

【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29年7月27日 (2017.7.27)

【公表番号】特表2014-516087(P2014-516087A)

【公表日】平成26年7月7日 (2014.7.7)

【年通号数】公開・登録公報2014-036

【出願番号】特願2014-514933(P2014-514933)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/14 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 19/08 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/22 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2017.01)

A 6 1 K 9/10 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 47/14

A 6 1 K 39/395 A

A 6 1 K 39/395 M

A 6 1 K 39/395 Y

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 19/08

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 47/22

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 9/10

【誤訳訂正書】

【提出日】平成29年6月19日 (2017.6.19)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 0 3

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【 0 0 0 3 】

本発明は活性薬剤放出の速度が少なくとも一種の非ポリマーの液体賦形剤（例えば、クエン酸エステル、安息香酸ベンジル、又はジメチルスルホン）、及び少量（例えば、10% ± 1% 未満）のポリ（D,L-ラクチド）（PLA）又はポリ（D,L-ラクチド-co-グリコリド）（PLGA）ポリマーを含む比較的簡単な製剤を使用して制御し得る液体の持続放出性製剤を提供する。更に、本発明の非ポリマーの賦形剤と組み合わせられる場合、酸末端基を有し、

又は有しないPLA及びPLGAは異なる放出速度を生じる。更に、異なる比率のラクチド部分及びグリコリド部分（例えば、50：50、65：35、75：25、又は85：15のラクチド：グリコリド）を有するPLGAは異なる持続放出速度を生じる。こうして、これらの賦形剤は活性薬剤の放出速度が時間の所望の長さにわたって持続し得る種々の製剤を提供する。

本発明の実施態様は少なくとも一種の活性薬剤；安息香酸ベンジル(BB)、安息香酸と1～20個の炭素原子を有する直鎖、分枝鎖、又は環鎖の脂肪族アルコール（その脂肪族鎖の水素原子の一つはヒドロキシル基で置換されている）（例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノール、n-ブタノール、i-ブタノール、s-ブタノール、t-ブタノール、n-ペンタノール、i-ペンタノール、ネオ-ペンタノール、n-ヘキサノール、シクロヘキサノール、n-ヘプタノール、n-オクタノール、n-ノナノール、n-デカノール、等の如きアルコール）とのエステル、ジメチルスルフィド、ジメチルスルホキシド、ジメチルスルホン、ジメチルスルフォジド、O-アセチルクエン酸もしくはO-プロピオニルクエン酸又はO-ブチリルクエン酸とC₁-C₁₀直鎖及び分枝鎖脂肪族アルコールとのモノエステル、ジエステル及びトリエステル、クエン酸とC₁-C₁₀直鎖及び分枝鎖脂肪族アルコールとのモノエステル、ジエステル及びトリエステル、クエン酸トリエチル(TEC)、O-アセチルクエン酸トリエチル(TEAC)、クエン酸アセチルトリエチル(ATEC)、クエン酸トリ-n-ブチル、クエン酸アセチルトリ-n-ブチル、クエン酸アセチルトリ-n-ヘキシル、クエン酸ブチリルトリ-n-ヘキシル、又はクエン酸エーテル、d-アルファ-トコフェロール、d,l-アルファ-トコフェロール、d-ベータ-トコフェロール、d,l-ベータ-トコフェロール、d-イータ-トコフェロール、及びd,l-イータ-トコフェロール（以上の夫々のアセテート、ヘミスクシネート、ニコチネート、及びスクシネート-PEGエステル形態を含む）、酢酸トコフェリル、トコトリエノール異性体、トコトリエノールエステルからなる群から選ばれた少なくとも一種の生物分解性、生物適合性の、非ポリマーの、液体賦形剤；及び少なくとも一種の生物分解性、生物適合性のポリ（D,L-ラクチド）（PLA）又はポリ（D,L-ラクチド-co-グリコリド）（PLGA）ポリマーを含む活性薬剤の持続放出のための眼への注射のための医薬製剤を提供し、その非ポリマー賦形剤：ポリマー賦形剤の比が約90：10～約99：1であり、その結果、初期の注射時に、その組成物がそのモノリスの保全性を液体状態で維持し、かつその組成物が少なくとも約14日の期間にわたって活性薬剤を放出する。

本実施態様の製剤は無色又はほぼ無色であってもよく、小さい針により注射でき、かつ眼に使用し得る。本実施態様の製剤は眼中の、抗体の如き、タンパク質の持続放出に特に有利である。

特別な実施態様において、製剤が結膜下、眼の周囲の空間、眼窩中の球後、上強膜、角膜内、強膜内、前室、前分節、後室、後分節、硝子体腔、網膜下の空間、脈絡膜上の分節、又は眼の網膜内の領域に注射し得る約5 µl～約100 µlの単位投薬製剤である。

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0026

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0026】

実施例12．PLGA/EA/ATEC製剤からのBGGの持続放出

トコフェロールは放出速度が少量のPLGAの添加により調節し得る別の持続放出性ビヒクルを与える。BGGの製剤を1%のBGG又は3%のBGGを5%のPLGA RG502 ATEC:EA 98:2（即ち、98質量%のATEC及び2質量%の酢酸トコフェロール）からなる賦形剤混合物中で混合することにより調製した。アリコート10 µl又は50 µlをBGGのin vitro放出について、3回反復で、試験し、結果を図14に示す。

実施例13．PLGA/ATEC製剤中の抗体のin vivo 持続放出

食塩水中の3%のBGG又は5%のRG502及びATEC中の1%もしくは3%のBGGからなる製剤を調製した。50 µlの単一単位用量をウサギの後分節に投与し、その後にBGGの放出を測定した。図15からわかるように、食塩水中の3%のBGGからのBGG放出はPLGA/ATEC

製剤（これらは14日間を良く超えて持続放出を与えた）からのBGG 放出と比較して迅速であり、しかも比較的短寿命であった。実際に、これらのデータは本持続放出性製剤が時間の長期間にわたって治療用量の治療タンパク質を放出でき、患者が注射間の数週又は数ヶ月を楽しむことを可能にし得るという結論を支持する。

外科分野、医薬分野、又は関連分野の当業者に自明である、本発明を行なうための上記方法の改良は本発明の範囲内であることが意図されている。

本発明は、さらに、以下の態様であり得る。

〔1〕安息香酸ベンジル、安息香酸と1～20個の炭素原子を有する直鎖、分枝鎖、又は環鎖の脂肪族アルコール（その脂肪族鎖の水素原子の一つはヒドロキシル基で置換されている）（例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノール、n-ブタノール、i-ブタノール、s-ブタノール、t-ブタノール、n-ペンタノール、i-ペンタノール、ネオ-ペンタノール、n-ヘキサノール、シクロヘキサノール、n-ヘプタノール、n-オクタノール、n-ノナノール、n-デカノール、等の如きアルコール）とのエステル、ジメチルスルホキシド、ジメチルスルホン、ジメチルスルフォジド、O-アセチルクエン酸もしくはO-プロピオニルクエン酸又はO-ブチリルクエン酸とC₁-C₁₀直鎖及び分枝鎖脂肪族アルコールとのモノエステル、ジエステル及びトリエステル、クエン酸とC₁-C₁₀直鎖及び分枝鎖脂肪族アルコールとのモノエステル、ジエステル及びトリエステル、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸トリ-n-ブチル、クエン酸アセチルトリ-n-ブチル、クエン酸アセチルトリ-n-ヘキシル、クエン酸ブチリルトリ-n-ヘキシル、クエン酸エーテル、d-アルファ-トコフェロール、d,l-アルファ-トコフェロール、d-ベータ-トコフェロール、d,l-ベータ-トコフェロール、d-イータ-トコフェロール、d,l-イータ-トコフェロール、これらのトコフェロールのアセテート、ヘミスクシネート、ニコチネート、及びスクシネート-PEGエステル形態、酢酸トコフェリル、トコトリエノール異性体、トコトリエノールエステルからなる群から選ばれた少なくとも一種の液体の、生物分解性、生物適合性の非ポリマー賦形剤；及び

少なくとも一種の生物分解性、生物適合性のポリ（D,L-ラクチド）（PLA）及び/又はポリ（D,L-ラクチド-co-グリコリド）（PLGA）ポリマー、

を含む治療タンパク質の持続放出のための眼への注射のための医薬製剤であって、

その非ポリマー賦形剤：ポリマーの比が約90：10～99：1であり、

注射時に、その製剤がそのモノリスの保全性及び液体状態を維持し、かつ

その製剤が少なくとも約14日の期間にわたって活性薬剤を放出することを特徴とする前記医薬製剤。

〔2〕製剤が結膜下、眼の周囲の空間、眼窩中の球後、上強膜、角膜内、強膜内、前室、前分節、後室、後分節、硝子体腔、網膜下の空間、脈絡膜上の分節、又は眼の網膜内の領域に注射し得る約5 µl～約100 µlの単位投薬製剤である、前記〔1〕記載の医薬製剤。

〔3〕治療タンパク質が抗体である、前記〔1〕記載の組成物。

〔4〕治療を要する被験者の眼に有効量の前記〔1〕から〔3〕のいずれか1項記載の組成物を投与することを特徴とする治療タンパク質を被験者に投与するための方法。

〔5〕治療を要する被験者の眼に治療有効量の前記〔1〕又は〔2〕記載の製剤を投与することを含むその被験者の眼の病気の治療方法であって、前記製剤の投与が血管形成を抑制し、骨吸収を抑制し、再狭窄を抑制し、血管形成を抑制し、糖尿病性網膜症を抑制し、又は腫瘍増殖を抑制する薬剤の持続放出を与えることを特徴とする治療方法。

〔6〕治療を要する者にとって治療有効量の医薬活性タンパク質、及び安息香酸ベンジル、安息香酸と1～20個の炭素原子を有する直鎖、分枝鎖、又は環鎖の脂肪族アルコール（その脂肪族鎖の水素原子の一つはヒドロキシル基で置換されている）（例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノール、n-ブタノール、i-ブタノール、s-ブタノール、t-ブタノール、n-ペンタノール、i-ペンタノール、ネオ-ペンタノール、n-ヘキサノール、シクロヘキサノール、n-ヘプタノール、n-オクタノール、n-ノナノール、n-デカノール、等の如きアルコール）とのエステル、ジメチルスルホキシド、ジメチルスル

ホン、ジメチルスルホジド、0-アセチルクエン酸もしくは0-プロピオニルクエン酸又は0-ブチルクエン酸と C_1 - C_{10} 直鎖及び分枝鎖脂肪族アルコールとのモノエステル、ジエステル及びトリエステル、クエン酸と C_1 - C_{10} 直鎖及び分枝鎖脂肪族アルコールとのモノエステル、ジエステル及びトリエステル、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸トリ-n-ブチル、クエン酸アセチルトリ-n-ブチル、クエン酸アセチルトリ-n-ヘキシル、クエン酸ブチルトリ-n-ヘキシル、及び/又はクエン酸エーテル、d-アルファ-トコフェロール、d,l-アルファ-トコフェロール、d-ベータ-トコフェロール、d,l-ベータ-トコフェロール、d-イータ-トコフェロール、d,l-イータ-トコフェロール、これらのトコフェロールのアセテート、ヘミスクシネート、ニコチネート、及びスクシネート-PEGエステル形態、酢酸トコフェリル、トコトリエノール異性体、トコトリエノールエステルからなる群から選ばれた賦形剤の量；

少なくとも一種の生物分解性、生物適合性のポリ(D,L-ラクチド)(PLA)及び/又はポリ(D,L-ラクチド-co-グリコリド)(PLGA)ポリマー、を含む注射可能な眼の製剤であって、

その非ポリマー賦形剤：ポリマーの比が90：10から99：1までの範囲であり、かつ前記医薬活性タンパク質が前記製剤に可溶化又は分散されることを特徴とする製剤。

〔7〕PLGAが50：50のラクチド：グリコリド比、7,000-17,000のMW範囲、及びアルキルエステル末端基を有する、前記〔1〕から〔3〕又は〔6〕のいずれか1項記載の製剤。

【誤訳訂正3】

【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】

安息香酸ベンジル、安息香酸と1～20個の炭素原子を有する直鎖、分枝鎖、又は環鎖の脂肪族アルコール（その脂肪族鎖の水素原子の一つはヒドロキシル基で置換されている）とのエステル、ジメチルスルホキド、ジメチルスルホン、0-アセチルクエン酸もしくは0-プロピオニルクエン酸と C_1 - C_{10} 直鎖及び分枝鎖脂肪族アルコールとのモノエステル、ジエステル及びトリエステル、クエン酸と C_1 - C_{10} 直鎖及び分枝鎖脂肪族アルコールとのモノエステル、ジエステル及びトリエステル、クエン酸エーテル、d-アルファ-トコフェロール、d,l-アルファ-トコフェロール、d-ベータ-トコフェロール、d,l-ベータ-トコフェロール、d-イータ-トコフェロール、d,l-イータ-トコフェロール、これらのトコフェロールのアセテート、ヘミスクシネート、ニコチネート、及びスクシネート-PEGエステル形態、酢酸トコフェリル、トコトリエノール異性体、トコトリエノールエステルからなる群から選ばれた少なくとも一種の液体の、生物分解性、生物適合性の非ポリマー賦形剤；及び

少なくとも一種の生物分解性、生物適合性のポリ(D,L-ラクチド-co-グリコリド)(PLGA)ポリマー、

を含む治療タンパク質の持続放出のための眼への注射のための医薬製剤であって、

前記PLGAが50：50のラクチド：グリコリド比、7,000-17,000のMW範囲、及びアルキルエステル末端基を有し、

その非ポリマー賦形剤：ポリマーの比が約90：10～99：1であり、

27、28、もしくは30ゲージ、又はそれより小さい、針を用いた約5 μ l～約100 μ lの製剤の注射時及び注射後に、その製剤がそのモノリス形状及び液体状態を維持し、かつ

その製剤が少なくとも約14日の期間にわたって治療タンパク質を該液体の製剤から放出することを特徴とする前記医薬製剤。

【請求項2】

製剤が結膜下、眼の周囲の空間、眼窩中の球後、上強膜、角膜内、強膜内、前室、前分節、後室、後分節、硝子体腔、網膜下の空間、脈絡膜上の分節、又は眼の網膜内の領域に注射し得る約5 μ l～約100 μ lの単位投薬製剤である、請求項1記載の医薬製剤。

【請求項 3】

治療タンパク質が抗体である、請求項 1 記載の医薬製剤。

【請求項 4】

前記脂肪族アルコールが、メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノール、n-ブタノール、i-ブタノール、s-ブタノール、t-ブタノール、n-ペンタノール、i-ペンタノール、ネオ-ペンタノール、n-ヘキサノール、シクロヘキサノール、n-ヘプタノール、n-オクタノール、n-ノナノール及びn-デカノールからなる群から選ばれる、請求項 1 記載の医薬製剤。

【請求項 5】

治療を要する者にとって治療有効量の医薬活性タンパク質、及び安息香酸ベンジル、安息香酸と 1 ~ 20 個の炭素原子を有する直鎖、分枝鎖、又は環鎖の脂肪族アルコール（その脂肪族鎖の水素原子の一つはヒドロキシル基で置換されている）とのエステル、ジメチルスルホキシド、ジメチルスルホン、O-アセチルクエン酸もしくはO-プロピオニルクエン酸とC₁-C₁₀直鎖及び分枝鎖脂肪族アルコールとのモノエステル、ジエステル及びトリエステル、クエン酸とC₁-C₁₀直鎖及び分枝鎖脂肪族アルコールとのモノエステル、ジエステル及びトリエステル、クエン酸エーテル、d-アルファ-トコフェロール、d,l-アルファ-トコフェロール、d-ベータ-トコフェロール、d,l-ベータ-トコフェロール、d-イータ-トコフェロール、d,l-イータ-トコフェロール、これらのトコフェロールのアセテート、ヘミスクシネート、ニコチネート、及びスクシネート-PEGエステル形態、酢酸トコフェリル、トコトリエノール異性体、トコトリエノールエステルからなる群から選ばれた賦形剤の量；

少なくとも一種の生物分解性、生物適合性のポリ（D,L-ラクチド-co-グリコリド）（PLGA）ポリマー、

を含む注射可能な眼の製剤であって、

前記PLGAが50：50のラクチド：グリコリド比、7,000-17,000のMW範囲、及びアルキルエステル末端基を有し、

その非ポリマー賦形剤：ポリマーの比が90：10から99：1までの範囲であり、前記医薬活性タンパク質が前記製剤に可溶化又は分散され、約 5 µl ~ 約 100 µl の前記液体の眼の製剤が、27、28、もしくは30ゲージ、又はそれより小さい、針を通して注射可能であり、かつ注射時及び注射後、少なくとも約14日間にわたって前記タンパク質を放出する間、前記製剤がそのモノリス形状及び液体状態を維持することを特徴とする製剤。

【請求項 6】

前記脂肪族アルコールが、メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノール、n-ブタノール、i-ブタノール、s-ブタノール、t-ブタノール、n-ペンタノール、i-ペンタノール、ネオ-ペンタノール、n-ヘキサノール、シクロヘキサノール、n-ヘプタノール、n-オクタノール、n-ノナノール及びn-デカノールからなる群から選ばれる、請求項 5 記載の製剤。