

【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 5 月 14 日 (2020.5.14)

【公表番号】特表 2019-514855 (P2019-514855A)

【公表日】令和 1 年 6 月 6 日 (2019.6.6)

【年通号数】公開・登録公報 2019-021

【出願番号】特願 2018-551137 (P2018-551137)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/02 (2006.01)

A 6 1 K 9/32 (2006.01)

A 6 1 K 9/48 (2006.01)

A 6 1 K 47/38 (2006.01)

A 6 1 K 47/32 (2006.01)

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 K 47/36 (2006.01)

A 6 1 K 47/02 (2006.01)

A 6 1 K 47/14 (2006.01)

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

A 6 1 K 47/06 (2006.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/20 (2006.01)

A 6 1 K 47/04 (2006.01)

A 6 1 K 47/42 (2017.01)

A 6 1 K 47/55 (2017.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 38/02

A 6 1 K 9/32

A 6 1 K 9/48

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 47/32

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 47/36

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 47/14

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/06

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/20

A 6 1 K 47/04

A 6 1 K 47/42

A 6 1 K 47/55

A 6 1 K 39/395 V

A 6 1 P 1/00

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 3 月 27 日 (2020.3.27)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0231

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0231】

(参考文献)

【化1】

Binz et al *Journal of Molecular Biology* 332(2):489-503

Fadda H M et al *Int J Pharm* 2009 382(1-2):56-60

Garbacz et al *European journal of pharmaceutical sciences* 2014 51:224-231

Green and Sambrook *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* 2012 4<sup>th</sup> Edition Cold Spring Harbour Laboratory Press

Goyanes et al *Int J Pharm* 2015 484(1-2):103-108

Griffiths et al *Antibodies* 2013 2:66-81

Hamers-Casterman et al *Nature* 1993 363(6428):446-448

Harmsen et al 2006 *Applied Microbiology and Biotechnology* 72(3):544-551

Hendrickson et al *Clin Microbiol Rev* 2002 15(1):79-94

Hussack et al 2011 *PLOS ONE* 6(11):e28218

Hussan et al 2012 *IOSR Journal of Pharmacy* 2(6):2319-4219

Kabat et al *Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition U.S. Department of Health and Human Services*, 1991 NIH Publication Number 91-3242

McCoy et al *Retrovirology* 2014 11:83

Merchant et al *Int J Pharm* 2014 475(1-2):585-591

Michael *Immunol Invest* 1989 18(9-10):1049-54

Muyldermans et al *Protein Eng* 1994 7(9):1129-1135

Muyldermans *Annu Rev Biochem* 2013 82:775-797

Padlan *Mol Immunol* 1994 31:169-217

Roux et al *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 95:11804-11809

Ungar et al *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016 14(4):550-557

van Schie et al., *Ann Rheum Dis* 2015 74:311-314

Ward et al., *Nature* 1989 341(6242):544-546

Ordas et al. 2012. *Clin Pharmacol Ther.* 91(4). 635-46

Guerra and Bermejo 2014 *Clin Exp Gastroenterol.* 7: 359-367

本件出願は、以下の構成の発明を提供する。

(構成1)

圧縮コアを含む、腸管の領域に医薬活性結合ポリペプチドを経口投与により送達するための固体医薬組成物であって、該圧縮コアが医薬活性結合ポリペプチドを含み、かつ該圧縮コアがpH感受性腸溶性コーティングでコーティングされている、前記固体医薬組成物。

(構成2)

圧縮コアを含む、腸管の領域への経口投与により腸管の疾患の治療において使用するための固体医薬組成物であって、該圧縮コアが医薬活性結合ポリペプチドを含み、かつ該圧縮コアがpH感受性腸溶性コーティングでコーティングされている、前記固体医薬組成物。

(構成3)

圧縮コアを含む、腸管の領域への経口投与により腸管の疾患の治療において使用するための固体医薬組成物であって、該圧縮コアが：

(i) 該コアの重量に対して相対的に40～75重量%存在する医薬活性結合ポリペプチド、

(ii) 1以上の圧縮助剤、

(iii) 1以上の崩壊剤、を含み、かつ該圧縮コアがpH感受性腸溶性コーティングでコーティングされている、前記固体医薬組成物。

(構成4)

圧縮コアを含む、腸管の領域への経口投与により腸管の疾患の治療において使用するための固体医薬組成物であって、該圧縮コアが：

(iv) 該コアの重量に対して相対的に40～75重量％存在する医薬活性結合ポリペプチド、

(v) 該コアの重量に対して相対的に20～55重量％存在する1以上の圧縮助剤、

(vi) 該コアの重量に対して相対的に2～6重量％存在する1以上の崩壊剤、を含み、かつ該圧縮コアがpH感受性腸溶性コーティングでコーティングされている、前記固体医薬組成物。

(構成5)

腸管の領域に医薬活性結合ポリペプチドを経口投与により送達するための1以上の小型錠剤を含むカプセル剤であって、該小型錠剤が圧縮コアを含み、該圧縮コアが医薬活性結合ポリペプチドを含み、かつ該圧縮コアがpH感受性腸溶性コーティングでコーティングされている、前記カプセル剤。

(構成6)

腸管の領域へ医薬活性結合ポリペプチドを送達する方法であって、圧縮コアを含む固体医薬組成物を経口投与することを含み、ここで該圧縮コアが医薬活性結合ポリペプチドを含み、かつ該圧縮コアがpH感受性腸溶性コーティングでコーティングされている、前記方法。

(構成7)

前記pH感受性腸溶性コーティングが腸管の領域に曝露された際に医薬活性結合ポリペプチドを放出する、構成1～6のいずれか1項記載の医薬組成物、使用のための医薬組成物、カプセル剤、又は方法。

(構成8)

前記腸管の領域が、小腸及び/又は大腸の領域、例えば十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、及び肛門管のうちの少なくとも1つから選択される領域である、構成1～7のいずれか1項記載の医薬組成物、使用のための医薬組成物、カプセル剤、又は方法。

(構成9)

前記圧縮コア及び前記pH感受性腸溶性コーティングの間にサブコーティングをさらに含む、構成1～8のいずれか1項記載の医薬組成物、使用のための医薬組成物、カプセル剤、又は方法。

(構成10)

前記サブコーティングがヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、又はこれからなる、構成9記載の医薬組成物、使用のための医薬組成物、カプセル剤、又は方法。

(構成11)

前記圧縮コアが少なくとも1つの賦形剤を含む、構成1、2、又は5～10のいずれか1項記載の医薬組成物、使用のための医薬組成物、カプセル剤、又は方法。

(構成12)

前記少なくとも1つの賦形剤が：

(i) 1以上の圧縮助剤、

(ii) 1以上の崩壊剤、

(iii) 1以上の滑沢剤、

(iv) 1以上の流動促進剤、

(v) 1以上の希釈剤、及び

(vi) 1以上の結合剤、のうちの1以上から選択される、構成11記載の医薬組成物、使用のための医薬組成物、カプセル剤、又は方法。

(構成13)

クロスポビドンなどの合成ポリマー、スクロース、グルコース、ラクトース、及びフル

クトースなどの糖、マンニトール、キシリトール、マルチトール、エリスリトール、ソルビトールなどの糖アルコール、結晶性セルロース、微結晶性セルロース、粉末化セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、及びメチルセルロースのようなセルロースなどの水溶性多糖、デンプン、ポリビニルピロリドン、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスボビドンなどの合成ポリマー、並びに炭酸カルシウムなどの無機化合物からなるリストから選択される1以上の圧縮助剤を含む、構成12記載の医薬組成物、使用のための医薬組成物、カプセル剤、又は方法。

(構成14)

前記コアの重量に対して相対的に20～55重量%、例えば30～40重量%存在する1以上の圧縮助剤を含む、構成12又は13記載の医薬組成物、使用のための医薬組成物、カプセル剤、又は方法。

(構成15)

顆粒内又は顆粒外である1以上の圧縮助剤を含む、構成12～14のいずれか1項記載の医薬組成物、使用のための医薬組成物、カプセル剤、又は方法。

(構成16)

カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどのセルロース、カルボキシメチルデンプンナトリウム、ヒドロキシプロピルデンプン、コメデンプン、コムギデンプン、バレイショデンプン、トウモロコシデンプン、部分アルファ化デンプンなどのデンプンからなるリストから選択される1以上の崩壊剤を含む、構成12～15のいずれか1項記載の医薬組成物、使用のための医薬組成物、カプセル剤、又は方法。

(構成17)

前記コアの重量に対して相対的に2～6重量%、例えば約4重量%存在する1以上の崩壊剤を含む、構成12～16のいずれか1項記載の医薬組成物、使用のための医薬組成物、カプセル剤、又は方法。

(構成18)

顆粒内又は顆粒外である、1以上の崩壊剤を含む、構成12～17のいずれか1項記載の医薬組成物、使用のための医薬組成物、カプセル剤、又は方法。

(構成19)

ベヘン酸グリセリル、ステアリン酸カルシウム；ステアリン酸マグネシウム；ステアリン酸亜鉛などのステアリン酸塩、鉱油、ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリルフマル酸ナトリウム、トウモロコシデンプン；バレイショデンプン；アルファ化デンプン；タピオカデンプン；コムギデンプンなどのデンプン、ステアリン酸、タルク、植物油、及びステアリン酸亜鉛からなるリストから選択される1以上の滑沢剤を含む、構成12～18のいずれか1項記載の医薬組成物、使用のための医薬組成物、カプセル剤、又は方法。

(構成20)

前記コアの重量に対して相対的に、0.1～2重量%、例えば約1重量%存在する1以上の滑沢剤を含む、構成12～19のいずれか1項記載の医薬組成物、使用のための医薬組成物、カプセル剤、又は方法。

(構成21)

顆粒外である1以上の滑沢剤を含む、構成12～20のいずれか1項記載の医薬組成物、使用のための医薬組成物、カプセル剤、又は方法。

(構成22)

前記医薬活性結合ポリペプチドが、前記コアの重量に対して相対的に、30～80重量%、例えば40～75重量%、例えば約50重量%～60重量%存在する、構成1、2、又は5～21のいずれか1項記載の医薬組成物、使用のための医薬組成物、カプセル剤、又は方法。

(構成23)

前記圧縮コアが、全て前記コアの重量に対して相対的に、以下：

20～55重量%の1以上の圧縮助剤；

2～6重量%の1以上の崩壊剤；

0.1～2重量%の1以上の滑沢剤、及び

40～75重量%の医薬活性結合ポリペプチド、

を含み、これらから実質的になり、又はこれらからなる、構成1、2、又は5～22のいずれか1項記載の医薬組成物、使用のための医薬組成物、カプセル剤、又は方法。

(構成24)

ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、コロイド性二酸化ケイ素、及びタルクからなるリストから選択される1以上の流動促進剤を含む、構成12～23のいずれか1項記載の医薬組成物、使用のための医薬組成物、カプセル剤、又は方法。

(構成25)

炭酸カルシウム、二塩基性リン酸カルシウム、三塩基性リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、微結晶性セルロース、粉末化セルロース、デキストレート、デキストリン、デキストロース賦形剤、フルクトース、カオリン、ラクチトール、無水ラクトース、ラクトース一水和物、マルチトール、マルトデキストリン、マルトース、マンニトール、ソルビトール、トウモロコシデンプン；パレイショデンプン；アルファ化デンプン；タピオカデンプン；コムギデンプンなどのデンプン、及びスクロースからなるリストから選択される1以上の希釈剤を含む、構成12～24のいずれか1項記載の医薬組成物、使用のための医薬組成物、カプセル剤、又は方法。

(構成26)

アラビアゴム、アルギン酸、アンモニアメタクリル酸コポリマー、アンモニアメタクリル酸コポリマー分散物、カルボマーコポリマー、カルボマーホモポリマー、カルボマー共重合体、カルボキシメチルセルロースナトリウム、微結晶性セルロース、コポリドン、スクロース、デキストリン、エチルセルロース、ゼラチン、グルコース、グアーガム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ヒドロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、マルトデキストリン、マルトース、メチルセルロース、ポリエチレンオキシド、ポリドン、トウモロコシデンプン；パレイショデンプン；アルファ化デンプン；タピオカデンプン；コムギデンプンなどのデンプンからなるリストから選択される1以上の結合剤を含む、構成12～25のいずれか1項記載の医薬組成物、使用のための医薬組成物、カプセル剤、又は方法。

(構成27)

前記pH感受性腸溶性コーティングが、10～300 µmの厚さを有している、構成1～26のいずれか1項記載の医薬組成物、使用のための医薬組成物、カプセル剤、又は方法。

(構成28)

前記pH感受性腸溶性コーティングが、任意に1以上の可塑剤、粘着防止剤、及び界面活性剤と一緒にpH感受性腸溶性ポリマーコートを含み、又はこれらからなる、構成1～27のいずれか1項記載の医薬組成物、使用のための医薬組成物、カプセル剤、又は方法。

(構成29)

前記pH感受性腸溶性ポリマーコートが：アクリル酸メチル-メタクリル酸コポリマー、酢酸コハク酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル）、酢酸フタル酸ポリビニル（PVAP）、メタクリル酸メチル-メタクリル酸コポリマー、アルギン酸ナトリウム、及びステアリン酸のうちの1以上を含む、構成28記載の医薬組成物、使用のための医薬組成物、カプセル剤、又は方法。

(構成30)

前記pH感受性腸溶性ポリマーコートが、メタクリル酸及びメタクリル酸メチルをベースとするアニオン性コポリマーを含み、又はこれらからなる、構成29記載の医薬組成物、使用のための医薬組成物、カプセル剤、又は方法。

(構成31)

前記pH感受性腸溶性ポリマーコートが、ポリ(メタクリル酸-コ-メタクリル酸メチル) 1:1又はポリ(メタクリル酸-コ-アクリル酸エチル) 1:1を含み、又はこれらからなる、構成

30記載の医薬組成物、使用のための医薬組成物、カプセル剤、又は方法。

(構成32)

前記pH感受性腸溶性ポリマーコートが、前記pH感受性腸溶性コーティングに対し相対的に40～70重量％存在する、構成28～31のいずれか1項記載の医薬組成物、使用のための医薬組成物、カプセル剤、又は方法。

(構成33)

前記pH感受性腸溶性ポリマーコートが、0.5～3.5のpHに2時間以上曝露されて初めて溶解する、構成28～32のいずれか1項記載の医薬組成物、使用のための医薬組成物、カプセル剤、又は方法。

(構成34)

前記pH感受性腸溶性コーティングが可塑剤を含み、ここで該可塑剤がクエン酸トリエチルであり、前記粘着防止剤がタルクであり、かつ/又は前記界面活性剤がラウリル硫酸ナトリウムである、構成28～33のいずれか1項記載の医薬組成物、使用のための医薬組成物、カプセル剤、又は方法。

(構成35)

前記可塑剤が前記pH感受性腸溶性コーティングに対し相対的に5～20重量％存在し、かつ/又は前記粘着防止剤が該pH感受性腸溶性コーティングに対し相対的に20～40重量％存在し、かつ/又は前記界面活性剤が該pH感受性腸溶性コーティングに対し相対的に0.05～0.5重量％存在する、構成28～34のいずれか1項記載の医薬組成物、使用のための医薬組成物、又は方法。

(構成36)

前記医薬活性結合ポリペプチドの分子量が5～200 kDである、構成1～35のいずれか1項記載の医薬組成物、使用のための医薬組成物、カプセル剤、又は方法。

(構成37)

前記医薬活性結合ポリペプチドが、10 mg/mL超、例えば30 mg/mL超の水溶性を有する、構成1～36のいずれか1項記載の医薬組成物、使用のための医薬組成物、又は方法。

(構成38)

前記医薬活性結合ポリペプチドの用量が、1日当たり3回の100～500 mgである、構成1～37のいずれか1項記載の医薬組成物、使用のための医薬組成物、カプセル剤、又は方法。

(構成39)

前記組成物が小型錠剤の形態で提示される、構成1～4又は6～38のいずれか1項記載の医薬組成物、使用のための医薬組成物、又は方法。

(構成40)

前記組成物がカプセル剤の中に含まれる、構成1～4又は6～39のいずれか1項記載の医薬組成物、使用のための医薬組成物、又は方法。

(構成41)

前記組成物が1以上のリンカーによって接続された2以上の医薬活性結合ポリペプチドを含む、構成1～40のいずれか1項記載の医薬組成物、使用のための医薬組成物、カプセル剤、又は方法。

(構成42)

前記1以上のリンカーが1以上のプロテアーゼに対して不安定である、構成41記載の医薬組成物、使用のための医薬組成物、カプセル剤、又は方法。

(構成43)

前記リンカーが1以上のプロテアーゼに対して不安定ではない、構成41記載の医薬組成物、使用のための医薬組成物、カプセル剤、又は方法。

(構成44)

前記医薬活性結合ポリペプチドが免疫グロブリン、好ましくはドメイン抗体である、構成1～43のいずれか1項記載の医薬組成物、カプセル剤、又は方法。

(構成45)

前記医薬活性結合ポリペプチドがICVD、例えばVH又はVHHである、構成44記載の医薬組

成物、使用のための医薬組成物、カプセル剤、又は方法。

(構成46)

前記医薬活性結合ポリペプチドが局所治療効果のためのものである、構成1～45のいずれか1項記載の医薬組成物、使用のための医薬組成物、カプセル剤、又は方法。

(構成47)

薬局方収載の腸溶性コーティング試験でアッセイする際に、前記医薬組成物が2時間後に前記医薬活性結合ポリペプチドを10重量%未満放出する、構成1～46のいずれか1項記載の医薬組成物、使用のための医薬組成物、カプセル剤、又は方法。

(構成48)

前記pH感受性腸溶性コートが、少なくとも6時間後に無傷である、構成47記載の医薬組成物、使用のための医薬組成物、カプセル剤、又は方法。

(構成49)

薬局方収載の溶解性試験でアッセイする際に、前記医薬組成物が：

(i) 30分後に前記医薬活性結合ポリペプチドの10～40重量%を、

(ii) 60分後に該医薬活性結合ポリペプチドの30～60重量%を、及び

(iii) 120分後に該医薬活性結合ポリペプチドの60重量%以上を、

放出する、構成1～48のいずれか1項記載の医薬組成物、使用のための医薬組成物、カプセル剤、又は方法。

(構成50)

動的溶解性試験でアッセイする際に：

前記医薬組成物の放出の開始が90～210分で起こり、

該医薬組成物が：

(i) 放出の開始から60分後に前記医薬活性結合ポリペプチドの10～30重量%を、

(ii) 放出の開始から120分後に該医薬活性結合ポリペプチドの40～70重量%を、及び

(iii) 放出の開始から180分後に該医薬活性結合ポリペプチドの60重量%以上を、

放出する、構成1～49のいずれか1項記載の医薬組成物、使用のための医薬組成物、カプセル剤、又は方法。

(構成51)

圧縮コアを含む、腸管の領域への経口投与により腸管の疾患の治療において使用するための固体医薬組成物であって、該圧縮コアが医薬活性結合ポリペプチドを含み、かつ該圧縮コアがpH感受性腸溶性コーティングでコーティングされており；

該医薬活性結合ポリペプチドが局所治療効果のためのものであり；

該医薬活性結合ポリペプチドがICVDであり；

薬局方収載の腸溶性コーティング試験でアッセイする場合、該医薬組成物が2時間後に該医薬活性結合ポリペプチドを10重量%未満放出し；

薬局方収載の溶解性試験でアッセイする場合、該医薬組成物が：

(i) 30分後に該医薬活性結合ポリペプチドの10～40重量%、

(ii) 60分後に該医薬活性結合ポリペプチドの30～60重量%、及び

(iii) 120分後に該医薬活性結合ポリペプチドの60重量%以上を、

放出する、前記固体医薬組成物。

(構成52)

前記医薬活性結合ポリペプチドを圧縮して前記圧縮コアを形成し、続いて該コアをpH感受性腸溶性コーティングでコーティングすることを含む、構成1～51のいずれか1項記載の医薬組成物の作製方法。

(構成53)

前記医薬活性結合ポリペプチド（例えば、免疫グロブリン鎖可変ドメイン）を1以上の賦形剤と混合し、かつ粒状化させて顆粒を形成させ、続いて任意に該顆粒を1以上の賦形剤と混合し、続いて該顆粒を圧縮して前記圧縮コアを形成させ、続いて該コアをpH感受性腸溶性コーティングでコーティングする、構成52記載の方法。

(構成54)

粒状化工程の賦形剤が、1以上の圧縮助剤（例えば、マンニトール）及び1以上の滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム）から選択される、構成53記載の方法。

（構成55）

粒状化の後、圧縮して前記圧縮コアを形成する前に、前記顆粒を1以上の圧縮助剤（例えば、微結晶性セルロース）、1以上の崩壊剤（例えば、クロスカルメロースナトリウム）、及び1以上の滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム）から選択される1以上の賦形剤と混合する、構成53又は54記載の方法。

（構成56）

構成52～55のいずれか1項記載の方法によって取得可能な医薬組成物。

（構成57）

固体医薬組成物のための圧縮コアであって、該組成物が経口投与により腸管の領域に医薬活性結合ポリペプチドを送達するためのものであり、かつ該圧縮コアが局所治療効果のための医薬活性結合ポリペプチドを含む、前記圧縮コア。