

【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18年12月21日(2006.12.21)

【公表番号】特表2006-506435(P2006-506435A)

【公表日】平成18年2月23日(2006.2.23)

【年通号数】公開・登録公報2006-008

【出願番号】特願2004-553487(P2004-553487)

【国際特許分類】

C 0 7 K 14/765 (2006.01)

A 6 1 P 1/18 (2006.01)

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/04 (2006.01)

A 6 1 P 7/08 (2006.01)

A 6 1 P 7/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 11/16 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 17/02 (2006.01)

C 1 2 P 21/02 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

C 1 2 N 1/19 (2006.01)

C 1 2 N 1/21 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 14/765

A 6 1 P 1/18

A 6 1 P 7/00

A 6 1 P 7/04

A 6 1 P 7/08

A 6 1 P 7/10

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 11/16

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 17/02

C 1 2 P 21/02 A

C 1 2 P 21/02 C

A 6 1 K 37/02

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 15/00 A

C 1 2 N 5/00 B

【手続補正書】

【提出日】平成18年10月30日(2006.10.30)

【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】

以下の工程を含む方法によって得られる物質の少なくとも一部を含む結晶性ヒトアルブミン製品：

- a) アルブミン含有溶液を、該溶液が溶液 1 リットル当たり少なくとも 15 グラムのアルブミンを含むようになるまで濃縮し；
- b) 第一のリン酸塩混合物を、該リン酸塩混合物の濃度が 2.4 ~ 2.6 M になるまで前記アルブミン含有溶液に加え；
- c) 前記アルブミン含有溶液に第一の濾過を行い、不純物を除去して結晶化バッチ溶液を形成し；
- d) 前記結晶化バッチ溶液の濾液を、15 以下の温度まで冷却し；
- e) 前記結晶化バッチ溶液中のヒトアルブミンを結晶化させ；
- f) 最高で 3.0 M の濃度にするのに十分な、前記第一のリン酸塩混合物を前記結晶化バッチ溶液に加え；
- g) 残りの液体からのアルブミン結晶の第一の分離を行い；
- h) アルブミン結晶の第一の分離によって得られたアルブミン結晶を、2.7 ~ 3.0 M の濃度の第二のリン酸塩混合物に懸濁させ；
- i) 前記アルブミン結晶の結晶懸濁液を、40 ~ 50 の温度まで加熱して結晶を溶解させ；
- j) 前記溶解したアルブミン結晶の結晶懸濁液に第二の濾過を行い；
- k) 前記濾過したアルブミン結晶の結晶懸濁液を、15 以下の温度まで冷却し；さらに
- l) 前記冷却した結晶懸濁液からアルブミン結晶を形成させ；それによって、所定のヒトアルブミンを含む供給流からのヒトアルブミンの精製および結晶化をもたらす。

【請求項 2】

以下の工程を含む方法によって得られる物質の少なくとも一部を含むヒトアルブミン製品：

- a) アルブミン含有溶液を、該溶液が溶液 1 リットル当たり少なくとも 15 グラムのアルブミンを含むようになるまで濃縮し；
- b) 第一のリン酸塩混合物を、該リン酸塩混合物の濃度が 2.6 ~ 3.0 M でかつ pH が 6.1 ~ 6.3 になるまで、前記アルブミン含有溶液に加え；
- c) 結晶化バッチ溶液の濾液を、15 以下の温度まで冷却し；
- d) 前記結晶化バッチ溶液中のヒトアルブミンを結晶化させ；さらに
- e) アルブミン結晶を残りの液体から分離し；それによって、所定のヒトアルブミンを含む供給流からのヒトアルブミンの精製および結晶化をもたらす。

【請求項 3】

以下の工程を含む方法によって得られる物質の少なくとも一部を含むヒトアルブミン製品：

- a) アルブミン含有溶液を、該溶液が溶液 1 リットル当たり少なくとも 15 グラムのアルブミンを含むようになるまで濃縮し；
- b) 第一のリン酸塩混合物を、該リン酸塩混合物の濃度が最高で 2.6 M でかつ pH が 6.1 ~ 6.3 になるまで、前記アルブミン含有溶液に加え；
- c) 前記アルブミン含有溶液に第一の濾過を行い、不純物を除去して結晶化バッチ溶液を形成し；
- d) 前記結晶化バッチ溶液の濾液を、15 以下の温度まで冷却し；
- e) 最高で 3.0 M の濃度にするのに十分な、前記第一のリン酸塩混合物を前記結晶化バッチ溶液に加え；
- f) 前記結晶化バッチ溶液中のヒトアルブミンを結晶化させ；さらに
- g) アルブミン結晶を残りの液体から分離し；それによって、所定の供給流からのヒトアルブミンの精製および結晶化をもたらす。

【請求項 4】

前記第一のリン酸塩混合物が、リン酸ナトリウム塩、リン酸カリウム塩、またはナトリウム塩およびカリウム塩の両方から成ることを特徴とする請求項 1 - 3 いずれか 1 項記載の製品。

【請求項 5】

前記アルブミン含有溶液が、溶液 1 リットル中 15 ~ 50 グラムのアルブミン濃度を有することを特徴とする請求項 1 - 3 いずれか 1 項記載の製品。

【請求項 6】

添加時の前記第一のリン酸塩混合物の温度が 20 ~ 30 であることを特徴とする請求項 1 - 3 いずれか 1 項記載の製品。

【請求項 7】

添加時の前記第一のリン酸塩混合物が、pH 6.0 ~ 6.7 の pH を有することを特徴とする請求項 1 記載の製品。

【請求項 8】

前記結晶化バッチ溶液を濾過した後に回収される濾液を、10 以下の温度まで冷却することを特徴とする請求項 1 記載の製品。

【請求項 9】

前記結晶化バッチ溶液を、最長で 12 時間結晶化させることを特徴とする請求項 1 - 3 いずれか 1 項記載の製品。

【請求項 10】

前記結晶化バッチ溶液を、最長で 24 時間結晶化させることを特徴とする請求項 1 - 3 いずれか 1 項記載の製品。

【請求項 11】

前記結晶化バッチ溶液を、少なくとも 24 時間結晶化させることを特徴とする請求項 1 - 3 いずれか 1 項記載の製品。

【請求項 12】

アルブミン結晶の前記第一の分離が、濾過、遠心分離、比重分離または乾燥によってなされることを特徴とする請求項 1 - 3 いずれか 1 項記載の製品。

【請求項 13】

アルブミン結晶の第一の分離からの溶解した結晶懸濁液を、10 以下の温度まで冷却することを特徴とする請求項 1 記載の製品。

【請求項 14】

溶解した結晶懸濁液から析出するアルブミン結晶を、少なくとも 1 回、溶液中に再度溶解させて戻しさらに再結晶させることを特徴とする請求項 2、3 および 13 いずれか 1 項記載の製品。

【請求項 15】

前記アルブミン含有溶液が、溶液中から不純物を除去するために事前に清澄化されていることを特徴とする請求項 1 - 3 いずれか 1 項記載の製品。

【請求項 16】

前記供給流が、遺伝子導入哺乳類に由来する乳汁または他の体液であることを特徴とする請求項 1 - 3 いずれか 1 項記載の製品。

【請求項 17】

遺伝子導入哺乳類に由来する乳汁が、清澄化されて不純物および一部の乳タンパク質を除去されていることを特徴とする請求項 16 記載の製品。

【請求項 18】

与えられた供給流中の純度レベルが少なくとも 10 % であり、すなわち、与えられた溶液中の総タンパク質の少なくとも 10 % をヒトアルブミンが構成することを特徴とする請求項 16 記載の製品。

【請求項 19】

前記結晶化バッチ溶液の pH が 5.6 ~ 7.8 であることを特徴とする請求項 1 記載の

製品。

【請求項 20】

前記結晶化バッチ溶液の pH が 6.0 ~ 6.5 であることを特徴とする請求項 1 記載の製品。

【請求項 21】

前記結晶化バッチ溶液の pH が 7.0 ~ 7.8 であることを特徴とする請求項 1 記載の製品。

【請求項 22】

前記第一のリン酸塩混合物の濃度が 2.2 ~ 3.0 M であることを特徴とする請求項 1 記載の製品。

【請求項 23】

前記アルブミン含有溶液が、溶液 1 リットル当たり 2 ~ 400 グラムのアルブミン濃度を有することを特徴とする請求項 1 - 3 いずれか 1 項記載の製品。

【請求項 24】

前記アルブミン含有溶液が、溶液 1 リットル当たり 3 ~ 300 グラムのアルブミン濃度を有することを特徴とする請求項 1 - 3 いずれか 1 項記載の製品。

【請求項 25】

前記アルブミン含有溶液が、溶液 1 リットル当たり 3 ~ 100 グラムのアルブミン濃度を有することを特徴とする請求項 1 - 3 いずれか 1 項記載の製品。

【請求項 26】

前記アルブミン含有溶液が、溶液 1 リットル当たり 3 ~ 40 グラムのアルブミン濃度を有することを特徴とする請求項 1 - 3 いずれか 1 項記載の製品。

【請求項 27】

前記アルブミン含有溶液が、溶液 1 リットル当たり 2 ~ 10 グラムのアルブミン濃度を有することを特徴とする請求項 1 - 3 いずれか 1 項記載の製品。

【請求項 28】

医薬調製物中の添加物として利用されることを特徴とする請求項 1 - 3 いずれか 1 項記載の製品。

【請求項 29】

医薬組成物中の治療剤として利用されることを特徴とする請求項 1 - 3 いずれか 1 項記載の製品。

【請求項 30】

前記供給流が、組み換えヒトアルブミンを発現する宿主に由来する培養上清または体液あるいはそれに由来するものであることを特徴とする請求項 1 - 3 いずれか 1 項記載の製品。

【請求項 31】

前記宿主が、哺乳類培養細胞、遺伝子導入哺乳類、遺伝子導入鳥類、遺伝子導入植物、酵母培養細胞、昆虫培養細胞および原核培養細胞より成る群から選択されることを特徴とする請求項 30 記載の製品。

【請求項 32】

疾患の治療に利用されることを特徴とする請求項 1 - 3 いずれか 1 項記載の製品。

【請求項 33】

前記疾患が

- a) 浮腫；
- b) 血液量減少；
- c) 低アルブミン血症；
- d) 成人呼吸窮迫症候群 (ARDS)；
- e) ネフローゼ；
- f) 新生児溶血性疾患 (HDN)；
- g) 重度火傷；

h) 低タンパク血症；および、

i) 急性膵炎：より成る群から選択されることを特徴とする請求項 3 2 記載の製品。

【請求項 3 4】

心肺バイパス手術中に利用されることを特徴とする請求項 1 - 3 いずれか 1 項記載の製品。

【請求項 3 5】

前記ヒトアルブミンを含む供給流が、溶解したヒト血清アルブミン製品に結合した化合物を含み、該化合物が、

a) カプリル酸塩；

b) 脂肪酸；および

c) 長鎖アルコール

：より成る群から選択されることを特徴とする請求項 1 - 3 いずれか 1 項記載の製品。

【請求項 3 6】

前記ヒトアルブミン製品が濃縮物に精製され、該濃縮物は、

a) 結晶；

b) ゲル；

c) 沈澱物；および

d) 小滴

：より成る群から選択される状態の相の何れかにあることを特徴とする請求項 1 - 3 いずれか 1 項記載の製品。

【請求項 3 7】

以下の工程を含む 1 または複数回の再結晶によって、アルブミン結晶がさらに精製されることを特徴とする請求項 2 または 3 記載の製品：

a) アルブミン結晶の第一の分離によって得られたアルブミン結晶を、2.7 ~ 3.0 M の濃度および 6.1 ~ 6.3 の pH を有する第二のリン酸塩混合物中に懸濁させ；

b) 前記アルブミン結晶の結晶懸濁液を、40 ~ 50 の温度まで加熱して結晶を溶解させ；

c) 前記溶解したアルブミン結晶の結晶懸濁液に第二の濾過を行い；

d) 前記濾過したアルブミン結晶の結晶懸濁液を、15 以下の温度まで冷却する；

e) 前記冷却した結晶懸濁液からアルブミン結晶を形成させ；さらに

f) アルブミン結晶を残りの液体から分離し；それによって、所定の供給流からのヒトアルブミンの精製および結晶化をもたらす。

【請求項 3 8】

前記第二のリン酸塩混合物が、リン酸ナトリウム塩、リン酸カリウム塩、またはナトリウム塩およびカリウム塩の両方から成ることを特徴とする請求項 3 7 記載の製品。

【請求項 3 9】

以下の工程を含むことを特徴とする、結晶性ヒトアルブミンを製造する方法：

a) アルブミン含有溶液を、該溶液が溶液 1 リットル当たり少なくとも 15 グラムのアルブミンを含むようになるまで濃縮し；

b) 第一のリン酸塩混合物を、該リン酸塩混合物の濃度が 2.4 ~ 2.6 M になるまで前記アルブミン含有溶液に加え；

c) 前記アルブミン含有溶液に第一の濾過を行い、不純物を除去して結晶化バッチ溶液を形成し；

d) 前記結晶化バッチ溶液の濾液を、15 以下の温度まで冷却し；

e) 前記結晶化バッチ溶液中のヒトアルブミンを結晶化させ；

f) 最高で 3.0 M の濃度にするのに十分な、前記第一のリン酸塩混合物を前記結晶化バッチ溶液に加え；

g) 残りの液体からのアルブミン結晶の第一の分離を行い；

h) アルブミン結晶の第一の分離によって得られたアルブミン結晶を、2.7 ~ 3.0 M の濃度の第二のリン酸塩混合物に懸濁させ；

i) 前記アルブミン結晶の結晶懸濁液を、40～50 の温度まで加熱して結晶を溶解させ；

j) 前記溶解したアルブミン結晶の結晶懸濁液に第二の濾過を行い；

k) 前記濾過したアルブミン結晶の結晶懸濁液を、15 以下の温度まで冷却し；さらに

l) 前記冷却した結晶懸濁液からアルブミン結晶を形成させ；それによって、所定のヒトアルブミンを含む供給流からのヒトアルブミンの精製および結晶化をもたらす。

【請求項 40】

前記第一のリン酸塩混合物が、リン酸ナトリウム塩、リン酸カリウム塩、またはナトリウム塩およびカリウム塩の両方から成ることを特徴とする請求項 39 記載の方法。

【請求項 41】

前記アルブミン含有溶液が、溶液 1 リットル中 15～50 グラムのアルブミン濃度を有することを特徴とする請求項 39 記載の方法。

【請求項 42】

添加時の前記第一のリン酸塩混合物の温度が 20～30 であることを特徴とする請求項 39 記載の方法。

【請求項 43】

添加時の前記第一のリン酸塩混合物が、pH 6.0～6.7 の pH を有することを特徴とする請求項 39 記載の方法。

【請求項 44】

前記結晶化バッチ溶液を濾過した後に回収される濾液を、10 以下の温度まで冷却することを特徴とする請求項 39 記載の方法。

【請求項 45】

前記結晶化バッチ溶液を、最長で 12 時間結晶化させることを特徴とする請求項 39 記載の方法。

【請求項 46】

前記結晶化バッチ溶液を、最長で 24 時間結晶化させることを特徴とする請求項 39 記載の方法。

【請求項 47】

前記結晶化バッチ溶液を、少なくとも 24 時間結晶化させることを特徴とする請求項 39 記載の方法。

【請求項 48】

アルブミン結晶の前記第一の分離が、濾過、遠心分離、比重分離または乾燥によってなされることを特徴とする請求項 39 記載の方法。

【請求項 49】

前記第二のリン酸塩混合物が、リン酸ナトリウム塩、リン酸カリウム塩、またはナトリウム塩およびカリウム塩の両方から成ることを特徴とする請求項 39 記載の方法。

【請求項 50】

アルブミン結晶の第一の分離からの溶解した結晶懸濁液を、10 以下の温度まで冷却することを特徴とする請求項 39 記載の方法。

【請求項 51】

溶解した結晶懸濁液から析出するアルブミン結晶を、少なくとも 1 回、溶液中に再度溶解させて戻しさらに再結晶させることを特徴とする請求項 50 記載の方法。

【請求項 52】

前記アルブミン含有溶液が、溶液中から不純物を除去するために事前に清澄化されていることを特徴とする請求項 39 記載の方法。

【請求項 53】

前記供給流が、遺伝子導入哺乳類に由来する乳汁または他の体液であることを特徴とする請求項 39 記載の方法。

【請求項 54】

遺伝子導入哺乳類に由来する乳汁が、清澄化されて不純物および一部の乳タンパク質を

除去されていることを特徴とする請求項 5 3 記載の方法。

【請求項 5 5】

与えられた供給流中の純度レベルが少なくとも 10 % であり、すなわち、与えられた溶液中の総タンパク質の少なくとも 10 % をヒトアルブミンが構成することを特徴とする請求項 5 3 記載の方法。

【請求項 5 6】

前記結晶化バッチ溶液の pH が 5 . 6 ~ 7 . 8 であることを特徴とする請求項 3 9 記載の方法。

【請求項 5 7】

前記結晶化バッチ溶液の pH が 6 . 0 ~ 6 . 5 であることを特徴とする請求項 3 9 記載の方法。

【請求項 5 8】

前記結晶化バッチ溶液の pH が 7 . 0 ~ 7 . 8 であることを特徴とする請求項 3 9 記載の方法。

【請求項 5 9】

前記第一のリン酸塩混合物の濃度が 2 . 2 ~ 3 . 0 M であることを特徴とする請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 6 0】

前記アルブミン含有溶液が、溶液 1 リットル当たり 2 ~ 400 グラムのアルブミン濃度を有することを特徴とする請求項 3 9 記載の方法。

【請求項 6 1】

前記アルブミン含有溶液が、溶液 1 リットル当たり 3 ~ 300 グラムのアルブミン濃度を有することを特徴とする請求項 3 9 記載の方法。

【請求項 6 2】

前記アルブミン含有溶液が、溶液 1 リットル当たり 3 ~ 100 グラムのアルブミン濃度を有することを特徴とする請求項 3 9 記載の方法。

【請求項 6 3】

前記アルブミン含有溶液が、溶液 1 リットル当たり 3 ~ 40 グラムのアルブミン濃度を有することを特徴とする請求項 3 9 記載の方法。

【請求項 6 4】

前記アルブミン含有溶液が、溶液 1 リットル当たり 2 ~ 10 グラムのアルブミン濃度を有することを特徴とする請求項 3 9 記載の方法。

【請求項 6 5】

前記結晶性ヒトアルブミンが、医薬調製物中の添加物として利用されることを特徴とする請求項 3 9 記載の方法。

【請求項 6 6】

前記結晶性ヒトアルブミンが、医薬組成物中の治療剤として利用されることを特徴とする請求項 3 9 記載の方法。

【請求項 6 7】

前記供給流が、組み換えヒトアルブミンを発現する宿主に由来する培養上清または体液あるいはそれに由来するものであることを特徴とする請求項 3 9 記載の方法。

【請求項 6 8】

前記宿主が、哺乳類培養細胞、遺伝子導入哺乳類、遺伝子導入鳥類、遺伝子導入植物、酵母培養細胞、昆虫培養細胞および原核培養細胞より成る群から選択されることを特徴とする請求項 6 7 記載の方法。

【請求項 6 9】

前記結晶性ヒトアルブミンが、疾患の治療に利用されることを特徴とする請求項 3 9 記載の方法。

【請求項 7 0】

前記疾患が、

- a) 浮腫；
- b) 血液量減少；
- c) 低アルブミン血症；
- d) 成人呼吸窮迫症候群 (ARDS)；
- e) ネフローゼ；
- f) 新生児溶血性疾患 (HDN)；
- g) 重度火傷；
- h) 低タンパク血症；および、
- i) 急性膵炎

：より成る群から選択されることを特徴とする請求項 69 記載の方法。

【請求項 71】

前記結晶性ヒトアルブミンが、心肺バイパス手術中に利用されることを特徴とする請求項 69 記載の方法。

【請求項 72】

以下の工程を含むことを特徴とする、結晶性ヒトアルブミンを製造する方法：

- a) アルブミン含有溶液を、該液体が溶液 1 リットル当たり少なくとも 15 グラムのアルブミンを含むようになるまで濃縮し；
- b) 第一の化学修飾剤の十分量を、前記アルブミン含有溶液に加え；
- c) 前記アルブミン含有溶液に第一の濾過を行い、不純物を除去して結晶化バッチ溶液を形成し；
- d) 前記結晶化バッチ溶液の濾液を、20 以下の温度まで冷却し；
- e) 前記結晶化バッチ溶液中のヒトアルブミンを結晶化させ；
- f) 最高で 3.0 M の濃度にするのに十分な、前記第一の化学修飾剤を前記結晶化バッチ溶液に加え；
- g) 残りの液体からのアルブミン結晶の第一の分離を行い；
- h) アルブミン結晶の第一の分離によって得られたアルブミン結晶を、第二の化学修飾剤に懸濁させ；
- i) 前記溶解したアルブミン結晶の結晶懸濁液を、40 ~ 50 の温度まで加熱して結晶を溶解させ；
- j) 前記溶解したアルブミン結晶の結晶懸濁液に第二の濾過を行い；
- k) 前記濾過したアルブミン結晶の結晶懸濁液を、15 以下の温度まで冷却し；さらに
- l) 前記冷却した結晶懸濁液からアルブミン結晶を形成させ；それによって、所定のヒトアルブミンを含む供給流からのヒトアルブミンの精製および結晶化をもたらす。

【請求項 73】

前記第一の化学修飾剤がポリエチレングリコールであり、かつ前記第二の化学修飾剤がデカノールであることを特徴とする請求項 72 記載の方法。

【請求項 74】

前記第一の化学修飾剤が $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ であり、かつ前記第二の化学修飾剤がデカノールであることを特徴とする請求項 72 記載の方法。

【請求項 75】

前記第一の化学修飾剤がポリエチレングリコールであり、かつ前記第二の化学修飾剤がカプリル酸であることを特徴とする請求項 72 記載の方法。

【請求項 76】

前記第一の化学修飾剤が $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ であり、かつ前記第二の化学修飾剤がカプリル酸であることを特徴とする請求項 72 記載の方法。

【請求項 77】

前記第一の化学修飾剤が 2 - プロパノールであり、かつ前記第二の化学修飾剤が MgCl_2 であることを特徴とする請求項 72 記載の方法。

【請求項 78】

前記第一の化学修飾剤がベンジルアルコールであり、かつ前記第二の化学修飾剤が Mg

C1₂であることを特徴とする請求項72記載の方法。

【請求項79】

前記第一の化学修飾剤が塩化カリウムであり、かつ前記第二の化学修飾剤が塩化カリウムであることを特徴とする請求項72記載の方法。

【請求項80】

前記第一の化学修飾剤がポリエチレングリコールであり、かつ前記第二の化学修飾剤が酢酸アンモニウムであることを特徴とする請求項72記載の方法。

【請求項81】

前記第一の化学修飾剤がポリエチレングリコールであり、かつ前記第二の化学修飾剤がポリエチレングリコールであることを特徴とする請求項72記載の方法。

【請求項82】

前記第一の化学修飾剤がポリエチレングリコールであり、かつ前記第二の化学修飾剤が2-プロパノールであることを特徴とする請求項72記載の方法。