

【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6月21日 (2012.6.21)

【公表番号】特表2011-519867(P2011-519867A)

【公表日】平成23年7月14日 (2011.7.14)

【年通号数】公開・登録公報2011-028

【出願番号】特願2011-507701(P2011-507701)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 9/16 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/28 (2006.01)

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 9/16

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 47/28

A 6 1 K 47/12

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 3/10

【手続補正書】

【提出日】平成24年4月27日 (2012.4.27)

【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】

複数の粒子であって、該粒子は、

a) 複数のリン酸カルシウムコアナノ粒子；

b) 該コアナノ粒子中に被包された G L P - 1 アゴニスト；および

c) 該コアナノ粒子中に被包された胆汁酸塩を含む共沈降剤；

を含み、ここで該胆汁酸塩の存在は、該胆汁酸塩を含まないリン酸カルシウムコアナノ粒子と比較して、該コアナノ粒子への該 G L P - 1 アゴニストの被包効率を高める、複数の粒子。

【請求項 2】

前記 G L P - 1 アゴニストは、エクセナチドまたはその生理学的に受容可能な塩もしくは誘導体である、請求項 1 に記載の粒子。

【請求項 3】

前記コアナノ粒子は、300nmより小さい平均直径を有する、請求項 1 に記載の粒子。

【請求項 4】

前記胆汁酸塩は、コール酸塩、デオキシコール酸塩、タウロコール酸塩、グリココール酸塩、タウロデオキシコール酸塩、ウルソデオキシコール酸塩、タウロウルソデオキシコール酸塩、ケノデオキシコール酸塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される

、請求項 1 に記載の粒子。

【請求項 5】

請求項 1 に記載の粒子および薬学的に受容可能なキャリアを含む、薬学的組成物。

【請求項 6】

前記組成物は、カプセル剤、錠剤、球体、もしくは散剤の形態である、請求項 5 に記載の薬学的組成物。

【請求項 7】

前記組成物は、腸溶性コーティングをさらに含む、請求項 6 に記載の薬学的組成物。

【請求項 8】

吸収増強剤をさらに含む、請求項 5 に記載の薬学的組成物。

【請求項 9】

前記吸収増強剤は、中鎖脂肪酸塩である、請求項 8 に記載の薬学的組成物。

【請求項 10】

前記中鎖脂肪酸塩は、カプロン酸塩、カプリル酸塩、ペラルゴン酸塩、カプリン酸塩、ラウリン酸塩、ミリスチン酸塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項 9 に記載の薬学的組成物。

【請求項 11】

G L P - 1 アゴニスト処置の必要がある被験体を処置するための、請求項 5 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 12】

前記薬学的組成物は、経口経路を介して投与されることを特徴とする、請求項 11 に記載の薬学的組成物。

【請求項 13】

前記薬学的組成物は、粘膜表面に投与されることを特徴とする、請求項 11 に記載の薬学的組成物。

【請求項 14】

複数の粒子であって、

- a) 複数のリン酸カルシウムコアナノ粒子；
- b) 該コアナノ粒子中に被包された生物学的に活性な高分子；および
- c) 該コアナノ粒子中に被包された脂肪酸塩を含む共沈降剤；

を含み、ここで該脂肪酸塩の存在は、該脂肪酸塩を含まないリン酸カルシウムコアナノ粒子と比較して、該コアナノ粒子への該生物学的に活性な高分子の被包効率を高める、複数の粒子。

【請求項 15】

前記コアナノ粒子は、300nmより小さい平均直径を有する、請求項 14 に記載の粒子。

【請求項 16】

前記脂肪酸塩は、カプロン酸塩、カプリル酸塩、ペラルゴン酸塩、カプリン酸塩、ラウリン酸塩、ミリスチン酸塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項 14 に記載の粒子。

【請求項 17】

前記生物学的に活性な高分子は、タンパク質、ペプチド、ポリサッカリド、核酸、脂質、および炭水化物からなる群より選択される、請求項 14 に記載の粒子。

【請求項 18】

前記生物学的に活性な高分子は、G L P - 1 アゴニスト、インスリン、エリスロポエチン、インターフェロン、成長ホルモン、P T H、カルシトニン、ロイプロリド、およびこれらの誘導体からなる群より選択される、請求項 17 に記載の粒子。

【請求項 19】

前記 G L P - 1 アゴニストは、エクセナチドまたはその生理学的に受容可能な塩もしくは誘導体である、請求項 18 に記載の粒子。

【請求項 20】

請求項 14 に記載の粒子および薬学的に受容可能なキャリアを含む、薬学的組成物。

【請求項 21】

前記組成物は、カプセル剤、錠剤、球体、もしくは散剤の形態である、請求項 20 に記載の薬学的組成物。

【請求項 22】

前記組成物は、腸溶性コーティングをさらに含む、請求項 21 に記載の薬学的組成物。

【請求項 23】

吸収増強剤をさらに含む、請求項 20 に記載の薬学的組成物。

【請求項 24】

前記吸収増強剤は、中鎖脂肪酸塩である、請求項 23 に記載の薬学的組成物。

【請求項 25】

前記中鎖脂肪酸塩は、カプロン酸塩、カプリル酸塩、ペラルゴン酸塩、カプリン酸塩、ラウリン酸塩、ミリスチン酸塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項 24 に記載の薬学的組成物。

【請求項 26】

生物学的に活性な高分子の処置を必要とする被験体を処置するための、請求項 20 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 27】

前記薬学的組成物は、経口経路を介して投与されることを特徴とする、請求項 26 に記載の薬学的組成物。

【請求項 28】

前記薬学的組成物は、粘膜表面に投与されることを特徴とする、請求項 26 に記載の薬学的組成物。

【請求項 29】

複数のリン酸カルシウム粒子を作製するための方法であって、該方法は、

a) カルシウム塩の水溶液と、リン酸塩の水溶液とを、脂肪酸塩を含む共沈降剤の存在下で接触させる工程；

b) 工程 a) において得られた溶液を、所望のサイズのリン酸カルシウム粒子が得られるまで混合する工程；および

c) 該リン酸カルシウム粒子を回収する工程、

を包含する、方法。

【請求項 30】

前記脂肪酸塩は、カプロン酸塩、カプリル酸塩、ペラルゴン酸塩、カプリン酸塩、ラウリン酸塩、ミリスチン酸塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

前記カルシウム塩は、約 5 mM ~ 約 200 mM の範囲に及ぶ濃度を有する、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 32】

前記リン酸塩は、約 5 mM ~ 約 200 mM の範囲に及ぶ濃度を有する、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 33】

前記カルシウム塩の水溶液と、前記リン酸塩の水溶液とを、前記脂肪酸塩を含む共沈降剤の存在下で接触させる工程の前に、生物学的に活性な高分子を、該リン酸塩の水溶液もしくは該カルシウム塩の水溶液に添加する工程をさらに包含し、それによって、前記リン酸カルシウム粒子は、該生物学的に活性な高分子と共結晶化される、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 34】

前記生物学的に活性な高分子は、タンパク質、ペプチド、ポリサッカリド、核酸、脂質、

および炭水化物からなる群より選択される、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 35】

前記生物学的に活性な高分子は、GLP-1 アゴニスト、インスリン、エリスロポエチン、インターフェロン、成長ホルモン、PTH、カルシトニン、ロイプロリド、およびこれらの誘導体からなる群より選択される、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 36】

前記 GLP-1 アゴニストは、エクセナチドまたはその生理学的に受容可能な塩もしくは誘導体である、請求項 35 に記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0018

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0018】

さらなる局面において、本発明は、生物学的に活性な高分子の処置を必要とする被験体を処置するための方法を提供し、上記方法は、上記被験体に、治療上有効な量の、本発明のリン酸カルシウム粒子を含む薬学的組成物を投与する工程を包含する。いくつかの実施形態において、上記薬学的組成物は、経口経路を介して投与される。いくつかの実施形態において、上記生物学的に活性な高分子は、GLP-1 アゴニスト（例えば、エクセナチドまたはその生理学的に受容可能な塩もしくは誘導体）である。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

（項目 1）

複数の粒子であって、該粒子は、

a) 複数のリン酸カルシウムコアナノ粒子；

b) 該コアナノ粒子中に被包された GLP-1 アゴニスト；および

c) 該コアナノ粒子中に被包された胆汁酸塩を含む共沈降剤；

を含み、ここで該胆汁酸塩の存在は、該胆汁酸塩を含まないリン酸カルシウムコアナノ粒子と比較して、該コアナノ粒子への該 GLP-1 アゴニストの被包効率を高める、
複数の粒子。

（項目 2）

前記 GLP-1 アゴニストは、エクセナチドまたはその生理学的に受容可能な塩もしくは誘導体である、項目 1 に記載の粒子。

（項目 3）

前記コアナノ粒子は、300nm より小さい平均直径を有する、項目 1 に記載の粒子。

（項目 4）

前記胆汁酸塩は、コール酸塩、デオキシコール酸塩、タウロコール酸塩、グリココール酸塩、タウロデオキシコール酸塩、ウルソデオキシコール酸塩、タウロウルソデオキシコール酸塩、ケノデオキシコール酸塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目 1 に記載の粒子。

（項目 5）

項目 1 に記載の粒子および薬学的に受容可能なキャリアを含む、薬学的組成物。

（項目 6）

前記組成物は、カプセル剤、錠剤、球体、もしくは散剤の形態である、項目 5 に記載の薬学的組成物。

（項目 7）

前記組成物は、腸溶性コーティングをさらに含む、項目 6 に記載の薬学的組成物。

（項目 8）

吸収増強剤をさらに含む、項目 5 に記載の薬学的組成物。

（項目 9）

前記吸収増強剤は、中鎖脂肪酸塩である、項目 8 に記載の薬学的組成物。

(項目 1 0)

前記中鎖脂肪酸塩は、カプロン酸塩、カプリル酸塩、ペラルゴン酸塩、カプリン酸塩、ラウリン酸塩、ミリスチン酸塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目 9 に記載の薬学的組成物。

(項目 1 1)

G L P - 1 アゴニスト処置の必要がある被験体を処置するための方法であって、該方法は、該被験体に、治療上有効な量の、項目 5 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物を投与する工程を包含する、方法。

(項目 1 2)

前記薬学的組成物は、経口経路を介して投与される、項目 1 1 に記載の方法。

(項目 1 3)

前記薬学的組成物は、粘膜表面に投与される、項目 1 1 に記載の方法。

(項目 1 4)

複数の粒子であって、

a) 複数のリン酸カルシウムコアナノ粒子；

b) 該コアナノ粒子中に被包された生物学的に活性な高分子；および

c) 該コアナノ粒子中に被包された脂肪酸塩を含む共沈降剤；

を含み、ここで該脂肪酸塩の存在は、該脂肪酸塩を含まないリン酸カルシウムコアナノ粒子と比較して、該コアナノ粒子への該生物学的に活性な高分子の被包効率を高める、複数の粒子。

(項目 1 5)

前記コアナノ粒子は、300nmより小さい平均直径を有する、項目 1 4 に記載の粒子。

(項目 1 6)

前記脂肪酸塩は、カプロン酸塩、カプリル酸塩、ペラルゴン酸塩、カプリン酸塩、ラウリン酸塩、ミリスチン酸塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目 1 4 に記載の粒子。

(項目 1 7)

前記生物学的に活性な高分子は、タンパク質、ペプチド、ポリサッカリド、核酸、脂質、および炭水化物からなる群より選択される、項目 1 4 に記載の粒子。

(項目 1 8)

前記生物学的に活性な高分子は、G L P - 1 アゴニスト、インスリン、エリスロポエチン、インターフェロン、成長ホルモン、P T H、カルシトニン、ロイプロリド、およびこれらの誘導体からなる群より選択される、項目 1 7 に記載の粒子。

(項目 1 9)

前記 G L P アゴニストは、エクセナチドまたはその生理学的に受容可能な塩もしくは誘導体である、項目 1 8 に記載の粒子。

(項目 2 0)

項目 1 4 に記載の粒子および薬学的に受容可能なキャリアを含む、薬学的組成物。

(項目 2 1)

前記組成物は、カプセル剤、錠剤、球体、もしくは散剤の形態である、項目 2 0 に記載の薬学的組成物。

(項目 2 2)

前記組成物は、腸溶性コーティングをさらに含む、項目 2 1 に記載の薬学的組成物。

(項目 2 3)

吸収増強剤をさらに含む、項目 2 0 に記載の薬学的組成物。

(項目 2 4)

前記吸収増強剤は、中鎖脂肪酸塩である、項目 2 3 に記載の薬学的組成物。

(項目 2 5)

前記中鎖脂肪酸塩は、カプロン酸塩、カプリル酸塩、ペラルゴン酸塩、カプリン酸塩、ラウリン酸塩、ミリスチン酸塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項

目 2 4 に記載の薬学的組成物。

(項目 2 6)

生物学的に活性な高分子の処置を必要とする被験体を処置するための方法であって、該方法は、該被験体に、治療上有効な量の、項目 2 0 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物を投与する工程を包含する、方法。

(項目 2 7)

前記薬学的組成物は、経口経路を介して投与される、項目 2 6 に記載の方法。

(項目 2 8)

前記薬学的組成物は、粘膜表面に投与される、項目 2 6 に記載の方法。

(項目 2 9)

複数のリン酸カルシウム粒子を作製するための方法であって、該方法は、

a) カルシウム塩の水溶液と、リン酸塩の水溶液とを、脂肪酸塩を含む共沈降剤の存在下で接触させる工程；

b) 工程 a) において得られた溶液を、所望のサイズのリン酸カルシウム粒子が得られるまで混合する工程；および

c) 該リン酸カルシウム粒子を回収する工程、
を包含する、方法。

(項目 3 0)

前記脂肪酸塩は、カプロン酸塩、カプリル酸塩、ペラルゴン酸塩、カプリン酸塩、ラウリン酸塩、ミリスチン酸塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目 2 9 に記載の方法。

(項目 3 1)

前記カルシウム塩は、約 5 m M ~ 約 2 0 0 m M の範囲に及ぶ濃度を有する、項目 2 9 に記載の方法。

(項目 3 2)

前記リン酸塩は、約 5 m M ~ 約 2 0 0 m M の範囲に及ぶ濃度を有する、項目 2 9 に記載の方法。

(項目 3 3)

前記カルシウム塩の水溶液と、前記リン酸塩の水溶液とを、前記脂肪酸塩を含む共沈降剤の存在下で接触させる工程の前に、生物学的に活性な高分子を、該リン酸塩の水溶液もしくは該カルシウム塩の水溶液に添加する工程をさらに包含し、それによって、前記リン酸カルシウム粒子は、該生物学的に活性な高分子と共結晶化される、項目 2 9 に記載の方法

。

(項目 3 4)

前記生物学的に活性な高分子は、タンパク質、ペプチド、ポリサッカリド、核酸、脂質、および炭水化物からなる群より選択される、項目 3 3 に記載の方法。

(項目 3 5)

前記生物学的に活性な高分子は、G L P - 1 アゴニスト、インスリン、エリスロポエチン、インターフェロン、成長ホルモン、P T H、カルシトニン、ロイプロリド、およびこれらの誘導体からなる群より選択される、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 3 6)

前記 G L P アゴニストは、エクセナチドまたはその生理学的に受容可能な塩もしくは誘導体である、項目 3 5 に記載の方法。