

【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 24 年 5 月 17 日 (2012.5.17)

【公表番号】特表 2010-529997 (P2010-529997A)

【公表日】平成 22 年 9 月 2 日 (2010.9.2)

【年通号数】公開・登録公報 2010-035

【出願番号】特願 2010-512373 (P2010-512373)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/48 (2006.01)

A 6 1 P 7/04 (2006.01)

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 K 47/02 (2006.01)

A 6 1 K 47/18 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 37/547

A 6 1 P 7/04

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 47/18

【手続補正書】

【提出日】平成 23 年 3 月 23 日 (2011.3.23)

【手続補正 1】

【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】

トロンピンと、

ベンジルアルコールおよびクロロブタノールからなる群から選択された静菌的に効果的な量の防腐剤と、

0.10% ~ 5.0% (w/v) のスクロースと

を水溶液中に含む医薬組成物。

【請求項 2】

緩衝液、塩、ポリオール、界面活性剤、アミノ酸、または追加の炭水化物の 1 つまたはそれ以上をさらに含む請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記防腐剤がベンジルアルコールである請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記ベンジルアルコールが 0.8% ~ 1.5% (v/v) の濃度で存在する請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

マンニトールをさらに含む請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記マンニトールおよびスクロースが、マンニトール：スクロースの割合が 1 : 1 を超えるが 2 . 5 : 1 以下 (w / w) で存在する請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記トロンピンがヒトトロンピンである請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記ヒトトロンピンが組み換えヒトトロンピンである請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記トロンピンがウシトロンピンである請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 10】

トロンピンと、

薬学的に許容される緩衝液と、

0 . 10 % ~ 5 % (w / v) のスクロースと、

濃度 0 . 8 % ~ 1 . 5 % (v / v) のベンジルアルコールまたは濃度 0 . 4 % ~ 0 . 6 % (w / v) のクロロブタノールからなる群から選択された防腐剤と、

を pH 5 . 7 ~ 7 . 4 の水溶液中に含む組成物。

【請求項 11】

前記防腐剤がベンジルアルコールである請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記ベンジルアルコールの濃度が 0 . 8 % ~ 1 . 0 % (v / v) である請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記スクロースの濃度が 0 . 5 % ~ 3 . 0 % (w / v) である請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記スクロースの濃度が約 1 % (w / v) である請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記緩衝液が、ヒスチジン緩衝液、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液、トリス緩衝液、コハク酸緩衝液、および酢酸緩衝液からなる群から選択された請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 16】

マンニトールをさらに含む請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記マンニトールおよびスクロースが、マンニトール：スクロースの割合が 1 : 1 を超えるが 2 . 5 : 1 以下 (w / w) で存在する請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 18】

前記希釈液が塩化ナトリウムを含む請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 19】

前記トロンピンがヒトトロンピンである請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 20】

前記ヒトトロンピンが組み換えヒトトロンピンである請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 21】

前記トロンピンがウシトロンピンである請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 22】

前記トロンピンが 0 . 1 m g / m L ~ 5 . 0 m g / m L の濃度で存在する請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 23】

前記トロンピンが 0 . 3 m g / m L ~ 3 . 0 m g / m L の濃度で存在する請求項 22 に記載の組成物。

【請求項 24】

pH 5 . 7 ~ 7 . 4 の水溶液中で、

0 . 03 m g / m L ~ 1 . 6 m g / m L のトロンピンと、

0.17% ~ 1.3% (w/v) のスクロースと、
1.1% ~ 1.6% (w/v) のマンニトールと、
0.8% ~ 2.0% (w/v) の NaCl と、
0 ~ 1.6 mM の CaCl_2 と、
0.001% ~ 0.32% (w/v) の界面活性剤または高分子量ポリエチレングリコールと、

薬学的に許容される緩衝液と、

ベンジルアルコールおよびクロロブタノールからなる群から選択された静菌的に効果的な量の防腐剤と、

から実質的になる水溶性の組成物であって、

前記緩衝液の濃度が外科手術の状況で前記組成物を利用するときにほぼ生理的 pH になるように選択され、前記マンニトール：スクロースの割合が 1 : 1 を超えるが 2.5 : 1 以下 (w/w) である水溶性の組成物。

【請求項 25】

前記マンニトール対スクロースの割合が 1.33 : 1 (w/w) である請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 26】

前記スクロース：トロンビンのモル比が少なくとも 700 : 1 である請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 27】

前記スクロース：トロンビンのモル比が少なくとも 2000 : 1 である請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 28】

前記防腐剤が濃度 0.8% ~ 1.5% (v/v) のベンジルアルコールである請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 29】

トロンビンと、ベンジルアルコールおよびクロロブタノールからなる群から選択された静菌的に効果的な量の防腐剤の存在下で前記タンパク質を安定化させるのに十分な量のスクロースとを含む凍結乾燥した組成物を提供するステップと、

静菌的に効果的な量のベンジルアルコールまたはクロロブタノールを水中に含む希釈液を提供するステップと、

前記凍結乾燥した組成物と前記希釈液とを合わせて溶液を作るステップであって、溶液中の前記スクロースの濃度が 0.10% ~ 5.0% (w/v) であるステップと、

を含む、安定化したトロンビン溶液を調製するための方法。

【請求項 30】

前記凍結乾燥した組成物が緩衝液、塩、またはポリオールをさらに含む請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

トロンビンと、少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤とを含む凍結乾燥した組成物を提供するステップと、

前記凍結乾燥した組成物を希釈液の中で再構成して薬学的に許容されるトロンビン溶液を提供するステップであって、前記希釈液は前記溶液中でベンジルアルコールの濃度を 0.8% ~ 1.5% (v/v) にし、スクロースの濃度を 0.10% ~ 5% (w/v) にするように選択されるステップと、

を含む、安定化したトロンビン溶液を調製するための方法。

【請求項 32】

前記溶液がマンニトールをさらに含む請求項 31 に記載の方法。

【請求項 33】

前記マンニトールおよびスクロースが前記溶液中にマンニトール：スクロースの割合が 1 : 1 を超えるが 2.5 : 1 以下 (w/w) で存在する請求項 32 に記載の方法。

【請求項 34】

第1密閉容器に入った、静菌的に効果的な量のベンジルアルコールまたはクロロブタノールを水中に含む薬学的に許容される希釈液と、

第2密閉容器に入ったトロンビンおよびある量のスクロースを含む凍結乾燥した組成物であって、前記スクロースの量は、前記凍結乾燥した組成物を前記希釈液で再構成するときにスクロースの濃度が0.10%～5.0%(w/v)になるように選択される、凍結乾燥した組成物と

を具備するキット。

【請求項 35】

前記希釈液がNaClをさらに含む請求項34に記載のキット。

【請求項 36】

前記希釈液が静菌性の食塩水である請求項35に記載のキット。

【請求項 37】

前記希釈液を前記第1密閉容器から前記第2密閉容器に移動するための手段をさらに具備する請求項34に記載のキット。

【請求項 38】

説明書をさらに具備する請求項34に記載のキット。

【請求項 39】

塗布用デバイスをさらに具備する請求項34に記載のキット。

【請求項 40】

前記塗布用デバイスがシリンジまたは噴霧器である請求項39に記載のキット。

【請求項 41】

前記第1密閉容器および前記第2密閉容器が第3容器に梱包されている請求項34に記載のキット。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0014

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0014】

本発明はまた、以下の項目を提供する。

(項目1)

トロンビンと、

ベンジルアルコールおよびクロロブタノールからなる群から選択された静菌的に効果的な量の防腐剤と、

0.10%～5.0%(w/v)のスクロースと

を水溶液中に含む医薬組成物。

(項目2)

緩衝液、塩、ポリオール、界面活性剤、アミノ酸、または追加の炭水化物の1つまたはそれ以上をさらに含む項目1に記載の組成物。

(項目3)

上記防腐剤がベンジルアルコールである項目1に記載の組成物。

(項目4)

上記ベンジルアルコールが0.8%～1.5%(v/v)の濃度で存在する項目3に記載の組成物。

(項目5)

マンニトールをさらに含む項目1に記載の組成物。

(項目6)

上記マンニトールおよびスクロースが、マンニトール：スクロースの割合が1：1を超えるが2.5：1以下(w/w)で存在する項目5に記載の組成物。

(項目 7)

上記トロンピンがヒトトロンピンである項目 1 に記載の組成物。

(項目 8)

上記ヒトトロンピンが組み換えヒトトロンピンである項目 7 に記載の組成物。

(項目 9)

上記トロンピンがウシトロンピンである項目 1 に記載の組成物。

(項目 10)

トロンピンと、

薬学的に許容される緩衝液と、

0.10% ~ 5% (w/v) のスクロースと、

濃度 0.8% ~ 1.5% (v/v) のベンジルアルコールまたは濃度 0.4% ~ 0.6% (w/v) のクロロブタノールからなる群から選択された防腐剤と、

を pH 5.7 ~ 7.4 の水溶液中に含む組成物。

(項目 11)

上記防腐剤がベンジルアルコールである項目 10 に記載の組成物。

(項目 12)

上記ベンジルアルコールの濃度が 0.8% ~ 1.0% (v/v) である項目 11 に記載の組成物。

(項目 13)

上記スクロースの濃度が 0.5% ~ 3.0% (w/v) である項目 10 に記載の組成物。

(項目 14)

上記スクロースの濃度が約 1% (w/v) である項目 10 に記載の組成物。

(項目 15)

上記緩衝液が、ヒスチジン緩衝液、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液、トリス緩衝液、コハク酸緩衝液、および酢酸緩衝液からなる群から選択された項目 10 に記載の組成物。

(項目 16)

マンニトールをさらに含む項目 10 に記載の組成物。

(項目 17)

上記マンニトールおよびスクロースが、マンニトール：スクロースの割合が 1 : 1 を超えるが 2.5 : 1 以下 (w/w) で存在する項目 16 に記載の組成物。

(項目 18)

上記希釈液が塩化ナトリウムを含む項目 10 に記載の組成物。

(項目 19)

上記トロンピンがヒトトロンピンである項目 10 に記載の組成物。

(項目 20)

上記ヒトトロンピンが組み換えヒトトロンピンである項目 19 に記載の組成物。

(項目 21)

上記トロンピンがウシトロンピンである項目 10 に記載の組成物。

(項目 22)

上記トロンピンが 0.1 mg/mL ~ 5.0 mg/mL の濃度で存在する項目 10 に記載の組成物。

(項目 23)

上記トロンピンが 0.3 mg/mL ~ 3.0 mg/mL の濃度で存在する項目 22 に記載の組成物。

(項目 24)

pH 5.7 ~ 7.4 の水溶液中で、

0.03 mg/mL ~ 1.6 mg/mL のトロンピンと、

0.17% ~ 1.3% (w/v) のスクロースと、

1.1% ~ 1.6% (w/v) のマンニトールと、

0.8% ~ 2.0% (w/v) の NaCl と、
0 ~ 1.6 mM の CaCl₂ と、
0.001% ~ 0.32% (w/v) の界面活性剤または高分子量ポリエチレングリコ
ールと、

薬学的に許容される緩衝液と、
ベンジルアルコールおよびクロロブタノールからなる群から選択された静菌的に効果的
な量の防腐剤と、

から実質的になる水溶性の組成物であって、
上記緩衝液の濃度が外科手術の状況で上記組成物を利用するときにほぼ生理的 pH にな
るように選択され、上記マンニトール：スクロースの割合が 1：1 を超えるが 2.5：1
以下 (w/w) である水溶性の組成物。

(項目 25)

上記マンニトール対スクロースの割合が 1.33：1 (w/w) である項目 24 に記載
の組成物。

(項目 26)

上記スクロース：トロンビンのモル比が少なくとも 700：1 である項目 24 に記載の
組成物。

(項目 27)

上記スクロース：トロンビンのモル比が少なくとも 2000：1 である項目 26 に記載
の組成物。

(項目 28)

上記防腐剤が濃度 0.8% ~ 1.5% (v/v) のベンジルアルコールである項目 24
に記載の組成物。

(項目 29)

トロンビンと、ベンジルアルコールおよびクロロブタノールからなる群から選択された
静菌的に効果的な量の防腐剤の存在下で上記タンパク質を安定化させるのに十分な量のス
クロースとを含む凍結乾燥した組成物を提供するステップと、

静菌的に効果的な量のベンジルアルコールまたはクロロブタノールを水中に含む希釈液
を提供するステップと、

上記凍結乾燥した組成物と上記希釈液とを混合して溶液を作るステップであって、溶液
中のスクロースの濃度が 0.10% ~ 5.0% (w/v) であるステップと、

を含む、安定化したトロンビン溶液を調製するための方法。

(項目 30)

上記凍結乾燥した組成物が緩衝液、塩、またはポリオールをさらに含む項目 29 に記載
の方法。

(項目 31)

トロンビンと、少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤とを含む凍結乾燥した組成
物を提供するステップと、

上記凍結乾燥した組成物を希釈液の中で再構成して薬学的に許容されるトロンビン溶液
を提供するステップであって、上記希釈液は上記溶液中でベンジルアルコールの濃度を 0
.8% ~ 1.5% (v/v) にし、スクロースの濃度を 0.10% ~ 5% (w/v) にす
るように選択されるステップと、

を含む、安定化したトロンビン溶液を調製するための方法。

(項目 32)

上記溶液がマンニトールをさらに含む項目 31 に記載の方法。

(項目 33)

上記マンニトールおよびスクロースが上記溶液中にマンニトール：スクロースの割合が
1：1 を超えるが 2.5：1 以下 (w/w) で存在する項目 32 に記載の方法。

(項目 34)

第 1 密閉容器に入った、静菌的に効果的な量のベンジルアルコールまたはクロロブタノ

ールを水中に含む薬学的に許容される希釈液と、

第2密閉容器に入ったトロンビンおよびある量のスクロースを含む凍結乾燥した組成物であって、上記スクロースの量は、上記凍結乾燥した組成物を上記希釈液で再構成するときにスクロースの濃度が0.10%～5.0%(w/v)になるように選択される、凍結乾燥した組成物と

を具備するキット。

(項目35)

上記希釈液がNaClをさらに含む項目34に記載のキット。

(項目36)

上記希釈液が静菌性の食塩水である項目35に記載のキット。

(項目37)

上記希釈液を上記第1密閉容器から上記第2密閉容器に移動するための手段をさらに具備する項目34に記載のキット。

(項目38)

説明書をさらに具備する項目34に記載のキット。

(項目39)

塗布用デバイスをさらに具備する項目34に記載のキット。

(項目40)

上記塗布用デバイスがシリンジまたは噴霧器である項目39に記載のキット。

(項目41)

上記第1密閉容器および上記第2密閉容器が第3容器に梱包されている項目34に記載のキット。

(項目42)

トロンビンを、これを必要とするほ乳類に投与方法であり、

ベンジルアルコールおよびクロロブタノールからなる群から選択された静菌的に効果的な量の防腐剤を含む薬学的に許容される希釈液を提供するステップと、

トロンビンおよびある量のスクロースを含む凍結乾燥した組成物を提供するステップと

、

上記凍結乾燥した組成物を上記希釈液で再構成して溶液を作るステップと、

上記溶液を上記ほ乳類に適用するステップと、

を含む方法であって、

上記凍結乾燥した組成物を上記希釈液で再構成するときにスクロースの濃度が0.10%～5.0%(w/v)になるように上記スクロースの量が選択される方法。

(項目43)

上記希釈液が静菌性の食塩水である項目42に記載の方法。

本発明の上記および他の態様は、以下の本発明の説明を参照することで明らかになるであろう。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0019

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0019】

ヒトトロンビンおよび非ヒトトロンビンは当技術分野で周知の方法によって調製される。たとえば血漿からのトロンビンの精製は、Bui Khac et al.、米国特許第5,981,254号明細書で開示されている。コーンフラクションIIIのような血漿分画からのトロンビンの精製は、Fenton et al., J. Biol. Chem. 252:3587-3598, 1977で開示されている。米国特許第5,476,777号明細書で開示されているように、組み換えトロンビンは、ヘビの毒活性化因子を

用いた活性化によってプレトロンビン前駆体から調製することができる。適切な毒活性化因子は、エカリンおよび *Oxyuranus scutellatus* 由来のプロトロンビン活性化因子を含む。活性化第 X_a 因子のような他の活性化因子も利用できる。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0040

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0040】

(実施例 5)

rhThrombin DP のバイアル (5, 000 IU) を 5 ml の米国薬局方 静菌性の食塩注射で再構成した (n = 3)。再構成したサンプルを上下逆にして 2 ~ 8 で 1 週間、2 週間、4 週間、6 週間、9 週間および 13 週間、ならびに 25 で 8 時間、24 時間、および 48 時間保存した。保存後、サンプルを、外見、含有量 (RP HPLC による)、純度 (RP HPLC)、有効性 (凝血活性)、および高分子量 (high-molecular-weight: HMW) の不純物 (SE HPLC) について分析した。表 5 に示す通り、評価した期間と条件では著しい不安定性は観察されなかった。