

【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23年5月19日(2011.5.19)

【公表番号】特表2010-523501(P2010-523501A)

【公表日】平成22年7月15日(2010.7.15)

【年通号数】公開・登録公報2010-028

【出願番号】特願2010-501341(P2010-501341)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/04 (2006.01)

A 6 1 K 9/19 (2006.01)

A 6 1 K 47/14 (2006.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 K 47/20 (2006.01)

A 6 1 K 47/24 (2006.01)

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

A 6 1 K 47/22 (2006.01)

A 6 1 P 31/18 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 3/02 (2006.01)

A 6 1 K 9/20 (2006.01)

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 37/43

A 6 1 K 9/19

A 6 1 K 47/14

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 47/20

A 6 1 K 47/24

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/22

A 6 1 P 31/18

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 3/02

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 9/08

【手続補正書】

【提出日】平成23年4月1日(2011.4.1)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0012

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0012】

したがって、一態様において、本発明は、GHRH分子、非イオン界面活性剤、および

非還元糖を含む乾燥または固体医薬製剤に関する。一実施形態において、該製剤は、水に懸濁させた際に計測すると約4.0乃至約7.5のpHを有する。さらなる実施形態において、該製剤は、水に懸濁させた際に計測すると約4.0乃至約7.0のpHを有する。一実施形態において、固体製剤は凍結乾燥製剤である。一実施形態において、固体製剤は無水製剤である。本発明に従い、「固体」という用語は、凍結乾燥形態、無水形態、凍結形態および任意の他の固体形態を含むが、これらに限定しない。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0013

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0013】

本発明はまた、GHRH分子、非イオン界面活性剤、および非還元糖を含み、約4.0乃至7.5のpHを有する液体医薬製剤に関する。一実施形態において、該製剤は約4.0乃至約7.0のpHを有する。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0029

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0029】

本発明の実施形態によると、固体製剤および/または液体製剤の非イオン界面活性剤はポリオキシエチレンソルビタンアルキルエステルである。さらなる実施形態において、ポリオキシエチレンソルビタンアルキルエステルはポリソルベート-20である。一実施形態において、非イオン界面活性剤は界面に関する応力を防ぐために有効な量で存在する。界面に関する応力は、凝集、沈殿、アンフォールディング等を含むが、これらに限定しない。別の実施形態において、界面活性剤は、約0.001% (w/w) 乃至約0.1% (w/w) の濃度で存在する。さらなる実施形態において、界面活性剤は約0.01% (w/w) の濃度で存在する。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0048

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0048】

本発明はさらに、GHRH分子の安定化された凍結乾燥医薬製剤を調製する方法に関し、該方法は、

(a) 水溶液においてGHRH分子と、非還元糖と、非イオン界面活性剤とを混合することにより、液体医薬製剤を得るステップを含む。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0081

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0081】

一実施形態において、本発明の医薬製剤の界面活性剤は非イオン界面活性剤である。さらなる実施形態において、本発明の医薬製剤の界面活性剤はポリオキシエチレンソルビタンアルキルエステルである。また別のさらなる実施形態において、本発明の医薬製剤の界面活性剤はポリソルベート-20 (T20またはTwee n - 20 (商標)) である。

【手続補正6】

【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】

固体医薬製剤であって

- GHRH分子と、
- 非イオン界面活性剤と、
- 非還元糖と、を含み、

前記GHRH分子は式A：

X - GHRHペプチド(A)

のGHRH類似体であり、

前記GHRHペプチドは式B：

A1 - A2 - Asp - Ala - Ile - Phe - Thr - A8 - Ser - Tyr - Arg
 - Lys - A13 - Leu - A15 - Gln - Leu - A18 - Ala - Arg - Lys
 - Leu - Leu - A24 - A25 - Ile - A27 - A28 - Arg - A30 - R0 (B) (配列番号1)

のペプチドであり、式中、

- A1はTyrまたはHisであり、
- A2はValまたはAlaであり、
- A8はAsnまたはSerであり、
- A13はValまたはIleであり、
- A15はAlaまたはGlyであり、
- A18はSerまたはTyrであり、
- A24はGlnまたはHisであり、
- A25はAspまたはGluであり、
- A27はMet、IleまたはNleであり、
- A28はSerまたはAsnであり、
- A30は結合、または1個乃至最大15個の残基のアミノ酸配列であり、
- R0はNH₂またはNH - (CH₂)_n - CONH₂ (n = 1 ~ 12)であり、

Xは、前記ペプチドのN末端を介して固定された疎水性尾部であり、前記疎水性尾部は、5個乃至7個の原子の主鎖を画定し、

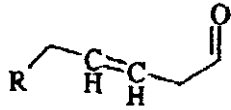
前記主鎖は、C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、またはC₆₋₁₂アリルによって置換することができ、前記主鎖は、前記主鎖の少なくとも2個の原子に連結される少なくとも1つの剛直化部分を含み、

前記部分は、二重結合、三重結合、飽和または不飽和C₃₋₉シクロアルキル、またはC₆₋₁₂アリルである、製剤。

【請求項2】

Xは、

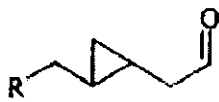
【化 1】



1 (R=H又はCH₃又はCH₂CH₃)
シス又はトランス

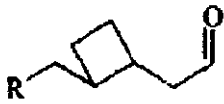


2 (R=H又はCH₃又はCH₂CH₃)



3 (R=H又はCH₃又はCH₂CH₃)
シス又はトランス、いずれもラセミ混合物
又は純粋なエナンチオマー対として

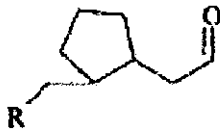
【化2】



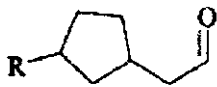
4 (R=H又はCH₃又はCH₂CH₃)
シス又はトランス、いずれもラセミ混合物
又は純粋なエナンチオマー対として



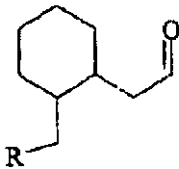
5 (R=H又はCH₃又はCH₂CH₃)
シス又はトランス (R≠Hの時)



6 (R=H又はCH₃又はCH₂CH₃)
シス又はトランス、いずれもラセミ混合物
又は純粋なエナンチオマー対として

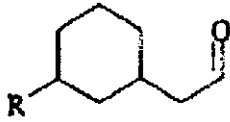


7 (R=H又はCH₃又はCH₂CH₃)
シス又はトランス (R≠Hの時)
いずれもラセミ混合物又は
純粋なエナンチオマー対として

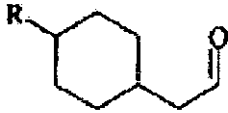


8 (R=H又はCH₃又はCH₂CH₃)
シス又はトランス、いずれもラセミ混合物
又は純粋なエナンチオマー対として

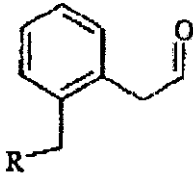
【化3】



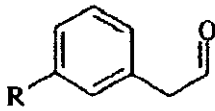
9 (R=H又はCH₃又はCH₂CH₃)
シス又はトランス (R≠Hの時)
ラセミ混合物又は純粋な
エナンチオマー対として



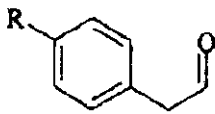
10 (R=H又はCH₃又はCH₂CH₃)
シス又はトランス (R≠Hの時)



11 (R=H又はCH₃又はCH₂CH₃)



12 (R=H又はCH₃又はCH₂CH₃)



13 (R=H又はCH₃又はCH₂CH₃)

又は



である、請求項1に記載の製剤。

【請求項3】

A30は、

(a) 結合、

(b) 天然GHRHペプチド(配列番号6)の30位~44位に対応するアミノ酸配列、および

(c) そのC末端からの1~14のアミノ酸欠失を有する、配列番号6の前記アミノ酸配列である、請求項1または2に記載の製剤。

【請求項4】

前記GHRHペプチドは、

(a) 配列番号2または3のアミノ酸配列を含むポリペプチド、

(b) 配列番号4または5のアミノ酸配列を含むポリペプチド、

または

(c) (a)そのC末端からの1乃至14のアミノ酸欠失を有する前記ポリペプチドである、請求項1に記載の製剤。

【請求項5】

前記GHRH類似体は(ヘキセノイルトランス-3)hGHRH(1-44)NH₂(配列番号7)である、請求項1に記載の製剤。

【請求項6】

前記製剤は凍結乾燥される、請求項1乃至請求項5のいずれか1項に記載の製剤。

【請求項7】

前記非還元糖はトレハロースまたはスクロースである、請求項1乃至請求項6のいずれか1項に記載の製剤。

【請求項8】

前記非還元糖はトレハロースである、請求項7に記載の製剤。

【請求項9】

前記非還元糖はスクロースである、請求項7に記載の製剤。

【請求項10】

前記非イオン界面活性剤はポリオキシエチレンソルビタンアルキルエステルである、請求項1乃至請求項9のいずれか1項に記載の製剤。

【請求項11】

前記非イオン界面活性剤はポリソルベート-20である、請求項10に記載の製剤。

【請求項12】

水に懸濁させた際に計測すると4.0乃至7.5のpHを有する、請求項1乃至請求項11のいずれか1項に記載の製剤。

【請求項13】

前記製剤は増量剤をさらに含む、請求項1乃至請求項12のいずれか1項に記載の製剤。

。

【請求項14】

前記増量剤はマンニトールである、請求項13に記載の製剤。

【請求項15】

前記製剤は抗酸化剤をさらに含む、請求項1乃至請求項14のいずれか1項に記載の製剤。

【請求項16】

前記抗酸化剤はメチオニンである、請求項15に記載の製剤。

【請求項17】

液体医薬製剤であって、

- GHRH分子と、

- 非イオン界面活性剤と、

- 非還元糖と、を含み、

前記製剤は4.0乃至7.5のpHを有し、

前記GHRH分子は、式A:

X-GHRHペプチド(A)、

のGHRH類似体であって、

前記 GHRH ペプチドは式 B :

A 1 - A 2 - A s p - A l a - l l e - P h e - T h r - A 8 - S e r - T y r - A r g
 - L y s - A 1 3 - L e u - A 1 5 - G l n - L e u - A 1 8 - A l a - A r g - L y s
 - L e u - L e u - A 2 4 - A 2 5 - l l e - A 2 7 - A 2 8 - A r g - A 3 0 - R 0 (B) (配列番号 1)

のペプチドであり、式中、

A 1 は T y r または H i s であり、

A 2 は V a l または A l a であり、

A 8 は A s n または S e r であり、

A 1 3 は V a l または l l e であり、

A 1 5 は A l a または G l y であり、

A 1 8 は S e r または T y r であり、

A 2 4 は G l n または H i s であり、

A 2 5 は A s p または G l u であり、

A 2 7 は M e t、l l e または N l e であり、

A 2 8 は S e r または A s n であり、

A 3 0 は結合、または 1 個乃至最大 1 5 個の残基のアミノ酸配列であり、

R 0 は NH_2 または $\text{NH} - (\text{CH}_2)_n - \text{CONH}_2$ ($n = 1 \sim 12$) であり、

X は、ペプチドの N 末端を介して固定された疎水性尾部であり、前記疎水性尾部は、5 個乃至 7 個の原子の主鎖を画定し、

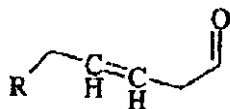
前記主鎖は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{6-12} アリルによって置換することができるが、前記主鎖は、前記主鎖の少なくとも 2 個の原子に連結される少なくとも 1 つの剛直化部分を含み、

前記部分は、二重結合、三重結合、飽和または不飽和 C_{3-9} シクロアルキル、または C_{6-12} アリルである、製剤。

【請求項 18】

X は、

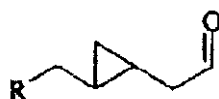
【化 4】



1 (R=H又はCH₃又はCH₂CH₃)
 シス又はトランス

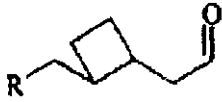


2 (R=H又はCH₃又はCH₂CH₃)



3 (R=H又はCH₃又はCH₂CH₃)
 シス又はトランス、いずれもラセミ混合物
 又は純粋なエナンチオマー対として

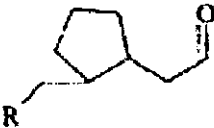
【化5】



4 (R=H又はCH₃又はCH₂CH₃)
シス又はトランス、いずれもラセミ混合物
又は純粋なエナンチオマー対として



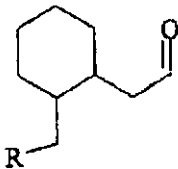
5 (R=H又はCH₃又はCH₂CH₃)
シス又はトランス (R≠Hの時)



6 (R=H又はCH₃又はCH₂CH₃)
シス又はトランス、いずれもラセミ混合物
又は純粋なエナンチオマー対として

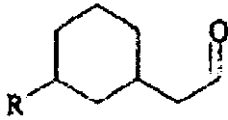


7 (R=H又はCH₃又はCH₂CH₃)
シス又はトランス (R≠Hの時)
いずれもラセミ混合物又は
純粋なエナンチオマー対として

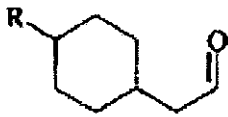


8 (R=H又はCH₃又はCH₂CH₃)
シス又はトランス、いずれもラセミ混合物
又は純粋なエナンチオマー対として

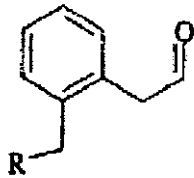
【化6】



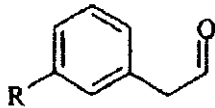
9 (R=H又はCH₃又はCH₂CH₃)
シス又はトランス (R≠Hの時)
いずれもラセミ混合物又は
純粋なエナンチオマー対として



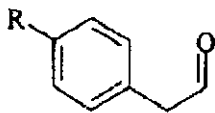
10 (R=H又はCH₃又はCH₂CH₃)
シス又はトランス (R≠Hの時)



11 (R=H又はCH₃又はCH₂CH₃)



12 (R=H又はCH₃又はCH₂CH₃)



13 (R=H又はCH₃又はCH₂CH₃)

又は



である、請求項17に記載の製剤。

【請求項19】

A30は、

- (a) 結合、
- (b) 天然 G H R H ペプチド (配列番号 6) の 3 0 位 ~ 4 4 位に対応するアミノ酸配列、または
- (c) その C 末端からの 1 ~ 1 4 のアミノ酸欠失を有する、前記配列番号 6 である、請求項 1 7 または 1 8 に記載の製剤。

【請求項 2 0】

前記 G H R H ペプチドは、

- (a) 配列番号 2 または 3 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、
- (b) 配列番号 4 または 5 のアミノ酸配列を含むポリペプチド、または
- (c) その C 末端からの 1 乃至 1 4 のアミノ酸欠失を有する、前記 (a) のポリペプチド、である、請求項 1 7 に記載の製剤。

【請求項 2 1】

前記 G H R H 類似体は (ヘキセノイルトランス - 3) h G H R H (1 - 4 4) N H ₂ (配列番号 7) である、請求項 1 7 に記載の製剤。

【請求項 2 2】

前記非還元糖はトレハロースまたはスクロースである、請求項 1 7 乃至請求項 2 1 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 2 3】

前記非還元糖はトレハロースである、請求項 2 2 に記載の製剤。

【請求項 2 4】

前記非還元糖はスクロースである、請求項 2 2 に記載の製剤。

【請求項 2 5】

前記非還元糖は 0 . 1 % 乃至 5 % (w / w) の濃度で存在する、請求項 1 7 乃至請求項 2 4 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 2 6】

前記非還元糖は 2 % (w / w) の濃度で存在する、請求項 2 5 に記載の製剤。

【請求項 2 7】

前記非イオン界面活性剤はポリオキシエチレンソルビタンアルキルエステルである、請求項 1 7 乃至請求項 2 6 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 2 8】

前記非イオン界面活性剤はポリソルベート - 2 0 である、請求項 2 7 に記載の製剤。

【請求項 2 9】

前記界面活性剤は 0 . 0 0 1 % (w / w) 乃至 0 . 1 % (w / w) の濃度で存在する、請求項 1 7 乃至請求項 2 8 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 3 0】

前記界面活性剤は 0 . 0 1 % (w / w) の濃度で存在する、請求項 2 9 に記載の製剤。

【請求項 3 1】

5 . 0 乃至 6 . 0 の p H を有する、請求項 1 7 乃至請求項 3 0 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 3 2】

5 . 0 の p H を有する、請求項 3 1 に記載の製剤。

【請求項 3 3】

5 . 5 の p H を有する、請求項 3 1 に記載の製剤。

【請求項 3 4】

6 . 0 の p H を有する、請求項 3 1 に記載の製剤。

【請求項 3 5】

緩衝液をさらに含み、前記緩衝液は、(i) 琥珀酸緩衝液、(i i) ヒスチジン緩衝液、(i i i) リン酸塩緩衝液、または(i v) (i) 乃至(i i i) のいずれかの組み合わせである、請求項 1 7 乃至請求項 3 4 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 3 6】

前記製剤は増量剤をさらに含む、請求項 17 乃至請求項 35 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 37】

前記増量剤はマンニトールである、請求項 36 に記載の製剤。

【請求項 38】

前記増量剤は 1% 乃至 10% (w/w) の量で存在する、請求項 36 または 37 に記載の製剤。

【請求項 39】

前記増量剤は 4% (w/w) の量で存在する、請求項 38 に記載の製剤。

【請求項 40】

前記製剤は抗酸化剤をさらに含む、請求項 17 乃至請求項 39 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 41】

前記抗酸化剤はメチオニンである、請求項 40 に記載の製剤。

【請求項 42】

- [トランス - 3 - ヘキセノイル] hGHRH (1 - 44) アミドと、
 - 0.01% (w/w) のポリソルベート - 20 と、
 - 2% (w/w) の (i) トレハロース、(ii) スクロース、または (iii) (i) および (ii) のいずれかの組み合わせと、
 - 4% (w/w) のマンニトールと、
 - (i) 琥珀酸緩衝液、(ii) ヒスチジン緩衝液、または (iii) (i) および (ii) のいずれかの組み合わせと、を含み、

前記製剤は 5.0 乃至 6.0 の pH を有する、請求項 17 に記載の製剤。

【請求項 43】

- [トランス - 3 - ヘキセノイル] hGHRH (1 - 44) アミドと、
 - 0.01% (w/w) のポリソルベート - 20 のと、
 - 2% (w/w) のスクロースと、
 - 4% (w/w) のマンニトールと、
 - ヒスチジン緩衝液と、を含み、

前記製剤は 6.0 の pH を有する、請求項 17 に記載の製剤。

【請求項 44】

- [トランス - 3 - ヘキセノイル] hGHRH (1 - 44) アミドと、
 - 0.01% (w/w) のポリソルベート - 20 と、
 - 2% (w/w) のスクロースと、
 - 4% (w/w) のマンニトールと、
 - 琥珀酸緩衝液と、を含み、

前記製剤は 5.5 の pH を有する、請求項 17 に記載の製剤。

【請求項 45】

- [トランス - 3 - ヘキセノイル] hGHRH (1 - 44) アミドと、
 - 0.01% (w/w) のポリソルベート - 20 と、
 - 2% (w/w) のスクロースと、
 - 4% (w/w) のマンニトールと、
 - 琥珀酸緩衝液と、を含み、

前記製剤は 5.0 の pH を有する、請求項 17 に記載の製剤。

【請求項 46】

- [トランス - 3 - ヘキセノイル] hGHRH (1 - 44) アミドと、
 - 0.01% (w/w) のポリソルベート - 20 と、
 - 2% (w/w) のトレハロースと、
 - 4% (w/w) のマンニトールと、
 - 琥珀酸緩衝液と、を含み、

前記製剤は 5 . 5 の pH を有する、請求項 1 7 に記載の製剤。

【請求項 4 7】

請求項 1 7 乃至請求項 4 6 のいずれか 1 項に記載の液体製剤を凍結乾燥させることによって調製される、凍結乾燥医薬製剤。

【請求項 4 8】

H I V 関連のリポジストロフィ、H I V 脂肪肥大症、腹部肥満、G H 欠乏、虚弱、軽度の認知障害、免疫不全、慢性疾患または長期にわたる疾患に関連する衰弱、または慢性疾患または長期にわたる疾患に関連する栄養失調の少なくとも 1 つの治療の薬剤の調製のための、(a) 請求項 1 7 乃至請求項 4 6 のいずれか 1 項に記載の液体医薬製剤、(b) 請求項 1 乃至請求項 1 6 のいずれか 1 項に記載の固体医薬製剤を滅菌水溶液に懸濁することで調製される液体医薬製剤、または(c) 請求項 4 7 に記載の凍結乾燥医薬製剤を滅菌水溶液に懸濁することで調製される液体医薬製剤、の使用。

【請求項 4 9】

前記滅菌水溶液は滅菌水である、請求項 4 8 に記載の使用。

【請求項 5 0】

前記液体医薬製剤(a)、(b) または(c) は、皮下、筋肉内、静脈内または腹腔内経路によって投与するためのものである、請求項 4 8 または 4 9 に記載の使用。

【請求項 5 1】

H I V 関連のリポジストロフィ、H I V 脂肪肥大症、腹部肥満、G H 欠乏、虚弱、軽度の認知障害、免疫不全、慢性疾患または長期にわたる疾患に関連する衰弱、または慢性疾患または長期にわたる疾患に関連する栄養失調の少なくとも 1 つの治療で使用するための、(a) 請求項 1 7 乃至請求項 4 6 のいずれか 1 項に記載の液体医薬製剤、(b) 請求項 1 乃至請求項 1 6 のいずれか 1 項に記載の固体医薬製剤を滅菌水溶液に懸濁することで調製される液体医薬製剤、または(c) 請求項 4 7 に記載の凍結乾燥医薬製剤を滅菌水溶液に懸濁することで調製される液体医薬製剤。

【請求項 5 2】

前記液体医薬製剤(a)、(b) または(c) は、皮下、筋肉内、静脈内または腹腔内経路によって投与するためのものである、請求項 5 1 に記載の製剤。

【請求項 5 3】

滅菌容器において、請求項 1 乃至請求項 1 6 のいずれか 1 項に記載の固体医薬製剤、または請求項 4 7 に記載の凍結乾燥製剤を含む、キット。

【請求項 5 4】

滅菌水溶液をさらに含む、請求項 5 3 に記載のキット。

【請求項 5 5】

前記滅菌水溶液は滅菌水である、請求項 5 4 に記載のキット。

【請求項 5 6】

G H R H 分子の安定化された凍結乾燥医薬製剤を調製する方法であって、

(a) 水溶液において G H R H 分子と、非還元糖と、非イオン界面活性剤とを混合することにより、液体医薬製剤を得るステップ、を含む、方法。

【請求項 5 7】

(b) ステップ(a) の前記液体製剤を凍結乾燥させるステップ、をさらに含む、請求項 5 6 に記載の方法。

【請求項 5 8】

前記凍結乾燥製剤は、4 0 以下において少なくとも 6 ヶ月間安定している、請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 5 9】

前記凍結乾燥製剤は、4 0 以下において少なくとも 4 ヶ月間安定している、請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 6 0】

前記凍結乾燥製剤は、4 0 以下において少なくとも 3 ヶ月間安定している、請求項 5

7 に記載の方法。

【請求項 6 1】

前記凍結乾燥製剤は、40 以下において少なくとも2ヶ月間安定している、請求項5
7 に記載の方法。

【請求項 6 2】

前記凍結乾燥製剤は、40 以下において少なくとも1ヶ月間安定している、請求項5
7 に記載の方法。

【請求項 6 3】

前記滅菌水溶液によって前記凍結乾燥製剤を懸濁させるステップ(c)をさらに含む、
請求項57乃至請求項62のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 6 4】

前記滅菌水溶液は滅菌水である、請求項63に記載の方法。