519460 (P2018-519460)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 38/02 (2006.01)

A 6 1 K 38/17 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/68 (2017.01)

A 6 1 K 47/55 (2017.01)

A 6 1 K 9/52 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2017.01)

A 6 1 F 9/007 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 38/02

A 6 1 K 38/17 1 0 0

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 47/68

A 6 1 K 47/55

A 6 1 K 9/52

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 M

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 39/395 Y

A 6 1 K 47/34

A 6 1 F 9/007 1 7 0

【手続補正書】

【提出日】令和 1 年 6 月 24 日 (2019.6.24)

【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】

少なくとも 25 mg / mL のポリエチレングリコール (PEG)、

少なくとも 100 mg / mL のタンパク質であって、前記タンパク質の 50 % 未満が、
PEG と共に液相に存在し、前記タンパク質の残部が、前記液相と平衡状態にある固相に
存在し、前記固相が、PEG により前記液相から除かれている、タンパク質、及び

前記液相を囲んでおり、半透膜を通して前記タンパク質を拡散させながら PEG を優先
的に保持する、半透膜

を含む、二相性医薬製剤であって、

前記タンパク質が、生理的温度で少なくとも30日間安定であり、
前記液相が、前記半透膜を通して、より低い濃度の前記タンパク質を有する環境にアクセスできる、
前記二相性医薬製剤。

【請求項2】

前記タンパク質が、100mg/mL～1400mg/mLのタンパク質である、請求項1に記載の二相性医薬製剤。

【請求項3】

PEGの濃度が、25mg/mL～150mg/mLである、請求項1または2に記載の二相性医薬製剤。

【請求項4】

前記タンパク質の濃度が、100mg/mL～500mg/mLである、請求項1または2に記載の二相性医薬製剤。

【請求項5】

前記液相が、0.05mg/mL～50mg/mLの前記タンパク質を含む、請求項1または2に記載の二相性医薬製剤。

【請求項6】

前記タンパク質が、約25kD～約160kDの分子量を有する、請求項1または2に記載の二相性医薬製剤。

【請求項7】

前記タンパク質が、受容体-Fc融合タンパク質、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、Fab断片、一本鎖可変断片(scFv)、及びナノボディからなる群より選択される、請求項1または2に記載の二相性医薬製剤。

【請求項8】

前記液相中の前記タンパク質が、生理的温度で少なくとも60日間安定である、請求項1または2に記載の二相性医薬製剤。

【請求項9】

サイズ排除クロマトグラフィによって決定すると、生理的温度で60日目に前記液相中の前記タンパク質の少なくとも85%が元の分子量を有する、請求項1または2に記載の二相性医薬製剤。

【請求項10】

前記液相中の前記タンパク質が、PEGを有さないかまたは閉鎖二相系内の、同等濃度の可溶性タンパク質より安定である、請求項1または2に記載の二相性医薬製剤。

【請求項11】

前記環境が生理的環境である、請求項1に記載の二相性医薬製剤。

【請求項12】

a. タンパク質溶解性を50mg/mL未満かつ0.5mg/mL超に制限する濃度のポリエチレングリコール(PEG)、

b. 少なくとも100～1400mg/mLのタンパク質であって、前記タンパク質の70%未満が、PEGと共に液相に存在し、前記タンパク質の残部が、前記液相と平衡状態にある固相に存在する、タンパク質、及び

c. 前記液相を囲む半透膜

を含む、二相性医薬製剤であって、

前記タンパク質が、前記二相性製剤から放出される際に生理的温度で少なくとも30日間安定であり、

可溶性タンパク質が、前記半透膜を通して拡散することができ、

PEGが前記膜に優先的に保持される、

前記二相性医薬製剤。

【請求項13】

前記PEGが、完全に可溶性であり、前記液相にのみ存在し、かつ前記固相中の前記タ

ンパク質より低い濃度で前記液相中に存在する、請求項12に記載の製剤。

【請求項14】

a. 少なくとも25mg/mLのポリエチレングリコール（PEG）、
b. 少なくとも100mg/mLの構成成分薬物であって、前記構成成分薬物の50mg/mL未満が、PEGと共に液相に存在し、前記構成成分薬物の残部が、前記液相と平衡状態にある固相に存在する、構成成分薬物、及び

c. 前記液相を囲んでおり、半透膜を通して前記構成成分薬物を拡散させながらPEGを優先的に保持する、半透膜
を含む、前記構成成分薬物を必要とする患者の治療に使用するための二相性医薬製剤であって、

前記構成成分薬物がタンパク質であり、前記液相が生理温度で少なくとも30日間安定であり、前記液相が、多孔質構造体を通して、より低い濃度の前記タンパク質を有する前記患者内の環境にアクセスできる、

前記二相性医薬製剤。

【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】

一態様では、本発明は、構成成分薬物を必要とする患者の治療に使用するための二相性医薬製剤を提供する。本発明はまた、二相性医薬製剤を患者に投与することによって、構成成分薬物を必要とする患者を治療する方法を提供する。一実施形態では、二相性医薬製剤は、患者に埋め込まれたリザーバデバイス内に含有される。一実施形態では、二相性医薬製剤は、少なくとも25mg/mLのPEG、及びタンパク質である少なくとも100mg/mLの構成成分薬物を含有する。薬物の50%未満が、ある量のPEGと共に可溶性相に存在する。薬物の残部が不溶性相に存在する。可溶性薬物は、半透膜または他の多孔質構造体を通して、より低い濃度の薬物（例えば、デバイスの外側の患者組織または水性流体）を有する環境にアクセスでき、患者内のその標的に拡散する。リザーバデバイスに含有される二相性医薬製剤の幾つかの実施形態では、可溶性薬物は、半透膜などの出入口を通して該環境にアクセスできる。薬物は、この態様によれば、生理的条件下で少なくとも30日間安定であり、薬物が二相性医薬製剤から拡散するにつれ、製剤中の薬物の量は、その当初濃度未満に低下する。

[本発明1001]

a. 少なくとも25mg/mLのポリエチレングリコール（PEG）、
b. 少なくとも100mg/mLのタンパク質、
c. 前記タンパク質の50%未満を含む、可溶性相、及び
d. 前記PEGによって前記可溶性相から除かれた前記タンパク質を含む、不溶性相
を含む、二相性医薬製剤であって、
前記タンパク質が、生理的温度で少なくとも30日間安定であり、
前記可溶性相が、半透膜を通してより低い濃度の前記タンパク質を有する環境にアクセスできる、
前記二相性医薬製剤。

[本発明1002]

前記タンパク質が、100mg/mL～1400mg/mLのタンパク質である、本発明1001の二相性医薬製剤。

[本発明1003]

PEGの濃度が、25mg/mL～150mg/mLである、本発明1001または1002の二相性医薬組成物。

[本発明1004]

前記タンパク質の濃度が、 $100\text{ mg/mL} \sim 500\text{ mg/mL}$ である、本発明1001または1002の二相性医薬組成物。

[本発明1005]

前記可溶性相が、 $0.05\text{ mg/mL} \sim 50\text{ mg/mL}$ の前記タンパク質を含む、本発明1001または1002の二相性医薬組成物。

[本発明1006]

前記タンパク質が、 $25\text{ kD} \sim 160\text{ kD}$ の分子量を有する、本発明1001または1002の二相性医薬組成物。

[本発明1007]

前記タンパク質が、受容体-Fc融合タンパク質、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、Fab断片、一本鎖可変断片(scFv)、及びナノボディからなる群より選択される、本発明1001または1002の二相性医薬組成物。

[本発明1008]

前記可溶性相中の前記タンパク質が、生理的温度で少なくとも60日間安定である、本発明1001または1002の二相性医薬組成物。

[本発明1009]

サイズ排除クロマトグラフィによって決定すると、生理的温度で60日目に前記可溶性相中の前記タンパク質の少なくとも約85%が元の分子量を有する、本発明1001または1002の二相性医薬組成物。

[本発明1010]

前記可溶性相中の前記タンパク質が、PEGを有さないかまたは閉鎖二相系内の、同等濃度の可溶性タンパク質より安定である、本発明1001または1002の二相性医薬組成物。

[本発明1011]

多孔質構造体を有するリザーバデバイス内に含有される、本発明1001または1002の二相性医薬組成物。

[本発明1012]

前記リザーバデバイスが、 $5\text{ }\mu\text{L} \sim 25\text{ }\mu\text{L}$ の容量を有する、本発明1011の二相性医薬組成物。

[本発明1013]

前記リザーバデバイスが、 $0.1\text{ mg} \sim 5\text{ mg}$ の前記タンパク質を含有する、本発明1012の二相性医薬組成物。

[本発明1014]

前記リザーバデバイスが、 $25\text{ }\mu\text{L} \sim 150\text{ }\mu\text{L}$ の容量を有する、本発明1011の二相性医薬組成物。

[本発明1015]

前記リザーバデバイスが、 $5\text{ mg} \sim 180\text{ mg}$ の前記タンパク質を含有する、本発明1014の二相性医薬組成物。

[本発明1016]

前記環境が生理的環境である、本発明1001または1002の二相性医薬組成物。

[本発明1017]

a. i. 少なくとも 25 mg/mL のポリエチレングリコール(PEG)、
i i. $100\text{ mg/mL} \sim 1400\text{ mg/mL}$ のタンパク質、
i i i. 前記タンパク質の50%未満を含む、可溶性相、及び
i v. 前記可溶性相の中にない前記タンパク質を含む、不溶性相を含む、安定な二相性医薬製剤、

b. 前記安定な二相性医薬製剤を含有する、リザーバチャンバ、

c. 前記リザーバチャンバを包含する、筐体、ならびに

d. 前記可溶性相がより低い濃度の前記タンパク質を有する環境にアクセスすることを可能にする、前記筐体内の多孔質構造体を含む、生理的温度で長期間にわたって安定した状態を保つ薬物を長期送達するための薬

物送達デバイスであって、
前記可溶性相中の前記タンパク質が、生理的温度で少なくとも30日間安定である、
前記薬物送達デバイス。

[本発明1018]

前記筐体がポリマーを含む、本発明1017の薬物送達デバイス。

[本発明1019]

前記多孔質構造体が、1つまたは複数のマイクロ細孔またはナノ細孔を含む、本発明1017
または1018の薬物送達デバイス。

[本発明1020]

約10 μ l ～ 約25 μ l の容量を有する、本発明1017の薬物送達デバイス。

[本発明1021]

前記リザーバチャンバが、約0.1m g ～ 約5m g の前記タンパク質を含有する、本発明1
020の薬物送達デバイス。

[本発明1022]

前記リザーバデバイスが、約25 μ l ～ 約150 μ l の容量を有する、本発明1017の薬物送
達デバイス。

[本発明1023]

前記リザーバデバイスが、約5m g ～ 約180m g の前記タンパク質を含有する、本発明10
22の薬物送達デバイス。

[本発明1024]

二相性混合物を形成するために、医薬用タンパク質とポリエチレングリコール（P E G
）とを、前記タンパク質の最終濃度が少なくとも100m g / m L、かつ前記P E Gの最終
濃度が少なくとも25m g / m Lになるように組み合わせることを含む、医薬用タンパク質
の持続放出をもたらす方法であって、
前記タンパク質が、前記二相性混合物中に可溶性形態及び不溶性形態で存在し、
前記タンパク質の50%以下が可溶性形態である、
前記方法。

[本発明1025]

前記タンパク質が、約25 k D ～ 約160 k D の分子量を有する、本発明1024の方法。

[本発明1026]

前記タンパク質が、受容体－F c 融合タンパク質、モノクローナル抗体、ポリクローナ
ル抗体、F a b 断片、一本鎖可変断片（s c F v）、及びナノボディからなる群より選択
される、本発明1025の方法。

[本発明1027]

0.05m g / m L ～ 50m g / m L の前記タンパク質が可溶性形態である、本発明1020～1
022のいずれかの方法。

[本発明1028]

前記P E Gの前記最終濃度が、約30m g / m L、約65m g / m L、約80m g / m L、ま
たは約150m g / m Lである、本発明1024の方法。

[本発明1029]

a. タンパク質溶解性を50m g / m l 未満かつ0.5m g / m l 超に制限する濃度のポリ
エチレングリコール（P E G）、

b. 少なくとも100～1400m g / m L のタンパク質、

c. 前記タンパク質の70%未満を含む、可溶性相、及び

d. 前記可溶性相の中にない前記タンパク質を含む、不溶性相
を含む、二相性医薬製剤であって、

前記タンパク質が、前記二相性製剤から放出される際に生理的温度で少なくとも30日間安
定であり、

可溶性タンパク質が、半透膜を通して拡散することができる、

前記二相性医薬製剤。

[本発明1030]

前記 P E G が、完全に可溶性であり、可溶性相にのみ存在し、かつ前記不溶性相中の前記タンパク質より低い濃度で前記可溶性相中に存在する、本発明1029の製剤。

[本発明1031]

a. 少なくとも25m g / m L のポリエチレングリコール (P E G)、

b. 少なくとも100m g / m L の構成成分薬物、

c. 50m g / m L 未満の前記構成成分薬物を含む、可溶性相、及び

d. 前記可溶性相の中にない前記構成成分薬物を含む、不溶性相

を含む、前記構成成分薬物を必要とする患者の治療に使用するための二相性医薬製剤であって、

前記構成成分薬物がタンパク質であり、前記可溶性相が生理温度で少なくとも30日間安定であり、前記可溶性相が、多孔質構造体を通して、より低い濃度の前記タンパク質を有する前記患者内の環境にアクセスできる、

前記二相性医薬製剤。