

【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30年9月27日(2018.9.27)

【公表番号】特表2017-524743(P2017-524743A)
 【公表日】平成29年8月31日(2017.8.31)
 【年通号数】公開・登録公報2017-033
 【出願番号】特願2017-528767(P2017-528767)
 【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 1/14 (2006.01)
 A 6 1 K 38/02 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 K 9/16 (2006.01)
 A 6 1 K 9/48 (2006.01)
 A 6 1 K 47/34 (2017.01)
 A 6 1 K 47/32 (2006.01)
 A 6 1 K 47/38 (2006.01)
 A 6 1 K 47/36 (2006.01)
 A 6 1 K 45/06 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 1/14
 A 6 1 K 38/02
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 A 6 1 K 9/16
 A 6 1 K 9/48
 A 6 1 K 47/34
 A 6 1 K 47/32
 A 6 1 K 47/38
 A 6 1 K 47/36
 A 6 1 K 45/06

【手続補正書】

【提出日】平成30年8月13日(2018.8.13)

【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】

半結晶性マトリクス、および

前記マトリクス中に取り込まれたマイクロ微粒子またはナノ微粒子の形態の生物活性剤を含む組成物であって、前記マトリクスは、少なくとも1種の半結晶性の水溶性ポリマーを、前記マトリクスの全質量の少なくとも50重量%の量で含み、前記マトリクスが、少

なくとも40の融点によって特徴付けられ、かつ水溶性である、組成物。

【請求項2】

前記半結晶性の水溶性ポリマーが、ポリアルキレングリコール、ポリアルキレングリコールコポリマー、ポリビニルアルコール、ヒドロキシアルキルセルロース、ポリソルベート、ポリオキシエチレンステアレート、カラギーナンおよびアルギネートならびにその混合物からなる群より選択される、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

ポリ(ビニルピロリドン)(PVP)、界面活性剤、スクロースおよびグリシンからなる群より選択される賦形剤をさらに含む、請求項1または2に記載の組成物。

【請求項4】

前記生物活性剤がコールター方法を用いて測定される場合に10nm~5μmの範囲で平均粒子サイズを有する、請求項1から3のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項5】

前記生物活性剤が、少なくとも1種の生体適合性ポリマー中にカプセル化されている、請求項1から4のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項6】

前記生体適合性ポリマーが、生体内分解性または生体接着性ポリマーである、請求項5に記載の組成物。

【請求項7】

前記生物活性剤がタンパク質である、請求項1から6のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項8】

前記生物活性剤が、PDGF、SDF-1、VEGF、インスリン、GM-CSF、IL-12、IL-10、GLP-1、IL-6R、IL-17、TNF-、TGF-1、インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブ、ナタリズマブ、ベドリズマブ、J695、ゴリムマブ、CDP-870、AMG-181およびウステキヌマブからなる群より選択される、請求項1から7のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項9】

前記マトリクスが追加の薬剤をさらに含む、請求項1から8のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項10】

前記マトリクスが少なくとも1種の生体適合性ポリマーをさらに含む、請求項1から9のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項11】

少なくとも1種の希釈剤またはビヒクルをさらに含む、請求項1から10のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項12】

4で32週間貯蔵後、前記マトリクスからの前記生物活性剤の水溶液中への放出が、新たに調製されたマトリクスから放出される生物活性剤の量の少なくとも30%であるように前記組成物が処方される、請求項1から11のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項13】

4で32週間貯蔵後、前記マトリクスからの前記生物活性剤の水溶液中への放出が、新たに調製されたマトリクスから放出される生物活性剤の量の少なくとも40%であるように前記組成物が処方される、請求項1から12のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項14】

4で32週間貯蔵後、前記マトリクスからの前記生物活性剤の水溶液中への放出が、新たに調製されたマトリクスから放出される生物活性剤の量の少なくとも60%であるように前記組成物が処方される、請求項1から13のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項15】

4で32週間貯蔵後、前記マトリクスから放出される前記活性薬剤の生物活性が、新たに調製されたマトリクスから放出される生物活性剤の生物活性の少なくとも30%であ

るように前記組成物が処方される、請求項 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 6】

4 で 3 2 週間貯蔵後、前記マトリクスから放出される前記活性薬剤の生物活性が、新たに調製されたマトリクスから放出される生物活性剤の生物活性の少なくとも 4 0 % であるように前記組成物が処方される、請求項 1 から 1 1 および 1 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 7】

4 で 3 2 週間貯蔵後、前記マトリクスから放出される前記活性薬剤の生物活性が、新たに調製されたマトリクスから放出される生物活性剤の生物活性の少なくとも 6 0 % であるように前記組成物が処方される、請求項 1 から 1 1 および 1 5 から 1 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 8】

請求項 1 から 1 7 のいずれか一項に記載の組成物を作製する方法であって、前記方法は、以下：

(a) 有効量の溶媒中に半結晶性の水溶性ポリマーを溶解するステップと、

(b) ステップ (a) の有効量の溶媒中に生物活性剤を溶解または分散させるステップであって、ここで前記ポリマー、前記活性剤および前記溶媒が、連続相を有する混合物を形成しており、前記溶媒が前記連続相である、ステップと、

(c) 以下：

1) ステップ (b) の生成物を、有効量の非溶媒中に導入する工程、

2) ステップ (b) の生成物を噴霧乾燥する工程、

3) ステップ (b) の生成物をフィルムキャストする工程、

4) ステップ (b) の生成物を流動床反応器においてパンコーティングする工程、または

または

5) ステップ (b) の生成物を凍結乾燥する工程

の少なくとも 1 つを実行して前記組成物を得るステップとを含む、方法。

【請求項 1 9】

ステップ (b) の前に、前記生物活性剤を、微粒子化して、ミクロ微粒子またはナノ微粒子の形態にする、請求項 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 0】

ステップ (b) の前に、前記生物活性剤を噴霧乾燥によって微粒子化し；ステップ (c) において、前記ステップがステップ (b) の生成物を噴霧乾燥する工程である、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

治療を必要とする患者の胃腸管中の部位での生物活性剤の取り込みを増大させるための請求項 1 から 1 7 のいずれか一項に記載の組成物であって、前記組成物が前記患者に経口投与されることを特徴とし、ここで前記生物活性剤は、胃腸内の部位において選択的に吸収される、組成物。

【請求項 2 2】

胃腸管における前記部位が、パイエル板または胃腸の腸細胞である、請求項 2 1 に記載の組成物。

【請求項 2 3】

前記組成物が、腸において、前記生物活性剤の少なくとも 3 0 % を放出する、請求項 2 1 から 2 2 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 4】

前記組成物の経口投与後、結腸、肝臓または脾臓内において生物活性剤が観察不能である、請求項 2 1 から 2 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 5】

前記患者が、クローン病、潰瘍性結腸炎、過敏性腸症候群、胃腸がんまたはセリアック

病を有する、請求項 2 1 から 2 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 6】

組成物中の生物活性剤を安定化させる方法であって、前記方法は、以下：

(a) 少なくとも 4 0 の融点および少なくとも 1 5 J / g の融解熱を有する少なくとも 1 種の半結晶性の水溶性ポリマーを有効量の溶媒に溶解するステップと、

(b) ステップ (a) の有効量の溶媒中に生物活性剤を分散させるステップであって、ここで前記ポリマー、前記活性剤および前記溶媒は、連続相を有する混合物を形成しており、前記溶媒が前記連続相である、ステップと、

(c) 以下：

1) ステップ (b) の生成物を、有効量の非溶媒中に導入する工程、

2) ステップ (b) の生成物を噴霧乾燥する工程、

3) ステップ (b) の生成物をフィルムキャストする工程、

4) ステップ (b) の生成物を流動床反応器においてパンコーティングする工程、または

または

5) ステップ (b) の生成物を凍結乾燥する工程

の少なくとも 1 つを実行するステップと、

(d) 安定化された前記生物活性剤を得るステップと
を含む、方法。

【請求項 2 7】

ステップ (b) の前に、前記生物活性剤を、微粒子化して、マイクロ微粒子またはナノ微粒子の形態にする、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記微粒子化プロセスが、

(i) 前記生物活性剤を水溶液に添加するステップと、

(i i) ステップ (i) の水溶液を溶媒に添加して、分散物を形成するステップと

を含む、請求項 1 9 または 2 7 に記載の方法。

【請求項 2 9】

ステップ (i i) の後で、前記分散物を噴霧乾燥するステップをさらに含む、請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 0】

ステップ (i i) の後で、前記分散物を凍結乾燥するステップをさらに含む、請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 1】

ステップ (i) において、前記溶液が、少なくとも 1 つのポリエチレングリコールおよび少なくとも 1 つのポロキサマーをさらに含む、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 2】

ステップ (i i) における前記溶媒が、tert - ブチルアルコールを含む、請求項 2 8 から 3 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記生物活性剤がタンパク質である、請求項 2 6 から 3 2 のいずれか一項に記載の方法

。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 7】

臨床用途に有効な送達系の開発に対して多大な努力が注力されているが、薬物送達のための有効な系の開発において顕著な障害が存在する。薬剤を経口的に投与できるようにす

る、生物活性剤、特にタンパク質を安定化させるための改善された組成物および方法に対する必要性が依然として存在する。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目1)

半結晶性マトリクス、および

前記マトリクス中に取り込まれた生物活性剤

を含む組成物であって、前記マトリクスは、少なくとも1種の半結晶性の水溶性ポリマーを、前記マトリクスの全質量の少なくとも30重量%の量で含む、組成物。

(項目2)

前記半結晶性の水溶性ポリマーが、ポリアルキレングリコール、ポリアルキレングリコールコポリマー、ポリビニルアルコール、ヒドロキシアルキルセルロース、ポリソルベート、ポリオキシエチレンステアレート、ポリ、カラギーナンおよびアルギネートならびにその混合物からなる群より選択される、項目1に記載の組成物。

(項目3)

前記マトリクスが、少なくとも40の融点によって特徴付けられ、かつ水溶性である、項目1から2のいずれかに記載の組成物。

(項目4)

前記生物活性剤がマイクロ微粒子またはナノ微粒子の形態である、項目1から3のいずれか一項に記載の組成物。

(項目5)

前記生物活性剤が10nm~5μmの粒子サイズを有する、項目1から4のいずれか一項に記載の組成物。

(項目6)

前記生物活性剤が、前記マトリクス中への組み込みの前に、少なくとも1種の生体適合性ポリマー中にカプセル化されている、項目1から5のいずれか一項に記載の組成物。

(項目7)

前記生体適合性ポリマーが、生体内分解性または生体接着性ポリマーである、項目6に記載の組成物。

(項目8)

前記生物活性剤がタンパク質である、項目1から7のいずれか一項に記載の組成物。

(項目9)

前記生物活性剤が、PDGF、SDF-1、VEGF、インスリン、GM-CSF、IL-12、IL-10、GLP-1、IL-6R、IL-17、TNF-、TGF-1、インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブ、ナタリズマブ、ベドリズマブ、J695、ゴリムマブ、CDP-870、AMG-181およびウステキヌマブからなる群より選択される、項目1から8のいずれか一項に記載の組成物。

(項目10)

担体粒子が追加の薬剤をさらに含む、項目2から9のいずれか一項に記載の組成物。

(項目11)

前記マトリクスが少なくとも1種の生体適合性ポリマーをさらに含む、項目1から10のいずれか一項に記載の組成物。

(項目12)

少なくとも1種の希釈剤またはビヒクルをさらに含む、項目1から11のいずれか一項に記載の組成物。

(項目13)

4で32週間貯蔵後、前記粒子からの前記生物活性剤の水溶液中への放出が、新たに調製されたマトリクスから放出される生物活性剤の量の少なくとも30%、好ましくは少なくとも40%、より好ましくは少なくとも60%である、項目1から12のいずれか一項に記載の組成物。

(項目14)

4 で32週間貯蔵後、前記粒子から放出される前記活性薬剤の生物活性が、新たに調製されたマトリクスから放出される生物活性剤の生物活性の少なくとも30%、好ましくは少なくとも40%、より好ましくは少なくとも60%である、項目1から12のいずれか一項に記載の組成物。

(項目15)

項目1から14のいずれか一項に記載の組成物を作製する方法であって、前記方法は、以下：

(a)有効量の溶媒中に少なくとも1種の半結晶性の水溶性ポリマーを溶解するステップと、

(b)ステップ(a)の有効量の溶媒中に生物活性剤を溶解または分散させるステップであって、ここで前記ポリマー、前記活性剤および前記溶媒が、連続相を有する混合物を形成しており、前記溶媒が前記連続相であり、ステップ(a)における半結晶性の水溶性材料の量が、非溶媒成分の少なくとも30重量%である、ステップと、

(c)以下：

1)ステップ(b)の生成物を、有効量の非溶媒中に導入する工程、

2)ステップ(b)の生成物を噴霧乾燥する工程、

3)ステップ(b)の生成物をフィルムキャストする工程、

4)ステップ(b)の生成物を流動床反応器においてパンコーティングする工程、または

または

5)ステップ(b)の生成物を凍結乾燥する工程

の少なくとも1つを実行して結晶性マトリクスを得るステップとを含む、方法。

(項目16)

ステップ(b)の前に、前記生物活性剤を、溶媒蒸発、熱溶融粒子形成、溶媒除去、噴霧乾燥、相反転、コアセルベーション、低温キャストおよびフィルムキャストからなる群より選択されるプロセスによって微粒子化する、項目15に記載の方法。

(項目17)

ステップ(b)の前に、前記生物活性剤を噴霧乾燥によって微粒子化し；ステップ(c)において、前記ステップがステップ(b)の生成物を噴霧乾燥する工程である、項目16に記載の方法。

(項目18)

生物活性剤を必要とする患者に生物活性剤を投与する方法であって、項目1から14のいずれか一項に記載の組成物を投与するステップを含み、生物活性剤を必要とする前記患者が、クローン病、潰瘍性結腸炎、過敏性腸症候群、胃腸がんまたはセリアック病を有する、方法。

(項目19)

治療を必要とする患者の胃腸管中の部位での生物活性剤の取り込みを増大させる方法であって、前記患者に項目1から14のいずれか一項に記載の組成物を経口投与するステップを含み、ここでマイクロ粒子は、胃腸内の部位において選択的に吸収される、方法。

(項目20)

胃腸管における前記部位が、パイエル板または胃腸の腸細胞である、項目19に記載の方法。

(項目21)

前記組成物が、腸において、前記生物活性剤の少なくとも30%を放出する、項目19から20のいずれか一項に記載の方法。

(項目22)

前記組成物の経口投与後、結腸、肝臓または脾臓内においてマイクロ粒子が観察不能である、項目19から21のいずれか一項に記載の方法。

(項目23)

組成物中の生物活性剤を安定化させる方法であって、前記方法は、以下：

(a) 少なくとも 1 種の半結晶性の水溶性ポリマーを有効量の溶媒に溶解するステップと、

(b) ステップ (a) の有効量の溶媒中に生物活性剤を溶解または分散させるステップであって、ここで前記ポリマー、前記活性剤および前記溶媒は、連続相を有する混合物を形成しており、前記溶媒が前記連続相である、ステップと、

(c) 以下：

1) ステップ (b) の生成物を、有効量の非溶媒中に導入する工程、

2) ステップ (b) の生成物を噴霧乾燥する工程、

3) ステップ (b) の生成物をフィルムキャストリングする工程、

4) ステップ (b) の生成物を流動床反応器においてバンコーティングする工程、ま

たは

v 5) ステップ (b) の生成物を凍結乾燥する工程

の少なくとも 1 つを実行するステップと、

(d) 安定化された前記生物活性剤を得るステップとを含む、方法。