

【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25年9月12日 (2013.9.12)

【公表番号】特表2013-501033(P2013-501033A)

【公表日】平成25年1月10日 (2013.1.10)

【年通号数】公開・登録公報2013-002

【出願番号】特願2012-523344(P2012-523344)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 9/127 (2006.01)

A 6 1 K 47/30 (2006.01)

A 6 1 K 47/44 (2006.01)

A 6 1 K 47/42 (2006.01)

A 6 1 K 47/36 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 K 9/14 (2006.01)

A 6 1 K 9/52 (2006.01)

C 0 7 K 14/54 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 9/127

A 6 1 K 47/30

A 6 1 K 47/44

A 6 1 K 47/42

A 6 1 K 47/36

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/48

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/00
A 6 1 K 9/14
A 6 1 K 9/52
C 0 7 K 14/54 Z N A

【手続補正書】

【提出日】平成25年7月25日(2013.7.25)

【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】

リボカリン突然変異タンパク質の制御放出のための医薬製剤であって、
前記医薬製剤は、ポリマー、脂質又はリボソームと組み合わせたリボカリン突然変異タンパク質又はその共役物を含み、
前記リボカリン変異タンパク質又は共役物の 40 % 以上は活性である、
ことを特徴とする医薬製剤。

【請求項 2】

前記ポリマーは生分解性高分子である、
ことを特徴とする請求項 1 記載の医薬製剤。

【請求項 3】

前記生分解性高分子は、ポリヒドロキシ酸、ポリラクチド、ポリグリコリド、ポリ(ラクチド - co - グリコリド)、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ(乳酸 - co - グリコール酸)、ポリカプロラクトン、ポリ炭酸塩、ポリエステルアミド、ポリ無水物、ポリ(アミノ酸)、ポリオルトエステル、ポリアセチル、ポリシアノアクリレート、ポリエーテルエステル、ポリジオキサノン、ポリアルキレンアルキレート、ポリエチレングリコールとポリラクチド又はポリ(ラクチド - co - グリコリド)との共重合体、生分解性ポリウレタン、特定の種類のタンパク質及び多糖ポリマー、それらの混合物、共重合体及び誘導体からなる群より選択される、
ことを特徴とする請求項 1 又は 2 記載の医薬製剤。

【請求項 4】

前記生分解性高分子は、ポリヒドロキシ酸、ポリ乳酸、ポリラクチド、ポリグリコリド、ポリグリコール酸、及びそれらの共重合体、それらの誘導体からなる群より選択される、
ことを特徴とする請求項 1 又は 2 記載の医薬製剤。

【請求項 5】

前記生分解性高分子は、ポリ無水物、ポリオルトエステル、及び多糖ポリマーからなる群より選択される、
ことを特徴とする請求項 1 又は 2 記載の医薬製剤。

【請求項 6】

前記生分解性高分子は、リボカリン突然変異タンパク質又はその共役物が封入された微粒子又はナノ粒子に調剤される、
ことを特徴とする請求項 1 ~ 5 のいずれか記載の医薬製剤。

【請求項 7】

前記医薬製剤は、リボカリン突然変異タンパク質の共役物と、タンパク質、タンパク質ドメイン、ペプチド、脂肪酸、脂質、多糖類及び / 又は有機高分子、又はそれらの組合せからなる群より選択される部分とを含む、
ことを特徴とする請求項 1 ~ 6 のいずれか記載の医薬製剤。

【請求項 8】

前記部分は、リボカリン突然変異タンパク質の制御送達、リボカリン突然変異タンパク質の *in vivo* 半減期の延長、リボカリン突然変異タンパク質のバイオアベイラビリティの向上、及び／又はリボカリン突然変異タンパク質の免疫原性の低下を促進する、ことを特徴とする請求項 7 記載の医薬製剤。

【請求項 9】

前記部分は、親水性ポリマー、パルミチン酸又は他の脂肪酸分子、免疫グロブリンの Fc 部分、免疫グロブリンの CH3 ドメイン、免疫グロブリンの CH4 ドメイン、アルブミン又はアルブミンフラグメント、アルブミン結合ペプチド、アルブミン結合タンパク質、ユビキチン、ユビキチン由来ペプチド、及びランスフェリンからなる群より選択される、ことを特徴とする請求項 7 又は 8 記載の医薬製剤。

【請求項 10】

前記 *in vivo* での半減期を延長する部分は、親水性ポリマーである、ことを特徴とする請求項 8 記載の医薬製剤。

【請求項 11】

前記親水性ポリマーは、ポリアルキレングリコール、ポリオキシエチル化されたポリオール、ヒドロキシエチルデンプン、ポリヒドロキシ酸、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、及びそれらの共重合体、並びにそれらの直鎖型、分岐鎖型及び活性誘導体からなる群より選択される、ことを特徴とする請求項 10 記載の医薬製剤。

【請求項 12】

前記親水性ポリマーは、ポリエチレングリコール、ポリプロピレン、ポリエチレングリコール／ポリプロピレングリコール共重合体、ポリオキシエチル化されたグリセロール、ポリオキシエチル化されたグルコース、ポリオキシエチル化されたソルビトール、並びにそれらの直鎖型、分岐鎖型及び活性誘導体である、ことを特徴とする請求項 11 記載の医薬製剤。

【請求項 13】

前記活性誘導体は、アルデヒド、N - ヒドロキシルスクシンイミド、スクシンイミド、マレイミド、PNP - 炭酸塩、及びベンゾトリアゾール終端された親水性ポリマー又はチオール活性誘導体からなる群より選択されるアミノ基反応性誘導体である、ことを特徴とする請求項 10 又は 11 記載の医薬製剤。

【請求項 14】

前記親水性ポリマーは、ポリエチレングリコール (PEG)、又はその直鎖型、分岐鎖型及び活性誘導体である、ことを特徴とする請求項 10 ~ 13 のいずれか記載の医薬製剤。

【請求項 15】

前記ポリエチレングリコールは、5、7、10、12、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、又は70キログルトンの平均分子量を有する、ことを特徴とする請求項 14 記載の医薬製剤。

【請求項 16】

前記リボカリン突然変異タンパク質は、レチノール結合タンパク質の突然変異タンパク質 (RBP)、ビリリン結合タンパク質 (BBP)、アポリボタンパク質 D (APO D)、好中球ゼラチナーゼ関連リボカリン (NGAL)、涙リボカリン (TLPC)、2 - ミクログロブリン - 関連タンパク質 (A2m)、24p3 / ウテロカリン (24p3)、エブネル腺タンパク質 1 (VEGP1)、エブネル腺タンパク質 2 (VEGP2)、及び主要アレルゲン Can f 1 前駆体 (ALL - I) からなる群より選択される、ことを特徴とする請求項 1 ~ 15 のいずれか記載の医薬製剤。

【請求項 17】

前記リボカリン突然変異タンパク質は、ヒト好中球ゼラチナーゼ関連リボカリン (hNGAL)、ヒト涙リボカリン (hTLPC)、ヒトアポリボタンパク質 D (APO D)

、及び *Pieris brassicae* ビリン結合タンパク質からなる群より選択される、

ことを特徴とする請求項 1 6 記載の医薬製剤。

【請求項 1 8】

前記リボカリン突然変異タンパク質は、ヒト涙リボカリン、ヒト好中球ゼラチナーゼ関連リボカリン、ヒトアポリポタンパク質 D、又は *Pieris brassicae* ビリン結合タンパク質と、少なくとも 5 0 %、6 0 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 % 又は 9 5 % の配列相同性若しくは配列同一性を有する、

ことを特徴とする請求項 1 6 又は 1 7 記載の医薬製剤。

【請求項 1 9】

前記突然変異タンパク質は、検出可能な親和性で所定の標的と結合する、

ことを特徴とする請求項 1 6 ~ 1 8 のいずれか記載の医薬製剤。

【請求項 2 0】

前記標的は V E G F、I L - 4 R、V E G F - R 2、C T L A - 4 又は c - M e t である、

ことを特徴とする請求項 1 9 記載の医薬製剤。

【請求項 2 1】

天然成熟ヒト涙リボカリン (S W I S S - P R O T D a t a B a n k 受入番号 P 3 1 0 2 5) の直鎖状ポリペプチド配列の配列位置 2 4 ~ 3 6、5 3 ~ 6 6、7 9 ~ 8 4、及び 1 0 3 ~ 1 1 0 に対応する任意の配列位置に、少なくとも 2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 1、1 2、1 3、1 4、1 5、1 6、1 7、1 8、1 9、2 0、2 1、2 2、2 3、2 4、2 5、2 6、2 7、2 8、2 9、3 0、3 1、3 2、3 3、3 4、3 5、3 6、3 7、3 8、3 9、4 0 又は 4 1 の突然変異したアミノ酸残基を含む、

ことを特徴とする請求項 1 6 ~ 2 0 のいずれか記載の医薬製剤。

【請求項 2 2】

前記リボカリン突然変異タンパク質は、天然成熟ヒト涙リボカリンの直鎖状ポリペプチド配列の配列位置 2 6 ~ 3 4、5 6 ~ 5 8、8 0、8 3、1 0 4 ~ 1 0 6 及び 1 0 8 に対応する任意の配列位置に、少なくとも 2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 1、1 2、1 3、1 4、1 5、1 6、1 7、又は 1 8 突然変異したアミノ酸残基を含む、

ことを特徴とする請求項 2 1 記載の医薬製剤。

【請求項 2 3】

前記リボカリン突然変異タンパク質は、配列番号 1 ~ 1 1 0 のいずれか 1 つに記載のアミノ酸配列を含むか、実質的にそれらのアミノ酸配列からなるか、又はそれらのアミノ酸配列からなる、

ことを特徴とする請求項 1 ~ 1 9 のいずれか記載の医薬製剤。

【請求項 2 4】

約 4 0 % ~ 約 7 0 % の放出されたりボカリン突然変異タンパク質は活性を有する、

ことを特徴とする請求項 1 ~ 2 3 のいずれか記載の医薬製剤。

【請求項 2 5】

非ヒト対象物 にリボカリン突然変異タンパク質制御された全身性又は局所送達のための方法であって、

前記対象物に請求項 1 ~ 2 4 記載の医薬製剤を投与することを含む、

ことを特徴とする方法。

【請求項 2 6】

制御放出組成物を製造する方法であって、

請求項 1 ~ 2 4 のいずれか記載のリボカリン突然変異タンパク質及びポリマーが含有される有機相と水相とを混合し、かつ前記組成物を回収することを含む、

ことを特徴とする方法。

【請求項 2 7】

請求項 2 6 記載の方法によって製造される制御放出組成物。

【請求項 28】

疾患または障害を治療するための医薬の製造のための、請求項 1 ～ 24 のいずれか記載の医薬製剤又は請求項 27 記載の制御放出組成物の使用。

【請求項 29】

前記疾患又は障害は、血管新生の増加に関する、
ことを特徴とする請求項 28 記載の使用。

【請求項 30】

前記疾患又は障害は、癌、ぜんそく、関節炎、炎症、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肺高血圧、新生血管ウェット型加齢黄斑変性症（AMD）、糖尿病性網膜症、黄斑浮腫、未熟網膜症、及び網膜静脈閉塞からなる群より選択される、
ことを特徴とする請求項 28 又は 29 記載の使用。