

【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20年10月23日(2008.10.23)

【公表番号】特表2008-512494(P2008-512494A)

【公表日】平成20年4月24日(2008.4.24)

【年通号数】公開・登録公報2008-016

【出願番号】特願2007-531423(P2007-531423)

【国際特許分類】

C 07 K 14/00 (2006.01)

A 61 K 38/00 (2006.01)

A 61 P 25/00 (2006.01)

A 61 P 37/06 (2006.01)

【F I】

C 07 K 14/00

A 61 K 37/02

A 61 P 25/00 101

A 61 P 37/06

【手続補正書】

【提出日】平成20年9月3日(2008.9.3)

【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】

各ポリペプチドが本質的にアラニン、グルタミン酸、チロシン及びトリフルオロアセチルリシンから成り、全てが同じアミノ酸配列を有するわけではない、トリフルオロアセチルポリペプチドの混合物を得るための方法であって、

前記混合物が所望の平均分子量を有し、且つ、該方法の間に、それぞれが本質的にアラニン、 α -ベンジルグルタメート、チロシン及びトリフルオロアセチルリシンから成る、ポリペプチドの混合物のバッチが、臭化水素酸の酢酸溶液で脱保護され、その改良点として、

0.5%未満の遊離臭素を含む臭化水素酸の酢酸溶液の使用、

1000 ppm未満の金属イオン不純物を含む臭化水素酸の酢酸溶液の使用、又は、

遊離臭素を除去するための臭素スカベンジャーによる臭化水素酸の溶液の前処理の工程を具備することを特徴とする方法。

【請求項2】

請求項1に記載の方法であって、前記改良点が、遊離臭素を除去するための臭素スカベンジャーによる臭化水素酸の溶液の前処理の工程を含む方法。

【請求項3】

各ポリペプチドが本質的にアラニン、グルタミン酸、チロシン及びリシンから成り、全てが同じアミノ酸配列を有するわけではない、ポリペプチドの混合物を含む薬学的組成物を得るための方法であって、

前記混合物が、所望の平均分子量を有し、

a) チロシン、アラニン、 α -ベンジルグルタメート及びN-トリフルオロアセチルリシンのN-カルボキシ無水物を重合して、保護されたポリペプチドの混合物を形成すること；

b) 該保護されたポリペプチドを、遊離臭素を除去するために臭素スカベンジャーで前

処理された、臭化水素酸の酢酸溶液で脱保護し、トリフルオロアセチルポリペプチドの混合物を形成すること；

c) 前記トリフルオロアセチルポリペプチドの混合物を、水性ピペリジンと反応させて、それぞれが本質的にアラニン、グルタミン酸、チロシン及びリシンから成る、ポリペプチドの混合物の水溶液を形成すること；及び、

d) 前記ポリペプチドの混合物を精製すること；
を含むことを特徴とする方法。

【請求項4】

前記混合物において、前記アラニンのモル分率が0.427であり、グルタミン酸のモル分率が0.141であり、リシンのモル分率が0.337であり、チロシンのモル分率が0.093である、請求項3に記載の方法。

【請求項5】

請求項3～4の何れか一項に記載の方法であって、5000ダルトン未満の分子量のポリペプチド種を除去するために、前記工程d)の産物を限外濾過に供することをさらに含む方法。

【請求項6】

請求項3～5の何れか一項に記載の方法であって、前記ポリペプチドの混合物が、グラチラマーアセテートである方法。

【請求項7】

前記臭化水素酸の酢酸溶液が、酢酸中10%～36%の臭化水素酸である、請求項1～6の何れか一項に記載の方法。

【請求項8】

前記臭化水素酸の酢酸溶液が、酢酸中33%の臭化水素酸である、請求項7に記載の方法。

【請求項9】

前記臭素スカベンジャーがフェノールである、請求項1～8の何れか一項に記載の方法。

【請求項10】

前記臭化水素酸の酢酸溶液の色が、2000 APHA未満から500 APHA未満である、請求項1～9の何れか一項に記載の方法。

【請求項11】

各ポリペプチドが本質的にグルタミン酸、アラニン、チロシン及びリシンから成り、全てが同じアミノ酸配列を有するわけではない、ポリペプチドの混合物を含む薬学的組成物を調製する方法であって、
該混合物は、薬学的組成物中に含まれるために許容される所定の割合の臭素化チロシンを有し：

それぞれのポリペプチドが本質的にグルタミン酸、アラニン、チロシン及びリシンから成る、不均一性のアミノ酸配列を有するポリペプチドの混合物のバッヂを得ること；
該バッヂの臭素化チロシンの割合を、以下を含む方法によって測定すること

- a) 前記バッヂを加水分解して水解物を得ること；
- b) 前記水解物をクロマトグラフィーのカラムに通して溶出させること；
- c) 前記水解物中のプロモチロシンのレベルを測定すること；
- d) 前記バッヂ及びプロモチロシンのアミノ酸成分のサンプル溶液を調製すること；
- e) 該サンプル溶液を前記工程b)のカラムを通して溶出させること；及び
- f) 前記バッヂ中の臭素化チロシンの割合を算出すること；及び

そのように測定されたその臭素化チロシンの割合が0.3%未満である場合にのみ、前記薬学的組成物中にバッヂを含めること；

を具備する方法。

【請求項12】

前記バッヂが、そのように測定された臭素化チロシンの割合が0.2%未満である場合に

のみ、前記薬学的組成物中に含まれることを許容される、請求項1_1に記載の方法。

【請求項 1_3】

前記バッヂが、そのように測定された臭素化チロシンの割合が0.1%未満である場合にのみ、前記薬学的組成物中に含まれることを許容される、請求項1_2に記載の方法。

【請求項 1_4】

前記ポリペプチドの混合物がGAである、請求項1_1 ~ 1_3の何れか一項に記載の方法。

【請求項 1_5】

各ポリペプチドが本質的にアラニン、グルタミン酸、チロシン及びトリフルオロアセチルリシンから成り、全てが同じアミノ酸配列を有するわけではない、トリフルオロアセチルポリペプチドの混合物であって、

前記混合物が所望の平均分子量を有し、0.1%を超えない臭素化チロシン及び1000 ppm未満の金属イオン不純物を含むことを特徴とするトリフルオロアセチルポリペプチドの混合物。

【請求項 1_6】

2000ダルトン～40,000ダルトン、又は、4000ダルトン～19,000ダルトン、又は、7,000±2,000ダルトン、又は、7,000ダルトンの平均分子量を有する、請求項1_5に記載の混合物。

【請求項 1_7】

4,700ダルトン～11,000ダルトンの平均分子量を有する、請求項1_5に記載の混合物。

【請求項 1_8】

前記混合物が、500 ppm未満の金属イオン不純物を含むか又は、金属不純物を含まない、請求項1_5 ~ 1_7の何れか一項に記載の混合物。

【請求項 1_9】

各ポリペプチドが本質的にアラニン、グルタミン酸、チロシン及びリシンから成り、全てが同じアミノ酸配列を有するわけではない、ポリペプチドの混合物を含む薬学的組成物を得るための方法であって、前記混合物が、所望の平均分子量を有し、該方法が、

a) チロシン、アラニン、-ベンジルグルタメート及びN-トリフルオロアセチルリシンのN-カルボキシ無水物を重合して、保護されたポリペプチドの混合物を形成すること；

b) 該保護されたポリペプチドを、臭化水素酸の酢酸溶液で脱保護し、トリフルオロアセチルポリペプチドの混合物を形成すること；

c) 前記トリフルオロアセチルポリペプチドの混合物を、水性ピペリジンと反応させて、それが本質的にアラニン、グルタミン酸、チロシン及びリシンから成る、ポリペプチドの混合物の水溶液を形成すること；及び、

d) 前記ポリペプチドの混合物を精製すること；

を含み、

その改良点として、前記保護されたポリペプチドを脱保護するための工程b)における前記溶液の使用の前に、前記臭化水素酸の酢酸溶液を臭素スカベンジャーで前処理すること含む方法。

【請求項 2_0】

臭化水素酸の酢酸溶液による、保護されたポリペプチドを脱保護する工程を含む、グラチラマーアセテートを生産する方法であって、

該臭化水素酸の酢酸溶液を、保護されたポリペプチドの脱保護のための該溶液の使用の前に、臭素スカベンジャーで前処理することを含む方法。

【請求項 2_1】

請求項1_9に記載の方法であって、前記臭化水素酸の酢酸溶液が、10%～36%の臭化水素酸の酢酸溶液である方法。

【請求項 2_2】

請求項1_9に記載の方法であって、前記臭化水素酸の酢酸溶液が、33%の臭化水素酸の酢酸溶液である方法。

【請求項 2_3】

請求項 20 に記載の方法であって、前記臭化水素酸の酢酸溶液が、10%～36%の臭化水素酸の酢酸溶液である方法。

【請求項 24】

請求項 20 に記載の方法であって、前記臭化水素酸の酢酸溶液が、33%の臭化水素酸の酢酸溶液である方法。