

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-527287

(P2018-527287A)

(43) 公表日 平成30年9月20日(2018.9.20)

(51) Int.Cl.

A61K 31/337 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 13/08 (2006.01)

F 1

A 61 K 31/337
A 61 P 35/00
A 61 P 15/00
A 61 P 11/00
A 61 P 13/08

テーマコード(参考)

4 C 076
4 C 086

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 59 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-560611 (P2017-560611)
(86) (22) 出願日 平成28年5月16日 (2016.5.16)
(85) 翻訳文提出日 平成30年1月15日 (2018.1.15)
(86) 國際出願番号 PCT/US2016/032760
(87) 國際公開番号 WO2016/187147
(87) 國際公開日 平成28年11月24日 (2016.11.24)
(31) 優先権主張番号 62/162,545
(32) 優先日 平成27年5月15日 (2015.5.15)
(33) 優先権主張国 米国(US)
(31) 優先権主張番号 62/209,053
(32) 優先日 平成27年8月24日 (2015.8.24)
(33) 優先権主張国 米国(US)
(31) 優先権主張番号 62/299,209
(32) 優先日 平成28年2月24日 (2016.2.24)
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 517400731
アルブヴェックス エルエルシー
アメリカ合衆国 O 8540 ニュージャ
ージー州, ウィルキンソン ウェイ ブリ
ンストン 18
(74) 代理人 100092783
弁理士 小林 浩
(74) 代理人 100120134
弁理士 大森 規雄
(74) 代理人 100104282
弁理士 鈴木 康仁
(72) 発明者 サン, クイン
アメリカ合衆国 O 8540 ニュージャ
ージー州, ブリンストン, オールドゲイト
コート 19
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ドセタキセルおよびヒト血清アルブミンの複合体

(57) 【要約】

本書は、ドセタキセルおよびヒト血清アルブミンを含む非共有結合複合体に関するものである。本書はまた、非共有結合した複合体(ドセタキセルおよびヒト血清アルブミン含む)を含む組成物に関するものである。本書はまた、ドセタキセルおよびヒト血清アルブミンを含む組成物(組成物が水溶液に溶解されたときは透明な水溶液であり、組成物が少なくとも10mg / mlの水溶液中での溶解度を有する)に関するものである。本書はまた、ドセタキセルおよびヒト血清アルブミンを含む組成物(組成物中のドセタキセル及びヒト血清アルブミンが約1:50~約1:1000の重量比を有する)に関するものである。本書はまた、本質的ドセタキセルおよびヒト血清アルブミンからなる組成物(組成物中のドセタキセル及びヒト血清アルブミンが約1:50~約1:1000の重量比を有する)に関するものである。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

ドセタキセル及びヒト血清アルブミンを含む非共有結合複合体であって、複合体中のドセタキセルとヒト血清アルブミンとのモル比が約0.1 : 1 ~ 約5: 1である、前記複合体。

【請求項 2】

ドセタキセル及びヒト血清アルブミンを含む非共有結合複合体であって、ドセタキセルとヒト血清アルブミンとのモル比が約0.1 : 1 ~ 約5: 1である、前記複合体。

【請求項 3】

ヒト血清アルブミンが基本的には脂肪酸フリーである、請求項1に記載の非共有結合複合体または請求項2の非共有結合複合体。

10

【請求項 4】

ドセタキセル及びヒト血清アルブミンを含む非共有結合複合体を含む組成物であって、組成物中のドセタキセルとヒト血清アルブミンとのモル比が約0.1 : 1 ~ 約5: 1である、前記組成物。

【請求項 5】

ドセタキセルとヒト血清アルブミンとのモル比が約0.1 : 1 ~ 約3 : 1である、請求項4に記載の組成物。

20

【請求項 6】

ヒト血清アルブミンが基本的に脂肪酸フリーである、請求項4 - 5のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 7】

固形製剤である、請求項4 - 6のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 8】

水性製剤である、請求項4 - 6のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 9】

水性製剤は実質的に水以外の溶媒フリーである、請求項8に記載の組成物。

【請求項 10】

水性製剤は、CREMOPHOR (登録商標) 及びポリソルベート80などの界面活性剤がフリーである、請求項8又は9に記載の組成物。

30

【請求項 11】

水性製剤は透明な水溶液である請求項8 - 10のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 12】

請求項4 - 11のいずれか1項に記載の組成物および薬学的に許容可能なキャリアを含む医薬組成物。

【請求項 13】

請求項12に記載の医薬組成物の治療有効量を、それを必要とする対象に投与するステップを含む、がんを治療する方法。

【請求項 14】

がんが固形腫瘍の癌である、請求項13に記載の方法。

40

【請求項 15】

ドセタキセル及びヒト血清アルブミンを含む組成物であって、組成物中のドセタキセルとヒト血清アルブミンとのモル比は約0.1 : 1 ~ 約5: 1であり、組成物が水性溶媒に溶解した場合、透明水溶液を形成し、組成物の水溶液中での溶解度が少なくとも10 mg/mlである、前記組成物。

【請求項 16】

組成物中のドセタキセルとヒト血清アルブミンとのモル比が約0.2: 1 ~ 約2: 1である、請求項15に記載の組成物。

【請求項 17】

ヒト血清アルブミンは基本的に脂肪酸フリーである、請求項15又は16に記載の組成物。

50

【請求項 18】

組成物が水溶液中に溶解した場合、少なくとも6時間にわたって透明な水溶液を形成する、請求項15-17のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項19】

水溶液は実質的に水以外の溶媒フリーである、請求項15-18のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項20】

固体製剤である、請求項15-19のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項21】

水性製剤である、請求項15-19のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項22】

水性製剤はCREMOPHOR(登録商標)及びポリソルベート80などの界面活性剤がフリーである、請求項21に記載の組成物。

10

【請求項23】

請求項15-22のいずれか1項に記載の組成物および薬学的に許容可能なキャリアを含む医薬組成物。

【請求項24】

請求項23に記載の医薬組成物を、治療有効量を必要とする対象に投与するステップを含む、がんを治療する方法。

【請求項25】

がんが、乳癌、非小細胞肺癌、前立腺癌、胃癌、頭頸部癌、卵巣癌、膵臓癌、およびカポジ肉腫からなる群から選択される、請求項24に記載の方法。

20

【請求項26】

ドセタキセル及びヒト血清アルブミンを含む組成物であって、組成物中のドセタキセルとヒト血清アルブミンとの重量比が約1:50~約1:1000である、前記組成物。

【請求項27】

組成物中のドセタキセルとヒト血清アルブミンとの重量比が約1:60~約1:300である、請求項26に記載の組成物。

【請求項28】

組成物中のドセタキセルとヒト血清アルブミンとの重量比が約1:80~約1:200である、請求項26に記載の組成物。

30

【請求項29】

ヒト血清アルブミンは基本的に脂肪酸フリーである、請求項26-28のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項30】

固体製剤である、請求項26-29のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項31】

水性製剤である、請求項26-29のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項32】

水溶液は実質的に水以外の溶媒フリーである、請求項31に記載の組成物。

【請求項33】

水性製剤は、CREMOPHOR(登録商標)及びポリソルベート80などの界面活性剤フリーである、請求項31又は32に記載の組成物。

40

【請求項34】

水性製剤は透明な水溶液である、請求項31-33のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項35】

水性製剤は少なくとも3時間にわたって透明な水溶液である、請求項31-34のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項36】

水性製剤は少なくとも6時間にわたって透明な水溶液である、請求項31-35のいずれか1項に記載の組成物。

50

【請求項 3 7】

請求項26 - 36のいずれか1項に記載の組成物および薬学的に許容可能なキャリアを含む医薬組成物。

【請求項 3 8】

請求項37に記載の医薬組成物を、治療有効量を必要とする対象に投与するステップを含む、がんを治療する方法。

【請求項 3 9】

がんが 固形腫瘍の癌である請求項38に記載の方法。

【請求項 4 0】

がんが、乳癌、非小細胞肺癌、前立腺癌、胃癌、頭頸部癌、卵巣癌、膵臓癌、およびカボジ肉腫からなる群から選択される、請求項38又は39に記載の方法。 10

【請求項 4 1】

実質的にドセタキセル及びヒト血清アルブミンからなる組成物であって、組成物中のドセタキセルとヒト血清アルブミンとの重量比が約1 :50 ~ 約1 : 1000である、前記組成物。

【請求項 4 2】

組成物中のドセタキセルとヒト血清アルブミンとの重量比が約1 :60 ~ 約1 : 300である、請求項41に記載の組成物。

【請求項 4 3】

組成物中のドセタキセルとヒト血清アルブミンとの重量比が約1 :80 ~ 約1 : 200である、請求項41に記載の組成物。 20

【請求項 4 4】

ヒト血清アルブミンは基本的に脂肪酸フリーである、請求項41-43のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 4 5】

組成物が水溶液に溶解したとき、少なくとも6時間にわたって透明な水溶液であり、水溶液は実質的に水以外の溶媒フリーである、請求項41-44のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 4 6】

固体製剤である、請求項41-45のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 4 7】

水性製剤である、請求項41-45のいずれか1項に記載の組成物。 30

【請求項 4 8】

水性製剤は実質的に水以外の溶媒フリーである、請求項47に記載の組成物。

【請求項 4 9】

水性製剤はCREMOPHOR (登録商標) 及びポリソルベート80などの界面活性剤フリーである、請求項47又は48に記載の組成物。

【請求項 5 0】

水性製剤は透明な水溶液である、請求項47-49のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 5 1】

水性製剤は少なくとも6時間にわたって透明な水溶液である、請求項47-50のいずれか1項に記載の組成物。 40

【請求項 5 2】

請求項41 - 51のいずれか1項に記載の組成物および薬学的に許容可能なキャリアを含む医薬組成物。

【請求項 5 3】

請求項52に記載の医薬組成物を、治療有効量を必要とする対象に投与するステップを含む、がんを治療する方法。

【請求項 5 4】

がんが 固形腫瘍の癌である、請求項53に記載の方法。

【請求項 5 5】

がんが、乳癌、非小細胞肺癌、前立腺癌、胃癌、頭頸部癌、卵巣癌、膵臓癌、およびカボジ肉腫からなる群から選択される、請求項38又は39に記載の方法。 50

ジ肉腫からなる群から選択される、請求項53又は54に記載の方法。

【請求項 5 6】

実質的にドセタキセル及びヒト血清アルブミンからなる非共有結合複合体を含む組成物であって、組成物中のドセタキセルとヒト血清アルブミンとのモル比が約0.1 : 1 ~ 約2: 1である、前記組成物。

【請求項 5 7】

モル比が約0.1 : 1 ~ 約2: 1である、実質的にドセタキセル及びヒト血清アルブミンからなる組成物であって、組成物が水溶液に溶解した場合、透明な水溶液であり、水溶液中で少なくとも10mg/mlの溶解度がある、前記組成物。

【請求項 5 8】

請求項4-11、請求項15-22、請求項26-36、請求項41-51、および請求項56-57のいずれか1項に記載の組成物の調製方法であって、前記方法は、極水-混和性有機溶媒でのドセタキセルの有機溶液と、ヒト血清アルブミンを含む第一の水溶液とを混合して第二の水溶液を形成するものであり、前記第二の水溶液は透明な水溶液である、前記方法。

10

【請求項 5 9】

前記極水-混和性有機溶媒及び水を、第二の水溶液から除去することをさらに含む、請求項58に記載の方法。

【請求項 6 0】

前記極水-混和性有機溶媒は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、および/若しくはn-ブタノールなどのアルコール、又はそれらの混合物である請求項58又は59に記載の方法。

20

【請求項 6 1】

極水-混和性有機溶媒が、エタノール若しくはメタノール、又はそれらの混合物である請求項58-60のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 6 2】

前記混合は約0°C ~ 約25°Cの温度で行われる、請求項58-60のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 6 3】

前記混合は約0°C ~ 約5°Cの温度で行われる、請求項58-60のいずれか1項に記載の方法。

30

【請求項 6 4】

ドセタキセル及びヒト血清アルブミンを含む組成物であって、以下のステップからなる方法で製造した組成物中のドセタキセルとヒト血清アルブミンとのモル比が約0.1 : 1 ~ 約5: 1である、前記組成物：

- (i) 極水-混和性有機溶媒でドセタキセルの有機溶液を得るステップ；
- (ii) ヒト血清アルブミンの水溶液を得るステップ；および
- (iii) ドセタキセルの有機溶液と、ヒト血清アルブミンの第一の水溶液とを混合し、ドセタキセル及びヒト血清アルブミンを含む第二の水溶液を得るステップ。

【請求項 6 5】

ヒト血清アルブミンは基本的に脂肪酸フリーである、請求項64に記載の組成物。

【請求項 6 6】

ドセタキセル及びヒト血清アルブミンを含む非共有結合複合体を含む請求項64又は65に記載の組成物。

40

【請求項 6 7】

組成物中のドセタキセルとヒト血清アルブミンとのモル比が約0.2 : 1 ~ 約2: 1である、請求項64-66のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 6 8】

有機溶液中の極水-混和性有機溶媒の量が、ドセタキセルの1mg当たり約0.4mL ~ 約2.0mLである、請求項64-67のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 6 9】

第一の水溶液中の水性溶媒の量が、ヒト血清アルブミンの1mg当たり約0.01mL ~ 約0.05

50

mLである、請求項64-68のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項70】

第一の水溶液中の水性溶媒の量が、ヒト血清アルブミンの1mg当たり約0.0115mL～約0.04mLである、請求項64-68のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項71】

極水-混和性有機溶媒が、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール、およびそれらの混合物からなる群から選択されるアルコールである、請求項64-70のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項72】

極水-混和性有機溶媒が、メタノール、エタノール、およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項64-70のいずれか1項に記載の組成物。

10

【請求項73】

水性溶媒が水である、請求項64-72のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項74】

混合は第一の水溶液へ有機溶液を加えることを含む、請求項64-73のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項75】

混合は有機溶液へ第一の水溶液を加えることを含む、請求項64-73のいずれか1項に記載の組成物。

20

【請求項76】

前記混合は約0°C～約25°Cの温度で行われる、請求項64-75のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項77】

混合は室温で行われる、請求項64-75のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項78】

混合は約0°C～約5°Cの温度で行われる、請求項64-75のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項79】

混合は0°Cで行われる、請求項64-75のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項80】

第二の水溶液から極水-混和性有機溶媒を除去して、ドセタキセル及びヒト血清アルブミンを含む第三の水溶液を得ることをさらに含む、請求項64-79のいずれか1項に記載の組成物。

30

【請求項81】

第三の水溶液から水性溶媒を除去し、ドセタキセル及びヒト血清アルブミンを含む組成物を得ることを含む、請求項80に記載の組成物。

【請求項82】

第二の水溶液から有機溶剤および水性溶媒を除去して、ドセタキセル及びヒト血清アルブミンを含む組成物を得ることをさらに含む、請求項64-79のいずれか1項に記載の組成物。

40

【請求項83】

除去は真空中で行われる、請求項80-82のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項84】

除去は凍結乾燥により行われる、請求項80-82のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項85】

組成物が水溶液に溶解した場合、透明な水溶液であり、水溶液中で少なくとも10mg/mlの溶解度がある、請求項64-84のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項86】

固形製剤である、請求項64-85のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項87】

水性製剤である、請求項64-85のいずれか1項に記載の組成物。

50

【請求項 8 8】

水性製剤は実質的に水以外の溶媒フリーである、請求項87に記載の組成物。

【請求項 8 9】

水性製剤は界面活性剤フリーである、請求項87-88のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 9 0】

界面活性剤はCREMOPHOR(登録商標)界面活性剤及びポリソルベート80からなる群から選択される、請求項89に記載の組成物。

【請求項 9 1】

水性製剤は透明な水溶液である、請求項87-90のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 9 2】

水性製剤は、少なくとも2時間、4時間、6時間、8時間、24時間、48時間、または少なくとも72時間にわたって透明な水溶液である、請求項87-91のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 9 3】

請求項64-92のいずれか1項に記載の組成物および薬学的に許容可能なキャリアを含む医薬組成物。

【請求項 9 4】

請求項93に記載の医薬組成物を、治療有効量を必要とする対象に投与するステップを含む、がんを治療する方法。

【請求項 9 5】

癌が固体腫瘍である、請求項94に記載の方法。

【請求項 9 6】

がんが、乳癌、非小細胞肺癌、前立腺癌、胃癌、頭頸部癌、卵巣癌、膵臓癌、およびカボジ肉腫からなる群から選択される、請求項94又は95に記載の方法。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0 0 0 1】****優先権主張**

本出願は、2016年2月24日に出願された米国仮出願第62 / 299,209号、2015年8月24日に出願された米国仮出願第62 / 209,053号および2015年5月15日に出願された米国仮出願第62 / 162,545号の利益を主張する。上記の全内容は、参照により本出願に組み込まれる。

【0 0 0 2】

この文書は、増殖性疾患の治療のための複合体および組成物に関し、より詳細には、ドセタキセルを含む複合体および組成物に関するものである。

【背景技術】**【0 0 0 3】**

非経口使用の多くの薬物は非水溶性を持つ、可溶化剤、界面活性剤、溶媒および/または乳化剤から処方される薬物であるから、患者に投与した場合は刺激性、アレルギー性または毒性等がある。例えば、Briggs et al., Anesthesia 37, 1099 (1982), 及び Waugh et al., Am. J. Hosp. Pharmacists, 48, 1520 (1991))。更に、これらの薬物の多く、特に静脈内投与されたものの多くは、静脈刺激、静脈炎、注射に伴う灼痛と疼痛、静脈血栓症、溢出及び他の投与関連の望ましくない副作用を引き起こす。それに加えて、処方に存在する遊離薬物は、投与された時に疼痛または刺激を誘発する場合もよくある。

【0 0 0 4】

タキサンは、様々な固体腫瘍の治療において重要な役割を果たす。第二世代の半合成タキサン誘導体であるドセタキセルは、微小管解重合を起こす際にパクリタキセルの約2倍の効能があり、現在臨床で使用されているほとんどの紡錘体毒とは異なる特定のクラスの微小管を変える独自の能力を持つ。しかしながら、ドセタキセルは非常に弱い水溶性を有する。市販のドセタキセル(タキソール)の臨床的静脈内投与は、mLごとに40mgのドセタキセル及び1040mgのポリソルベート80を含有する高濃度溶液中に処方される。この高濃度溶液は、投与前に13%エタノールを含む生理食塩水中に慎重希釈しなければならず、そ

10

20

30

40

50

の安定性が限られているため4時間以内に使用しなければならない。これらの属性は、ドセタキセルの投与を制限する。更には、ドセタキセル投与は、予測できない（急性の）過敏反応および累積体液貯留の発生と関連することが報告されている。例えば、Trudeau ME et al., J Clin Oncol 1996; 14:422-8, Piccart MJ et al., J Natl Cancer Inst 1995; 87:676-81, Bruno R et al., J Clin Oncol 1998; 16:187-96。これらの副作用は、部分的にポリソルベート80の存在に起因している。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

従って、ドセタキセルの安定で毒性のない製剤が当該分野において必要とされている。

10

本出願に記載された組成物及び方法は、この必要性を満たすのを助けとなる。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本書ではドセタキセルおよびヒト血清アルブミンを含む非共有結合性複合体が提供され、ドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは約0.1:1～約5:1のモル比である。

いくつかの実施形態では、ドセタキセルおよびヒト血清アルブミンのモル比は、約0.1:1～約3:1、約0.5:1～約2:1、約0.75:1～約1.5:1または約0.8:1～約1.3:1である。

いくつかの実施形態では、ドセタキセルおよびヒト血清アルブミンのモル比は、約0.5:1、約0.6:1、約0.7:1、約0.8:1、約0.9:1、約1:1、約1.1:1、約1.2:1、約1.3:1、約1.4:1または約1.5:1である。

20

【0007】

いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは天然ヒト血清アルブミンである。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは組換えヒト血清アルブミンである。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは脂肪酸を含まないヒト血清アルブミンである。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは本質的に脂肪酸を含まない。

それに、本書ではドセタキセルおよびヒト血清アルブミンを含む非共有結合性複合体が提供され、ドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは約0.1:1～約5:1のモル比である。

【0008】

本出願はまた、ドセタキセルとヒト血清アルブミンとを含む非共有結合複合体を提供し、複合体中のドセタキセルとヒト血清アルブミンのモル比が、約0.1:1～約5:1である。

30

【0009】

いくつかの実施形態では、複合体中のドセタキセルとヒト血清アルブミンとのモル比は、約0.1:1～約3:1、約0.5:1～約2:1、約0.75:1～約1.5:1、または約0.8:1～約1.3:1である。いくつかの実施形態において、ドセタキセルおよびヒト血清アルブミンのモル比は、約0.5:1、約0.6:1、約0.7:1、約0.8:1、約0.9:1、約1:1、約1.1:1、約1.2:1、約1.3:1、約1.4:1、または約1.5:1である。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは天然ヒト血清アルブミンである。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは組換えヒト血清アルブミンである。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは脂肪酸を含まないヒト血清アルブミンである。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは本質的に脂肪酸を含まない。

40

【0010】

また、本書では、非共有結合複合体（ドセタキセルおよびヒト血清アルブミンを含む）を含む組成物が提供され、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンのモル比は約0.1:1～約5:1である。いくつかの実施形態では、ドセタキセルおよびヒト血清アルブミンのモル比は、約0.1:1～約3:1、約0.5:1～約3:1、約0.5:1～約2:1、約0.75:1～約1.5:1、または約0.8:1～約1.3:1である。いくつかの実施形態では、ドセタキセルおよびヒト血清アルブミンのモル比は、約0.2:1、約0.3:1、約0.4:1、約0.5:1、約0.6:1、約0.7:1、約0.8:1、約0.9:1、約1:1、約1.1:1、約1.2:1、約1.3:1、約1.4:1、約1.5:1、約1.6:1、約1.7:1、約1.8:1、約1.9:1、約2:1、約2.1:1、約2.2:1、約2.3:1、約2.4:1、または約2.5:1である。

50

【 0 0 1 1 】

いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは天然ヒト血清アルブミンである。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは組換えヒト血清アルブミンである。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは脂肪酸を含まないヒト血清アルブミンである。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは本質的に脂肪酸を含まない。

【 0 0 1 2 】

いくつかの実施形態では、組成物は固体製剤である。例えば、固体製剤は、凍結乾燥によって均一な様式で製造することができる。当業者であれば、固形製剤を製造することができる回転蒸発等の他の方法も認識できるはずである。

【 0 0 1 3 】

いくつかの実施形態では、組成物は水性製剤である。いくつかの実施形態では、水性製剤は水以外の溶媒を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、水性製剤は水以外の溶媒を含まない。いくつかの実施形態において、水性製剤は、ポリエチレングリコール300、ポリエチレングリコール400、エタノール、メタノール、プロピレングリコール、グリセリン、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルアセトアミドおよびジメチルスルホキシドの少なくとも1つを含む水および水混和性有機溶媒を含む。例えば、水混和性有機溶媒は、エタノールを含むことができる。いくつかの実施形態では、水性製剤は、水およびエタノールを含む。いくつかの実施形態において、水混和性有機溶媒は、水混和性有機溶媒の混合物であり得る。

【 0 0 1 4 】

いくつかの実施形態では、水性製剤は、CREMOPHOR界面活性剤およびポリソルベート80のような界面活性剤を含まなくてもよい。いくつかの実施形態では、水性製剤は、CREMOPHOR(登録商標)界面活性剤およびポリソルベート80などの界面活性剤を実質的に含まないことができる。いくつかの実施形態では、水性製剤は、CREMOPHOR(登録商標)界面活性剤およびポリソルベート80から選択される界面活性剤を含まない。

【 0 0 1 5 】

いくつかの実施形態では、水性製剤は透明な水溶液である。例えば、製剤は、滅菌凍結乾燥粉末から再構成された透明で安定な水溶液であり得る。いくつかの実施形態では、水性製剤は透明な水溶液であり、水性製剤は水以外の溶媒を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、水性製剤は透明な水溶液であり、水性製剤は水以外の溶媒を含まない。

【 0 0 1 6 】

また、本書では、医薬組成物が提供されており、当該医薬組成物には非共有結合複合体(本書記載のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンを含む)および薬学的に許容される担体がある。

【 0 0 1 7 】

また、本書では、癌を治療する方法が提供されており、当該方法にはそれを必要とする被験体に、治療有効量の医薬組成物を投与する工程があり、当該医薬組成物には非共有結合複合体(本書記載のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンを含む)及び医学的に許容され担体がある。

【 0 0 1 8 】

いくつかの実施形態では、癌は固体癌である。いくつかの実施形態では、癌は、乳癌、非小細胞肺癌、前立腺癌、胃癌、頭頸部癌、卵巣癌、膵臓癌、およびカポジ肉腫からなる群より選択される。いくつかの実施形態では、癌は乳癌である。いくつかの実施形態では、癌は非小細胞肺癌である。いくつかの実施形態では、癌は前立腺癌である。いくつかの実施形態では、癌は胃癌である。いくつかの実施形態では、癌は頭頸部癌である。いくつかの実施形態では、癌は卵巣癌である。いくつかの実施形態では、癌は膵臓癌である。いくつかの実施形態では、癌はカポジ肉腫である。

【 0 0 1 9 】

また、本書では、セタキセルおよびヒト血清アルブミンを含む組成物が提供され、組成物はドセタキセルおよびヒト血清アルブミンが約0.1:1~約5:1のモル比を有し、組成物は

10

20

30

40

50

少なくとも10mg / mlの水溶液中での溶解度を有する。

【0020】

いくつかの実施形態では、ドセタキセルおよびヒト血清アルブミンのモル比は、約0.1:1～約3:1、約0.2:1～約3:1、約0.2:1～約2:1、約0.5:1～約2:1、約0.75:1～約1.5:1、または約0.8:1～約1.3:1である。いくつかの実施形態では、ドセタキセルおよびヒト血清アルブミンのモル比は、約0.2:1、約0.3:1、約0.4:1、約0.5:1、約0.6:1、約0.7:1、約0.8:1、約0.9:1、約1:1、約1.1:1、約1.2:1、約1.3:1、約1.4:1または約1.5:1、約1.6:1、約1.7:1、約1.8:1、約1.9:1、約2:1、約2.1:1、約2.2:1、約2.3:1、約2.4:1、または約2.5:1である。

【0021】

いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは天然のヒト血清アルブミンである。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは組換えヒト血清アルブミンである。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは、脂肪酸を含まないヒト血清アルブミンである。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは本質的に脂肪酸を含まない。

【0022】

いくつかの実施形態では、組成物が水溶液に溶解されるとき、組成物は少なくとも6時間で透明な水溶液を形成する。いくつかの実施形態では、組成物が水溶液に溶解されるとき、組成物は少なくとも24時間で透明な水溶液を形成する。いくつかの実施形態では、組成物が水溶液に溶解されるとき、組成物は少なくとも3日間で透明な水溶液を形成する。いくつかの実施形態では、水溶液は水以外の溶媒を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、水溶液は水以外の溶媒を含まない。

【0023】

いくつかの実施形態では、組成物は固体製剤である。例えば、固体製剤は、凍結乾燥によって均一な様式で製造することができる。当業者であれば、固形製剤を製造することができる回転蒸発等の他の方法も認識できるはず。

【0024】

いくつかの実施形態では、組成物は水性製剤である。いくつかの実施形態では、水性製剤は水以外の溶媒を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、水性製剤は水以外の溶媒を含まない。いくつかの実施形態では、水性製剤は、ポリエチレングリコール300、ポリエチレングリコール400、エタノール、メタノール、プロピレングリコール、グリセリン、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルアセトアミドおよびジメチルスルホキシドの少なくとも1つを含む水および水混和性有機溶媒を含む。例えば、水混和性有機溶媒は、エタノールを含むことができる。いくつかの実施形態では、水性製剤は、水およびエタノールを含む。いくつかの実施形態では、水混和性有機溶媒は、水混和性有機溶媒の混合物であり得る。

【0025】

いくつかの実施形態では、水性製剤は、CREMOPHOR(登録商標)界面活性剤およびポリソルベート80のような界面活性剤を含まなくてもよい。いくつかの実施形態では、水性製剤は、CREMOPHOR(登録商標)界面活性剤およびポリソルベート80などの界面活性剤を実質的に含まないことができる。いくつかの実施形態では、水性製剤は、CREMOPHOR(登録商標)界面活性剤およびポリソルベート80から選択された群から選択された界面活性剤を含まない。

【0026】

いくつかの実施形態では、水性製剤は透明な水溶液である。例えば、製剤は、滅菌凍結乾燥粉末から再構成された透明で安定な水溶液であり得る。いくつかの実施形態では、水性製剤は透明な水溶液であり、この水性製剤は水以外の溶媒を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、水性製剤は透明な水溶液であり、水性製剤は水以外の溶媒を含まない。いくつかの実施形態では、溶液は少なくとも約2時間、4時間、6時間、8時間、10時間、12時間、20時間、24時間、2日間、3日間、4日間、5日間、6日間または1週間透明である。

【0027】

10

20

30

40

50

また、本書では、本書に記載されたドセタキセルおよびヒト血清アルブミンを含む非共有結合したコプレックスおよび薬学的に許容される担体を含む組成物を含む医薬組成物が提供される。

【0028】

また、本書では、癌を治療する方法が提供されており、当該方法にはそれを必要とする被験体に、治療有効量の医薬組成物を投与する工程があり、当該医薬組成物には複合体（本書記載のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンを含む）及び医学的に許容される担体がある。

【0029】

いくつかの実施形態では、癌は固形癌である。いくつかの実施形態では、癌は、乳癌、非小細胞肺癌、前立腺癌、胃癌、頭頸部癌、卵巣癌、膵臓癌、およびカポジ肉腫からなる群より選択される。いくつかの実施形態では、癌は乳癌である。いくつかの実施形態では、癌は非小細胞肺癌である。いくつかの実施形態では、癌は前立腺癌である。いくつかの実施形態では、癌は胃癌である。いくつかの実施形態では、癌は頭頸部癌である。いくつかの実施形態では、癌は卵巣癌である。いくつかの実施形態では、癌は膵臓癌である。いくつかの実施形態では、癌はカポジ肉腫である。

【0030】

また、本書では、ドセタキセルおよびヒト血清アルブミンを含む組成物が提供され、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンの重量比が約1:50から約1:1000である。

【0031】

いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:50～約1:500の重量比である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:60～約1:300の重量比である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:70～約1:250の重量比である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:80～約1:200の重量比である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:90～約1:120の重量比である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:70～約1:1000の重量比である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:80～約1:1000の重量比である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:90～約1:1000の重量比である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:100～約1:1000の重量比である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:70～約1:500の重量比である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:80～約1:500の重量比である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:90～約1:500の重量比である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:100～約1:500の重量比である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:60、約1:70、約1:80、約1:90、約1:100、約1:110、約1:120、約1:130、約1:140、約1:150、約1:160、約1:170、約1:180、約1:190、約1:200、約1:210、約1:220、約1:230、約1:240、または約1:250である。

【0032】

いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは天然ヒト血清アルブミンである。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは組換えヒト血清アルブミンである。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは脂肪酸を含まないヒト血清アルブミンである。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは本質的に脂肪酸を含まない。

【0033】

いくつかの実施形態では、組成物が水溶液に溶解されるとき、組成物は透明な水溶液である。いくつかの実施形態では、水溶液は水以外の溶媒を実質的に含まない。

【0034】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、組成物が水溶液に溶解されるとき、組成物は少なくとも3時間で透明な水溶液を形成する。いくつかの実施形態では、組成物が水溶液に溶解されるとき、組成物は少なくとも6時間で透明な水溶液を形成する。いくつかの実施形態では、組成物が水溶液に溶解されるとき、組成物は少なくとも24時間で透明な水溶液を形成する。いくつかの実施形態では、組成物が水溶液に溶解されるとき、組成物は少なくとも3日間で透明な水溶液を形成する。いくつかの実施形態では、水溶液は水以外の溶媒を実質的に含まない。

【0035】

いくつかの実施形態では、組成物は固形製剤である。いくつかの実施形態では、組成物は水性製剤である。いくつかの実施形態では、水性製剤は、水以外の溶媒を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、水性製剤は、CREMOPHOR（登録商標）界面活性剤およびポリソルベート80などの界面活性剤を含まない。いくつかの実施形態では、水性製剤は透明な水溶液である。いくつかの実施形態では、水性製剤は、CREMOPHOR（登録商標）界面活性剤およびポリソルベート80から選択される群から選択される界面活性剤を含まない。

10

【0036】

また、本書では、医薬組成物が提供されており、当該医薬組成物には複合体（本質的に本書記載のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンからなる）および薬学的に許容される担体がある。

【0037】

また、本書では、癌を治療する方法が提供されており、当該方法にはそれを必要とする被験体に治療有効量の医薬組成物を投与する工程があり、当該医薬組成物には複合体（本書記載の本質的にドセタキセルおよびヒト血清アルブミンからなる）及び医学的に許容される担体がある。

20

【0038】

いくつかの実施形態では、癌は固形癌である。いくつかの実施形態では、癌は、乳癌、非小細胞肺癌、前立腺癌、胃癌、頭頸部癌、卵巣癌、肺腺癌、およびカポジ肉腫からなる群より選択される。いくつかの実施形態では、癌は乳癌である。いくつかの実施形態では、癌は非小細胞肺癌である。いくつかの実施形態では、癌は前立腺癌である。いくつかの実施形態では、癌は胃癌である。いくつかの実施形態では、癌は頭頸部癌である。

30

【0039】

いくつかの実施形態では、癌は卵巣癌である。いくつかの実施形態では、癌は肺腺癌である。いくつかの実施形態では、癌はカポジ肉腫である。

【0040】

また、本書では、本質的にドセタキセルとヒト血清アルブミンからなる組成物が提供され、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンの重量比が約1:50から約1:1000である。

【0041】

いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:50～約1:500の重量比である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:60～約1:300の重量比である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:70～約1:250の重量比である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:80～約1:200の重量比である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:90～約1:120の重量比である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:70～約1:1000の重量比である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:80～約1:1000の重量比である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:90～約1:1000の重量比である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:100～約1:1000の重量比である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、

40

50

約1:70～約1:500の重量比である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:80～約1:500の重量比である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:90～約1:500の重量比である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:100～約1:500の重量比である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:60、約1:70、約1:80、約1:90、約1:100、約1:110、約1:120、約1:130、約1:140、約1:150、約1:160、約1:170、約1:180、約1:190、約1:200、約1:210、約1:220、約1:230、約1:240、または約1:250である。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは天然のヒト血清アルブミンである。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは組換えヒト血清アルブミンである。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは本質的に脂肪酸を含まない。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは、脂肪酸を含まない。

10

【0042】

いくつかの実施形態では、組成物が水溶液に溶解されるとき、組成物は透明な水溶液である。いくつかの実施形態では、水溶液は水以外の溶媒を実質的に含まない。

【0043】

いくつかの実施形態では、組成物が水溶液に溶解されるとき、組成物は少なくとも3時間で透明な水溶液を形成する。いくつかの実施形態では、組成物が水溶液に溶解されるとき、組成物は少なくとも6時間で透明な水溶液を形成する。いくつかの実施形態では、組成物が水溶液に溶解されるとき、組成物は少なくとも24時間で透明な水溶液を形成する。いくつかの実施形態では、組成物が水溶液に溶解されるとき、組成物は少なくとも3日間で透明な水溶液を形成する。いくつかの実施形態では、水溶液は水以外の溶媒を実質的に含まない。

20

【0044】

いくつかの実施形態では、組成物は固形製剤である。いくつかの実施形態では、組成物は水性製剤である。いくつかの実施形態では、水性製剤は、水以外の溶媒を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、水性製剤は、CREMOPHOR（登録商標）界面活性剤およびポリソルベート80などの界面活性剤を含まない。いくつかの実施形態において、水性製剤は、CREMOPHOR（登録商標）界面活性剤およびポリソルベート80から選択される群から選択される界面活性剤を含まない。いくつかの実施形態において、水性製剤は透明な水溶液である。

30

【0045】

また、本書では、医薬組成物が提供されており、当該医薬組成物には複合体（本質的に本書記載のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンからなる）および薬学的に許容される担体がある。

【0046】

また、本書では、癌を治療する方法が提供されており、当該方法にはそれを必要とする被験体に、治療有効量の医薬組成物を投与する工程があり、当該医薬組成物には複合体（本質的にドセタキセルおよびヒト血清アルブミンからなる）及び医学的に許容され担体がある。

40

【0047】

いくつかの実施形態では、癌は固形癌である。いくつかの実施形態では、癌は、乳癌、非小細胞肺癌、前立腺癌、胃癌、頭頸部癌、卵巣癌、膵臓癌、およびカポジ肉腫からなる群より選択される。いくつかの実施形態では、癌は乳癌である。いくつかの実施形態では、癌は非小細胞肺癌である。いくつかの実施形態では、癌は前立腺癌である。いくつかの実施形態では、癌は胃癌である。いくつかの実施形態では、癌は頭頸部癌である。いくつかの実施形態では、癌は卵巣癌である。いくつかの実施形態では、癌は膵臓癌である。いくつかの実施形態では、癌はカポジ肉腫である。

【0048】

また、本書では、本質的にドセタキセルとヒト血清アルブミンからなる非共有結合性複合

50

体を含む組成物が提供され、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンが約0.1 : 1 ~ 約2 : 1のモル比である。

【0049】

また、本書では、本質的に約0.1 : 1 ~ 約2 : 1のモル比のドセタキセルとヒトアルブミンからなる組成物が提供され、組成物は水溶液に溶解されたときが透明な水溶液であり、組成物は、少なくとも10mg / mlの水溶液中での溶解度を有する。

【0050】

また、本書では、ドセタキセルおよびヒト血清アルブミンを含む組成物が提供され、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンのモル比が約0.1 : 1 ~ 約5 : 1であり、以下の工程を含む方法によって製造される。

10

(i) 極性の水混和性有機溶媒の中でドセタキセルの有機溶液を得る。

(ii) ヒト血清アルブミンの一番目の水溶液を得る。それに、

(iii) ドセタキセルの有機溶液とヒト血清アルブミンの一番目の水溶液とを混合して、ドセタキセルとヒト血清アルブミンを含む組成物を含む二番目の水溶液を得る。

いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは本質的に脂肪酸を含まない。

いくつかの実施形態では、組成物は、ドセタキセルおよびヒト血清アルブミンを含む非共有結合複合体を含む。

【0051】

いくつかの実施形態では、有機溶液中の極性水混和性有機溶媒の量は、ドセタキセル1mgあたり約0.4mL ~ 約2.0mLである。

20

いくつかの実施形態では、有機溶液中の極性水混和性有機溶媒の量は、ドセタキセル1mgあたり約0.5mL ~ 約1.7mLである。

いくつかの実施形態では、一番目の水溶液中の水性溶媒の量は、ヒト血清アルブミン1mg当たり約0.01mL ~ 約0.05mLである。

いくつかの実施形態では、一番目の水溶液中の水性溶媒の量は、ヒト血清アルブミン1mgあたり約0.015mL ~ 約0.04mLである。

【0052】

いくつかの実施形態では、極性水混和性有機溶媒は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール、およびそれらの混合物からなる群から選択されるアルコールである。

30

いくつかの実施形態では、極性水混和性有機溶媒は、メタノール、エタノール、およびそれらの混合物から選択される。

【0053】

いくつかの実施形態では、水性溶媒は水である。

いくつかの実施形態では、混合は有機溶液を一番目の水溶液に添加することを含む。

いくつかの実施形態では、混合は一番目の水溶液を有機溶液に添加することを含む。

いくつかの実施形態では、混合は約0 ~ 約25 の温度で実施される。

いくつかの実施形態では、混合は周囲温度で実施される。

いくつかの実施形態では、混合は約0 ~ 約5 の温度で実施される。

いくつかの実施形態では、混合は約0 の温度で実施される。

40

【0054】

いくつかの実施形態では、組成物は、二番目の水溶液から極性水混和性有機溶媒を除去して、三番目の水溶液（ドセタキセルおよびヒト血清アルブミンが入る組成物を含む）を得ることも含む。

いくつかの実施形態では、組成物は、三番目の水溶液から水性溶媒を除去して、組成物（ドセタキセルおよびヒト血清アルブミンが入る）を得ることも含む。

いくつかの実施形態では、組成物は、二番目の水溶液から有機溶媒および水性溶媒を除去して、組成物（ドセタキセルおよびヒト血清アルブミンが入る）を得ることも含む。

【0055】

いくつかの実施形態では、真空中での除去が実施される。

50

いくつかの実施形態では、凍結乾燥によって除去が実施される。

いくつかの実施形態では、組成物が水性溶媒に溶解され、水溶液中の組成物の溶解度が少なくとも10mg / mLである場合、組成物は透明な水溶液を形成する。

いくつかの実施形態では、組成物は固形製剤である。

いくつかの実施形態では、組成物は水性製剤である。

いくつかの実施形態では、水性製剤は水以外の溶媒を実質的に含まない。

【0056】

いくつかの実施形態では、水性製剤は界面活性剤を含まない。

いくつかの実施形態では、界面活性剤はCREMOPHOR (登録商標) 界面活性剤およびポリソルベート80からなる群から選択される。

いくつかの実施形態では、水性製剤は透明な水溶液である。

いくつかの実施形態では、水性製剤は、少なくとも2時間、少なくとも4時間、少なくとも6時間、少なくとも8時間、少なくとも24時間、少なくとも48時間、または少なくとも72時間で透明な水溶液である。

【0057】

いくつかの実施形態では、本開示では、本書に記載された工程によって調製された組成物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物が提供される。

いくつかの実施形態では、本開示では、癌を治療する方法が提供されており、当該方法にはそれを必要とする被験体に、本書記載の治療有効量の医薬組成物を投与する工程を含む。

いくつかの実施形態では、癌は固形腫瘍である。

【0058】

いくつかの実施形態では、癌は、乳癌、非小細胞肺癌、前立腺癌、胃癌、頭頸部癌、卵巣癌、膵臍癌、およびカポジ肉腫からなる群より選択される。

【0059】

いくつかの実施形態では、本開示は、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンのモル比が約0.1:1～約5:1であるドセタキセルおよびヒト血清アルブミンを含む組成物を提供し、以下の工程を含む方法によって製造される。

(i) 極性水混和性有機溶媒中でドセタキセルの有機溶液を得る。

(ii) ヒト血清アルブミンの一番目の水溶液を得る。そして、

(iii) ドセタキセルの有機溶液とヒト血清アルブミンの一番目の水溶液を混合して、二番目の水溶液(ドセタキセルおよびヒト血清アルブミンが入っている組成物を含む)を得る。

【0060】

いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは本質的に脂肪酸を含まない。

いくつかの実施形態では、組成物は、ドセタキセルおよびヒト血清アルブミンを含む非共有結合複合体を含む。

いくつかの実施形態では、有機溶液中の極性水混和性有機溶媒の量は、ドセタキセル1mgあたり約0.4mL～約2.0mLである。

いくつかの実施形態では、有機溶液中の極性水混和性有機溶媒の量は、ドセタキセル1mgあたり約0.5mL～約1.7mLである。

【0061】

いくつかの実施形態では、一番目の水溶液中の水性溶媒の量は、ヒト血清アルブミン1mgあたり約0.01mL～約0.05mLである。

いくつかの実施形態では、一番目の水溶液中の水性溶媒の量は、ヒト血清アルブミン1mgあたり約0.015mL～約0.04mLである。

いくつかの実施形態では、極性水混和性有機溶媒は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール、およびそれらの混合物からなる群から選択されるアルコールである。

【0062】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、極性水混和性有機溶媒は、メタノール、エタノール、およびそれらの混合物から選択される。

いくつかの実施形態では、水性溶媒は水である。

いくつかの実施形態では、混合は有機溶液を一番目の水溶液に添加することを含む。

いくつかの実施形態では、混合は一番目の水溶液を有機溶液に添加することを含む。

いくつかの実施形態では、混合は約0 ~ 約25 の温度で実施される。

【0063】

いくつかの実施形態では、混合は周囲温度で実施される。

いくつかの実施形態では、混合は約0 ~ 約5 の温度で実施される。

いくつかの実施形態では、混合は約0 の温度で実施される。

10

いくつかの実施形態では、組成物は、二番目の水溶液から極性水混和性有機溶媒を除去して、三番目の水溶液（ドセタキセルおよびヒト血清アルブミンが入る組成物を含む）を得ることも含む。

【0064】

いくつかの実施形態では、組成物は、三番目の水溶液から水性溶媒を除去して、組成物（ドセタキセルおよびヒト血清アルブミンが入る）を得ることも含む。

いくつかの実施形態では、組成物は、二番目の水溶液から有機溶媒および水性溶媒を除去して、組成物（ドセタキセルおよびヒト血清アルブミンが入る）を得ることも含む。

いくつかの実施形態では、真空中での除去が実施される。

いくつかの実施形態では、凍結乾燥によって除去が実施される。

20

【0065】

いくつかの実施形態では、組成物が水性溶媒に溶解され、水溶液中の組成物の溶解度が少なくとも10mg / mlである場合、組成物は透明な水溶液を形成する。

いくつかの実施形態では、組成物は固形製剤である。

いくつかの実施形態では、組成物は水性製剤である。

いくつかの実施形態では、水性製剤は水以外の溶媒を実質的に含まない。

いくつかの実施形態では、水性製剤は界面活性剤を含まない。

【0066】

いくつかの実施形態では、界面活性剤はCREMOPHOR（登録商標）界面活性剤およびポリソルベート80からなる群から選択される。

30

いくつかの実施形態では、水性製剤は透明な水溶液である。

いくつかの実施形態では、水性製剤は、少なくとも2時間、少なくとも4時間、少なくとも6時間、少なくとも8時間、少なくとも24時間、少なくとも48時間、または少なくとも72時間で透明な水溶液である。

【0067】

いくつかの実施形態では、本開示では、本書に記載された工程によって調製された組成物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物が提供される。

いくつかの実施形態では、本開示では、癌を治療する方法が提供され、この方法は、それを必要とする対象に治療有効量の本書に記載された医薬組成物を投与する工程を含む。

いくつかの実施形態では、癌は固形腫瘍である。

いくつかの実施形態では、癌は、乳癌、非小細胞肺癌、前立腺癌、胃癌、頭頸部癌、卵巣癌、膵臓癌、およびカポジ肉腫からなる群より選択される。

【図面の簡単な説明】

【0068】

【図1】SDラットにおけるドセタキセルおよびHSAを含む組成物の680mg / kgのIV用量後のドセタキセルの時間に対する平均血漿中濃度を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0069】

本書では、ドセタキセルおよびヒト血清アルブミンを含む非共有結合性複合体が提供され、ドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは約0.1 : 1 ~ 約5 : 1のモル比である。

50

いくつかの実施形態では、本開示は、ドセタキセルとヒト血清アルブミンとを含む非共有結合複合体を提供し、各複合体におけるドセタキセルとヒト血清アルブミンのモル比が約0.1:1～約5:1である。

【0070】

いくつかの実施形態では、本開示は、ドセタキセルヒト血清アルブミンを含む非共有結合した複合体を提供し、複合体中のドセタキセルとヒト血清アルブミンのモル比は約0.1:1～約5:1である。

いくつかの実施形態では、複合体中のドセタキセルとヒト血清アルブミンとのモル比は、約0.1:1～約3:1、約0.5:1～約2:1、約0.75:1～約1.5:1、または約0.8:1～約1.3:1である。

10

【0071】

いくつかの実施形態では、ドセタキセルおよびヒト血清アルブミンのモル比は、約0.5:1、約0.6:1、約0.7:1、約0.8:1、約0.9:1、約1:1、約1.1:1、約1.2:1、約1.3:1、約1.4:1、または約1.5:1である。

【0072】

いくつかの実施形態では、複合体中のドセタキセルとヒト血清アルブミンとの間の非共有結合相互作用は、水素結合を含む。いくつかの実施形態では、複合体中のドセタキセルとヒト血清アルブミンとの間の非共有結合相互作用は、静電相互作用を含む。いくつかの実施形態では、複合体中のドセタキセルとヒト血清アルブミンとの間の非共有結合相互作用は、疎水性相互作用を含む。いくつかの実施形態では、複合体中のドセタキセルとヒト血清アルブミンとの間の非共有結合相互作用は、ファンデルワールス力を含む。

20

本書では、用語の「ヒト血清アルブミン」は天然および組換えヒト血清アルブミンを指す。天然のヒト血清アルブミンおよび他の血漿タンパク質はよく知られるコーン分溜プロセスにおいて、pHを変化させ、エタノールを添加することによって、ヒト血漿から沈殿させることができる(Cohn EJ et al., J. Am. Chem. Soc. 1946; 68:459-475)。pHおよびエタノール含有量を制御することにより、血漿タンパク質の半精製画分を製造することができる。コーンプロセスにおいて沈殿する最後のタンパク質の1つは天然のヒト血清アルブミンである。沈殿後、粗製の天然ヒト血清アルブミンの湿ったペーストが得られる。その後のバイオプロセス工程(精製、ろ過、低温殺菌など)を使用して、商業的使用のための精製された安定化形態の天然ヒト血清アルブミンを生成することができる(Lin JJ et al., Pharmaceutical Research 2000; 17:391-6)。組換えヒト血清アルブミンは、それが構造的に同等である天然のヒト血清アルブミンの代替物として高度に精製された動物、ウイルス、およびプリオントンを含まない製品である(Bosse D et al., J. Clin. Pharmacol. 2005; 45:57-67)。組換えヒト血清アルブミンは、原核生物および真核生物の両方の様々な宿主によって産生されている(Chen Z et al., Biochimica et Biophysica Acta 2013; 1830:5515-5525)。

30

脂肪酸を含まないヒト血清アルブミンは、低pHでヒト血清アルブミンを木炭で処理することによって調製することができる。

【0073】

同様に、ヒト血清アルブミンから脂肪酸を除去するために、低pHでの木炭によるヒト血清アルブミンの処理を使用することができる(Chen RF, J. Biol. Chem. 1967; 242:173-181)。

40

ヒト血清アルブミン(HSA)は、585個のアミノ酸からなるMr65Kの高度可溶性の球状タンパク質である。

【0074】

HSAは、血漿中の最も豊富なタンパク質であり、ヒト血漿のコロイド浸透圧の70～80%を占める。HSAのアミノ酸配列は、合計17のジスルフィド架橋、1つの遊離チオール(Cys 34)、および単一のトリプトファン(Trp 214)を含む。HSA溶液の静脈内使用は、新生児の高ビンビミン血症(see, e.g., Finlayson, Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 6, 85-120, (1980))の治療における血液量減少ショック(see, e.g., Tullis, JAMA, 237, 35

50

5-360, 460-463, (1977) and Houser et al., *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 150, 811-816 (1980)) の予防および治療、ならびに交換輸血と併せて指摘されている。

【0075】

ヒト血清アルブミン (HSA) は、複数の疎水性結合部位 (中鎖および長鎖脂肪酸、HSAの内因性リガンドについて合計7つ) を有し、多様な薬物セット、特に中性および負に帯電した疎水性化合物に結合する(Goodman et al., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th ed, McGraw-Hill New York (1996))。2つの高親和性結合部位が、HSAのサブドメインIIAおよびIIIAにおいて提案されており、これは、極性リガンドフィーチャーの結合点として機能する、表面近くの荷電リジンおよびアルギニン残基を有する非常に伸長した疎水性ポケットである (see, e.g., Fehske et al., *Biochem.Pharmacol.*, 30, 687-92 (1981), Vorum, *Dan.Med.Bull.*, 46, 379-99 (1999), Kragh-Hansen, *Dan. Med Bull.*, 144, 1, 131-40 (1990), Curry et al., *Nat. Struct.Biol.*, 5, 827-35 (1998), Sugio et al., *Protein.Eng.*, 12, 439-46 (1999), He et al., *Nature*, 358, 209-15 (1992), and Carter et al., *Adv.Protein.Chem.*, 45, 153-203 (1994))。

10

【0076】

いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは天然のヒト血清アルブミンである。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは組換えヒト血清アルブミンである。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは脂肪酸を含まないヒト血清アルブミンである。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは本質的に脂肪酸を含まない。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは1モルのヒト血清アルブミンに結合した脂肪酸を2モル以下しか含有しない。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは1モルのヒト血清アルブミンに結合した1モル以下の脂肪酸を含む。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは1モルのヒト血清アルブミンに結合した0.5モル以下の脂肪酸を含有する。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは1モルのヒト血清アルブミンに結合した0.1モル以下の脂肪酸を含有する。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは1モルのヒト血清アルブミンに結合した0.05モル以下の脂肪酸を含有する。

20

【0077】

いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは1モルのヒト血清アルブミンに結合した0.01モル以下の脂肪酸を含有する。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンはヒト血清アルブミン1モルに結合した脂肪酸を0.001モル以下しか含有しない。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは1モルのヒト血清アルブミンに結合した0.0005モル以下の脂肪酸を含有する。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは、1モルのヒト血清アルブミンに結合した0.0001モル以下の脂肪酸を含有する。

30

【0078】

本書では、「非共有結合複合体」という用語は、複合体の成分間の結合が非共有結合である複合体を指す(例えば、水素結合、静電効果、効果、疎水性効果、ファンデルワールス力などの弱い結合)。さらに、ヒト血清アルブミン (HSA) は、複数の疎水性結合部位 (中鎖および長鎖脂肪酸、HSAの内因性リガンドについて合計7つ) を有し、多様な薬物セット、特に中性および負に帯電した疎水性化合物に結合する(Goodman et al., *治瘉薬の薬理学的基礎*, 9th ed, McGraw-Hill New York (1996))。さらに、薬物分子がHSAに結合した後、薬物分子およびHSAは、HSAの結合部位を介して非共有結合した薬物およびタンパク質複合体を形成する。

40

【0079】

この概念は、本開示が属する当業者によって一般的に理解される。非共有結合した複合体の一例は、脂肪酸がHSAの複数の結合部位を介してHSAに結合するHSAと脂肪酸との非共有結合複合体である。

【0080】

本書では、用語「安定な」とは、それらの別個の部分に容易に解離して凝集しない非共有結合した複合体を指し、例えば、6時間、12時間、24時間、または3日間より長い時間で、容易に解離して凝集しない。例えば、安定した非共有結合した錯体を含む溶液は、しばし

50

ば透明に見えるが、不安定な非共有結合した錯体を含む溶液は、半透明または曇ったよう
に見える。さらに、ある期間の後、安定した非共有結合した複合体は、それらの別個の部
分に解離して凝集することができることは、当業者には理解されるであろう。

〔 0 0 8 1 〕

したがって、安定した非共有結合した複合体を含む溶液は、ある期間（例えば、6時間、12時間、24時間、または3日間）後に半透明または濁ってしまうことがある。

インビトロ研究は、ドセタキセルが、主に酸性糖タンパク質、アルブミン、およびリポタンパク質に結合した約94%のタンパク質であることを示した。3人の癌患者において、血漿タンパク質へのインビトロ結合は約97%であることが判明した。ドセタキセル処方情報をお読みください。

10

[0 0 8 2]

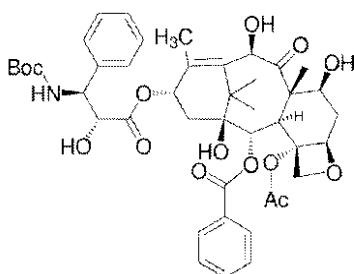
本書では、「本質的に脂肪酸を含まない」という用語は、タンパク質（例えば、血清アルブミン）を含み、約0.02%未満の重量比の脂肪酸を含有することを指す。例えば、本質的に脂肪酸を含まないヒト血清アルブミンは約0.02%未満の重量比の脂肪酸を含有することができる。

本書では、「脂肪酸」という用語は、非エステル化脂肪酸（例えばリノール酸、-リノール酸、-リノール酸）を指す。

本明細書で使用する「ドセタキセル」という用語は、CAS番号114977-28-5および以下の化学構造を有する化合物である。

【化 1】

20



〔 0 0 8 3 〕

ドセタキセルは、白色～ほぼ白色の粉末である。これは、親油性が高く、水に実質的に不溶性である。

さらに、ドセタキセルは、乳癌、非小細胞肺癌、ホルモン不応性前立腺癌、胃腺癌および頭頸部癌の扁平上皮癌に示される微小管阻害剤である。

いくつかの実施形態では、ドセタキセルは、ドセタキセルの薬学的に許容される塩であり得る。

(0 0 8 4)

30

本書では、「薬学的に許容される塩」という用語は、本化合物の所望の生物学的活性を保持し、望ましくない毒性作用を最小限に抑える塩を指す。これらの薬学的に許容される塩は、化合物の最終的な単離および精製の間に、または遊離酸または遊離塩基形態の精製化合物をそれぞれ適切な塩基または酸と別々に反応させることによって、その場で調製することができる。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩が、それぞれの遊離塩基または遊離酸よりも好ましい場合があり、そのような塩は、分子に対してより大きな安定性または溶解性を付与し、それによって剤形への製剤化を容易にするからである。塩基性化合物は、一般に、適切な酸で処理することによって薬学的に許容される酸付加塩を形成することができる。適切な酸は、薬学的に許容される無機酸および薬学的に許容される有機酸を含む。代表的な薬学的に許容される酸付加塩には、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硝酸メチル、硫酸塩、重硫酸塩、スルファメート、ホスフェート、アセテート、ヒドロキシアセテート、フェニルアセテート、プロピオネート、酪酸塩、酪酸塩、吉草酸塩、マレイン酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、アクリル酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、サリチレート、p-アミノサリチレート、グリコレート、乳酸塩、ヘプタ

40

50

ン酸塩、フタル酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、o-アセトキシベンゾエート、クロロベンゾエート、メチルベンゾエート、ジニトロベンゾエート、ヒドロキシベンゾエート、メトキシベンゾエート、マンデル酸塩、タンニン酸塩、ギ酸塩、ステアリン酸塩、アスコルビン酸塩、パルミチン酸塩、オレイン酸塩、ピルビン酸塩、パモ酸塩、マロン酸塩、ラウリン酸塩、グルタル酸塩、グルタメート、エストレート、メタンスルホネート(メシレート)、エタンスルホネート(エシレート)、2-ヒドロキシエタンスルホネート、ベンゼンスルホネート(ベシレート)、p-アミノベンゼンスルホネート、p-トルエンスルホネート(トシレート)、ナフタレン-2-スルホネート、エタンジスルホン酸塩、二硫化水素、酒石酸水素塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、パラ-ブロモフェニルスルホン酸塩、炭酸塩、ピロ硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、リン酸一水素、リン酸二水素、メタリン酸、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、デカン酸塩、カブリル酸塩、カブリン酸塩、プロピオレート、スペレート、セバケート、ブチン-1,4-ジオエート、ヘキシン-1,6-ジオエート、テレフタレート、スルホネート、キシレンスルホネート、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、-ヒドロキシ酪酸塩、グリコレート、プロパンスルホネート、ナフタレン-1-スルホネート、ナフタレン-2-スルホネートおよび2,5-ジヒドロキシベンゾエートが含まれる。

10

【0085】

適切な塩基は、薬学的に許容される無機塩基および薬学的に許容される有機塩基を含む。代表的な薬学的に許容される塩基付加塩には、ナトリウム、カリウムおよびリチウムを含むアルカリ金属の水酸化物；カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属の水酸化物；アルミニウムおよび亜鉛のような他の金属の水酸化物；アンモニア、有機アミン、例えば非置換またはヒドロキシル置換モノ、ジまたはトリアルキルアミン、ジシクロヘキシルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N-メチル、N-エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、N、N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミンまたはトリ(2-ヒドロキシエチル)アミンのようなモノ-、ビス-またはトリス-(2-OH-(C₁-C₆))アミン、N-メチル-D-グルカミン、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピロリジン、およびアルギニン、リジンなどのアミノ酸が挙げられる。

20

【0086】

いくつかの実施形態では、ドセタキセルは、1、2、または3当量の水溶媒和物を有するドセタキセルであり得る。いくつかの実施形態では、ドセタキセルは、3当量の水溶媒和物を有するドセタキセルであり得る。いくつかの実施形態では、ドセタキセルはドセタキセル三水和物である。いくつかの実施形態では、ドセタキセルはドセタキセル一水和物である。いくつかの実施形態では、ドセタキセルはドセタキセル無水物である。いくつかの実施形態では、ドセタキセルは、1当量のアセトン溶媒和物を有するドセタキセルであり得る。いくつかの実施形態では、ドセタキセルは、開示されるドセタキセル溶媒和物のいずれか1つであり得る。例えば、WO2010091650またはUS2012007167に記載されており、これらの開示は、その全体が参照により本書に組み込まれる。

30

【0087】

いくつかの実施形態では、ドセタキセルは結晶性である。いくつかの実施形態では、ドセタキセルは、開示された結晶形態のいずれか1つであり、例えばWO2012115402、US8410294、US20100197944、US20100099897、US8357811、US20100160653、またはUS20070142457に記載されており、これらの開示は、その全体が参照により本書に組み込まれる。

40

【0088】

いくつかの実施形態では、ドセタキセルは非晶質である。いくつかの実施形態では、ドセタキセルは、開示された非晶質形態のいずれか1つであり、例えば、WO2008102374に記載されており、その開示は、その全体が参照により本書に組み込まれる。

また、本書では、ドセタキセルとヒト血清アルブミンを含む非共有結合複合体が提供され、ドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは約0.1:1～約5:1のモル比である。

いくつかの実施形態では、本開示は、ドセタキセルとヒト血清アルブミンとを含む非共有結合複合体を提供し、複合体中のドセタキセルとヒト血清アルブミンのモル比は約0.1:1

50

～約5：1である。

【0089】

いくつかの実施形態では、ドセタキセルおよびヒト血清アルブミンのモル比は、約0.1：1～約3：1、約0.5：1～約2：1、約0.75：1～約1.5：1または約0.8：1～約1.3：1である。いくつかの実施形態では、ドセタキセルおよびヒト血清アルブミンのモル比は、約0.5：1、約0.6：1、約0.7：1、約0.8：1、約0.9：1、約1：1、約1.1：1、約1.2：1、約1.3：1、約1.4：1、または約1.5：1である。

【0090】

いくつかの実施形態では、複合体中のドセタキセルとヒト血清アルブミンとのモル比は、約0.1：1～約3：1、約0.5：1～約2：1、約0.75：1～約1.5：1、または約0.8：1～約1.3：1である。いくつかの実施形態では、複合体中のドセタキセルとヒト血清アルブミンのモル比は、約0.5：1、約0.6：1、約0.7：1、約0.8：1、約0.9：1、約1：1、約1.1：1、約1.2：1、約1.3：1、約1.4：1、または約1.5：1である。

【0091】

いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは天然のヒト血清アルブミンである。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは組換えヒト血清アルブミンである。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは脂肪酸を含まないヒト血清アルブミンである。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは本質的に脂肪酸を含まない。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは1モルのヒト血清アルブミンに結合した脂肪酸を2モル以下しか含有しない。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは1モルのヒト血清アルブミンに結合した1モル以下の脂肪酸を含む。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは1モルのヒト血清アルブミンに結合した0.5モル以下の脂肪酸を含有する。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは1モルのヒト血清アルブミンに結合した0.1モル以下の脂肪酸を含有する。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは1モルのヒト血清アルブミンに結合した0.05モル以下の脂肪酸を含有する。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは1モルのヒト血清アルブミンに結合した0.01モル以下の脂肪酸を含有する。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンはヒト血清アルブミン1モルに結合した脂肪酸を0.001モル以下しか含有しない。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは1モルのヒト血清アルブミンに結合した0.0005モル以下の脂肪酸を含有する。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは、1モルのヒト血清アルブミンに結合した0.0001モル以下の脂肪酸を含有する。

【0092】

また、本書では、ドセタキセルとヒト血清アルブミンとを含む非共有結合複合体を含む組成物が提供され、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは約0.1：1～約5：1のモル比を有する。

いくつかの実施形態では、本開示は、ドセタキセルおよびヒト血清アルブミンを含む非共有結合性複合体を含む組成物を提供し、複合体中のドセタキセルとヒト血清アルブミンとのモル比は約0.1：1～約5：1である。

いくつかの実施形態では、ドセタキセルとヒト血清アルブミンとのモル比は、約0.1：1～約3：1、約0.5：1～約3：1、約0.5：1～約2：1、約0.75：1～約1.5：1、または約0.8：1～約1.3：1である。

【0093】

いくつかの実施形態では、ドセタキセルとヒト血清アルブミンのモル比は、約0.2：1、約0.3：1、約0.4：1、約0.5：1、約0.6：1、約0.7：1、約0.8：1、約0.9：1、約1：1、約1.1：1、約1.2：1、約1.3：1、約1.4：1、約1.5：1、約1.6：1、約1.7：1、約1.8：約1.9：1、約2：1、約2.1：1、約2.2：1、約2.3：1、約2.4：1または約2.5：1である。

【0094】

いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは天然のヒト血清アルブミンである。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは組換えヒト血清アルブミンである。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは脂肪酸を含まないヒト血清アルブミンである。い

10

20

30

40

50

くつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは本質的に脂肪酸を含まない。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは1モルのヒト血清アルブミンに結合した脂肪酸を2モル以下しか含有しない。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは1モルのヒト血清アルブミンに結合した1モル以下の脂肪酸を含む。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは1モルのヒト血清アルブミンに結合した0.5モル以下の脂肪酸を含有する。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは1モルのヒト血清アルブミンに結合した0.1モル以下の脂肪酸を含有する。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは1モルのヒト血清アルブミンに結合した0.05モル以下の脂肪酸を含有する。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは1モルのヒト血清アルブミンに結合した0.01モル以下の脂肪酸を含有する。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンはヒト血清アルブミン1モルに結合した脂肪酸を0.001モル以下しか含有しない。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは1モルのヒト血清アルブミンに結合した0.0005モル以下の脂肪酸を含有する。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは、1モルのヒト血清アルブミンに結合した0.0001モル以下の脂肪酸を含有する。

10

20

30

40

50

【0095】

非経口投与に適した製剤には、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤を含む水性および非水性の等張滅菌注射溶液、製剤を対象被験体の血液と適合させる溶質、及び懸濁化剤、可溶化剤、増粘剤、安定剤、及び防腐剤を含むことができる水性及び非水性滅菌懸濁液が挙げられる。製剤は、アンプルおよびバイアルのような単位用量または複数用量の密封容器で提供されることができ、使用の直前に滅菌液体賦形剤、例えば注射用水を添加するだけで凍結乾燥（凍結乾燥）状態で保存することができる。即時注射溶液および懸濁液は、滅菌粉末、顆粒および錠剤から調製することができる。

【0096】

いくつかの実施形態では、組成物は固形製剤である。例えば、固体製剤は、凍結乾燥によって均一な様式で製造することができる。当業者であれば、固形製剤を製造することができる回転蒸発等の他の方法も認識できるはず。

【0097】

いくつかの実施形態では、組成物は水性製剤である。いくつかの実施形態では、水性製剤は水以外の溶媒を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、水性製剤は水以外の溶媒を含まない。いくつかの実施形態では、水性製剤は、ポリエチレングリコール300、ポリエチレングリコール400、エタノール、メタノール、プロピレングリコール、グリセリン、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルアセトアミドおよびジメチルスルホキシドの少なくとも1つを含む水および水混和性有機溶媒を含む。例えば、水混和性有機溶媒は、エタノールを含むことができる。いくつかの実施形態では、水性製剤は、水およびエタノールを含む。いくつかの実施形態では、水混和性有機溶媒は、水混和性有機溶媒の混合物であり得る。

【0098】

本書では、水溶液に関して用語「溶媒を実質的に含まない」とは、任意の0.5%未満の重量比の非水溶媒を含有する水溶液である。いくつかの実施形態では、水溶液は任意の0.1%未満の重量比の非水溶媒を含有する。いくつかの実施形態では、水溶液は任意の0.05%未満の重量比の非水溶媒を含有する。

【0099】

いくつかの実施形態では、水性製剤は、界面活性剤を含まないことができる。いくつかの実施形態では、水性製剤は、CREMOPHOR（登録商標）界面活性剤およびポリソルベート80のような界面活性剤を含まなくてもよい。いくつかの実施形態では、水性処方物は、CREMOPHOR（登録商標）界面活性剤およびポリソルベート80などの界面活性剤を実質的に含まないことができる。いくつかの実施形態では、水性製剤は、CREMOPHOR（登録商標）界面活性剤およびポリソルベート80からなる群から選択される界面活性剤を実質的に含まないことができる。

【0100】

本書では、用語「界面活性剤を実質的に含まない」とは、界面活性剤の0.0005%未満、0.0003%未満、または0.0001%未満および/または0.0005%未満、0.0003%未満、または0.0001%未満の界面活性剤である。

いくつかの実施形態では、水性製剤は透明な水溶液である。例えば、製剤は滅菌凍結乾燥粉末から再構成された透明で安定な水溶液であり得る。いくつかの実施形態では、水性製剤は透明な水溶液であり、水性製剤は水以外の溶媒を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、水性製剤は透明な水溶液であり、水性製剤は水以外の溶媒を含まない。

【0101】

本書では、用語「透明な水溶液」とは、目視で透明であり、本質的に可視粒子または溶解していないドセタキセルの沈殿がないドセタキセルおよびHSA水溶液を含有する溶液である。

「本質的に可視粒子または溶解していないドセタキセルの沈殿がない」という用語は、以下のように評価することができる：透明な水溶液を0.22ミクロンのフィルターで濾過した後、濾過した水溶液中のドセタキセルの量は、濾過前の水溶液中のドセタキセルの総量の少なくとも95%である。濾過前の水溶液中のドセタキセルの総量には、水溶液または水溶液での未溶解ドセタキセルの粒子または沈殿が含まれる。水溶液中のドセタキセルの量は、HPLCを用いる方法によって測定することができる。

【0102】

水溶液中のドセタキセルの量を測定する方法は、本書記載の実験例に示されている。これらの方は、本開示が属する当業者によって一般的に理解される。

視覚的に観察される場合、例えば、「透明な水溶液」という用語は、乳白色の水溶液を排除する。さらに、「透明な水溶液」という用語は、曇ったまたは濁った水溶液を排除する。

【0103】

本書では、用語「ミクロン」とは、1000分の1ミリメートルの測定単位を指す。いくつかの実施形態では、「ミクロン」という用語はマイクロメーターを指す。

【0104】

いくつかの実施形態では、透明な水溶液を0.22ミクロンのフィルターで濾過した後、濾過された水溶液中のドセタキセルの量は、濾過前の水溶液中のドセタキセルの総量の少なくとも96%である。いくつかの実施形態では、透明な水溶液を0.22ミクロンのフィルターで濾過した後、濾過した水溶液中のドセタキセルの量は、濾過前の水溶液中のドセタキセルの総量の少なくとも97%である。いくつかの実施形態では、透明な水溶液を0.22ミクロンのフィルターで濾過した後、濾過された水溶液中のドセタキセルの量は、濾過前の水溶液中のドセタキセルの総量の少なくとも98%である。いくつかの実施形態では、透明な水溶液を0.22ミクロンのフィルターで濾過した後、濾過された水溶液中のドセタキセルの量は、濾過前の水溶液中のドセタキセルの総量の少なくとも99%である。いくつかの実施形態では、透明な水溶液を0.22ミクロンのフィルターで濾過した後、濾過した水溶液中のドセタキセルの量は、濾過前の水溶液中のドセタキセルの総量の少なくとも99.5%である。いくつかの実施形態において、水性製剤は、水以外の溶媒を実質的に含まない。

【0105】

いくつかの実施形態では、水性製剤は、約1～約35、約1～約10、約10～約20、約20～約35、または約1、約5、約10、約15、約20、約25、約30または約35の温度で少なくとも3時間で透明な水溶液である。いくつかの実施形態では、水性製剤は、約1～約35、約1～約10、約10～約20、約20～約35、または約1、約5、約10、約15、約20、約25、約30または約35の温度で少なくとも6時間で透明な水溶液である。いくつかの実施形態では、水性製剤は、約1～約35、約1～約10、約10～約20、約20～約35、または約1、約5、約10、約15、約20、約25、約30または約35の温度で少なくとも24時間で透明な水溶液である。いくつかの実施形態では、水性製剤は、約1～約35、約1～約10、約10～約20、約20～約35、または約1、約5、約10、約15、約20、約25、約30または約35の温度で少なくとも24時間で透明な水溶液である。

10

20

30

40

50

約30または約35の温度で少なくとも3日間で透明な水溶液である。いくつかの実施形態では、水性製剤は水以外の溶媒を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、水性製剤は水以外の溶媒を含まない。

【0106】

いくつかの実施形態では、水性製剤は水溶液であり、水溶液を0.22ミクロンフィルターで濾過した後、濾過した水溶液中のドセタキセルの量は、水溶液中のドセタキセルの総量の少なくとも80%である。いくつかの実施形態では、水性製剤は水溶液であり、水溶液を0.22ミクロンのフィルターで濾過した後、濾過された水溶液中のドセタキセルの量は、濾過前の水溶液中のドセタキセルの総量の少なくとも85%である。いくつかの実施形態では、水性製剤は水溶液であり、水溶液を0.22ミクロンフィルターでろ過した後、濾過された水溶液中のドセタキセルの量は、水溶液中のドセタキセルの総量の少なくとも90%である。

10

【0107】

また、本書では、医薬組成物が提供されており、当該医薬組成物には、組成物（ドセタキセルおよびヒト血清アルブミンを含む非共有結合性複合体が含む）および薬学的に許容される担体がある。

いくつかの実施形態では、医薬組成物には、少なくとも1つの抗癌剤（例えば、本書記載の抗癌剤のいずれか1つ）も含む。

【0108】

本書では、用語「薬学的に許容される担体」は、薬剤を可溶化し、被験体に送達するために使用される任意の溶液を意味する。一つの望ましい薬学的に許容される担体は生理食塩水である。他の薬学的に許容される担体およびそれらの製剤は、当業者に知られており、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences. (20th edition), ed. A. Gennaro, 2003, Lippincott Williams & Wilkins。

20

【0109】

本出願の医薬組成物に使用され得る薬学的に許容される担体には、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質（HSA以外）、緩衝物質、例えばリン酸塩、グリシン、ソルビン酸硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウムおよびセルロース系物質のような塩または電解質を含むが、これらに限定されない。

30

【0110】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、CREMOPHOR（登録商標）界面活性剤およびポリソルベート80などの界面活性剤を含まない。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、実質的にCREMOPHOR（登録商標）界面活性剤およびポリソルベート80のような界面活性剤を含まない。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、CREMOPHOR（登録商標）界面活性剤およびポリソルベート80からなる群から選択される界面活性剤を含まない。

【0111】

また、本書では、増殖性疾患を治療する方法が提供され、当該方法はそれを必要とする被験体に、本書記載の治療有効量の医薬組成物を投与する工程を含む。

本書では、用語「個体」、「患者」または「被験体」は互換的に使用され、哺乳類、マウス、ラット、他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、または靈長類、そしてヒト（一番適用）を含む如何なる動物に適用する。

40

本書では、用語「増殖性疾患」とは、細胞の過度の増殖および細胞マトリックスの代謝回転によって引き起こされる疾患を指す。例としては、乾癬、線維症（例えば、肺線維症、特発性肺線維症）、強皮症および肝硬変（例えば、肝硬変）があるが、これらに限定されない。

【0112】

また、本書では、癌を治療する方法が提供され、当該方法にはそれを必要とする被験体に、治療有効量の医薬組成物を投与する工程があり、当該医薬組成物には、組成物（本書記載のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンを含む非共有結合複合体を含む）及び医学的に許容され担体がある。

50

いくつかの実施形態では、癌は膀胱癌、脳癌、乳癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、胃腸癌、泌尿生殖器癌、頭頸部癌、肺癌、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、腎臓癌、皮膚癌および精巣癌からなる群から選択される。

【0113】

いくつかの実施形態では、癌は、肉腫、血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫、奇形腫、非小細胞肺癌(NSCLC)、気管支原性癌扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌、肺胞細気管支癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨肉腫、中皮腫、胃腸癌、食道癌、扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫、胃の癌、癌腫、リンパ腫、平滑筋肉腫、膵臓癌、腺管癌、インスリノーマ、グルカゴーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、血管腫、小腸癌、腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カボジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫、大腸または結腸の癌、管状腺腫、絨毛腺腫、ハーマトーマ、平滑筋腫、尿生殖器癌、腎臓腺癌、ウィルムス腫瘍(腎芽細胞腫)、リンパ腫、白血病、膀胱癌、尿道癌、扁平上皮細胞癌、移行上皮細胞癌、前立腺癌、精巣の癌、セミノーマ、奇形腫、胎児性癌、奇形癌、絨毛癌、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫、肝臓癌、肝癌、肝細胞癌、胆管癌、肝芽細胞腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、肝細胞腺腫、骨肉腫、骨肉腫(骨肉腫)、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーディング肉腫、悪性リンパ腫(細網細胞肉腫)、多発性骨髄腫、悪性巨人、細胞腫瘍、脊索腫、骨軟骨腫((軟骨外骨折))、良性軟骨腫、軟骨芽腫、軟骨線維腫、骨肉腫、巨細胞腫、神経系がん、頭蓋の癌、骨腫、血管腫、肉芽腫、キサントマ、変形性骨炎、髄膜腫の髄膜腫、髄膜腫、神経膠腫症、脳の癌、星細胞腫、神経芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫(松果体)、多形性グリア芽細胞腫、神経膠腫、乏突起膠腫、シュワン細胞腫、網膜芽腫、先天性腫瘍、脊髄の癌、神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫、婦人科癌、子宮癌、子宮内膜癌、子宮頸部の癌、子宮頸部の癌腫、前腫瘍の子宮頸部異形成、卵巣癌、卵巣癌、漿液性囊胞腺癌、粘液性囊胞腺癌、未分類癌腫、顆粒膜-ざらん細胞腫瘍、セルトリライディッヒ細胞腫瘍、胚芽腫、悪性奇形腫、外陰部の癌、扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、メラノーマ、膿の癌、明細胞癌、扁平上皮細胞腫、ボトリオイド肉腫、胎児性横紋筋肉腫、卵管の癌、血液癌、血液の癌、急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、慢性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫(悪性リンパ腫)、ワルデンストレームのマクログロブリン血症、皮膚癌、悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カボジ肉腫、脂肪性異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬、副腎癌、および神経芽細胞腫から選択される。

【0114】

本書で使用される「有効量」、「治療有効量」または「薬学的有効量」は、本発明の化合物または組成物に関して、所望の生物学的、薬理学的または治療結果を誘発するのに十分な量をいう。その結果は、解決までの時間の減少、緩和、遅延や短縮、或いは徵候または症状の緩和、或いは予期されるまたは観察できる副作用、毒性、失調や状態の根底にある病態生理または病因、あるいは生物学的の任意の他の所望の変化に医学的に有益な効果を及ぼすことである。癌治療では、結果は、一般に、軽減、緩和、制限、および/または、有害な生理的徵候の遅延、新生物の増殖または転移を含む。

【0115】

いくつかの実施形態では、癌は固形癌である。いくつかの実施形態では、癌は、乳癌、非小細胞肺癌、前立腺癌、胃癌、頭頸部癌、卵巣癌、膵臓癌およびカボジ肉腫から選択される。いくつかの実施形態では、癌は乳癌である。いくつかの実施形態では、癌は非小細胞肺癌である。いくつかの実施形態では、癌は前立腺癌である。いくつかの実施形態では、癌は胃癌である。いくつかの実施形態では、癌は頭頸部癌である。いくつかの実施形態では、癌は卵巣癌である。いくつかの実施形態では、癌は膵臓癌である。いくつかの実施形態では、癌はカボジ肉腫である。

【0116】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、癌（例えば、本書記載の癌のいずれかの1つ）を治療する方法にはそれを必要とする被験体に本書記載のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンを含む治療有効量の医薬組成物、及び癌の治療用のキナーゼの治療有効量の少なくとも1つの阻害剤（PI3K、Akt1、Akt2、Akt3、TGF- β R、PKA、PKG、PKC、CaMキナーゼ、ホスホリラーゼキナーゼ、MEKK、ERK、MAPK、mTOR、EGFR、HER2、HER3、HER4、INS-R、IGF-1R、IR-R、PDGF α R、PDGF β R、CSF1R、KIT、FLK-11、KDRFLK-1、FLK-4、f1t-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、c-Met、Ron、Sea、TRKA、TRKB、TRKC、FLT3、VEGFR / F1t2、F1t4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4、Tie2、Src、Fyn、Lck、Fgr、Btk、Fak、SYK、FRK、JAK、ABL、ALKおよびB-Raf）を投与する工程が含まれる。

【0117】

10

いくつかの実施形態では、癌（例えば、本書記載の癌のいずれかの1つ）を治療する方法には、それを必要とする被験体に本書記載のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンを含む非共有結合複合体を含む組成物の治療有効量の医薬組成物、および治療有効量の少なくとも1つの抗癌剤を投与する工程が含まれる。ガン剤の例には、アベタロン、酢酸アバテロン、アバレリックス、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、アルトレタミン、アナストロゾール、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アザシチジン、バビツキシマブ、ベバシズマブ、ベキサロテン、ブレオマイシン、ボルテゾミ、ボルテゾミブ、ブスルファン静脈内、ブスルファン経口、カルテステロン、カベシタビン、カルボプラチニン、カルムスチン、セツキシマブ、クロラムブシル、シスプラチニン、クラドリビン、クロファラビン、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダルテパリンナトリウム、ダサチニブ、ダウノルビシン、デシタビン、デニロイキン、デニロキンジフチトキシム、デキサゾキサン、ドセタキセル、ドキソルビシン、プロピオン酸ドロモスタノン、エクリズマブ、エンザルタミド、エビルビシン、エルロチニブ、エストラムスチン、エトポシドホスフェート、エトポシド、エキセメスタン、クエン酸フェンタニル、フィルグラスチム、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲムツズマブオゾガマイシン、酢酸ゴセレリン、酢酸ヒストリニン、ブリトモブチクセタン、イダルビシン、イフオスファミド、イマチニブメシル酸塩、インターフェロンalfa 2a、イリノテカン、ラパチニブジトシレート、レナリドマイド、レトロゾール、ロイコボリン、酢酸ロイプロリド、レバミゾール、ロムスチン、メクロレタミン、酢酸メゲストロール、メルファラン、メルカブトブリニン、メトトレキセート、メトキサレン、マイトマイシンC、ミトタン、ミトキサントロン、フェンプロピオナートナンドロロン、ネララビン、ノフェトモマブ、オキサリプラチニン、パクリタキセル、パミドロネート、パニツムマブ、ペガスピラガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセドニナトリウム、ペントスタチン、ピポブロマン、プリカマイシン、プロカルバジン、キナクリン、ラスピリカーゼ、リツキシマブ、ルキソリチニブ、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、マレイン酸スニチニブ、タモキシフェン、テモゾロミド、テニポシド、テストラクトン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレチノイン、ウラシルマスター、バルルビシン、ビンプラスチニン、ビンクリスチニン、ビノレルビン、ボリノスチットおよびゾレドロネートが挙げられる。

【0118】

40

いくつかの実施形態では、本書記載のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンを含む非共有結合性複合体を含む組成物および抗癌剤は、同時に投与される。

いくつかの実施形態では、本書記載のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンを含む非共有結合性複合体を含む組成物および抗癌剤は、連続して投与される。

【0119】

50

本書記載のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンを含む非共有結合性複合体を含む組成物は、静脈内、動脈内、腹腔内、肺内、経口、吸入、嚢内、筋肉内、気管内、皮下、眼内、くも膜下腔内または経皮を含む非経口的などの様々な経路によってヒトなどの個体に投与することができる。例えば、組成物は、呼吸器の状態を治療するために吸入によって投

与することができる。組成物は、肺線維症、閉塞性気管支炎、肺癌、気管支肺胞癌などのような呼吸器疾患を治療するために使用することができる。いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物は静脈内投与される。

【0120】

本書記載の方法は、単独で、または手術、放射線、化学療法、免疫療法、遺伝子療法などの別の療法と併せて行うことができる。さらに、増殖性疾患を発症するリスクが高い人は、その疾患の発症を阻害するおよび/または遅延させるための治療を受けることができる。

当業者には理解されるように、ドセタキセルの適切な用量は、ドセタキセルが単独で、または他の化学療法剤と組み合わせて投与される臨床的療法においてすでに使用されている用量である。投与量の変動は、治療される状態に依存して起こりそうである。当業者によって認識されるように、適切な有効用量は、疾患の重篤度、投与経路、被験体の年齢および全般的健康状態、賦形剤使用、他の治療の併用などの併用療法および治療する医師の判断に依存して変化し有り得る。例えば、有効用量を選択するための指針は、ドセタキセルの処方情報を参考することによって決定することができる。

【0121】

また、ドセタキセルおよびヒト血清アルブミンを含む組成物（組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンが約0.1:1～約5:1のモル比を有する）が本書に提供されており、当該組成物は、水溶液に溶解されたときは透明な水溶液であり、それに少なくとも10mg / mlの水溶液中での溶解度を有する。

いくつかの実施形態では、本開示は、ドセタキセルおよびヒト血清アルブミンを含む組成物（組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンが約0.1:1～約5:1のモル比を有する）を提供し、当該組成物は、水溶液に溶解されたときは透明な水溶液であり、それに少なくとも10mg / mlの水溶液中での溶解度を有する。

【0122】

いくつかの実施形態では、組成物は、約10mg / ml、約20mg / ml、約30mg / ml、約40mg / ml、約50mg / ml、60mg / ml、約70mg / ml、約80mg / ml、約90mg / ml、約100mg / ml、約150mg / ml、または約200mg / mlの水溶液中で溶解性を有する。

本書では、用語「水溶液」とは、少なくとも1つの溶媒が水であり、溶媒混合物中の水の重量比が少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%または少なくとも90%である。いくつかの実施形態では、水溶液は溶媒が水しかない溶液である。

【0123】

本書では、用語「水性溶媒」とは、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも90%または少なくとも95%の水を含む液体を指す。いくつかの実施形態では、水性溶媒は水である。

【0124】

いくつかの実施形態において、ドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、組成物中のモル比が約0.1:1～約3:1、約0.2:1～約3:1、約0.2:1～約2:1、約0.5:1～約2:1、約0.75:1～約1.5:1、または約0.8:1～約1.3:1である。いくつかの実施形態では、ドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、組成物中のモル比が約0.2:1、約0.3:1、約0.4:1、約0.5:1、約0.6:1、約0.7:1、約0.8:1、約0.9:1、約1:1、約1.1:1、約1.2:1、約1.3:1、約1.4:1、約1.5:1、約1.6:1、約1.7:1、約1.8:1、約1.9:1、約2:1、約2.1:1、約2.2:1、約2.3:1、約2.4:1または約2.5:1である。

【0125】

いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは天然ヒト血清アルブミンである。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは組換えヒト血清アルブミンである。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは脂肪酸を含まないヒト血清アルブミンである。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは本質的に脂肪酸を含まない。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは、1モルのヒト血清アルブミンに結合した脂肪酸を2モル以下しか含有しない。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは、1モルのヒト血

10

20

30

40

50

清アルブミンに結合した脂肪酸を1モル以下しか含有しない。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは、1モルのヒト血清アルブミンに結合した0.5モル以下の脂肪酸を含有する。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは、1モルのヒト血清アルブミンに結合した0.1モルの脂肪酸を含有する。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは、1モルのヒト血清アルブミンに結合した0.05モル以下の脂肪酸を含有する。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは、1モルのヒト血清アルブミンに結合した0.01モルの脂肪酸を含有する。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは、ヒト血清アルブミン1モルに結合した脂肪酸を0.001モル以下しか含有しない。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは、1モルのヒト血清アルブミンに結合した0.0005モル以下の脂肪酸を含有する。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは、1モルのヒト血清アルブミンに結合した0.0001モル以下の脂肪酸を含有する。

10

【0126】

いくつかの実施形態では、ドセタキセルは、ドセタキセルの薬学的に許容される塩であり得る。いくつかの実施形態では、ドセタキセルは、3当量の水溶媒和物を有するドセタキセルであり得る。いくつかの実施形態では、ドセタキセルは、本書記載の結晶形態、非晶質形態、溶媒和物および水和物のいずれか1つであり得る。

20

【0127】

いくつかの実施形態では、組成物が水溶液に溶解されるとき、組成物は少なくとも6時間で透明な水溶液を形成する。いくつかの実施形態では、組成物が水溶液に溶解されるとき、組成物は少なくとも24時間で透明な水溶液を形成する。いくつかの実施形態では、組成物が水溶液に溶解されるとき、組成物は少なくとも3日間で透明な水溶液を形成する。いくつかの実施形態では、水溶液は水以外の溶媒を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、水溶液は水以外の溶媒を含まない。

20

【0128】

いくつかの実施形態では、組成物は固形製剤である。例えば、固体製剤は、凍結乾燥によって均一な様式で製造することができる。当業者であれば、固形製剤を製造することができる回転蒸発などの他の方法を認識できるはず。いくつかの実施形態では、組成物は水性製剤である。いくつかの実施形態では、水性製剤は水以外の溶媒を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、水性製剤は水以外の溶媒を含まない。

30

【0129】

いくつかの実施形態では、水性製剤は、ポリエチレングリコール300、ポリエチレングリコール400、エタノール、メタノール、プロピレングリコール、グリセリン、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルアセトアミドおよびジメチルスルホキシドの少なくとも1つを含む水および水混和性有機溶媒を含む。例えば、水混和性有機溶媒は、エタノールを含むことができる。いくつかの実施形態では、水性製剤は、水およびエタノールを含む。いくつかの実施形態では、水混和性有機溶媒は、水混和性有機溶媒の混合物であり得る。

30

【0130】

いくつかの実施形態では、水性製剤は、CREMOPHOR(登録商標)界面活性剤およびポリソルベート80のような界面活性剤を含まなくてもよい。いくつかの実施形態では、水性製剤は、CREMOPHOR(登録商標)界面活性剤およびポリソルベート80などの界面活性剤を実質的に含まないことができる。いくつかの実施形態では、水性製剤は、CREMOPHOR(登録商標)界面活性剤およびポリソルベート80からなる群から選択される界面活性剤を含まない。

40

【0131】

いくつかの実施形態では、水性製剤は透明な水溶液である。例えば、製剤は、滅菌凍結乾燥粉末から再構成された透明で安定な水溶液であってもよい。いくつかの実施形態では、水性製剤は透明な水溶液であり、水性製剤は水以外の溶媒を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、水性製剤は透明な水溶液であり、水性製剤は水以外の溶媒を含まない。

【0132】

いくつかの実施形態では、水性製剤は、約1～約35、約1～約10、約10～約20

50

、約20～約35、または約1、約5、約10、約15、約20、約25、約30または約35の温度で少なくとも3時間で透明な水溶液である。いくつかの実施形態では、水性製剤は、約1～約35、約1～約10、約10～約20、約20～約35、または約1、約5、約10、約15、約20、約25、約30または約35の温度で少なくとも6時間で透明な水溶液である。いくつかの実施形態では、水性製剤は、約1～約35、約1～約10、約10～約20、約20～約35、または約1、約5、約10、約15、約20、約25、約30または約35の温度で少なくとも24時間で透明な水溶液である。いくつかの実施形態では、水性製剤は、約1～約35、約1～約10、約10～約20、約20～約35、または約1、約5、約10、約15、約20、約25、約30または約35の温度で少なくとも3日間で透明な水溶液である。いくつかの実施形態では、水性製剤は水以外の溶媒を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、水性製剤は水以外の溶媒を含まない。

10

【0133】

また、本書では、医薬組成物が提供されており、当該医薬組成物には、組成物（本書記載のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンを含む）および薬学的に許容される担体がある。

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、CREMOPHOR（登録商標）界面活性剤およびポリソルベート80などの界面活性剤を含まない。

20

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、実質的に界面活性剤、例えばCREMOPHOR（登録商標）界面活性剤およびポリソルベート80を含まない。

【0134】

また、本書では、増殖性疾患を治療する方法が提供され、当該方法にはそれを必要とする被験体に、本書記載のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンを含む非共有結合複合体を含む組成物及び医学的に許容される担体を含む治療有効量の医薬組成物を投与する工程を含む。

【0135】

また、本書では、癌を治療する方法が提供され、当該方法にはそれを必要とする被験体に、本書記載のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンを含む非共有結合複合体を含む組成物及び医学的に許容される担体を含む治療有効量の医薬組成物を投与する工程を含む。

30

いくつかの実施形態では、癌は、本書記載の癌のいずれか1つである。

【0136】

いくつかの実施形態では、癌は固形癌である。いくつかの実施形態では、癌は、乳癌、非小細胞肺癌、前立腺癌、胃癌、頭頸部癌、卵巣癌、膵臓癌、およびカポジ肉腫からなる群より選択される。いくつかの実施形態では、癌は乳癌である。いくつかの実施形態では、癌は非小細胞肺癌である。いくつかの実施形態では、癌は前立腺癌である。いくつかの実施形態では、癌は胃癌である。いくつかの実施形態では、癌は頭頸部癌である。いくつかの実施形態では、癌は卵巣癌である。いくつかの実施形態では、癌は膵臓癌である。いくつかの実施形態では、癌はカポジ肉腫である。

【0137】

いくつかの実施形態では、癌（例えば、本書記載の癌のいずれかの1つ）を治療する方法には、それを必要とする被験体に本書記載のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンを含む非共有結合複合体を含む組成物の治療有効量の医薬組成物、及び癌の治療用のキナーゼの治療有効量の少なくとも1つの阻害剤を投与する工程が含まれる。

40

いくつかの実施形態では、癌（例えば、本書記載の癌のいずれかの1つ）を治療する方法には、それを必要とする被験体に本書記載のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンを含む非共有結合複合体を含む組成物の治療有効量の医薬組成物、および治療有効量の少なくとも1つの抗癌剤を投与する工程が含まれる。

【0138】

いくつかの実施形態では、本書記載のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンを含む組成物および抗癌剤は、同時に投与される。

50

いくつかの実施形態では、本書記載のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンを含む組成物および抗癌剤は、連続的に投与される。

【0139】

本書記載のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンを含む非共有結合性複合体を含む組成物は、ヒトなどの個体に投与することができ、静脈内、動脈内、腹腔内、肺内、経口、吸入、嚢内、筋肉内、気管内、皮下、眼内、くも膜下腔内または経皮を含む非経口的などの様々な経路によって投与することができる。例えば、組成物は、呼吸器の状態を治療するために吸入によって投与することができる。組成物は、肺線維症、閉塞性気管支炎、肺癌、気管支肺胞癌などのような呼吸器疾患を治療するために使用することができる。いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物は静脈内投与される。

10

【0140】

本書記載の方法は、単独で、または手術、放射線、化学療法、免疫療法、遺伝子療法などの別の療法と併せて行うことができる。さらに、増殖性疾患を発症するリスクが大きい人は、その疾患の発症を阻害するおよび/または遅延させるための治療を受けることができる。

当業者には理解されるように、適切な投与量のドセタキセルは、ドセタキセルが単独で、または他の化学療法剤と組み合わせて投与される臨床的療法において既に使用されている用量であろう。投与量の変動は、治療される状態に依存して起こる可能性がある。適切な有効投与量はまた、当業者に認識されるように、投与経路、被験体の性別、年齢および一般的な健康状態、賦形剤使用、他の薬剤の使用などの他の治療処置との同時使用の可能性、および治療する医師の判断に依存する。例えば、有効用量を選択するための指針は、ドセタキセルの処方情報を参照することによって決定することができる。

20

【0141】

また、ドセタキセルおよびヒト血清アルブミンを含む組成物が本書に提供され、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:50から約1:1000の重量比を有する。

いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:50～約1:500の重量比である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:60～約1:300の重量比である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:70～約1:250の重量比である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:80～約1:200の重量比である。

30

【0142】

いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:80～約1:150の重量比である。

【0143】

いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:90～約1:120の重量比である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:70～約1:1000の重量比である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:80～約1:1000の重量比である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:90～約1:1000の重量比である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:100～約1:1000の重量比である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:70～約1:500の重量比である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:80～約1:500の重量比である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:90～約1:500の重量比である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:100～約1:500の重量比である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:60、約1:70、約1:80、約1:90、約1:100、約1:110、約1:120、約1:130、約1:140、約1:150、約1:160、約1:170、約1:180、約1:190、約1:200、約1:210、約1:220

40

50

0、約1:230、約1:240、または約1:250である。

【0144】

いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは天然のヒト血清アルブミンである。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは組換えヒト血清アルブミンである。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは脂肪酸を含まないヒト血清アルブミンである。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは本質的に脂肪酸を含まない。

【0145】

いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは、1モルのヒト血清アルブミンに結合した脂肪酸を2モル以下しか含有しない。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは、1モルのヒト血清アルブミンに結合した1モル以下の脂肪酸を含有する。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは、1モルのヒト血清アルブミンに結合した0.5モル以下の脂肪酸を含有する。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは、1モルのヒト血清アルブミンに結合した0.1モル以下の脂肪酸を含有する。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは、1モルのヒト血清アルブミンに結合した0.05モル以下の脂肪酸を含有する。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは、1モルのヒト血清アルブミンに結合した0.01モルの脂肪酸。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは、ヒト血清アルブミン1モルに結合した脂肪酸を0.001モル以下しか含有しない。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは、1モルのヒト血清アルブミンに結合した0.0005モル以下の脂肪酸を含有する。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは、1モルのヒト血清アルブミンに結合した0.0001モル以下の脂肪酸を含有する。

10

20

30

40

50

【0146】

いくつかの実施形態では、ドセタキセルは、ドセタキセルの薬学的に許容される塩であり得る。いくつかの実施形態では、ドセタキセルは、3当量の水溶媒和物を有するドセタキセルであり得る。いくつかの実施形態では、ドセタキセルは、本書記載の結晶形態、非晶質形態、溶媒和物および水和物のいずれか1つであり得る。

【0147】

いくつかの実施形態では、組成物が水溶液に溶解されるとき、組成物は透明な水溶液である。いくつかの実施形態では、水溶液は水以外の溶媒を実質的に含まない。

いくつかの実施形態では、組成物が水溶液に溶解されるとき、組成物は透明な水溶液であり、透明な水溶液が0.22ミクロンのフィルターで濾過された後、濾過された水溶液中のドセタキセルの量は、濾過前の水溶液中のドセタキセルの総量の少なくとも96%である。いくつかの実施形態では、組成物が水溶液に溶解されるとき、組成物は透明な水溶液であり、透明な水溶液が0.22ミクロンのフィルターで濾過された後、濾過された水溶液中のドセタキセルの量は、濾過前の水溶液中のドセタキセルの総量の少なくとも97%である。いくつかの実施形態では、組成物が水溶液に溶解されるとき、組成物は透明な水溶液であり、透明な水溶液が0.22ミクロンのフィルターで濾過された後、濾過された水溶液中のドセタキセルの量は、濾過前の水溶液中のドセタキセルの総量の少なくとも98%である。いくつかの実施形態では、組成物が水溶液に溶解されたときに組成物は透明な水溶液であり、透明な水溶液が0.22ミクロンのフィルターで濾過された後、濾過された水溶液中のドセタキセルの量は、濾過前の水溶液中のドセタキセルの総量の少なくとも99%である。

【0148】

いくつかの実施形態では、水性製剤は、水以外の溶媒を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、組成物は水溶液であり、水溶液を0.22ミクロンのフィルターで濾過した後、濾過された水溶液中のドセタキセルの量は、濾過前の水溶液中のドセタキセルの総量の少なくとも80%である。いくつかの実施形態では、組成物は水溶液であり、水溶液を0.22ミクロンのフィルターで濾過した後、濾過された水溶液中のドセタキセルの量は、濾過前の水溶液中のドセタキセルの総量の少なくとも85%である。いくつかの実施形態では、組成物は水溶液であり、水溶液を0.22ミクロンのフィルターで濾過した後、濾過された水溶液中のドセタキセルの量は、濾過前の水溶液中のドセタキセルの総量の少なくとも90%である。いくつかの実施形態では、水性製剤は、水以外の溶媒を実質的に含まない。

【 0 1 4 9 】

いくつかの実施形態では、組成物が水溶液に溶解されるとき、組成物は少なくとも3時間で透明な水溶液である。いくつかの実施形態では、組成物が水溶液に溶解されるとき、組成物は少なくとも6時間で透明な水溶液である。いくつかの実施形態では、組成物が水溶液に溶解されるとき、組成物は少なくとも24時間で透明な水溶液である。いくつかの実施形態では、組成物が水溶液に溶解されたとき、組成物は少なくとも3日間で透明な水溶液である。いくつかの実施形態では、水溶液は水以外の溶媒を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、水溶液は水以外の溶媒を含まない。

【 0 1 5 0 】

いくつかの実施形態では、組成物は固体製剤である。例えば、固体製剤は、凍結乾燥によって均一な様式で製造することができる。当業者であれば、固体製剤を製造することができる回転蒸発などの他の方法を認識できるはず。いくつかの実施形態では、組成物は水性製剤である。いくつかの実施形態では、水性製剤は水以外の溶媒を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、水性製剤は水以外の溶媒を含まない。いくつかの実施形態では、水性製剤は、ポリエチレングリコール300、ポリエチレングリコール400、エタノール、メタノール、プロピレングリコール、グリセリン、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルアセトアミドおよびジメチルスルホキシドの少なくとも1つを含む水および水混和性有機溶媒を含む。例えば、水混和性有機溶媒はエタノールを含むことができる。いくつかの実施形態では、水性製剤は、水およびエタノールを含む。いくつかの実施形態では、水混和性有機溶媒は、水混和性有機溶媒の混合物であり得る。

10

20

【 0 1 5 1 】

いくつかの実施形態では、水性製剤はCREMOPHOR(登録商標)界面活性剤およびポリソルベート80のような界面活性剤を含まなくてもよい。いくつかの実施形態では、水性製剤はCREMOPHOR(登録商標)界面活性剤およびポリソルベート80などの界面活性剤を実質的に含まないことができる。いくつかの実施形態では水性製剤はCREMOPHOR(登録商標)界面活性剤およびポリソルベート80からなる群から選択される界面活性剤を実質的に含まないことができる。

30

【 0 1 5 2 】

いくつかの実施形態では、水性製剤は透明な水溶液である。例えば、製剤は、滅菌凍結乾燥粉末から再構成された透明で安定な水溶液であり得る。いくつかの実施形態では、水性製剤は透明な水溶液であり、水性製剤は水以外の溶媒を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、水性製剤は透明な水溶液であり、水性製剤は水以外の溶媒を含まない。

40

【 0 1 5 3 】

いくつかの実施形態では、水性製剤は、少なくとも3時間で透明な水溶液である。いくつかの実施形態では、水性製剤は、約1～約35、約1～約10、約10～約20、約20～約35、約1、約5、約10、約15、約20、約25、約30、または約35の温度で少なくとも3時間で透明な水溶液である。いくつかの実施形態では、水性製剤は、少なくとも6時間で透明な水溶液である。いくつかの実施形態では、水性製剤は約1～約35、約1～約10、約10～約20、約20～約35、約1、約5、約10、約15、約20、約25、約30、または約35の温度で少なくとも6時間で透明な水溶液である。いくつかの実施形態では、水性製剤は、少なくとも24時間で透明な水溶液である。いくつかの実施形態では、水性製剤は約1～約35、約1～約10、約10～約20、約20～約35、約1、約5、約10、約15、約20、約25、約30、または約35の温度で少なくとも24時間で透明な水溶液である。いくつかの実施形態では、水性製剤は、少なくとも3日間で透明な水溶液である。いくつかの実施形態では、水性製剤は、約1～約35、約1～約10、約10～約20、約20～約35、約1、約5、約10、約15、約20、約25、約30、または約35の温度で少なくとも3日間で透明な水溶液である。いくつかの実施形態では、水性製剤は水以外の溶媒を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、水性製剤は水以外の溶媒を含まない。

50

【 0 1 5 4 】

また、本書では、医薬組成物が提供されており、当該医薬組成物には、組成物（本書記載のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンを含む）および薬学的に許容される担体がある。

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、CREMOPHOR（登録商標）界面活性剤およびポリソルベート80などの界面活性剤を含まない。

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、CREMOPHOR（登録商標）界面活性剤およびポリソルベート80などの界面活性剤を実質的に含まない。

【0155】

また、本書では、増殖性疾患を治療する方法が提供され、当該方法はそれを必要とする被験体に医薬組成物（本書に記載されたドセタキセルおよびヒト血清アルブミンを含む組成物および薬学的に許容される担体を含む）を投与する工程を含む。

【0156】

また、本書では、癌（例えば、本書記載の癌のいずれか1つ）を治療する方法が提供され、当該方法はそれを必要とする被験体に治療有効量の医薬組成物（本書記載のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンを含む組成物および薬学的に許容される担体を含む）を投与する工程を含む。

【0157】

いくつかの実施形態では、癌は、本書記載の癌のいずれか1つである。いくつかの実施形態では、癌は固体癌である。いくつかの実施形態では、癌は乳癌、非小細胞肺癌、前立腺癌、胃癌、頭頸部癌、卵巣癌、膵臓癌およびカポジ肉腫からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、癌は乳癌である。いくつかの実施形態では、癌は非小細胞肺癌である。いくつかの実施形態では、癌は前立腺癌である。いくつかの実施形態では、癌は胃癌である。いくつかの実施形態では、癌は頭頸部癌である。いくつかの実施形態では、癌は卵巣癌である。いくつかの実施形態では、癌は膵臓癌である。いくつかの実施形態では、癌はカポジ肉腫である。

【0158】

いくつかの実施形態では、癌（例えば、本書記載の癌のいずれかの1つ）を治療する方法には、それを必要とする被験体に本書記載のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンを含む非共有結合複合体を含む組成物の治療有効量の医薬組成物、及び癌の治療用のキナーゼの治療有効量の少なくとも1つの阻害剤を投与する工程が含まれる。

【0159】

いくつかの実施形態では、癌（例えば、本書記載の癌のいずれかの1つ）を治療する方法には、それを必要とする被験体に本書記載のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンを含む非共有結合複合体を含む組成物の治療有効量の医薬組成物、および治療有効量の少なくとも1つの抗癌剤を投与する工程が含まれる。

いくつかの実施形態では、本書記載のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンを含む組成物および抗癌剤は、同時に投与される。

いくつかの実施形態では、本書記載のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンを含む組成物および抗癌剤は、連続的に投与される。

【0160】

本書記載のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンを含む組成物は、ヒトなどの個体に投与することができ、静脈内、動脈内、腹腔内、肺内、経口、吸入、嚢内、筋肉内、気管内、皮下、眼内、くも膜下腔内または経皮を含む非経口的などの様々な経路によって投与することができる。例えば、組成物は、呼吸器の状態を治療するために吸入によって投与することができる。組成物は、肺線維症、閉塞性気管支炎、肺癌、気管支肺胞癌などのような呼吸器疾患を治療するために使用することができる。いくつかの実施形態では、組成物は静脈内投与される。

【0161】

本書記載の方法は、単独で、または手術、放射線、化学療法、免疫療法、遺伝子療法などの別の療法と併せて行うことができる。さらに、増殖性疾患を発症するリスクが高い人は

10

20

30

40

50

、その疾患の発症を阻害するおよび/または遅らせるための治療を受けてもよい。

【0162】

当業者には理解されるように、適切な投与量のドセタキセルは、ドセタキセルが単独で、または他の化学療法剤と組み合わせて投与される臨床的療法において既に使用されている用量であろう。投与量の変動は、治療される状態に依存して起こる可能性がある。適切な有効投与量はまた、当業者に認識されるように、投与経路、被験体の性別、年齢および一般的な健康状態、賦形剤使用、他の薬剤の使用などの他の治療処置との同時使用の可能性、および治療する医師の判断に依存する。例えば、有効用量を選択するための指針は、ドセタキセルの処方情報を参考することによって決定することができる。

10

【0163】

また、本書では、ドセタキセルとヒト血清アルブミンとから本質的になる組成物が提供され、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:50～約1:1000の重量比を有する。

いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:50～約1:500の重量比である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:60～約1:300の重量比である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:70～約1:250の重量比である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:80～約1:200の重量比である。

20

【0164】

いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:80～約1:150の重量比である。

20

【0165】

いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:90～約1:120の重量比である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:70～約1:1000の重量比である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:80～約1:1000の重量比である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:90～約1:1000の重量比である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:70～約1:500の重量比である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:80～約1:500の重量比である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:90～約1:500の重量比である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:100～約1:500の重量比である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約1:60、約1:70、約1:80、約1:90、約1:100、約1:110、約1:120、約1:130、約1:140、約1:150、約1:160、約1:170、約1:180、約1:190、約1:200、約1:210、約1:220、約1:230、約1:240、または約1:250である。

30

【0166】

いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは天然のヒト血清アルブミンである。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは組換えヒト血清アルブミンである。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは脂肪酸を含まないヒト血清アルブミンである。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは本質的に脂肪酸を含まない。

40

【0167】

いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは、1モルのヒト血清アルブミンに結合した脂肪酸を2モル以下しか含有しない。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは、1モルのヒト血清アルブミンに結合した1モル以下の脂肪酸を含有する。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは、1モルのヒト血清アルブミンに結合した0.5モル以下の脂肪酸を含有する。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは、1モルのヒト血清

50

アルブミンに結合した0.1モル以下の脂肪酸を含有する。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは、1モルのヒト血清アルブミンに結合した0.05モル以下の脂肪酸を含有する。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは、1モルのヒト血清アルブミンに結合した0.01モルの脂肪酸。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは、ヒト血清アルブミン1モルに結合した脂肪酸を0.001モル以下しか含有しない。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは、1モルのヒト血清アルブミンに結合した0.0005モル以下の脂肪酸を含有する。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは、1モルのヒト血清アルブミンに結合した0.0001モル以下の脂肪酸を含有する。

【0168】

いくつかの実施形態では、ドセタキセルは、ドセタキセルの薬学的に許容される塩であり得る。いくつかの実施形態では、ドセタキセルは、3当量の水溶媒和物を有するドセタキセルであり得る。いくつかの実施形態では、ドセタキセルは、本書記載の結晶形態、非晶質形態、溶媒和物および水和物のいずれか1つであり得る。

【0169】

いくつかの実施形態では、組成物が水溶液に溶解されるとき、組成物は透明な水溶液である。いくつかの実施形態では、水溶液は水以外の溶媒を実質的に含まない。

いくつかの実施形態では、組成物が水溶液に溶解されるとき、組成物は透明な水溶液であり、透明な水溶液が0.22ミクロンのフィルターで濾過された後、濾過された水溶液中のドセタキセルの量は、濾過前の水溶液中のドセタキセルの総量の少なくとも96%である。いくつかの実施形態では、組成物が水溶液に溶解されるとき、組成物は透明な水溶液であり、透明な水溶液が0.22ミクロンのフィルターで濾過された後、濾過された水溶液中のドセタキセルの量は、濾過前の水溶液中のドセタキセルの総量の少なくとも97%である。いくつかの実施形態では、組成物が水溶液に溶解されるとき、組成物は透明な水溶液であり、透明な水溶液が0.22ミクロンのフィルターで濾過された後、濾過された水溶液中のドセタキセルの量は、濾過前の水溶液中のドセタキセルの総量の少なくとも98%である。いくつかの実施形態では、組成物が水溶液に溶解されたときに組成物は透明な水溶液であり、透明な水溶液が0.22ミクロンのフィルターで濾過された後、濾過された水溶液中のドセタキセルの量は、濾過前の水溶液中のドセタキセルの総量の少なくとも99%である。いくつかの実施形態では、水性製剤は、水以外の溶媒を実質的に含まない。

【0170】

いくつかの実施形態では、組成物は水溶液であり、水溶液を0.22ミクロンのフィルターで濾過した後、濾過された水溶液中のドセタキセルの量は、濾過前の水溶液中のドセタキセルの総量の少なくとも80%である。いくつかの実施形態では、組成物は水溶液であり、水溶液を0.22ミクロンのフィルターで濾過した後、濾過された水溶液中のドセタキセルの量は、濾過前の水溶液中のドセタキセルの総量の少なくとも85%である。いくつかの実施形態では、組成物は水溶液であり、水溶液を0.22ミクロンのフィルターで濾過した後、濾過された水溶液中のドセタキセルの量は、濾過前の水溶液中のドセタキセルの総量の少なくとも90%である。いくつかの実施形態では、水性製剤は、水以外の溶媒を実質的に含まない。

【0171】

いくつかの実施形態では、組成物が水溶液に溶解されるとき、組成物は少なくとも3時間で透明な水溶液である。いくつかの実施形態では、組成物が水溶液に溶解されるとき、組成物は少なくとも6時間で透明な水溶液である。いくつかの実施形態では、組成物が水溶液に溶解されるとき、組成物は少なくとも24時間で透明な水溶液である。いくつかの実施形態では、組成物が水溶液に溶解されたとき、組成物は少なくとも3日間で透明な水溶液である。いくつかの実施形態では、水溶液は水以外の溶媒を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、水溶液は水以外の溶媒を含まない。

【0172】

いくつかの実施形態では、組成物は固形製剤である。例えば、固体製剤は、凍結乾燥によって均一な様式で製造することができる。当業者であれば、固形製剤を製造することができます。

10

20

30

40

50

きる回転蒸発などの他の方法を認識できると思ういくつかの実施形態では、組成物は水性製剤である。いくつかの実施形態では、水性製剤は水以外の溶媒を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、水性製剤は水以外の溶媒を含まない。いくつかの実施形態では、水性製剤は、ポリエチレングリコール300、ポリエチレングリコール400、エタノール、メタノール、プロピレングリコール、グリセリン、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルアセトアミドおよびジメチルスルホキシドの少なくとも1つを含む水および水混和性有機溶媒を含む。例えば、水混和性有機溶媒はエタノールを含むことができる。いくつかの実施形態では、水性製剤は、水およびエタノールを含む。いくつかの実施形態では、水混和性有機溶媒は、水混和性有機溶媒の混合物であり得る。

【0173】

10

いくつかの実施形態では、水性製剤は、CREMOPHOR（登録商標）界面活性剤およびポリソルベート80などの界面活性剤を含まなくてもよい。いくつかの実施形態では、水性製剤は、CREMOPHOR（登録商標）界面活性剤およびポリソルベート80などの界面活性剤を実質的に含まないことができる。いくつかの実施形態では、水性製剤は、CREMOPHOR（登録商標）界面活性剤およびポリソルベート80からなる群から選択される界面活性剤を実質的に含まないことができる。

【0174】

20

いくつかの実施形態では、水性製剤は透明な水溶液である。例えば、製剤は、滅菌凍結乾燥粉末から再構成された透明で安定な水溶液であり得る。いくつかの実施形態では、水性製剤は透明な水溶液であり、水性製剤は水以外の溶媒を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、水性製剤は透明な水溶液であり、水性製剤は水以外の溶媒を含まない。

【0175】

30

いくつかの実施形態では、水性製剤は、少なくとも3時間で透明な水溶液である。いくつかの実施形態では、水性製剤は、少なくとも6時間で透明な水溶液である。いくつかの実施形態では、水性製剤は、約1～約35、約1～約10、約10～約20、約20～約35、または約1、約5、約10、約15、約20、約25、約30または約35の温度で少なくとも6時間で透明な水溶液である。いくつかの実施形態では、水性製剤は、少なくとも24時間、透明な水溶液である。いくつかの実施形態では、水性製剤は、約1～約35、約1～約10、約10～約20、約20～約35、または約1、約5、約10、約15、約20、約25、約30または約35の温度で少なくとも24時間で透明な水溶液である。いくつかの実施形態では、水性製剤は、少なくとも3日間、透明な水溶液である。いくつかの実施形態では、水性製剤は、約1～約35、約1～約10、約10～約20、約20～約35、または約1、約5、約10、約15、約20、約25、約30または約35の温度で少なくとも3日間で透明な水溶液である。いくつかの実施形態では、水性製剤は水以外の溶媒を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、水性製剤は水以外の溶媒を含まない。

【0176】

40

また、本書では、本書に記載されたドセタキセルおよびヒト血清アルブミンから本質的になる組成物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物が提供される。

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、CREMOPHOR（登録商標）界面活性剤およびポリソルベート80などの界面活性剤を含まない。

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、CREMOPHOR（登録商標）界面活性剤およびポリソルベート80などの界面活性剤を実質的に含まない。

【0177】

50

また、本書では、増殖性疾患を治療する方法が提供され、当該方法はそれを必要とする被験体に治療有効量の医薬組成物を投与する工程があり、当該医薬組成物には複合体（本質的に本書記載のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンからなる）及び医学的に許容される担体がある。

また、本書では、癌（例えば、本書記載の癌のいずれか1つ）を治療する方法が提供され、本質的に本書記載のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンからなる組成物および薬学

的に許容される担体を含む治療有効量の医薬組成物をそれを必要とする被験体に投与する工程を含む。

【0178】

いくつかの実施形態では、癌は、本明細書に記載の癌のいずれか1つである。

いくつかの実施形態では、癌は固形癌である。いくつかの実施形態では、癌は、乳癌、非小細胞肺癌、前立腺癌、胃癌、頭頸部癌、卵巣癌、膀胱癌およびカボジ肉腫からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、癌は乳癌である。いくつかの実施形態では、癌は非小細胞肺癌である。いくつかの実施形態では、癌は前立腺癌である。いくつかの実施形態では、癌は胃癌である。いくつかの実施形態では、癌は頭頸部癌である。いくつかの実施形態では、癌は卵巣癌である。いくつかの実施形態では、癌は膀胱癌である。いくつかの実施形態では、癌はカボジ肉腫である。

10

【0179】

いくつかの実施形態では、癌（例えば、本書記載の癌のいずれかの1つ）を治療する方法には、それを必要とする被験体に本質的に本書記載のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンからなる組成物の治療有効量の医薬組成物、及び癌の治療用のキナーゼの治療有効量の少なくとも1つの阻害剤を投与する工程が含まれる。

【0180】

いくつかの実施形態では、癌（例えば、本書記載の癌のいずれかの1つ）を治療する方法には、それを必要とする被験体に本質的に本書記載のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンからなる組成物の治療有効量の医薬組成物、および治療有効量の少なくとも1つの抗癌剤を投与する工程が含まれる。

20

いくつかの実施形態では、本書記載のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンから本質的になる組成物および抗癌剤を同時に投与する。

いくつかの実施形態では、本書記載のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンから本質的になる組成物および抗癌剤を連続的に投与する。

20

【0181】

本書記載のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンを含む組成物は、ヒトなどの個体に投与することができ、静脈内、動脈内、腹腔内、肺内、経口、吸入、嚢内、筋肉内、気管内、皮下、眼内、くも膜下腔内または経皮を含む非経口的などの様々な経路によって投与することができる。例えば、組成物は、呼吸器の状態を治療するために吸入によって投与することができる。組成物は、肺線維症、閉塞性気管支炎、肺癌、気管支肺胞癌などのような呼吸器疾患を治療するために使用することができる。いくつかの実施形態では、組成物は静脈内投与される。

30

【0182】

本書記載の方法は、単独で、または手術、放射線、化学療法、免疫療法、遺伝子療法などの別の療法と併せて行うことができる。さらに、増殖性疾患を発症するリスクが高い人は、その疾患の発症を阻害するおよび/または遅らせるための治療を受けてもよい。

当業者には理解されるように、適切な投与量のドセタキセルは、ドセタキセルが単独で、または他の化学療法剤と組み合わせて投与される臨床的療法において既に使用されている用量であろう。投与量の変動は、治療される状態に依存して起こる可能性がある。適切な有効投与量はまた、当業者に認識されるように、投与経路、被験体の性別、年齢および一般的な健康状態、賦形剤使用、他の薬剤の使用などの他の治療処置との同時使用の可能性、および治療する医師の判断に依存する。例えば、有効用量を選択するための指針は、ドセタキセルの処方情報を参考することによって決定することができる。

40

【0183】

また、ドセタキセルとヒト血清アルブミンから本質的になる非共有結合複合体を含む組成物が本書で提供され、組成物中のドセタキセルおよびヒト血清アルブミンは、約0.1:1～約2:1のモル比である。

また、ドセタキセルとヒト血清アルブミンから本質的になる非共有結合複合体を含む組成物が本明細書で提供され、複合体中のドセタキセルとヒト血清アルブミンとのモル比は、

50

約0.1:1～約2:1である。

【0184】

また、ドセタキセルとヒト血清アルブミンとを本質的に約0.1:1～約2:1のモル比で含む組成物が本書に提供され、当該組成物は、水溶液中に溶解されたときは透明な水溶液であり、それに少なくとも10mg / mlの水溶液中での溶解度を有する。

また、ドセタキセルとヒト血清アルブミンとから本質的になる組成物が本書に提供され、組成物中のドセタキセルとヒト血清アルブミンとのモル比が約0.1:1～約2:1であり、組成物が水溶液中に溶解されたときに透明な水溶液を形成し、水溶液中の組成物は、少なくとも10mg / mlである。

【0185】

製法

また、ここで説明したドセタキセルとヒト血清アルブミンを含む非共有結合複合体を含む組成物、ここで説明したドセタキセルとヒト血清アルブミンを含む組成物、ここで説明したドセタキセルとヒト血清アルブミンを主成分として含む組成物を調製するいくつかの方法がある。

【0186】

いくつかの実施形態では、本開示は、ドセタキセルとヒト血清アルブミンを含む非共有結合複合体を含む組成物の製造方法を提供し、複合体中のドセタキセルとヒト血清アルブミンのモル比は約0.1:1～約5:1である。

【0187】

いくつかの実施形態では、本開示は、ドセタキセルとヒト血清アルブミンを含む組成物の製造方法を提供し、複合体中のドセタキセルとヒト血清アルブミンのモル比は約0.1:1～約5:1である。

【0188】

いくつかの実施形態では、本開示は、ドセタキセルとヒト血清アルブミンを含む組成物の製造方法を提供し、複合体中のドセタキセルとヒト血清アルブミンのモル比は約0.1:1～約5:1で、組成物は水溶液に溶解した場合、はっきりした水溶液を形成し、水溶液中の組成物の溶解度が少なくとも10 mg/mlである。

【0189】

いくつかの実施形態では、本開示は、ドセタキセルとヒト血清アルブミンを含む組成物の製造方法を提供し、組成物中のドセタキセルとヒト血清アルブミンの重量比は約1:50～約1:1000である。

【0190】

いくつかの実施形態では、本開示は、ドセタキセルとヒト血清アルブミンを主成分として含む組成物の製造方法を提供し、組成物中のドセタキセルとヒト血清アルブミンの重量比は約1:50～約1:1000である。

【0191】

いくつかの実施形態では、この方法は第二の溶液を形成するための極水一混和性有機溶媒中の有機溶液とヒト血清アルブミンを含む第一の水溶液を含む、第二の水溶液は、はっきりした水溶液である。

いくつかの実施形態では、この方法はさらに、第二の水溶液から前記した極水一混和性有機溶媒と水を除去することを含む。

好みらしい無制限の方法は次のようになる。

【0192】

有機溶液の形成

いくつかの実施形態では、ドセタキセルは有機溶液を形成するための極性有機溶媒に溶解する（例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール、および/またはn-ブタノール；THF、CH3CN；DMF；またはこれらの混合物）。

【0193】

ここで使用されたとおり、「有機溶液」という用語は、少なくとも1つの溶媒は非水溶媒

10

20

30

40

50

で、溶媒の混合物中の非水溶媒の質量%は少なくとも50%、60%、70%または90%であるという溶液を指す。いくつかの実施形態では、有機溶液は、水を溶剤として含まない溶液である。

【0194】

いくつかの実施形態では、「有機溶媒」と「非水溶媒」という用語は交換して使われ、水以外の少なくとも50%、60%、70%、90%、または95%の溶媒を含む液体を指す。

極性有機溶媒は水の中で混和性がある。いくつかの実施形態では、極性有機溶媒はアルコールである。いくつかの実施形態では、極性有機溶媒はエタノールまたはメタノール、またはこれらの混合物である。いくつかの実施形態では、極性有機溶媒はエタノールである可能性がある。いくつかの実施形態では、極性有機溶媒はメタノールである。

10

【0195】

いくつかの実施形態では、極性有機溶媒の量はドセタキセルの1 mg当たり約0.005 mL～約10 mLである。いくつかの実施形態では、極性有機溶媒の量はドセタキセルの1 mg当たり約0.01 mL～約5 mLである。いくつかの実施形態では、極性有機溶媒の量はドセタキセルの1 mg当たり約0.05 mL～約5 mLである。いくつかの実施形態では、極性有機溶媒の量はドセタキセルの1 mg当たり約0.1 mL～約2.0 mLである。いくつかの実施形態では、極性有機溶媒の量はドセタキセルの1 mg当たり約0.4 mL～約2.0 mLである。いくつかの実施形態では、極性有機溶媒の量はドセタキセルの1 mg当たり約0.5 mL～約1.7 mLである。いくつかの実施形態では、極性有機溶媒の量はドセタキセルの1 mg当たり約0.4 mL、約0.5 mL、約0.6 mL、約0.7 mL、約0.8 mL、約1 mL、約1.2 mL、約1.25 mL、約1.35 mL、約1.4 mL、約1.45 mL、約1.5 mL、約1.6 mL、約1.7 mL、または約2.0 mLである。

20

【0196】

第一の水溶液の形成

いくつかの実施形態では、規定量のヒト血清アルブミンは、一定量の水に溶解し、第一の水溶液を形成する。

【0197】

いくつかの実施形態では、第一の水溶液を調製する水性溶媒の量は約1 mL～約1000 L、約2 mL～約100 L、約3 mL～約10 L、約4 mL～約1 L、約5 mL～約200 L、約6 mL～約100 L、約10 mL～約90 L、約4 mL～約20 L、約10mL～約20 Lである。いくつかの実施形態では、第一の水溶液を調製する水の量は約4 mL、約4.5 mL、約5 mL、約6 mL、約10 mL、約16 mL、約17 mL、約90 mL、または約100 mLである。いくつかの実施形態では、第一の水溶液を調製するHSAの量は約100 mg～約500 kg、約150 mg～約100 kg、約200 mg～約10 kg、約30 0 mg～約500 g、約200 mg～約100 g、約200 mg～約10 gである。いくつかの実施形態では、第一の水溶液を調製するHSAの量は約100 mg、約200 mg、約300 mg、約600 mg、約700 mg、約800 mg、約850 mg、約900 mg、約4500 mg、または約5000 mgである。

30

【0198】

いくつかの実施形態では、第一の水溶液中の水性溶媒の量はヒト血清アルブミンの1 mg当たり約0.01 mL～約10 mLである。いくつかの実施形態では、第一の水溶液中の水性溶媒の量はヒト血清アルブミンの1 mg当たり約0.01 mL～約5 mLである。いくつかの実施形態では、第一の水溶液中の水性溶媒の量はヒト血清アルブミンの1 mg当たり約0.01 mL～約0.1 mLである。いくつかの実施形態では、第一の水溶液中の水性溶媒の量はヒト血清アルブミンの1 mg当たり約0.01 mL～約0.5 mLである。いくつかの実施形態では、第一の水溶液中の水性溶媒の量はヒト血清アルブミンの1 mg当たり約0.01 mL～約0.1 mLである。いくつかの実施形態では、第一の水溶液中の水性溶媒の量はヒト血清アルブミンの1 mg当たり約0.015 mL～約0.04 mLである。いくつかの実施形態では、第一の水溶液中の水性溶媒の量はヒト血清アルブミンの1 mg当たり約0.01 mL、約0.015 mL、約0.02 mL、約0.025 mL、約0.03 mL、約0.035 mL、約0.04 mL、約0.045 mL、または約0.05 mLである。いくつかの実施形態では、第一の水溶液中の水性溶媒の量はヒト血清アルブミンの1 mg当たり約0.02 mLである。

40

50

【0199】

いくつかの実施形態では、ドセタキセルとヒト血清アルブミンを含む組成物は、ここで説明したようにドセタキセルとヒト血清アルブミンの任意のモル比または重量比がある。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは脂肪酸フリーのヒト血清アルブミンである。いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは基本的にフリーである。

いくつかの実施形態では、有機溶液の調製と第一の水溶液の調製を並行して実行される。

いくつかの実施形態では、有機溶液の調製と第一の水溶液の調製が順次行われる。いくつかの実施形態では、有機溶液の調製は、第一の水溶液の調製の前に行われる。いくつかの実施形態では、第一の水溶液の調製は、有機溶液の調製の前に行われる。

10

【0200】

第二の水溶液の形成

いくつかの実施形態では、ドセタキセルの有機溶液はヒト血清アルブミンの第一の水溶液を混合し、第二の水溶液を形成する。いくつかの実施形態では、第二の水溶液ははっきりした水溶液である。

【0201】

いくつかの実施形態では、極性有機溶媒の量に対する水の量の体積比は約1:1～約1000:1の範囲にある。いくつかの実施形態では、極性有機溶媒の量に対する水の量の体積比は約1.5:1～約100:1の範囲にある。いくつかの実施形態では、極性有機溶媒の量に対する水の量の体積比は約1.5:1～約20:1の範囲にある。いくつかの実施形態では、極性有機溶媒の量に対する水の量の体積比は約1.5:1～約10:1の範囲にある。いくつかの実施形態では、極性有機溶媒の量に対する水の量の体積比は約2:1～約10:1の範囲にある。いくつかの実施形態では、極性有機溶媒の量に対する水の量の体積比は約1.5:1、約2:1、約2.2:1、約2.3:1、約2.4:1、約2.5:1、約3:1、約4:1、約5:1、約6:1、約7:1、約8:1、約9:1、または約10:1である。

20

【0202】

いくつかの実施形態では、有機溶液は第一の水溶液に加えられ、第二の水溶液を形成する。いくつかの実施形態では、有機溶液は滴状で第一の水溶液に加えられ、第二の水溶液を形成する。いくつかの実施形態では、第一の水溶液は有機溶液に加えられ、第二の水溶液を形成する。いくつかの実施形態では、振り動かして混合を行う。いくつかの実施形態では、搅拌で混合を行う。いくつかの実施形態では、振動で混合を行う。

30

【0203】

いくつかの実施形態では、添加は約0～約35で完成される。いくつかの実施形態では、添加は約0～約25で完成される。いくつかの実施形態では、添加は約0～約10で完成される。いくつかの実施形態では、添加は約0～約5で完成される。いくつかの実施形態では、添加は約0で完成される。いくつかの実施形態では、添加は約5で完成される。いくつかの実施形態では、添加は約10で完成される。

【0204】

いくつかの実施形態では、添加の時間は約0.1分～約24時間の範囲にある。いくつかの実施形態では、添加の時間は約1分～約2時間の範囲にある。いくつかの実施形態では、添加の時間は約1分～約1時間の範囲にある。いくつかの実施形態では、添加の時間は約5分～約30分の範囲にある。

40

【0205】

有機溶剤の除去

いくつかの実施形態では、第二の水溶液を形成するための第一の水溶液と有機溶液の混合を完成するときに、極性有機溶媒は、第二の水溶液から除去される。

いくつかの実施形態では、極性有機溶媒を減圧下で除去される。いくつかの実施形態では、極性有機溶媒は回転蒸発により除去される。いくつかの実施形態では、極性有機溶媒を真空下で除去される。

【0206】

50

いくつかの実施形態では、極性有機溶媒の除去を通して明確な水溶液が得られる。いくつかの実施形態では、水は真空中での水溶液から除去される。いくつかの実施形態では、水は、回転蒸発を用いて水溶液から除去される。いくつかの実施形態では、水は凍結乾燥によって水溶液から除去される。

【0207】

いくつかの実施形態では、水を含む溶媒と有機溶媒との両方が同時に第二の水溶液から除去され、固体組成物を提供する。いくつかの実施形態では、溶媒が真空中で除去される。いくつかの実施形態では、溶媒が回転蒸発によって除去される。いくつかの実施形態では、溶媒が凍結乾燥により除去される。いくつかの実施形態では、第二の水溶液は溶媒の除去の前に濾過される。

10

【0208】

第二の水溶液からの水の除去

いくつかの実施形態では、第二の水溶液から有機溶剤を除去する際には、水は第二の水溶液から除去され、固体を提供することができる。

【0209】

いくつかの実施形態では、第二の水溶液は水の除去の前に濾過される。例えば、第二の水溶液は水の除去の前に0.22ミクロンフィルターで濾過することができる。ここで使用されるように、「ミクロン」という用語はミリメートルの千分の1つの測定の単位を指す。

いくつかの実施形態では、水は真空中で除去される。いくつかの実施形態では、水は回転蒸発によって除去される。いくつかの実施形態では、水は凍結乾燥により除去される。

20

【0210】

固体の再構成

いくつかの実施形態では、ドセタキセルとヒト血清アルブミンを含む固体は溶液と混合される。いくつかの実施形態では、水溶液は生理食塩水である。いくつかの実施形態では、水溶液は5%ブドウ糖水溶液である。いくつかの実施形態では、混合は固体へ水溶液の添加である。いくつかの実施形態では、混合は水溶液へ固体の添加である。いくつかの実施形態では、混合は固体を再構成する。いくつかの実施形態では、混合ははっきりした水溶液を得る。

【0211】

それ以外は定義しない限り、ここで使用したすべての技術と科学的な用語はこの開示が属している分野においての通常のスキルの1つで一般的に理解されたのと同じ意味を持っている。本開示で使用するためにここに述べた方法と材料；当該分野で公知の他の適切な方法と材料も使用することができる。材料、方法と例の例示に限定されるだけのものではない。ここで提出したすべての出版物は、特許出願特許、およびその他の情報は全体に参照で組み込まれる。紛争の場合には、定義を含む本明細書に従う。

30

【0212】

プロセスにより調製した組成物

いくつかの実施形態では、本開示は、以下のステップを含む方法を通して、組成物中にドセタキセルとヒト血清アルブミンのモル比は約0.1:1～約5:1であるドセタキセルとヒト血清アルブミンを含む組成物を提供する：

- (i) 極水-混和性有機溶媒でドセタキセルの有機溶液を獲得すること；
- (ii) ヒト血清アルブミンの水溶液を得ること；および
- (iii) ドセタキセルの有機溶液とヒト血清アルブミンの第一の水溶液を混合し、ドセタキセルとヒト血清アルブミンを含む組成物を含む第二の水溶液を得ること。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルとヒト血清アルブミンのモル比は約0.1:1～約3:1、約0.2:1～約3:1、約0.2:1～約2:1、約0.5:1～約2:1、約0.75:1～約1.5:1、約0.8:1～約1.4:1、または約0.8:1～約1.3:1である。いくつかの実施形態では、ドセタキセルとヒト血清アルブミンのモル比は約0.2:1、約0.3:1、約0.4:1、約0.5:1、約0.6:1、約0.7:1、約0.8:1、約0.9:1、約1:1、約1.1:1、約1.2:1、約1.3:1、約1.4:1、約1.5:1、約1.6:1、約1.7:1、約1.8:1、約1.9:1、約2:1、約2.1:1、約2.2:1

40

50

、約2.3: 1、約2.4: 1、または約2.5: 1である。

【0213】

いくつかの実施形態では、本開示は、以下のステップを含む方法を通して、組成物中にドセタキセルとヒト血清アルブミンの重量比は約1 : 50 ~ 約1 : 1000であるドセタキセルとヒト血清アルブミンを含む組成物を提供する :

- (i) 極水-混和性有機溶媒でドセタキセルの有機溶液を獲得すること ;
- (ii) ヒト血清アルブミンの水溶液を得ること ; および
- (iii) ドセタキセルの有機溶液とヒト血清アルブミンの第一の水溶液を混合し、ドセタキセルとヒト血清アルブミンを含む組成物を含む第二の水溶液を得ること。

【0214】

いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルとヒト血清アルブミンの重量比は約1 : 50 ~ 約1 : 500である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルとヒト血清アルブミンの重量比は約1 : 60 ~ 約1 : 300である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルとヒト血清アルブミンの重量比は約1 : 70 ~ 約1 : 250である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルとヒト血清アルブミンの重量比は約1 : 80 ~ 約1 : 200である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルとヒト血清アルブミンの重量比は約1 : 90 ~ 約1 : 120である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルとヒト血清アルブミンの重量比は約1 : 70 ~ 約1 : 1000である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルとヒト血清アルブミンの重量比は約1 : 80 ~ 約1 : 1000である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルとヒト血清アルブミンの重量比は約1 : 90 ~ 約1 : 1000である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルとヒト血清アルブミンの重量比は約1 : 100 ~ 約1 : 1000である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルとヒト血清アルブミンの重量比は約1 : 70 ~ 約1 : 500である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルとヒト血清アルブミンの重量比は約1 : 80 ~ 約1 : 500である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルとヒト血清アルブミンの重量比は約1 : 90 ~ 約1 : 500である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルとヒト血清アルブミンの重量比は約1 : 100 ~ 約1 : 500である。いくつかの実施形態では、組成物中のドセタキセルとヒト血清アルブミンの重量比は約1 : 60、約1 : 70、約1 : 80、約1 : 90、約1 : 100、約1 : 110、約1 : 120、約1 : 130、約1 : 140、約1 : 150、約1 : 160、約1 : 170、約1 : 180、約1 : 190、約1 : 200、約1 : 210、約1 : 220、約1 : 230、約1 : 240、または約1 : 250である。

【0215】

いくつかの実施形態では、ドセタキセルはドセタキセルの薬学的に許容される塩である可能性がある。いくつかの実施形態では、ドセタキセルは水溶媒和物の3つの等価物を持つドセタキセルである。いくつかの実施形態では、ドセタキセルはここで説明したような結晶形、非晶質形、溶媒和物と水和物である可能性がある。

【0216】

いくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは基本的に脂肪酸フリーである。

いくつかの実施形態では、組成物はドセタキセルとヒト血清アルブミンを含む非共有結合複合体を含む。

いくつかの実施形態では、有機溶液中における極性水混和性有機溶媒の量はドセタキセルの1 mg当たり約0.01 mL ~ 約5 mLである。

【0217】

いくつかの実施形態では、有機溶液中における極性水混和性有機溶媒の量は、ドセタキセルの1 mg当たり約0.1 mL ~ 約2.0 mLである。

いくつかの実施形態では、有機溶液中における極性水混和性有機溶媒の量は、ドセタキセルの1 mg当たり約0.4 mL ~ 約2.0 mLである。

いくつかの実施形態では、有機溶液中における極性水混和性有機溶媒の量は、ドセタキセルの1 mg当たり約0.5 mL ~ 約1.7 mLである。

【0218】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、有機溶剤の量はドセタキセルの1 mg当たり約0.005 mL～約10 mLである。いくつかの実施形態では、有機溶剤の量はドセタキセルの1 mg当たり約0.01 mL～約5 mLである。いくつかの実施形態では、有機溶剤の量はドセタキセルの1 mg当たり約0.05 mL～約5 mLである。いくつかの実施形態では、有機溶剤の量はドセタキセルの1 mg当たり約0.1 mL～約2.0 mLである。いくつかの実施形態では、有機溶剤の量はドセタキセルの1 mg当たり約0.4 mL～約2.0 mLである。いくつかの実施形態では、有機溶剤の量はドセタキセルの1 mg当たり約0.5 mL～約1.7 mLである。いくつかの実施形態では、有機溶剤の量はドセタキセルの1 mg当たり約0.4 mL、約0.5 mL、約0.4 mL、約0.5 mL、約0.6 mL、約0.7 mL、約0.8 mL、約1 mL、約1.2 mL、約1.25 mL、約1.35mL、約1.4 mL、約1.45 mL、約1.5 mL、約1.6 mL、約1.7 mL、または約2.0 mLである。

10

【0219】

いくつかの実施形態では、第一の水溶液中における水性溶媒の量はヒト血清アルブミンの1 mg当たり約0.005 mL～約0.05 mLである。

いくつかの実施形態では、第一の水溶液中における水性溶媒の量はヒト血清アルブミンの1 mg当たり約0.01 mL～約0.05 mLである。

いくつかの実施形態では、第一の水溶液中における水性溶媒の量はヒト血清アルブミンの1 mg当たり約0.015 mL～約0.04 mLである。

【0220】

いくつかの実施形態では、第一の水溶液中における水性溶媒の量はヒト血清アルブミンの1 mg当たり約0.01 mL～約10 mLである。いくつかの実施形態では、第一の水溶液中における水性溶媒の量はヒト血清アルブミンの1 mg当たり約0.01 mL～約5 mLである。いくつかの実施形態では、第一の水溶液中における水性溶媒の量はヒト血清アルブミンの1 mg当たり約0.01 mL～約1 mLである。いくつかの実施形態では、第一の水溶液中における水性溶媒の量はヒト血清アルブミンの1 mg当たり約0.01 mL～約0.5 mLである。いくつかの実施形態では、第一の水溶液中における水性溶媒の量はヒト血清アルブミンの1 mg当たり約0.01 mL～約0.1 mLである。いくつかの実施形態では、第一の水溶液中における水性溶媒の量はヒト血清アルブミンの1 mg当たり約0.01 mL～約0.05 mLである。いくつかの実施形態では、第一の水溶液中における水性溶媒の量はヒト血清アルブミンの1 mg当たり約0.015 mL～約0.04 mLである。いくつかの実施形態では、第一の水溶液中における水性溶媒の量はヒト血清アルブミンの1 mg当たり約0.01 mL、約0.015 mL、約0.02 mL、約0.025 mL、約0.03 mL、約0.035 mL、約0.04 mL、約0.045 mL、または約0.05 mLである。いくつかの実施形態では、第一の水溶液中における水性溶媒の量はヒト血清アルブミンの1 mg当たり約0.02 mLである。

20

【0221】

いくつかの実施形態では、極水-混和性有機溶媒は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノールおよびこれらの混合物から選択されたアルコールである。いくつかの実施形態では、極水-混和性有機溶媒は、メタノール、エタノールおよびこれらの混合物から選択される。

いくつかの実施形態では、極性の水-混和性有機溶媒はメタノールである。

いくつかの実施形態では、水性溶媒が水である。

30

【0222】

いくつかの実施形態では、混合は第一の混合水溶液へ有機溶液を加えることで構成される。いくつかの実施形態では、混合は有機溶液へ第一の混合水溶液を加えることで構成される。いくつかの実施形態では、添加は滴状で行われる。いくつかの実施形態では、添加は数分から数時間までの期間に行われる。いくつかの実施形態では、添加は2分～24時間の期間に行われる。いくつかの実施形態では、添加は2分～12時間、2分～6時間、3分～3時間、2分～1時間、2分～30分、または2分～25分である。

40

いくつかの実施形態では、混合は約0～約25の温度で行われる。いくつかの実施形態では、混合は周囲温度で行われる（例えば、約25°C）。いくつかの実施形態では、混合は約0～約5の温度で行われる。いくつかの実施形態では、混合は約0で行われ

50

る。

【0223】

いくつかの実施形態では、第二の水溶液における有機溶剤の量に対する水性溶媒の量の体積比は約1:1～約1000:1の範囲にある。いくつかの実施形態では、第二の水溶液における有機溶剤の量に対する水性溶媒の量の体積比は約1.5:1～約100:1の範囲にある。いくつかの実施形態では、第二の水溶液における有機溶剤の量に対する水性溶媒の量の体積比は約1.5:1～約20:1の範囲にある。いくつかの実施形態では、第二の水溶液における有機溶剤の量に対する水性溶媒の量の体積比は約1.5:1～約10:1の範囲にある。いくつかの実施形態では、第二の水溶液における有機溶剤の量に対する水性溶媒の量の体積比は約2:1～約10:1の範囲にある。いくつかの実施形態では、第二の水溶液における有機溶剤の量に対する水性溶媒の量の体積比は約1.5:1、約2:1、約2.2:1、約2.3:1、約2.4:1、約2.5:1、約3:1、約4:1、約5:1、約6:1、約7:1、約8:1、約9:1、または約10:1である。いくつかの実施形態では、水性溶媒が水である。いくつかの実施形態では、水性溶媒は水で有機溶媒はアルコールである。いくつかの実施形態では、水性溶媒は水で有機溶媒はメタノールである。

10

【0224】

いくつかの実施形態では、組成物は、さらにドセタキセルとヒト血清アルブミンを含む第三の水溶液を得るために第二の水溶液から極水-混和性有機溶媒を除去することを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、ドセタキセルとヒト血清アルブミンを含む組成物を得るために第三の水溶液から水性溶媒を除去することを含む。

20

いくつかの実施形態では、組成物は、さらにドセタキセルとヒト血清アルブミンを含む組成物を得るために第二の水溶液から有機溶媒（例えばメタノール）および水性溶媒（例えば水）を除去することを含む。

【0225】

いくつかの実施形態では、除去は真空で行われる（例えばrotovapの使用）。いくつかの実施形態では、除去は凍結乾燥により行われる。

いくつかの実施形態では、組成物は、水性溶媒中に溶解したときに、はっきりした水溶液を形成し、水溶液中の組成物の溶解度は少なくとも10 mg/mlである。

いくつかの実施形態では、組成物は固形製剤である。

30

【0226】

いくつかの実施形態では、組成物は水性製剤である。いくつかの実施形態では、水性製剤は実質的に水以外の溶媒フリーである。いくつかの実施形態では、水溶液製剤は界面活性剤フリーである。いくつかの実施形態では、界面活性剤はCREMOPHOR（登録商標）界面活性剤とポリソルベート80を含むグループから選択される。いくつかの実施形態では、水溶液製剤ははっきりした水溶液である。いくつかの実施形態では、水溶液製剤は少なくとも2時間、4時間、6時間、8時間、24時間、48時間、または少なくとも72時間にわたってはっきりした水溶液である。

【0227】

いくつかの実施形態では、本開示は、次のようなプロセスにより調製した医薬組成物と薬学的に受け入れられるキャリアを提供する。

40

いくつかの実施形態では、本開示は、ガンを治療する方法を提供し、この方法はここで説明したような医薬組成物の治療有効量が必要とする対象を与えるステップから成る。いくつかの実施形態では、がんは固形腫瘍である。いくつかの実施形態では、がんは乳癌、非小細胞肺癌、前立腺癌、胃癌、頭頸部癌、卵巣癌、肺腺癌、およびカポジ肉腫からなるグループから選択される。

【0228】

実施例

材料と方法

HPLC分析：ここで使用したHPLCシステムはSHIMADZU LC-10ATシリーズ・システムであり、SHIMADZU LC-10AT vpポンプ、マニュアルインジェクター、SHIMADZU CTO-10AS vpカラ

50

ムオーブン、SHIMADZU SPD-10A vp 波長検出器と、SHIMADZU LC 溶液ワークステーションからなる。水のXTERRA RP10カラム (4.6 mm × 150 mm、5 μm) が解析的HPLCカラムとして用いられる。移動相はメタノールと水 (70:30、v/v) からなり、1 mL / 分の流量で上下に動かす。流水はUV検出器を用いて233 nmの検出波長で検出される。試料注入量は20 μL。

【実施例1】

【0229】

例1：ドセタキセルとヒト血清アルブミンを含有する組成物（HSA）。

【0230】

ドセタキセルとHSAのモル比は約1:1である。

ドセタキセル (10 mg) をフラスコでメタノール (10 mL) に溶解させ、透明溶液を得る。HSA (824 mg) (天然脂肪酸フリーのヒト血清アルブミンはSeraCare生命科学から購入され、製品コード：HS-455-80、含む脂肪酸< 0.2 mg/gm) は粉末として丸底フラスコで20 mLの水に溶解される。ドセタキセルのメタノール溶液は急速攪拌によってHSA溶液のフラスコに滴状でゆっくり添加される。添加が完了まで約25分かかる。添加が完了すると、透明な溶液を得る。メタノールは真空下で溶液の体積は約18 mLである前に除去され、透明な溶液を得る。得た水溶液は、一晩中凍結乾燥され、白色固体を得る。

【0231】

50 mgの凍結乾燥固体のサンプルは1 mLの水を加えることによって再構成され、透明な溶液を得る。この透明な溶液は固体析出なしで24時間後に透明なままでいる。

50 mgの凍結乾燥固体のサンプルは1 mLの2 %エタノール水溶液（水で2 %エタノール）を加えることによって再構成され、透明な溶液を得る。この2 %のエタノール水溶液は固体析出なしで24時間後に透明なままでいる。

【実施例2】

【0232】

例2：ドセタキセルとヒト血清アルブミンを含有する組成物（HSA）

【0233】

ドセタキセルとHSAのモル比は約1.3 : 1である。

ドセタキセル (3 mg) をガラスバイアルでメタノール (3 mL) に溶解させ、透明な溶液を得る。HSA (190 mg) (天然脂肪酸フリーのヒト血清アルブミンはSeraCare生命科学から購入され、製品コード：HS-455-80、含む脂肪酸< 0.2 mg/gm) は粉末として丸底フラスコで6 mLの水に溶解される。ドセタキセルのメタノール溶液は急速攪拌によってHSA溶液のフラスコに滴状でゆっくり添加される。添加が完了まで約8分かかる。添加が完了すると、透明な溶液を得る。メタノールは真空下で溶液の体積は約5 mLである前に除去され、透明な溶液を得る。得た水溶液は、一晩中凍結乾燥され、白色固体を得る。

【0234】

50mgの凍結乾燥固体のサンプルは1 mLの水を加えることによって再構成され、透明な溶液を得る。この透明な溶液は室温で固体析出なしで24時間後に透明なままでいる。

【実施例3】

【0235】

例3：ドセタキセルとヒト血清アルブミンを含有する組成物（HSA）

【0236】

ドセタキセルとHSAのモル比は約1.5: 1である。

ドセタキセル (3 mg) をガラスバイアルでメタノール (3 mL) に溶解させ、透明な溶液を得る。HSA (165 mg) (天然脂肪酸フリーのヒト血清アルブミンはSeraCare生命科学から購入され、製品コード：HS-455-80、含む脂肪酸< 0.2 mg/gm) は粉末として丸底フラスコで6 mLの水に溶解される。ドセタキセルのメタノール溶液は急速攪拌によってHSA溶液のフラスコに滴状でゆっくり添加される。添加が完了まで約8分かかる。添加が完了すると、透明な溶液を得る。メタノールは真空下で溶液の体積は約5 mLである前に除去され、透明な溶液を得る。得た水溶液は、一晩中凍結乾燥され、白色固体を得る。

【0237】

10

20

30

40

50

50 mgの凍結乾燥固体のサンプルは1 mLの水を加えることによって再構成され、わずかに濁った溶液を得る。

【実施例4】

【0238】

例4：ドセタキセルとヒト血清アルブミンを含有する組成物（HSA）

【0239】

ドセタキセルとHSAのモル比は約1.2: 1である。

ドセタキセル（10 mg）をガラスバイアルでメタノール（5 mL）に溶解させ、透明な溶液を得る。HSA（687 mg）（天然脂肪酸フリーのヒト血清アルブミンはSeraCare生命科学から購入され、製品コード：HS-455-80、含む脂肪酸< 0.2 mg/gm）は粉末として丸底フラスコで15 mLの水に溶解される。ドセタキセルのメタノール溶液は急速攪拌によってHSA溶液のフラスコに滴状でゆっくり添加される。添加が完了まで約15分かかる。添加が完了すると、透明な溶液を得る。メタノールは真空下で溶液の体積は約13 mLである前に除去され、透明な溶液を得る。透明な水溶液は、0.22ミクロンのフィルターで濾過される。得た水溶液は、一晩中凍結乾燥され、白色固体を得る。

10

【0240】

50mgの凍結乾燥固体のサンプルは1 mLの水を加えることによって再構成され、透明な溶液を得る。この透明な溶液は室温で24時間後にドセタキセルの固体析出なしで透明なままでいる。この透明な溶液は室温で3日間後にドセタキセルの固体析出なしで透明なままでいる。

20

【0241】

70mgの凍結乾燥固体のサンプルは1 mLの水を加えることによって再構成され、透明な溶液を得る。この透明な溶液は室温で6時間後にドセタキセルの固体析出なしで透明なままでいる。この透明な溶液は室温で24時間後にドセタキセルの固体析出なしで透明なままでいる。

【0242】

50mgの凍結乾燥固体のサンプルは1 mLの水を加えることによって再構成され、透明な溶液を得る。この透明な溶液は4 で6時間後にドセタキセルの固体析出なしで透明なままでいる。この透明な溶液は4 で3日間後にドセタキセルの固体析出なしで透明なままでいる。

30

【0243】

50 mgの凍結乾燥固体のサンプルは1 mLの水を加えることによって再構成され、透明な溶液を得る。この透明な食塩水は室温で6時間後にドセタキセルの固体析出なしで透明なままでいる。この透明な食塩水は室温で24時間後にドセタキセルの固体析出なしで透明なままでいる。この透明な食塩水は室温で3日間後にドセタキセルの固体析出なしで透明なままでいる。

【実施例5】

【0244】

例5：ドセタキセルとヒト血清アルブミンを含有する組成物（HSA）

40

【0245】

ドセタキセルとHSAのモル比は約1.2: 1である。

ドセタキセル（3 mg）をガラスバイアルでメタノール（1.5 mL）に溶解させ、透明な溶液を得る。HSA（206 mg）（天然脂肪酸フリーのヒト血清アルブミンはSeraCare生命科学から購入され、製品コード：HS-455-80、含む脂肪酸< 0.2 mg/gm）は粉末として丸底フラスコで4.5 mLの水に溶解される。ドセタキセルのメタノール溶液は急速攪拌によってHSA溶液のフラスコに滴状でゆっくり添加される。添加が完了まで約4分かかる。添加が完了すると、透明な溶液を得る。透明な水溶液は、0.22ミクロンの水溶位相フィルターで濾過される。得た透明な水溶液とメタノールは、一晩中、直接凍結乾燥され、白色固体を得る。

【0246】

50mgの凍結乾燥固体のサンプルは1 mLの水を加えることによって再構成され、透明な溶液

50

を得る。この透明な溶液は室温で6時間後にドセタキセルの固体析出なしで透明なままでいる。この透明な溶液は室温で24時間後にドセタキセルの固体析出なしで透明なままでいる。この透明な溶液は室温で3日間後にドセタキセルの固体析出なしで透明なままでいる。

【実施例6】

【0247】

例6：ドセタキセルとヒト血清アルブミンを含有する組成物（HSA）

【0248】

ドセタキセルとHSAのモル比は約0.5: 1である。

ドセタキセル（2 mg）をガラスバイアルでメタノール（1 ml）に溶解させ、透明な溶液を得る。HSA（329 mg）（天然脂肪酸フリーのヒト血清アルブミンはSeraCare生命科学から購入され、製品コード：HS-455-80、含む脂肪酸< 0.2 mg/gm）は粉末として丸底フラスコで6 mlの水に溶解される。ドセタキセルのメタノール溶液は急速攪拌によってHSA溶液のフラスコに滴状でゆっくり添加される。添加が完了まで約2分～3分かかる。添加が完了すると、透明な溶液を得る。メタノールは真空下で溶液の体積は約5 mlである前に除去され、透明な溶液を得る。透明な水溶液は、0.22ミクロンの水溶位相フィルタで濾過される。得た水溶液は、一晩中凍結乾燥され、白色固体を得る。50 mgの凍結乾燥固体のサンプルは1 mLの水を加えることによって再構成され、透明な溶液を得る。この透明な溶液は室温で24時間後にドセタキセルの固体析出なしで透明なままでいる。この透明な溶液は室温で3日間後にドセタキセルの固体析出なしで透明なままでいる。

【実施例7】

【0249】

例7：ドセタキセルとヒト血清アルブミンを含有する組成物（遺伝子組換えヒト血清アルブミン）

【0250】

遺伝子組換えヒト血清アルブミンに対するドセタキセルのモル比は約1: 1である。

ドセタキセル（10 mg）をガラスバイアルでメタノール（7 ml）に溶解させ、透明な溶液を得る。遺伝子組換えヒト血清アルブミン（823 mg）（天然脂肪酸フリーの遺伝子組換えヒト血清アルブミン（脂肪酸の検出がなし）はウーハン禾元バイオテクノロジー株式会社www.oryzogenから購入される）は粉末として丸底フラスコで16 mlの水に溶解される。ドセタキセルのメタノール溶液は急速攪拌によって遺伝子組換えヒト血清アルブミン溶液のフラスコに滴状でゆっくり添加される。添加が完了まで約2分～3分かかる。添加が完了すると、透明な溶液を得る。メタノールは真空下で溶液の体積は約14 mlである前に除去され、透明な溶液を得る。透明な水溶液は、0.22ミクロンの水溶位相フィルタで濾過される。得た水溶液は、一晩中凍結乾燥され、白色固体を得る。

【0251】

50mgの凍結乾燥固体のサンプルは1 mLの水を加えることによって再構成され、透明な溶液を得る。この透明な溶液は室温で6時間後にドセタキセルの固体析出なしで透明なままでいる。この透明な溶液は室温で24時間後にドセタキセルの固体析出なしで透明なままでいる。この透明な溶液は室温で3日間後にドセタキセルの固体析出なしで透明なままでいる。

【実施例8】

【0252】

例8：ドセタキセルとヒト血清アルブミンを含有する組成物（HSA）

【0253】

調製したHSAに対するドセタキセルの重量比は約1 :85である。

ドセタキセル（10 mg）をガラスバイアルでメタノール（7 ml）に溶解させ、透明な溶液を得る。HSA（850 mg）（天然脂肪酸フリーのヒト血清アルブミンはSeraCare生命科学から購入され、製品コード：HS-455-80、含む脂肪酸< 0.2 mg/gm）は粉末として丸底フラスコで17 mlの水に溶解される。ドセタキセルのメタノール溶液は0 で急速攪拌によってHSA

10

20

30

40

50

溶液のフラスコに滴状でゆっくり添加される。添加が完了すると、透明な溶液を得る。そして、溶液中のメタノールは真空下で除去され、透明な溶液を得る。透明な水溶液は、0.22ミクロンの水溶位相フィルタで濾過される。得た水溶液は、一晩中凍結乾燥され、白色固体を得る。

【0254】

100mgの凍結乾燥固体のサンプルは2 mLの水を加えることによって再構成され、透明な溶液を得る。この透明な溶液は室温で6時間後にドセタキセルの固体析出なしで透明なままでいる。この透明な溶液は室温で24時間後にドセタキセルの固体析出なしで透明なままでいる。

【実施例9】

【0255】

例9：ドセタキセルとヒト血清アルブミンを含有する組成物（HSA）

【0256】

HSAに対するドセタキセルの重量比は1 : 90である。

ドセタキセル（50 mg）をガラスバイアルでメタノール（30 mL）に溶解させ、透明な溶液を得る。HSA（4500 mg）（天然脂肪酸フリーのヒト血清アルブミンはSeraCare生命科学から購入され、製品コード：HS-455-80、含む脂肪酸< 0.2 mg/gm）は粉末として丸底フラスコで90 mLの水に溶解される。ドセタキセルのメタノール溶液は0 で急速攪拌によってHSA溶液のフラスコに滴状でゆっくり添加される。添加が完了すると、透明な溶液を得る。また、8.5 mLのメタノールは溶液に添加される。そして、溶液中のメタノールは真空下で除去され、透明な溶液を得る。透明な水溶液は、0.22ミクロンの水溶位相フィルタで濾過される。得た水溶液は、一晩中凍結乾燥され、白色固体を得る。

【0257】

10mgの凍結乾燥固体のサンプルは2 mLの水を加えることによって再構成され、透明な溶液を得る。この透明な溶液は室温で6時間後にドセタキセルの固体析出なしで透明なままでいる。この透明な溶液は室温で24時間後にドセタキセルの固体析出なしで透明なままでいる。

【実施例10】

【0258】

例10：ドセタキセルとヒト血清アルブミンを含有する組成物（HSA）

【0259】

HSAに対するドセタキセルの重量比は約1 : 100である。

ドセタキセル（50 mg）をガラスバイアルでメタノール（30 mL）に溶解させ、透明な溶液を得る。HSA（500 0mg）（天然脂肪酸フリーのヒト血清アルブミンはSeraCare生命科学から購入され、製品コード：HS-455-80、含む脂肪酸< 0.2 mg/gm）は粉末として丸底フラスコで100 mLの水に溶解される。ドセタキセルのメタノール溶液は0 で急速攪拌によってHSA溶液のフラスコに滴状でゆっくり添加される。添加が完了すると、透明な溶液を得る。また、13 mLのメタノールは溶液に添加される。そして、溶液中のメタノールは真空下で除去され、透明な溶液を得る。透明な水溶液は、0.22ミクロンの水溶位相フィルタで濾過される。得た水溶液は、一晩中凍結乾燥され、白色固体を得る。

【0260】

100mgの凍結乾燥固体のサンプルは2 mLの水を加えることによって再構成され、透明な溶液を得る。この透明な溶液は室温で6時間後にドセタキセルの固体析出なしで透明なままでいる。この透明な溶液は室温で24時間後にドセタキセルの固体析出なしで透明なままでいる。

【実施例11】

【0261】

例11：ドセタキセルとヒト血清アルブミンを含有する組成物（HSA）

【0262】

HSAに対するドセタキセルの重量比は約1 : 100である。

10

20

30

40

50

ドセタキセル (5 mg) をガラスバイアルでメタノール (4.3 ml) に溶解させ、透明な溶液を得る。HSA (500 mg) (天然脂肪酸フリーのヒト血清アルブミンは金西生物学製剤会社から購入される。CAT#: HA1020) は粉末として丸底フラスコで10 mlの水に溶解される。ドセタキセルのメタノール溶液は0 度急速攪拌によってHSA溶液のフラスコに滴状でゆっくり添加される。添加が完了すると、透明な溶液を得る。そして、溶液中のメタノールは真空下で除去され、透明な溶液を得る。透明な水溶液は、0.22ミクロンの水溶位相フィルタで濾過される。得た水溶液は、一晩中凍結乾燥され、白色固体を得る。

【0263】

100mgの凍結乾燥固体のサンプルは2 mLの水を加えることによって再構成され、透明な溶液を得る。この透明な溶液は室温で3時間後にドセタキセルの固体析出なしで透明なままでいる。この透明な溶液は室温で6時間後にドセタキセルの固体析出なしで透明なままでいる。この透明な溶液は室温で24時間後にドセタキセルの固体析出なしで透明なままでいる。

10

【実施例12】

【0264】

例12：ドセタキセルとヒト血清アルブミンを含有する組成物 (HSA)

【0265】

HSAに対するドセタキセルの重量比は約1 : 200である。

ドセタキセル (1 mg) をガラスバイアルでメタノール (1.7 ml) に溶解させ、透明な溶液を得る。HSA (200 mg) (天然脂肪酸フリーのヒト血清アルブミンは金西生物学製剤会社から購入される。CAT#: HA1000) は粉末として丸底フラスコで4 mlの水に溶解される。ドセタキセルのメタノール溶液は0 度急速攪拌によってHSA溶液のフラスコに滴状でゆっくり添加される。添加が完了すると、透明な溶液を得る。そして、溶液中のメタノールは真空下で除去され、透明な溶液を得る。透明な水溶液は、0.22ミクロンの水溶位相フィルタで濾過される。得た水溶液は、一晩中凍結乾燥され、白色固体を得る。

20

【0266】

100mgの凍結乾燥固体のサンプルは2 mLの水を加えることによって再構成され、ドセタキセルの固体析出のない透明な溶液を得る。

【実施例13】

【0267】

例13：ドセタキセルとヒト血清アルブミンを含有する組成物 (HSA)

【0268】

HSAに対するドセタキセルの重量比は約1 : 150である。

ドセタキセル (1 mg) をガラスバイアルでメタノール (1 ml) に溶解させ、透明な溶液を得る。HSA (150 mg) (天然脂肪酸フリーのヒト血清アルブミンは金西生物学製剤会社から購入される。CAT#: HA1000) は粉末として丸底フラスコで3 mlの水に溶解される。ドセタキセルのメタノール溶液は0 度急速攪拌によってHSA溶液のフラスコに滴状でゆっくり添加される。添加が完了すると、透明な溶液を得る。そして、溶液中のメタノールは真空下で除去され、透明な溶液を得る。透明な水溶液は、0.22ミクロンの水溶位相フィルタで濾過される。得た水溶液は、一晩中凍結乾燥され、白色固体を得る。

40

【0269】

100mgの凍結乾燥固体のサンプルは2 mLの水を加えることによって再構成され、ドセタキセルの固体析出のない透明な溶液を得る。

【実施例14】

【0270】

例14：ドセタキセルとヒト血清アルブミンを含有する組成物 (HSA)

【0271】

HSAに対するドセタキセルの重量比は約1 : 150である。

ドセタキセル (2 mg) をガラスバイアルでメタノール (2.5 ml) に溶解させ、透明な溶液を得る。HSA (300 mg、1.5 ml) (注入のための20 %ヒト血清アルブミン溶液 (商品名 : Alb

50

uRx) は CSL Behring からである) は 4.5 mL の水に添加され、丸底フラスコで HSA 溶液 (6 mL) を得る。ドセタキセルのメタノール溶液は 0 mL で急速攪拌によって HSA 溶液のフラスコに滴状でゆっくり添加される。添加が完了すると、透明な溶液を得る。そして、溶液中のメタノールは真空下で除去され、透明な溶液を得る。透明な水溶液は、0.22 ミクロンの水溶位相フィルタで濾過される。得た水溶液は、一晩中凍結乾燥され、白色固体を得る。100 mg の凍結乾燥固体のサンプルは 2 mL の水を加えることによって再構成され、透明な溶液を得る。

【実施例 15】

【0272】

例 15：ドセタキセルとヒト血清アルブミンを含有する組成物 (HSA)

10

【0273】

HSAに対するドセタキセルの重量比は約 1 : 160 である。

ドセタキセル (2 mg) をガラスバイアルでメタノール (2.7 mL) に溶解させ、透明な溶液を得る。HSA 溶液 (320 mL、1.6 mL) (注入のための 20 % ヒト血清アルブミン溶液 (商品名 : AlbuRx) は CSL Behring からである) は 4.8 mL の水に添加され、丸底フラスコで HSA 溶液 (6.4 mL) を得る。ドセタキセルのメタノール溶液は 0 mL で急速攪拌によって HSA 溶液のフラスコに滴状でゆっくり添加される。添加が完了すると、透明な溶液を得る。そして、溶液中のメタノールは真空下で除去され、透明な溶液を得る。透明な水溶液は、0.22 ミクロンの水溶位相フィルタで濾過される。得た水溶液は、一晩中凍結乾燥され、白色固体を得る。

20

【0274】

100 mg の凍結乾燥固体のサンプルは 2 mL の水を加えることによって再構成され、透明な溶液を得る。

【実施例 16】

【0275】

例 16：ドセタキセルとヒト血清アルブミンを含有する組成物 (HSA)

30

【0276】

HSAに対するドセタキセルの重量比は約 1 : 170 である。

ドセタキセル (2 mg) をガラスバイアルでメタノール (2.9 mL) に溶解させ、透明な溶液を得る。HSA 溶液 (340 mL、1.7 mL) (注入のための 20 % ヒト血清アルブミン溶液 (商品名 : AlbuRx) は CSL Behring からである) は 5.1 mL の水に添加され、丸底フラスコで HSA 溶液 (6.8 mL) を得る。ドセタキセルのメタノール溶液は 0 mL で急速攪拌によって HSA 溶液のフラスコに滴状でゆっくり添加される。添加が完了すると、透明な溶液を得る。そして、溶液中のメタノールは真空下で除去され、透明な溶液を得る。透明な水溶液は、0.22 ミクロンの水溶位相フィルタで濾過される。得た水溶液は、一晩中凍結乾燥され、白色固体を得る。

40

【0277】

100 mg の凍結乾燥固体のサンプルは 2 mL の水を加えることによって再構成され、透明な溶液を得る。

【実施例 17】

【0278】

例 17：ドセタキセルとヒト血清アルブミンを含有する組成物 (HSA)

40

【0279】

HSAに対するドセタキセルの重量比は約 1 : 180 である。

ドセタキセル (2 mg) をガラスバイアルでメタノール (3.1 mL) に溶解させ、透明な溶液を得る。HSA 溶液 (360 mL、1.8 mL) (注入のための 20 % ヒト血清アルブミン溶液 (商品名 : AlbuRx) は CSL Behring からである) は 5.4 mL の水に添加され、丸底フラスコで HSA 溶液 (7.2 mL) を得る。ドセタキセルのメタノール溶液は 0 mL で急速攪拌によって HSA 溶液のフラスコに滴状でゆっくり添加される。添加が完了すると、透明な溶液を得る。そして、溶液中のメタノールは真空下で除去され、透明な溶液を得る。透明な水溶液は、0.22 ミクロンの水溶位相フィルタで濾過される。得た水溶液は、一晩中凍結乾燥され、白色固体を得る。

50

ロンの水溶位相フィルタで濾過される。得た水溶液は、一晩中凍結乾燥され、白色固体を得る。

【0280】

100mgの凍結乾燥固体のサンプルは2 mLの水を加えることによって再構成され、透明な溶液を得る。

【実施例18】

【0281】

例18：ドセタキセルとヒト血清アルブミンを含有する組成物（HSA）

【0282】

HSAに対するドセタキセルの重量比は約1：200である。

ドセタキセル（2 mg）をガラスバイアルでメタノール（3.4 mL）に溶解させ、透明な溶液を得る。HSA溶液（400 mL、2 mL）（注入のための20 %ヒト血清アルブミン溶液（商品名：A IbuRx）はCSL Behringからである）は6 mLの水に添加され、丸底フラスコでHSA溶液（8 mL）を得る。ドセタキセルのメタノール溶液は0 で急速攪拌によってHSA溶液のフラスコに滴状でゆっくり添加される。添加が完了すると、透明な溶液を得る。そして、溶液中のメタノールは真空下で除去され、透明な溶液を得る。透明な水溶液は、0.22ミクロンの水溶位相フィルタで濾過される。得た水溶液は、一晩中凍結乾燥され、白色固体を得る。

【0283】

100mgの凍結乾燥固体のサンプルは2 mLの水を加えることによって再構成され、透明な溶液を得る。

【実施例19】

【0284】

例19：HPLCピーク面積とドセタキセル濃度の間の相関性を測定する。

【0285】

0.025mg/mL、0.05mg/mL、0.075mg/mL、0.1mg/mL、0.15mg/mL、0.2mg/mLおよび0.25mg/mLという7つの異なる濃度のあるドセタキセルのメタノール溶液が用意される。7つのドセタキセルのメタノール溶液がHPLCで分析された。ドセタキセルのピーク面積と濃度が線形回帰を用いて関連が付けられる。線形回帰データは以下のように示される。

【0286】

Y（ピーク面積）= 61390 + 2.571E7 *X（濃度）、R = 0.9999、P < 0.0001。

【実施例20】

【0287】

例20：0時、濾過前後および2時、4時、6時、8時、24時、48時および72時、濾過のあと、はっきりした水溶液中のドセタキセル濃度を測定する。

【0288】

例10からのドセタキセルとHSA（重量比は約1：100）を含む組成物の2.5gの凍結乾燥固体は50 mLの溶液に溶解し、約20 に保持されている透明な溶液を得る。凍結乾燥固体が水に溶解した直後、6 mLの透明水溶液が50 mLの溶液から取り出され、溶液DC-0-0hを獲得し、残りの5 mLの溶液は同じ0.22ミクロンの水溶位相フィルタで同時に濾過され、溶液DC-1-0h、DC-2-0h、DC-3-0h、DC-4-0h、およびDC-5-0hを得る。200 μLの溶液DC-0-0hとDC-5-0hに別々に800 μLのアセトニトリルが添加される。その混合物は数秒混合し、そして400 gで5分間遠心分離を行う。その上清が除去、収集され、そしてHPLCに注入する。DC-0-0hとDC-5-0hにはそれぞれ同じ手順が2回以上繰り返される。HPLCデータと例19の測定データに基づいて、DC-0-0h、およびDC-5-0hの溶液中のドセタキセル濃度が計算され、そして表1に示される。0時、濾過後の透明水溶液のドセタキセル濃度が濾過前の透明水溶液のドセタキセル濃度の約100.4%である。

10

20

30

40

【表1】

表1

溶液番号	ドセタキセル濃度 (mg/ml)	平均ドセタキセル濃度 (mg/ml)
DC-1-0h-1	0.4939	0.4908
DC-1-0h-2	0.4902	
DC-1-0h-3	0.4884	
DC-0-0h-1	0.4964	0.4926
DC-0-0h-2	0.4902	
DC-0-0h-3	0.4913	

10

20

30

【0289】

2時、5ml の透明な水溶液が残りの44ml の水溶液から取り出される。そして1ml の溶液が5ml の透明な水溶液から取り出され、0.22ミクロンの水溶位相フィルタで濾過され、DC-1-2hを獲得し、残りの4ml の溶液が1mlで同時に同じ0.22ミクロンの水溶位相フィルタで濾過され、溶液DC-2-2h、DC-3-2h、DC-4-2h、およびDC-5-2hを得る。200 μ lの溶液DC-5-2hに800 μ lのアセトニトリルが添加される。その混合物は数秒混合し、そして4000 gで5分間遠心分離を行う。その上清が除去、収集され、そしてHPLCに注入する。DC-5-2hには同じ手順が2回以上繰り返される。HPLCデータと例19の測定データに基づいて、DC-5-2hの溶液中のドセタキセル濃度が計算され、そして表2に示される。2時、ろ過後の透明水溶液のドセタキセル濃度が濾過前0時の透明水溶液のドセタキセル濃度の約100%である。

【表2】

表2

溶液番号	ドセタキセル濃度 (mg/ml)	平均ドセタキセル濃度 (mg/ml)
DC-5-2h-1	0.4898	0.4908
DC-5-2h-2	0.4910	
DC-5-2h-3	0.4916	

40

【0290】

4時、5ml の透明な水溶液が残りの39ml の水溶液から取り出される。その実験は、2時に取り出された5 mlの透明水溶液には、同様のプロトコルを使用して4時取り出された5 mlの透明水溶液で行われる。HPLCデータと例19の測定データに基づいて、DC-5-4hの溶液中のドセタキセル濃度が計算され、そして表3に示される。4時、ろ過後の透明水溶液のドセタキセル濃度が濾過前0時の透明水溶液のドセタキセル濃度の約99.96%である。

【表3】

表3

溶液番号	ドセタキセル濃度 (mg/ml)	平均ドセタキセル濃度 (mg/ml)
DC-5-4h-1	0.4903	0.4906
DC-5-4h-2	0.4913	
DC-5-4h-3	0.4903	

10

【0291】

6時、5mlの透明な水溶液が残りの34mlの水溶液から取り出される。その実験は、2時に取り出された5mlの透明水溶液には、同様のプロトコルを使用して6時取り出された5mlの透明水溶液で行われる。HPLCデータと例19の測定データに基づいて、DC-5-6hの溶液中のドセタキセル濃度が計算され、そして表4に示される。6時、ろ過後の透明水溶液のドセタキセル濃度が濾過前0時の透明水溶液のドセタキセル濃度の約99.84%である。

【表4】

表4

溶液番号	ドセタキセル濃度 (mg/ml)	平均ドセタキセル濃度 (mg/ml)
DC-5-6h-1	0.4899	0.4900
DC-5-6h-2	0.4900	
DC-5-6h-3	0.4900	

20

【0292】

8時、5mlの透明な水溶液が残りの29mlの水溶液から取り出される。その実験は、2時に取り出された5mlの透明水溶液には、同様のプロトコルを使用して8時取り出された5mlの透明水溶液で行われる。HPLCデータと例19の測定データに基づいて、DC-5-8hの溶液中のドセタキセル濃度が計算され、そして表5に示される。8時、ろ過後の透明水溶液のドセタキセル濃度が濾過前0時の透明水溶液のドセタキセル濃度の約99.84%である。

30

【表5】

表5

溶液番号	ドセタキセル濃度 (mg/ml)	平均ドセタキセル濃度 (mg/ml)
DC-5-8h-1	0.4856	0.4872
DC-5-8h-2	0.4879	
DC-5-8h-3	0.4882	

40

【0293】

24時、5mlの透明な水溶液が残りの24mlの水溶液から取り出される。その実験は、2時に取り出された5mlの透明水溶液には、同様のプロトコルを使用して24時取り出された5mlの透明水溶液で行われる。HPLCデータと例19の測定データに基づいて、DC-5-24hの溶液中のドセタキセル濃度が計算され、そして表6に示される。24時、ろ過後の透明水溶液のドセタキセル濃度が濾過前0時の透明水溶液のドセタキセル濃度の約96.05%である。

50

【表6】

表6

溶液番号	ドセタキセル濃度 (mg/ml)	平均ドセタキセル濃度 (mg/ml)
DC-5-24h-1	0.4710	0.4714
DC-5-24h-2	0.4720	
DC-5-24h-3	0.4712	

10

【0294】

48時、5ml の透明な水溶液が残りの19mlの水溶液から取り出される。その実験は、2時に取り出された5 mlの透明水溶液には、同様のプロトコルを使用して24時取り出された5 mlの透明水溶液で行われる。HPLCデータと例19の測定データに基づいて、DC-5-48hの溶液中のドセタキセル濃度が計算され、そして表7に示される。48時、ろ過後の透明水溶液のドセタキセル濃度が濾過前0時の透明水溶液のドセタキセル濃度の約89.10%である。

【表7】

表7

溶液番号	ドセタキセル濃度 (mg/ml)	平均ドセタキセル濃度 (mg/ml)
DC-5-48h-1	0.4370	0.4373
DC-5-48h-2	0.4380	
DC-5-48h-3	0.4370	

20

【0295】

72時、5ml の透明な水溶液が残りの14mlの水溶液から取り出される。その実験は、2時に取り出された5 mlの透明水溶液には、同様のプロトコルを使用して24時取り出された5 mlの透明水溶液で行われる。HPLCデータと例19の測定データに基づいて、DC-5-72hの溶液中のドセタキセル濃度が計算され、そして表8に示される。72時、ろ過後の透明水溶液のドセタキセル濃度が濾過前0時の透明水溶液のドセタキセル濃度の約75.57%である。

30

【表8】

表8

溶液番号	ドセタキセル濃度 (mg/ml)	平均ドセタキセル濃度 (mg/ml)
DC-5-72h-1	0.3707	0.3708
DC-5-72h-2	0.3703	
DC-5-72h-3	0.3713	

40

【実施例21】

【0296】

例21：ドセタキセルとヒト血清アルブミンを含有する組成物の薬物動力学研究 (HSA)。

【0297】

一組3匹のSprague Dawley (登録商標) (「SD」)の雄ラットが薬物動力学研究で使われる。研究の投与経路は静脈内である。ドセタキセルとHSA (組成物中のHSAに対するドセタキ

50

セルの重量比は約1 :85である)を含む組成物のPK研究のための量は680 mg/kgである。研究のための11の時点は投薬後0.083、0.25、0.5、1、2、4、8、12、24、36および48時である。すべての血液サンプルは頸動脈カニューレから採取される。血液サンプルはEDTA-K2抗凝固剤チューブに移され、そしてすぐに氷の上で置かれる。血液サンプルをコレクションの半時間内に約4 °C、3000 gでの遠心分離法によってプラズマに処理される。プラズマサンプルはポリプロピレンチューブに格納し、ドライアイスで急速冷凍し、そして-70 ± 10 °CでLC / MS / MS分析まで維持される。

【0298】

LC-MS/MS法は雄性SDラットプラズマ中のドセタキセルのために開発された。表9はPK研究のPKパラメータを示している。図1はSDラットにおいてドセタキセルとHSAを含む680 mg/kgの組成物の静脈内投薬の後、ドセタキセルの平均血漿濃度-時間データを示している。

10

【表9】

表9

CL (mL/min/kg)	Vdss (L/kg)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-last} (ng.h/mL)
140	112	15.8	600

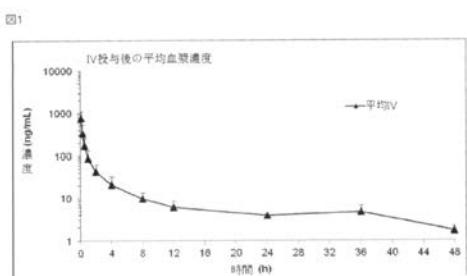
【0299】

20

他の実施例

それは、添付の特許請求の範囲で定義すると、本発明はここでの詳細な説明とともに説明されるが、説明を意図した以上の説明は本発明の範囲を制限しないと理解できる。他の面は、利点、および修正は、以下の請求項の範囲内である。

【図1】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2016/032760
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/337; A61K 38/38 (2016.01) CPC - A61K 31/337; A61K 38/38; A61K 38/385 (2016.05) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8) - A61K 31/337; A61K 38/38 (2016.01) CPC - A61K 31/337; A61K 38/38; A61K 38/385 (2016.05)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched IPC(8) - A61K 31/337; A61K 38/38; CPC - A61K 31/337; A61K 38/38; A61K 38/385 (keyword delimited)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Orbit.com, Google Patents, Google Scholar, Publio AppFT, PatFT Search terms used: docetaxel, human serum albumin, ratio, 1:100, non-covalent, essentially fatty acid free		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2005/0282734 A1 (KADIMA et al) 22 December 2005 (22.12.2005) entire document	1-6, 56, 64-66
Y	WO 2014/121033 A1 (FL THERAPEUTICS LLC) 07 August 2014 (07.08.2014) entire document	15-17, 26-29, 41-44, 57
Y	US 2012/0076862 A1 (DESAI et al) 29 March 2012 (29.03.2012) entire document	15-17, 57
A	US 2010/0076008 A1 (HEGEDUS et al) 25 March 2010 (25.03.2010) entire document	26-29, 41-44
		1-6, 15-17, 26-29, 41-44, 56, 57, 64-66
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 08 July 2016	Date of mailing of the international search report 17 AUG 2016	
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2016/032760
Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)		
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1.	<input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:	
2.	<input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:	
3.	<input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 7-14, 18-25, 30-40, 45-55, 58-63, 67-96 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:		
1.	<input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.	
2.	<input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.	
3.	<input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:	
4.	<input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:	
Remark on Protest		<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51) Int.CI.	F	I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P 1/18 (2006.01)	A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08	
A 6 1 K 47/42 (2017.01)	A 6 1 K	47/42	
A 6 1 K 9/19 (2006.01)	A 6 1 K	9/19	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, T
J, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, R
O, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, H
N, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG
, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US

F ターム(参考) 4C076 AA12 AA29 AA32 BB13 CC15 CC16 CC18 CC27 EE41E EE41Q
FF15 FF36 FF63 GG45 GG46 GG47
4C086 AA01 AA02 BA02 MA02 MA05 MA17 MA34 MA44 MA66 NA03
NA06 ZA59 ZA66 ZA81 ZA89 ZB26