

【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27年7月30日 (2015.7.30)

【公表番号】特表2014-519506(P2014-519506A)

【公表日】平成26年8月14日 (2014.8.14)

【年通号数】公開・登録公報2014-043

【出願番号】特願2014-513796(P2014-513796)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/48 (2006.01)

A 6 1 K 47/04 (2006.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 K 47/14 (2006.01)

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

A 6 1 K 47/22 (2006.01)

A 6 1 P 7/02 (2006.01)

C 1 2 N 9/50 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 37/547 Z N A

A 6 1 K 47/04

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 47/14

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/22

A 6 1 P 7/02

C 1 2 N 9/50

【手続補正書】

【提出日】平成27年6月9日 (2015.6.9)

【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】

以下を含む、安定化された水性組換えフェューリン (r フェューリン) 組成物：

(a) 8, 000 U / mL ~ 500, 000 U / mL の r フェューリン；

(b)  $190 \pm 10$  mM の薬学的に許容される塩；

(c) 0.5 mM ~ 2 mM のカルシウム；

(d) 2% ~ 20% の糖または糖アルコール；

(e) 10 ~ 200 ppm の非イオン性界面活性剤；および

(f) 10 ~ 200 mM の緩衝剤；および

(g) 5.5 ~ 7.5 の pH。

【請求項 2】

前記薬学的に許容される塩が塩化ナトリウムである、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 3】

0.9 ± 0.2 mM のカルシウムを含む、請求項 1 記載の組成物。

## 【請求項 4】

10 ± 2 %の糖または糖アルコールを含む、請求項 1 記載の組成物。

## 【請求項 5】

前記糖または糖アルコールが、スクロース、トレハロース、マンニトール、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項 1 記載の組成物。

## 【請求項 6】

50 ppm ~ 100 ppmの非イオン性界面活性剤を含む、請求項 1 記載の組成物。

## 【請求項 7】

前記非イオン性界面活性剤がポリソルベート 80 である、請求項 1 記載の組成物。

## 【請求項 8】

90 ± 10 mMの緩衝剤を含む、請求項 1 記載の組成物。

## 【請求項 9】

前記緩衝剤が酢酸塩および HEPES を含む、請求項 1 記載の組成物。

## 【請求項 10】

45 ± 5 mMの酢酸塩および 45 ± 5 mMの HEPES を含む、請求項 9 記載の組成物。

## 【請求項 11】

6.0 ± 0.2 の pH を有する、請求項 1 記載の組成物。

## 【請求項 12】

以下を含む、安定化された水性組換えフェューリン ( r フェューリン ) 組成物：

( a ) 8,000 U / mL ~ 500,000 U / mL の r フェューリン；

( b ) 190 mMの塩化ナトリウム；

( c ) 0.92 mMのカルシウム；

( d ) 10 %のトレハロース；

( e ) 75 ppmのポリソルベート 80；

( f ) 45 mMの酢酸；

( g ) 46 mMの HEPES；および

( g ) 5.5 ~ 7.5 の pH。

## 【請求項 13】

6.0 ± 0.2 の pH を有する、請求項 12 記載の組成物。

## 【請求項 14】

10 ± 2 %の糖または糖アルコールを含む、請求項 3 記載の組成物。

## 【請求項 15】

50 ppm ~ 100 ppmの非イオン性界面活性剤を含む、請求項 3 記載の組成物。

## 【請求項 16】

50 ppm ~ 100 ppmの非イオン性界面活性剤を含む、請求項 4 記載の組成物。

## 【請求項 17】

90 ± 10 mMの緩衝剤を含む、請求項 3 記載の組成物。

## 【請求項 18】

90 ± 10 mMの緩衝剤を含む、請求項 4 記載の組成物。

## 【請求項 19】

90 ± 10 mMの緩衝剤を含む、請求項 6 記載の組成物。

## 【請求項 20】

6.0 ± 0.2 の pH を有する、請求項 3 記載の組成物。

## 【請求項 21】

6.0 ± 0.2 の pH を有する、請求項 4 記載の組成物。

## 【請求項 22】

6.0 ± 0.2 の pH を有する、請求項 6 記載の組成物。

## 【請求項 23】

6.0 ± 0.2 の pH を有する、請求項 8 記載の組成物。

## 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0054

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0054】

一側面において、本開示は、(a) 8,000~52,000 U/mLの組換えフューリン；(b) 1 mM~300 mMの薬学的に許容される塩；(c) 0.1 mM~2 mMの塩化カルシウム；(d) 1%~20%の糖および/または糖二水和物；(e) 50~100 ppmの界面活性剤；および(f) 1 mM~100 mMのカルボン酸もしくはpHを4.0~7.0に維持するのに十分な濃度の緩衝剤またはカルボン酸と緩衝剤の両方を含む、組換えフューリン(rフューリン)の高度に安定化された製剤を提供する。

[本発明1001]

以下を含む、安定化された水性組換えフューリン(rフューリン)組成物：

(a) 8,000 U/mL~500,000 U/mLのrフューリン；

(b) 100 mM~300 mMの薬学的に許容される塩；

(c) 0.5 mM~2 mMのカルシウム；

(d) 2%~20%の糖または糖アルコール；

(e) 10~200 ppmの非イオン性界面活性剤；および

(f) 10~200 mMの緩衝剤；および

(g) 5.5~7.5のpH。

[本発明1002]

150 mM~250 mMの薬学的に許容される塩を含む、本発明1001の組成物。

[本発明1003]

190±10 mMの薬学的に許容される塩を含む、本発明1002の組成物。

[本発明1004]

190 mMの薬学的に許容される塩を含む、本発明1003の組成物。

[本発明1005]

前記薬学的に許容される塩が塩化ナトリウムである、本発明1001~1004のいずれかの組成物。

[本発明1006]

前記薬学的に許容される塩が塩化カリウムである、本発明1001~1004のいずれかの組成物。

[本発明1007]

0.9±0.2 mMのカルシウムを含む、本発明1001~1006のいずれかの組成物。

[本発明1008]

0.92 mMのカルシウムを含む、本発明1007の組成物。

[本発明1009]

5%~15%の糖または糖アルコールを含む、本発明1001~1008のいずれかの組成物。

[本発明1010]

10±2%の糖または糖アルコールを含む、本発明1009の組成物。

[本発明1011]

10%の糖または糖アルコールを含む、本発明1010の組成物。

[本発明1012]

前記糖または糖アルコールが、スクロース、トレハロース、マンニトール、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される、本発明1001~1011のいずれかの組成物。

[本発明1013]

前記糖または糖アルコールがトレハロースである、本発明1001~1011のいずれかの組成物。

[本発明1014]

前記糖または糖アルコールがスクロースである、本発明1001～1011のいずれかの組成物。

[本発明1015]

10 p p m ～ 100 p p m の非イオン性界面活性剤を含む、本発明1001～1014のいずれかの組成物。

[本発明1016]

50 p p m ～ 100 p p m の非イオン性界面活性剤を含む、本発明1015の組成物。

[本発明1017]

75 p p m の非イオン性界面活性剤を含む、本発明1016の組成物。

[本発明1018]

前記非イオン性界面活性剤がポリソルベート80である、本発明1001～1017のいずれかの組成物。

[本発明1019]

50 m M ～ 150 m M の緩衝剤を含む、本発明1001～1018のいずれかの組成物。

[本発明1020]

90 ± 10 m M の緩衝剤を含む、本発明1019の組成物。

[本発明1021]

91 m M の緩衝剤を含む、本発明1020の組成物。

[本発明1022]

前記緩衝剤が酢酸塩を含む、本発明1001～1021のいずれかの組成物。

[本発明1023]

前記緩衝剤が H E P E S を含む、本発明1001～1021のいずれかの組成物。

[本発明1024]

前記緩衝剤が M E S を含む、本発明1001～1021のいずれかの組成物。

[本発明1025]

前記緩衝剤が酢酸塩および H E P E S を含む、本発明1001～1021のいずれかの組成物。

[本発明1026]

25 m M ～ 75 m M の酢酸塩および 25 ～ 75 m M の H E P E S を含む、本発明1025の組成物。

[本発明1027]

45 ± 5 m M の酢酸塩および 45 ± 5 m M の H E P E S を含む、本発明1026の組成物。

[本発明1028]

45 m M の酢酸塩および 46 m M の H E P E S を含む、本発明1027の組成物。

[本発明1029]

5.5 ～ 7.0 の p H を有する、本発明1001～1028のいずれかの組成物。

[本発明1030]

5.5 ～ 6.5 の p H を有する、本発明1029の組成物。

[本発明1031]

6.0 ± 0.2 の p H を有する、本発明1030の組成物。

[本発明1032]

6.0 の p H を有する、本発明1031の組成物。

[本発明1033]

37 で保存された場合に、糖または糖アルコールを含まない r フューリン組成物と比べて高い安定性を有する、本発明1001～1032のいずれかの組成物。

[本発明1034]

37 で保存された場合に、糖または糖アルコールを含まない r フューリン組成物と比べて高いパーセンテージの r フューリン活性を維持する、本発明1033の組成物。

[本発明1035]

37 で保存された場合に、糖または糖アルコールを含まない r フューリン組成物と比べて高いパーセンテージの r フューリン単量体含量を維持する、本発明1033または1034の組成物。

[本発明1036]

攪拌された場合に、非イオン性界面活性剤を含まないrフューリン組成物と比べて高い安定性を有する、本発明1001～1035のいずれかの組成物。

[本発明1037]

攪拌された場合に、非イオン性界面活性剤を含まないrフューリン組成物と比べて高いパーセンテージのrフューリン活性を維持する、本発明1036の組成物。

[本発明1038]

攪拌された場合に、非イオン性界面活性剤を含まないrフューリン組成物と比べて高いパーセンテージのrフューリン単量体含量を維持する、本発明1036または1037の組成物。

[本発明1039]

希釈された場合に、非イオン性界面活性剤を含まないrフューリン組成物と比べて高い安定性を有する、本発明1001～1038のいずれかの組成物。

[本発明1040]

希釈された場合に、非イオン性界面活性剤を含まないrフューリン組成物と比べて高いパーセンテージのrフューリン活性を維持する、本発明1039の組成物。

[本発明1041]

希釈された場合に、非イオン性界面活性剤を含まないrフューリン組成物と比べて高いパーセンテージのrフューリン単量体含量を維持する、本発明1039または1040の組成物。

[本発明1042]

以下を含む、安定化された水性組換えフューリン（rフューリン）組成物：

（a）8,000 U / mL ～ 500,000 U / mL のrフューリン；

（b）190 mM の塩化ナトリウム；

（c）0.92 mM のカルシウム；

（d）10% のトレハロース；

（e）75 ppm のポリソルベート80；

（f）45 mM の酢酸；

（g）46 mM のHEPES；および

（g）5.5～7.5のpH。

[本発明1043]

5.5～7.0のpHを有する、本発明1042の組成物。

[本発明1044]

5.5～6.5のpHを有する、本発明1042の組成物。

[本発明1045]

6.0±0.2のpHを有する、本発明1042の組成物。

[本発明1046]

6.0のpHを有する、本発明1042の組成物。

[本発明1047]

水性rフューリン組成物を希釈する方法であって、該水性rフューリン組成物に、10 ppm～200 ppmの非イオン性界面活性剤を含む希釈緩衝液を加える工程を含み、それによって、希釈されたrフューリン組成物が生成される、前記方法。

[本発明1048]

前記希釈緩衝液が10 ppm～100 ppmの非イオン性界面活性剤を含む、本発明1043の方法。

[本発明1049]

前記希釈緩衝液が50 ppm～100 ppmの非イオン性界面活性剤を含む、本発明1048の方法。

[本発明1050]

前記希釈緩衝液が75 ppmの非イオン性界面活性剤を含む、本発明1049の方法。

[本発明1051]

前記希釈緩衝液が5.5～7.5のpHを有する、本発明1043～1050のいずれかの方法。

[ 本 発 明1052]

前記希釈緩衝液が5.5～6.5のpHを有する、本発明1051の方法。

[ 本 発 明1053]

前記希釈緩衝液が $6.0 \pm 0.2$ のpHを有する、本発明1052の方法。

[ 本 発 明1054]

前記希釈緩衝液が6.0のpHを有する、本発明1053の方法。

[ 本 発 明1055]

前記希釈されたrフューリン組成物が、希釈前の前記水性rフューリン組成物に存在するrフューリン活性の少なくとも50%を含む、本発明1043～1051のいずれかの方法。

[ 本 発 明1056]

前記希釈されたrフューリン組成物が、希釈前の前記水性rフューリン組成物に存在するrフューリン活性の少なくとも75%を含む、本発明1055の方法。