

【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 19 年 8 月 23 日 (2007.8.23)

【公表番号】特表 2003-503420 (P2003-503420A)

【公表日】平成 15 年 1 月 28 日 (2003.1.28)

【出願番号】特願 2001-507061 (P2001-507061)

【国際特許分類】

C 0 7 K 14/62 (2006.01)

A 6 1 K 9/18 (2006.01)

A 6 1 K 47/22 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

C 0 7 K 1/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/28 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 14/62

A 6 1 K 9/18

A 6 1 K 47/22

A 6 1 P 3/10

C 0 7 K 1/00

A 6 1 K 37/26

【手続補正書】

【提出日】平成 19 年 6 月 28 日 (2007.6.28)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 活性因子を精製する方法であって、以下

除去されるべき不純物を含む活性因子組成物を提供する工程；

該活性因子とジケトピペラジンとの複合体を形成する工程；および

該ジケトピペラジンと複合体を形成しないか、または該活性因子およびジケトピペラジンに対する非溶媒を用いる洗浄により、該複合体から本質的に全ての該不純物を除去する工程、

を包含する、方法。

【請求項 2】 前記活性因子が、ペプチドまたはタンパク質である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】 前記ペプチドまたはタンパク質が、インスリン、サケカルシトニン、副甲状腺ホルモン 1 - 34、オクトレオチド、ロイプロリド、および R S V ペプチドからなる群より選択される、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】 前記活性因子がインスリンである、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】 前記不純物が多価イオンである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】 工程 (a) の活性因子がインスリン複合体であり、そして前記不純物が亜鉛イオンである、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 7】 前記複合体が六量体のインスリンである、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】 前記ジケトピペラジンがフマリルジケトピペラジンである、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】 請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法であって、前記活性因子が

、以下、

前記ジケトピペラジンの溶液を作製する工程、

該活性因子の溶液または懸濁液を作製する工程、

該ジケトピペラジン溶液を、該活性因子の溶液または懸濁液と組み合わせる工程、および

該溶液から該ジケトピペラジンを沈殿させ、該活性因子が分散される該ジケトピペラジンの微粒子を形成し、それにより複合体を形成する工程、

を包含するプロセスにより該ジケトピペラジンと複合体を形成する、方法。

【請求項 10】 前記不純物について前記微粒子を水性媒体を用いて洗浄する工程をさらに包含する、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】 患者へのペプチドの投与のための組成物であって、該組成物が、ジケトピペラジンと複合体を形成しているペプチドを含み、その結果、該ペプチドが、不純物と複合体を形成せず、該組成物が、実質的に不純物を含まない、組成物。

【請求項 12】 粘膜に活性因子を投与することによって治療的処置または予防的処置を行うための医薬の製造における微粒子の使用であって、該微粒子が、(i) 該活性因子および (ii) 有効量の輸送エンハンサーの複合体から形成される微粒子であり、該輸送エンハンサーが、もしあれば、該因子の荷電をマスクすることによるか、または該粘膜に該輸送エンハンサーを水素結合することによるか、またはそれらの組み合わせにより、該粘膜を横切る該活性因子の輸送を容易にする、使用。

【請求項 13】 前記活性因子が荷電分子である、請求項 12 に記載の使用。

【請求項 14】 前記活性因子がインスリンである、請求項 13 に記載の使用。

【請求項 15】 前記輸送エンハンサーがフマリルジケトピペラジンである、請求項 12 に記載の使用。

【請求項 16】 前記組成物が吸入を介して肺に投与される、請求項 12 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 17】 インスリンを必要とする患者にインスリンを送達するための医薬の製造における、微粒子の使用であって、該微粒子が、単量体のインスリンまたは二量体のインスリンがジケトピペラジンと複合体を形成しているジケトピペラジンの微粒子であり、該インスリンが、亜鉛を実質的に含まない、使用。

【請求項 18】 前記ジケトピペラジンがフマリルジケトピペラジンである、請求項 17 に記載の使用。

【請求項 19】 前記組成物が吸入を介して前記肺に投与されるのに適切な乾燥粉末形態である、請求項 18 に記載の使用。

【請求項 20】 前記組成物が 1 以上の単位用量のインスリンで提供され、各用量が約 6 IU のインスリンと等しい、請求項 17 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 21】 請求項 1 に記載の方法、請求項 11 に記載の組成物、または請求項 12 もしくは 17 に記載の使用であって、前記ジケトピペラジンが、式 2, 5 - ジケト - 3, 6 - ジ (4 - X^b - アミノブチル) ピペラジンを有し、ここで、X^b が、スクシニル、グルタリル、マレイルおよびフマリルからなる群より選択される、方法、組成物、または使用。

【請求項 22】 医薬において使用するための微粒子であって、該微粒子が、(i) 活性因子および (ii) 有効量の輸送エンハンサーの複合体から形成され、該輸送エンハンサーが、もしあれば、該因子の荷電をマスクすることによるか、または該粘膜に該輸送エンハンサーを水素結合することにより、該粘膜を横切る該活性因子の輸送を容易にする、微粒子。

【請求項 23】 医薬において使用するための、単量体のインスリンまたは二量体のインスリンが複合体を形成しているジケトピペラジンの微粒子。

【請求項 24】 糖尿病の処置において使用するための請求項 22 または 23 に記載の微粒子。

【請求項 25】 活性因子を安定化させるための方法であって、該方法が、以下：

活性因子を提供する工程；

該活性因子と有効量のジケトピペラジンとの複合体を形成して、該活性因子を安定化させる工程、
を包含する、方法。

【請求項 26】 活性因子を投与するための組成物であって、該活性因子が、請求項 25 に記載の方法に従って安定化されている、組成物。

【請求項 27】 請求項 25 に記載の方法、または請求項 23 に記載の使用であって、前記ジケトピペラジンが、式 2, 5 - ジケト - 3, 6 - ジ (4 - X^b - アミノブチル) ピペラジンを有するジケトピペラジンであり、ここで、X^b が、スクシニル、グルタリル、マレイルおよびフマリルからなる群より選択される、方法または使用。

【請求項 28】 X^b が、フマリルである、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】 活性因子をジケトピペラジンと複合体形成する方法であって、該方法が、以下：

(i) ジケトピペラジン微粒子の懸濁液を提供する工程；

(i i) 該活性因子の溶液を提供する工程；および

(i i i) 該懸濁液と該溶液とを組み合わせ、該活性因子と該ジケトピペラジンとの複合体を形成する工程、
を包含する、方法。

【請求項 30】 凍結乾燥によって前記溶媒を除去する工程をさらに包含する、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】 請求項 29 または 30 に記載の方法であって、前記活性因子とジケトピペラジンとの複合体を洗浄する工程をさらに包含する、方法。

【請求項 32】 請求項 25、29 ~ 30 のいずれか一項に記載の方法であって、前記活性因子がインスリンである、方法。

【請求項 33】 前記複合体形成されたインスリンまたは該複合体から放出されたインスリンが、単量体のインスリンまたは二量体のインスリンである、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 34】 前記インスリンが安定である、請求項 32 または 33 に記載の方法