

【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28年10月13日(2016.10.13)

【公表番号】特表2014-506884(P2014-506884A)

【公表日】平成26年3月20日(2014.3.20)

【年通号数】公開・登録公報2014-015

【出願番号】特願2013-552722(P2013-552722)

【国際特許分類】

C 07 K	14/775	(2006.01)
C 12 N	5/10	(2006.01)
C 12 P	21/02	(2006.01)
C 07 K	1/02	(2006.01)
A 61 K	38/00	(2006.01)
A 61 P	3/06	(2006.01)

【F I】

C 07 K	14/775	Z N A
C 12 N	5/00	1 0 2
C 12 P	21/02	C
C 07 K	1/02	
A 61 K	37/22	
A 61 P	3/06	

【誤訳訂正書】

【提出日】平成28年8月22日(2016.8.22)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

それぞれ、脂質画分と、アポリポタンパク質A-I(「ApoA-I」)を含むアポリポタンパク質画分とを含むリポタンパク質複合体の集団であって、前記リポタンパク質複合体が、ゲル浸透クロマトグラフィーにおける単一のピークにより示されるように、少なくとも95%の均一性である、集団。

【請求項2】

前記アポリポタンパク質画分がApoA-Iからなる、請求項1に記載の集団。

【請求項3】

前記リポタンパク質複合体が、ゲル浸透クロマトグラフィーにおける単一のピークにより示されるように、少なくとも97%の均一性である、請求項1または2に記載の集団。

【請求項4】

前記集団における前記ApoA-Iの少なくとも98重量%がトランケートされているApoA-Iである、請求項1~3のいずれか一項に記載の集団。

【請求項5】

前記リポタンパク質複合体の少なくとも95%が、ゲル浸透クロマトグラフィー(「GPC」)または動的光散乱(「DLS」)による測定で、4nm~15nmのサイズ、6nm~15nmのサイズ、4nm~12nmのサイズ、6nm~12nmのサイズまたは8nm~12nmのサイズの粒子の形態にある、請求項1~4のいずれか一項に記載の集団。

【請求項 6】

前記集団中の ApoA-I の少なくとも 75 重量%、少なくとも 80 重量%、少なくとも 85 重量%、少なくとも 90 重量% または少なくとも 95 重量% が成熟形態にある、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の集団。

【請求項 7】

前記集団中の ApoA-I の 25 重量% 以下、20 重量% 以下、15 重量% 以下、10 重量% 以下または 5 重量% 以下が未熟形態にある、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の集団。

【請求項 8】

前記集団中の前記 ApoA-I 中のメチオニン 112 およびメチオニン 148 のそれぞれの 10% 以下、5% 以下、3% 以下、2% 以下または 1% 以下が酸化されている、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の集団。

【請求項 9】

前記集団中の ApoA-I のアミノ酸の 15% 以下、10% 以下、5% 以下、4% 以下、3% 以下、2% 以下または 1% 以下が脱アミド化されている、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の集団。

【請求項 10】

前記集団が、ApoA-I 1 ミリグラムあたり、1 EU 以下、0.5 EU 以下、0.3 EU 以下または 0.1 EU 以下の内毒素を含有する、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の集団。

【請求項 11】

前記集団が、ApoA-I 1 ミリグラムあたり、100 ピコグラム以下、50 ピコグラム以下、25 ピコグラム以下、10 ピコグラム以下または 5 ピコグラム以下の宿主細胞 DNA を含有する、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の集団。

【請求項 12】

前記集団が、ApoA-I 1 ミリグラムあたり、500 ナノグラム以下、200 ナノグラム以下、100 ナノグラム以下、50 ナノグラム以下、または 20 ナノグラム以下の宿主細胞タンパク質を含有する、請求項 1～11 のいずれか一項に記載の集団。

【請求項 13】

前記集団が、200 ppm 以下、100 ppm 以下、50 ppm 以下の非水性溶媒を含有する、および / またはいかなる洗剤も含有しない、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の集団。

【請求項 14】

前記複合体中の脂質画分中の脂質の 15 重量% 以下または 10 重量% 以下、5 重量% 以下または 2 重量% 以下がコレステロールである、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の集団。

【請求項 15】

前記 ApoA-I がヒト ApoA-I タンパク質である、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の集団。

【請求項 16】

前記 ApoA-I が組換え ApoA-I である、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の集団。

【請求項 17】

前記 ApoA-I は、配列番号 1 のアミノ酸 25～267 に対応するタンパク質に対して少なくとも 95% の配列同一性を有している、請求項 1～16 のいずれか一項に記載の集団。

【請求項 18】

前記脂質画分が中性の脂質を含む、請求項 1～17 のいずれか一項に記載の集団。

【請求項 19】

前記中性の脂質がスフィンゴミエリンからなる、請求項 18 に記載の集団。

【請求項 20】

前記脂質画分が負に荷電した脂質をさらに含む、請求項 1 8 または 1 9 に記載の集団。

【請求項 21】

前記負に荷電した脂質が 1 , 2 - ジパルミトイール - s n - グリセロ - 3 - [ホスホ - r a c - (1 - グリセロール)] (D P P G) からなる、請求項 20 に記載の集団。

【請求項 22】

前記集団が負に荷電した脂質を含み、前記集団における前記負に荷電した脂質：中性の脂質：A p o A - I のモル比が 2 ~ 6 : 9 0 ~ 1 2 0 : 1 である、前記請求項 20 または 21 に記載の集団。

【請求項 23】

前記脂質画分が、9 5 ~ 9 9 重量 % の中性リン脂質と 1 ~ 5 重量 % の負に荷電したリン脂質を含む、請求項 1 から 2 2 のいずれか一項に記載の集団。

【請求項 24】

前記脂質画分が、9 6 ~ 9 8 重量 % の中性リン脂質と 2 ~ 4 重量 % の負に荷電したリン脂質を含む、請求項 2 3 に記載の集団。

【請求項 25】

前記脂質画分が、9 7 重量 % の中性リン脂質と 3 重量 % の負に荷電したリン脂質を含む、請求項 2 4 に記載の集団。

【請求項 26】

前記中性脂質が天然スフィンゴミエリンまたは合成スフィンゴミエリンである、請求項 2 5 に記載の集団。

【請求項 27】

前記脂質が、5 m e q O / k g 未満、4 m e q O / k g 未満、3 m e q O / k g 未満、または 2 m e q O / k g 未満の過酸化物価を有する、請求項 2 6 に記載の集団。

【請求項 28】

前記スフィンゴミエリンが卵スフィンゴミエリンである、請求項 2 6 または 2 7 に記載の集団。

【請求項 29】

前記負に荷電したリン脂質がホスファチジルグリセロールを含む、請求項 2 5 から 2 8 のいずれか一項に記載の集団。

【請求項 30】

前記負に荷電したリン脂質が 1 , 2 - ジパルミトイール - s n - グリセロ - 3 - [ホスホ - r a c - (1 - グリセロール)] (D P P G) の塩を含むか、またはそれからなる、請求項 2 9 に記載の集団。

【請求項 31】

1 : 2 から 1 : 3 の範囲のアポリポタンパク質画分：リン脂質画分重量比を有する、請求項 1 から 3 0 のいずれか一項に記載の集団。

【請求項 32】

前記集団が、前記リポタンパク質複合体を精製するためにサイズ分画工程を含まない方法により製造される、請求項 1 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の集団。

【請求項 33】

請求項 1 から 3 2 のいずれか一項に記載の集団を含む組成物。

【請求項 34】

前記組成物中の前記リポタンパク質の少なくとも 8 0 % 、少なくとも 8 5 % 、少なくとも 9 0 % 、少なくとも 9 5 % 、または少なくとも 9 7 % が複合体化形態にある、請求項 3 3 に記載の組成物。

【請求項 35】

前記組成物中の前記脂質の少なくとも 8 0 % 、少なくとも 8 5 % 、少なくとも 9 0 % 、少なくとも 9 5 % 、少なくとも 9 7 % 、少なくとも 9 8 % 、少なくとも 9 9 % 、または 1 0 0 % が複合体化形態にある、請求項 3 2 または 3 3 に記載の組成物。

【請求項 3 6】

請求項 1 から 3 2 のいずれか一項に記載のリポタンパク質複合体の集団、または、請求項 3 3 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の組成物と、1つまたは複数の薬学的に許容される担体、希釈剤および／または賦形剤とを含むか、またはそれからなる医薬組成物。

【請求項 3 7】

治療上有効量の請求項 3 6 に記載の医薬組成物を含む単位剤形。

【請求項 3 8】

リポタンパク質複合体を調製する方法であって、

(a) 脂質成分とタンパク質成分とを含む出発懸濁液を、第 1 の温度範囲の温度から第 2 の温度範囲の温度まで冷却するステップであって、

(i) 前記脂質成分が均一化により形成された脂質の粒子を含み、

(i i) 前記タンパク質成分が均一化されていない脂質結合ペプチドおよび／または脂質結合タンパク質を含み、

(i i i) 前記出発懸濁液が、前記脂質成分と前記タンパク質成分を合わせるステップを含む方法の生成物であり；

(b) 前記冷却された (a) の懸濁液を、前記第 2 の温度範囲の温度から前記第 1 の温度範囲の温度まで加熱するステップ；

(c) 前記加熱された (b) の懸濁液を、前記第 1 の温度範囲の温度から前記第 2 の温度範囲の温度まで冷却するステップ；ならびに

(d) ステップ (b) と (c) を前記タンパク質成分の少なくとも 80 % がリポタンパク質複合体に組み込まれるまで繰り返しリポタンパク質複合体を形成するステップを含む、方法。

【請求項 3 9】

前記タンパク質成分が、前記出発懸濁液の脂質の総重量に対し 10 % 以下の脂質をさらに含む、請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記ステップ (b) および (c) において、少なくとも 85 %、少なくとも 90 %、または少なくとも 95 % の前記タンパク質成分がリポタンパク質複合体に組み込まれるまで繰り返される、請求項 3 8 または 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 1】

前記ステップ (b) および (c) において、少なくとも 3 回繰り返される、請求項 3 8 ~ 4 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記ステップ (b) および (c) において、ゲル濾過クロマトグラフィーによる測定で、直径が 4 nm ~ 15 nm のリポタンパク質複合体が得られるまで繰り返される、請求項 3 8 ~ 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記ステップ (b) および (c) において、ゲル浸透クロマトグラフィーの単一ピークにより示される、前記リポタンパク質複合体の少なくとも 85 %、90 %、または 95 % が均質になるまで繰り返される、請求項 3 8 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記ステップ (b) および (c) において、ゲル浸透クロマトグラフィーの単一ピークにより示される、前記リポタンパク質複合体の少なくとも 97 % が均質になるまで繰り返される、請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記第 1 の温度範囲が、前記タンパク質成分の転移温度の、下は 10 以上および上は 15 以下、および／または、

前記第 2 の温度範囲が、前記脂質成分の転移温度の、下は 10 以上および上は 5 以下の温度を含む、請求項 3 8 ~ 4 4 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 4 6】

前記タンパク質成分が脂質結合タンパク質を含む、請求項38～45のいずれか1つに記載の方法。

【請求項47】

前記タンパク質成分がアポリポタンパク質A-I(Ap o A-I)を含む、請求項46に記載の方法。

【請求項48】

前記脂質成分が中性の脂質を含む、請求項38～47のいずれか1つに記載の方法。

【請求項49】

前記中性の脂質がスフィンゴミエリンからなる、請求項48に記載の方法。

【請求項50】

前記出発懸濁液がさらに負に荷電した脂質を含む、請求項48または49に記載の方法。

。

【請求項51】

前記負に荷電した脂質が1,2-ジパルミトイール-sn-グリセロ-3-[ホスホ-rlac-(1-グリセロール)]からなる、請求項50に記載の方法。

【請求項52】

前記出発懸濁液中の前記負に荷電した脂質：中性の脂質：脂質結合ペプチドおよび/または脂質結合タンパク質のモル比が2～6：90～120：1であり、脂質結合ペプチドおよび/または脂質結合タンパク質の前記モル比は、Ap o A-I当量である、請求項50または51に記載の方法。

【請求項53】

前記負に荷電した脂質が前記脂質結合ペプチドおよび/または脂質結合タンパク質と予め複合体化されている、請求項50～52のいずれか一項に記載の方法。

【請求項54】

さらに、前記脂質結合ペプチドおよび/または脂質結合タンパク質と前記負に荷電した脂質とを合わせる工程を含む方法により前記タンパク質成分を形成するステップを含む、請求項53に記載の方法。

【請求項55】

前記出発懸濁液中の前記脂質：タンパク質のモル比が2：1から200：1であるか、前記リポタンパク質：リン脂質の総量の重量比が1：2.7である、請求項38～54のいずれか一項に記載の方法。

【請求項56】

ステップ(a)の前に、前記出発懸濁液を前記脂質成分と前記タンパク質成分を合わせる工程を含む方法により形成するステップをさらに含む、請求項38～55のいずれか一項に記載の方法。

【請求項57】

前記脂質成分と前記タンパク質成分の溶液がそれぞれ前記第1の温度範囲であらかじめ加熱される、請求項56に記載の方法。

【請求項58】

前記出発懸濁液を形成するステップの前に高圧均一化を用いて前記脂質の粒子を形成するステップを更に含む、請求項56または57に記載の方法。

【請求項59】

前記得られたリポタンパク質複合体を凍結乾燥するステップを更に含む、請求項38～58のいずれか一項に記載の方法。

【請求項60】

前記出発懸濁液が洗剤を含まない、請求項38～59のいずれか一項に記載の方法。

【請求項61】

前記脂質成分が、高圧均一化を含む方法によって形成された脂質の粒子からなる、請求項38～60のいずれか一項に記載の方法。

【請求項62】

前記高压均質化がマイクロフルイダイゼーションを含む、請求項 6 1 に記載の方法。

【請求項 6 3】

医薬組成物を作製する方法であって、

(a) 請求項 3 8 ~ 6 2 のいずれか一項に記載の方法に従ってリポタンパク質複合体の集団を調製するステップ；および

(b) 前記リポタンパク質複合体の集団と、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤とを合わせるステップ
を含む方法。

【請求項 6 4】

脂質異常障害治療剤の製造のための請求項 1 から 3 2 のいずれか一項に記載のリポタンパク質複合体の集団の使用。

【請求項 6 5】

脂質異常障害治療剤の製造のための請求項 3 3 から 3 5 のいずれか一項に記載の組成物の使用。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 3 4 4

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 3 4 4】

9.2.リポタンパク質複合体の調製

以下のリポタンパク質複合体を調製した：

(a) 中性リポタンパク質複合体：

a. 処方 A : タンパク質 : リン脂質の重量比が 1 : 2 . 5 であるプロ A p o A - I および S M ;

b. 処方 B : タンパク質 : リン脂質の重量比が 1 : 2 . 7 であるプロ A p o A - I および S M ;

c. 処方 C : タンパク質 : リン脂質の重量比が 1 : 3 . 1 であるプロ A p o A - I および S M ;

d. 処方 D : 5 0 : 5 0 の S M : D P P C w t 比を有する、リポタンパク質 w t : 総リン脂質 w t 比が 1 : 2 . 7 であるプロ A p o A - I 、 S M および D P P C ;

e. 処方 E : タンパク質 : リン脂質の重量比が 1 : 2 . 7 であるプロ A p o A - I および S M 。

(b) 負に荷電したリポタンパク質複合体：

a. 処方 F : 4 8 : 4 8 : 4 の S M : D P P C : D P P G w t : w t 比を有する、リポタンパク質 w t : 総リン脂質 w t 比が 1 : 2 . 7 であるプロ A p o A - I 、 S M 、 D P P C および D P P G ;

b. 処方 G : 7 3 : 2 3 : 4 の S M : D P P C : D P P G w t : w t 比を有する、リポタンパク質 w t : 総リン脂質 w t 比が 1 : 2 . 7 であるプロ A p o A - I 、 S M 、 D P P C および D P P G ;

c. 処方 H : 9 7 : 3 の S M : D P P G w t : w t 比を有する、リポタンパク質 w t : 総リン脂質 w t 比が 1 : 2 . 7 である A p o A - I 、 S M および D P P G ;

d. 処方 I : 9 7 : 3 の S M : D P P G w t : w t 比を有する、リポタンパク質 w t : 総リン脂質 w t 比が 1 : 3 . 0 である A p o A - I 、 S M および D P P G ;

e. 処方 J : 9 7 : 3 の S M : D P P G w t : w t 比を有する、リポタンパク質 w t : 総リン脂質 w t 比が 1 : 3 . 3 である A p o A - I 、 S M および D P P G 。