

【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 2 年 11 月 12 日 (2020.11.12)

【公表番号】特表 2019-533656 (P2019-533656A)

【公表日】令和 1 年 11 月 21 日 (2019.11.21)

【年通号数】公開・登録公報 2019-047

【出願番号】特願 2019-517947 (P2019-517947)

【国際特許分類】

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/28 (2006.01)

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 K 47/02 (2006.01)

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/02 (2006.01)

A 6 1 K 47/22 (2006.01)

A 6 1 K 47/18 (2006.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

C 0 7 K 14/62 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 9/08 Z N A

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 38/28

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 38/02

A 6 1 K 47/22

A 6 1 K 47/18

A 6 1 K 47/10

C 0 7 K 14/62

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 9 月 18 日 (2020.9.18)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 8 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 2 8 9 】

(配列表)

【化 1】

配 列 番 号: 1: GIVEQCCTSICSLYQLENYCN

配 列 番 号: 2: FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKT

配 列 番 号: 3: FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTKPT

配 列 番 号: 4: FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTDKT

配 列 番 号: 5: FVKQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPET

本件出願は、以下の態様の発明を提供する。

(態 様 1)

(i) インスリン化合物、(ii) イオン性亜鉛、(iii) 亜鉛イオン結合に関するlogKが25 で4.5～12.3の範囲である種から選択される1mM以上の濃度の亜鉛結合種、及び(iv) アルキルグリコシドである非イオン性界面活性剤を含む水性液体医薬製剤であって；該製剤がEDTA及び亜鉛イオン結合に関するlogKが25 で12.3を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まない、前記水性液体医薬製剤。

(態 様 2)

前記インスリン化合物がインスリングルルギンではない、態様1記載の製剤。

(態 様 3)

前記インスリン化合物がインスリンリスプロである、態様1記載の製剤。

(態 様 4)

前記インスリン化合物がインスリンアスパルトである、態様1記載の製剤。

(態 様 5)

前記インスリン化合物がインスリングルリジンである、態様1記載の製剤。

(態 様 6)

前記インスリン化合物が組換えヒトインスリンである、態様1記載の製剤。

(態 様 7)

前記インスリン化合物が10～1000U/mlの濃度で存在する、態様1～6のいずれか一項記載の製剤。

(態 様 8)

前記インスリン化合物が50～1000U/mlの濃度で存在する、態様7記載の製剤。

(態 様 9)

前記インスリン化合物が10～250U/mlの濃度で存在する、態様7記載の製剤。

(態 様 10)

前記インスリン化合物が400～1000U/mlの濃度で存在する、態様7記載の製剤。

(態 様 11)

前記イオン性亜鉛が前記製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で0.05%超の濃度で存在する、態様1～10のいずれか一項記載の製剤。

(態 様 12)

前記イオン性亜鉛が前記製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で0.5%超の濃度で存在する、態様11記載の製剤。

(態 様 13)

前記イオン性亜鉛が前記製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で0.5～1%の濃度で存在する、態様12記載の製剤。

(態 様 14)

亜鉛イオン結合に関するlogKが4.5～12.3の範囲である亜鉛結合種が、クエン酸塩、ピロリン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、システイン、シスチン、グルタチオン、エチレンジアミン、ヒスチジン、DETA、及びTETAから選択される、態様1～13のいずれか一項記載の製剤。

(態 様 15)

前記亜鉛結合種がクエン酸塩である、態様14記載の製剤。

(態様16)

前記クエン酸塩の源がクエン酸である、態様15記載の製剤。

(態様17)

亜鉛イオン結合に関するlogKが4.5~12.3の範囲である亜鉛結合種が1~50mMの濃度で存在する、態様1~16のいずれか一項記載の製剤。

(態様18)

イオン性亜鉛と亜鉛結合種のモル比が1:3~1:175である、態様1~17のいずれか一項記載の製剤。

(態様19)

亜鉛イオン結合に関するlogKが25で4.5~12.3の範囲である種から選択される1mM以上の濃度の亜鉛結合種が、亜鉛イオン結合に関するlogKが25で4.5~10の範囲である種から選択される1mM以上の濃度の亜鉛結合種である、態様1~13のいずれか一項記載の製剤。

(態様20)

亜鉛イオン結合に関するlogKが25で10~12.3である亜鉛結合種を実質的に含まない、態様1~13のいずれか一項記載の製剤。

(態様21)

前記アルキルグリコシドが、ドデシルマルトシド、ドデシルグルコシド、オクチルグルコシド、オクチルマルトシド、デシルグルコシド、デシルマルトシド、デシルグルコピラノシド、トリデシルグルコシド、トリデシルマルトシド、テトラデシルグルコシド、テトラデシルマルトシド、ヘキサデシルグルコシド、ヘキサデシルマルトシド、モノオクタン酸スクロース、モノデカン酸スクロース、モノドデカン酸スクロース、モノトリデカン酸スクロース、モノテトラデカン酸スクロース、及びモノヘキサデカン酸スクロースからなる群から選択される、態様1~20のいずれか一項記載の製剤。

(態様22)

前記アルキルグリコシドがドデシルマルトシド又はデシルグルコピラノシドである、態様21記載の製剤。

(態様23)

前記アルキルグリコシドがドデシルマルトシドである、態様22記載の製剤。

(態様24)

前記非イオン性界面活性剤が、1~1000 µg/ml、例えば、5~500 µg/ml、10~200 µg/ml、10~100 µg/ml、又は約50 µg/mlの濃度で存在する、態様1~23のいずれか一項記載の製剤。

(態様25)

前記非イオン性界面活性剤が、10~400 µg/ml、例えば、20~400 µg/ml、50~400 µg/ml、10~300 µg/ml、20~300 µg/ml、50~300 µg/ml、10~200 µg/ml、20~200 µg/ml、50~200 µg/ml、10~100 µg/ml、20~100 µg/ml、又は50~100 µg/mlの濃度で存在する、態様24記載の製剤。

(態様26)

浸透圧調節剤をさらに含む、態様1~25のいずれか一項記載の製剤。

(態様27)

前記浸透圧調節剤が非荷電性浸透圧調節剤である、態様26記載の製剤。

(態様28)

前記非荷電性浸透圧調節剤が、トレハロース、マンニトール、グリセロール、及び1,2-プロパンジオールからなる群から選択される、態様27記載の製剤。

(態様29)

前記非荷電性浸透圧調節剤がグリセロールである、態様28記載の製剤。

(態様30)

前記浸透圧調節剤が荷電性浸透圧調節剤である、態様26記載の製剤。

(態様31)

前記荷電性浸透圧調節剤が塩化ナトリウムである、態様30記載の製剤。

(態様32)

前記塩化物が、>60mM、例えば、>65mM、>75mM、>80mM、>90mM、>100mM、>120mM、又は>140mMの濃度で存在する、態様30又は態様31記載の製剤。

(態様33)

前記亜鉛結合種及び前記インスリン化合物を除く前記製剤のイオン強度が、<40mM、例えば、<30mM、<20mM、又は<10mMであり、ここで、イオン強度が、式1a:

(数1)

$$I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

(式中、 c_x は、イオンxのモル濃度(mol L^{-1})であり、 z_x は、イオンxの電荷の絶対値であり、総和は、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)に従って計算される、態様10記載の製剤。

(態様34)

前記組成物が実質的に等張である、態様1~33のいずれか一項記載の製剤。

(態様35)

pHが5.5~9.0の範囲である、態様1~34のいずれか一項記載の製剤。

(態様36)

前記pHが7.0~7.5の範囲、例えば、7.4である、態様35記載の製剤。

(態様37)

前記pHが7.6~8.0の範囲、例えば、7.8である、態様35記載の製剤。

(態様38)

リン酸塩緩衝剤、例えば、リン酸ナトリウムを含む、態様36又は態様37記載の製剤。

(態様39)

防腐剤をさらに含む、態様1~38のいずれか一項記載の製剤。

(態様40)

前記防腐剤が、フェノール、m-クレゾール、クロロクレゾール、ベンジルアルコール、プロピルパラベン、メチルパラベン、塩化ベンザルコニウム、及び塩化ベンゼトニウムからなる群から選択される、態様39記載の製剤。

(態様41)

ニコチンアミドをさらに含む、態様1~40のいずれか一項記載の製剤。

(態様42)

ニコチン酸又はその塩をさらに含む、態様1~41のいずれか一項記載の製剤。

(態様43)

トレプロスチニル又はその塩をさらに含む、態様1~42のいずれか一項記載の製剤。

(態様44)

(i)50~500U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii)イオン性亜鉛、(iii)1mM以上の濃度の亜鉛結合種としてのクエン酸塩、及び(iv)アルキルグリコシドである非イオン性界面活性剤を含む、態様1記載の水性液体医薬製剤であって;該製剤がEDTA及び亜鉛イオン結合に関するlogKが25で12.3を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まない、前記水性液体医薬製剤。

(態様45)

前記クエン酸塩が10~30mMの濃度で前記製剤中に存在する、態様44記載の製剤。

(態様46)

(i)400~1000U/ml、例えば、500~1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii)イオン性亜鉛、(iii)1mM以上の濃度の亜鉛結合種としてのクエン酸塩、及び(iv)アルキルグリコシドである非イオン性界面活性剤を含む、態様1記載の水性液体医薬製剤であって;該製剤がEDTA及び亜鉛イオン結合に関するlogKが25で12.3を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まない、前記水性液体医薬製剤。

(態 様 4 7)

前記クエン酸塩が30～50mMの濃度で前記製剤中に存在する、態様46記載の製剤。

(態 様 4 8)

真性糖尿病に罹患している対象の治療において使用するための、態様1～47のいずれか一項記載の製剤。

(態 様 4 9)

それを必要としている対象に、有効量の態様1～47のいずれか一項記載の製剤を投与することを含む、真性糖尿病の治療方法。

(態 様 5 0)

1用量又は複数用量の態様1～47のいずれか一項記載の製剤を含有する容器。

(態 様 5 1)

1用量又は複数用量の態様1～47のいずれか一項記載の製剤を注射針とともに含有する容器を含む1回又は複数回使用のための注射器具。

(態 様 5 2)

複数用量の態様1～47のいずれか一項記載の製剤を含むリザーバー及び自動又は遠隔操作したときに1以上の用量の前記製剤が体内に投与されるように自動又は遠隔操作に適應しているポンプを含む医療器具。

(態 様 5 3)

再構成の後、(i)インスリン化合物、(ii)イオン性亜鉛、(iii)亜鉛イオン結合に関するlogKが25 で4.5～12.3の範囲である種から選択される1mM以上の濃度の亜鉛結合種、及び(iv)アルキルグリコシドである非イオン性界面活性剤を含む水性媒体による再構成に好適な乾燥固体医薬組成物であって；該組成物がEDTA及び亜鉛イオン結合に関するlogKが25 で12.3を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まない、前記乾燥固体医薬組成物。

(態 様 5 4)

態様1～47のいずれか一項記載の製剤を調製する方法であって、態様53記載の乾燥固体医薬組成物を水性媒体に溶解させることを含む、前記方法。

(態 様 5 5)

(i)インスリン化合物、(ii)イオン性亜鉛、及び(iii)亜鉛イオン結合に関するlogKが25 で4.5～12.3の範囲である種から選択される1mM以上の濃度の亜鉛結合種を含む水性液体医薬製剤であって；該製剤がEDTA及び亜鉛イオン結合に関するlogKが25 で12.3を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まない、前記水性液体医薬製剤の貯蔵安定性を改善する方法であって；アルキルグリコシドである非イオン性界面活性剤を該製剤に添加することを含む、前記方法。

(態 様 5 6)

(i)インスリン化合物、(ii)イオン性亜鉛、及び(iii)亜鉛イオン結合に関するlogKが25 で4.5～12.3の範囲である種から選択される1mM以上の濃度の亜鉛結合種を含む水性液体医薬製剤であって；該製剤がEDTA及び亜鉛イオン結合に関するlogKが25 で12.3を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まない、前記水性液体医薬製剤の貯蔵安定性を改善するための、アルキルグリコシドである非イオン性界面活性剤の使用。

(態 様 5 7)

亜鉛イオン結合に関するlogKが25 で4.5～12.3の範囲である種から選択される1mM以上の濃度の亜鉛結合種が、亜鉛イオン結合に関するlogKが25 で4.5～10の範囲である種から選択される1mM以上の濃度の亜鉛結合種である、態様53～56のいずれか一項記載の組成物、方法、又は使用。

(態 様 5 8)

前記製剤が亜鉛イオン結合に関するlogKが25 で10～12.3である亜鉛結合種を実質的に含まない、態様53～57のいずれか一項記載の組成物、方法、又は使用。

(態 様 5 9)

(i)400～1000U/mlの濃度のインスリン化合物及び(ii)イオン性亜鉛を含む水性液体医薬製剤であって；

該製剤が100U/mlの濃度の該インスリン化合物を含む対応する製剤と生物学的に等価である、前記水性液体医薬製剤。

(態 様 6 0)

前記インスリン化合物が、>400~1000U/ml、例えば、500~1000U/ml、>500~1000U/ml、600~1000U/ml、>600~1000U/ml、700~1000U/ml、>700~1000U/ml、750~1000U/ml、>750~1000U/ml、800~1000U/ml、>800~1000U/ml、900~1000U/ml、>900~1000U/ml、例えば、1000U/mlの濃度で存在する、態様59記載の製剤。

(態 様 6 1)

(i)500~1000U/mlの濃度のインスリンリスプロ及び(ii)イオン性亜鉛を含む、態様59記載の製剤であって；

該製剤が、pH 7.3に調整された、インスリンリスプロ(100U/ml)、リン酸ナトリウム(13.2mM)、グリセロール(174mM)、m-クレゾール(29mM)、イオン性亜鉛(19.7 µg/ml、対イオンを除く):からなる水性製剤と生物学的に等価である、前記製剤。

(態 様 6 2)

(i)500~1000U/mlの濃度のインスリンアスパルト及び(ii)イオン性亜鉛を含む、態様59記載の製剤であって；

該製剤が、pH 7.4に調整された、インスリンアスパルト(100U/ml)、リン酸ナトリウム(7mM)、グリセロール(174mM)、塩化ナトリウム(10mM)、フェノール(15.9mM)、m-クレゾール(15.9mM)、及びイオン性亜鉛(19.7 µg/ml、対アニオンを除く):からなる水性製剤と生物学的に等価である、前記製剤。

(態 様 6 3)

貯蔵中(例えば、30 で、1、2、又は3カ月間)の関連種の総増加率が100U/mlの濃度の前記インスリン化合物を含む対応する製剤の該増加率と同じくらいの大きさである、態様59~62のいずれか一項記載の製剤。

(態 様 6 4)

亜鉛イオン結合に関するlogKが25 で4.5~12.3の範囲である種から選択される1mM以上の濃度の亜鉛結合種を含む、態様59~63のいずれか一項記載の製剤。

(態 様 6 5)

前記亜鉛結合種がクエン酸塩である、態様64記載の製剤。

(態 様 6 6)

亜鉛結合種の濃度が30mM~50mMである、態様64又は態様65記載の製剤。

(態 様 6 7)

非イオン性界面活性剤を含む、態様59~66のいずれか一項記載の製剤。

(態 様 6 8)

EDTA及び亜鉛イオン結合に関するlogKが25 で12.3を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まない、態様59~67のいずれか一項記載の製剤。

(態 様 6 9)

前記水性液体医薬製剤及び前記対応する製剤の T_{max} に適用されるスチューデントのt-検定が 0.05のp-値をもたらす、態様59~68のいずれか一項記載の製剤。

(態 様 7 0)

血管拡張薬を含有しない、例えば、トレプロスチニル、ニコチンアミド、ニコチン酸、又はこれらの塩を含有しない、態様1~47及び59~69のいずれか一項記載の製剤。

(態 様 7 1)

例えば、糖尿病の治療において有用な追加の治療活性剤をさらに含む、態様1~47及び59~70のいずれか一項記載の製剤。

(態 様 7 2)

前記追加の活性剤が、アミリン類似体、例えば、プラムリントイド、又はGLP-1アゴニスト、例えば、リラグルチド、デュラグルチド、アルビグルチド、エキセナチド、もしくはリキシセナチドからなる群から選択される、態様71記載の製剤。

(態 様 7 3)

長時間作用型インスリン、例えば、インスリಂಗラルギン又はインスリンデグルデクと
共投与される、態様1～47及び59～72のいずれか一項記載の製剤。