

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成26年9月4日(2014.9.4)

【公開番号】特開2014-101382(P2014-101382A)

【公開日】平成26年6月5日(2014.6.5)

【年通号数】公開・登録公報2014-029

【出願番号】特願2014-43564(P2014-43564)

【国際特許分類】

C 07 D	305/14	(2006.01)
A 61 K	31/573	(2006.01)
A 61 K	31/7048	(2006.01)
A 61 K	31/706	(2006.01)
A 61 K	38/00	(2006.01)
A 61 K	31/52	(2006.01)
A 61 K	47/48	(2006.01)
A 61 K	9/127	(2006.01)
C 07 D	473/38	(2006.01)
A 61 K	31/496	(2006.01)
A 61 K	31/5377	(2006.01)
A 61 K	31/4523	(2006.01)
C 07 J	5/00	(2006.01)
C 07 H	15/04	(2006.01)
C 07 H	17/04	(2006.01)
A 61 P	35/00	(2006.01)
A 61 K	31/337	(2006.01)
C 07 K	7/52	(2006.01)

【F I】

C 07 D	305/14	
A 61 K	31/573	
A 61 K	31/7048	
A 61 K	31/706	
A 61 K	37/02	
A 61 K	31/52	
A 61 K	47/48	
A 61 K	9/127	
C 07 D	473/38	C S P
A 61 K	31/496	
A 61 K	31/5377	
A 61 K	31/4523	
C 07 J	5/00	
C 07 H	15/04	A
C 07 H	17/04	
A 61 P	35/00	
A 61 K	31/337	
C 07 K	7/52	Z N A

【手続補正書】

【提出日】平成26年7月17日(2014.7.17)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

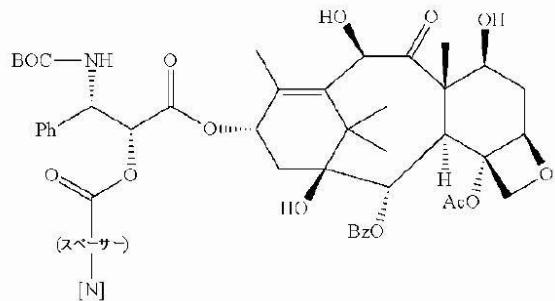
【特許請求の範囲】

【請求項1】

内部区画を有するリポソームナノ粒子を含む癌を治療する医薬配合物であって、

そして該内部区画は、以下の構造：

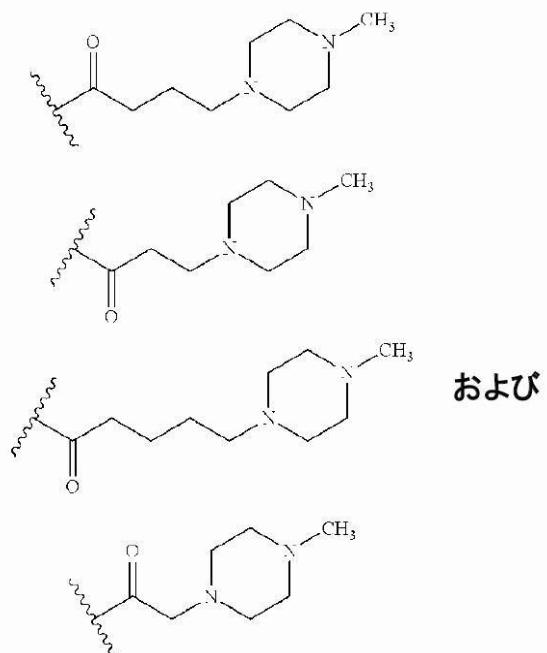
【化1A】



またはその薬学的に許容される塩で表されるドセタキセル誘導体を含み

- C (= O) - (スペーサー) - [N] は、

【化2A】



からなる群より選択され、

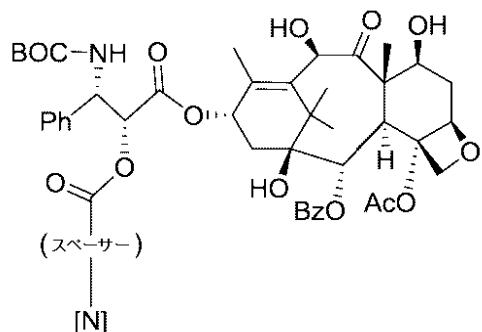
該癌は、卵巣癌、乳癌、および前立腺癌からなる群から選択される、医薬配合物。

【請求項2】

内部区画を有するリポソームナノ粒子を含む医薬配合物であって、

該内部区画は、以下の構造：

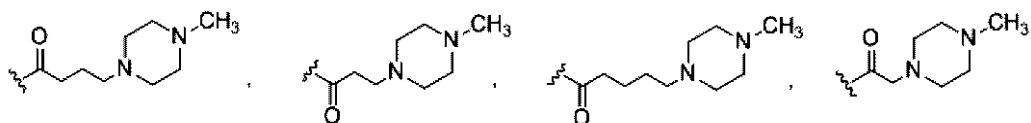
【化 3 A】



またはその薬学的に許容される塩で表されるドセタキセル誘導体を含み、

- C ( = O ) - ( スペ - サ - ) - [ N ] は、

【化 4 A】



からなる群から選択される、医薬配合物。

### 【請求項3】

前記リポソームナノ粒子は、飽和C<sub>14</sub>～C<sub>22</sub>炭素鎖を含有するホスファチジルコリンを含む、請求項1または2に記載の医薬配合物。

#### 【請求項4】

前記リポソームナノ粒子は、ステロールをさらに含む、請求項3に記載の医薬配合物。

## 【請求項5】

前記リポソームナノ粒子は、0.1:1から1:1のモル比において前記ステロールおよび前記ホスファチジルコリンを含む、請求項4に記載の医薬配合物。

## 【請求項6】

前記内部区画は、水性の、低 pH のバッファーを含む、請求項 1 または 2 に記載の医薬化合物。

## 【請求項 7】

前記低 pH のバッファーは、クエン酸を含む、請求項 6 に記載の医薬配合物。

## 【請求項 8】

前記内部区画は、硫酸アンモニウムを含有する水溶液を含む、請求項 1 または 2 に記載の医薬配合物。

### 【請求項9】

前記リポソームナノ粒子における前記ドセタキセル誘導体の前記脂質に対する比は、重量で約0.01:1から約10:1である、請求項1または2に記載の医薬配合物。

## 【請求項 10】

前記配合物の脂質濃度は、約 0.5 mg / mL から約 100 mg / mL である、請求項 1  
または 2 に記載の医薬配合物。

## 【請求項 1 1】

前記脂質濃度は、約 10 mg / mL から約 50 mg / mL である、請求項 10 に記載の医薬配合物。

## 【請求項 1 2】

前記リポソームナノ粒子は、大きさが約0.1ミクロンと約0.5ミクロンとの間である  
、請求項1または2に記載の医薬配合物。

**【請求項 13】**

前記リポソームナノ粒子は、水、緩衝化した水、0.9%等張性食塩水からなる群から選択される媒体に懸濁される、請求項1に記載の医薬配合物。

**【請求項 14】**

前記配合物は、pH調節剤、緩衝剤、毒性調節剤、遊離ラジカル消失剤、および抗酸化剤からなる群から選択される1つまたは1つより多くの基質をさらに含む、請求項1または2に記載の医薬配合物。

**【請求項 15】**

前記リポソームナノ粒子は、約1時間と約96時間との間のin vivoでの放出半減期を有する、請求項1または2に記載の医薬配合物。

**【請求項 16】**

前記配合物は、非経口の注射を介して投与される点を特徴とする、請求項1に記載の医薬配合物。

**【請求項 17】**

前記配合物は、静脈内ボーラス注射または静脈内注射として投与される点を特徴とする、請求項16に記載の医薬配合物。

**【請求項 18】**

前記医薬配合物は、前記ドセタキセル誘導体の31mg/kg、50mg/kg、および110mg/kg投薬量で投与される点を特徴とする、請求項1に記載の医薬配合物。

**【請求項 19】**

請求項1または2に記載の医薬配合物であって、

前記リポソームナノ粒子は、大きさが約0.1ミクロンと約0.5ミクロンとの間であり、

該リポソームナノ粒子は、0.1:1から1:1のモル比内でステロールおよびホスファチジルコリンを含み、

該ホスファチジルコリンは、飽和C<sub>14</sub>-C<sub>22</sub>炭素鎖を含有し、

前記内部区画は、水性の、低pHケエン酸バッファーを含み、

該リポソームナノ粒子を、水性外側媒体に懸濁させ、

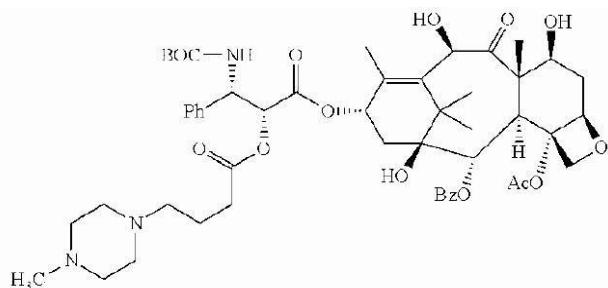
該配合物の脂質濃度は、約10mg/mLから約50mg/mLであり、および

該リポソームナノ粒子における前記ドセタキセル誘導体の前記脂質に対する比は、重量で約0.01:1から約10:1である、

請求項1または2に記載の医薬配合物。

**【請求項 20】**

前記ドセタキセル誘導体は、以下の構造：

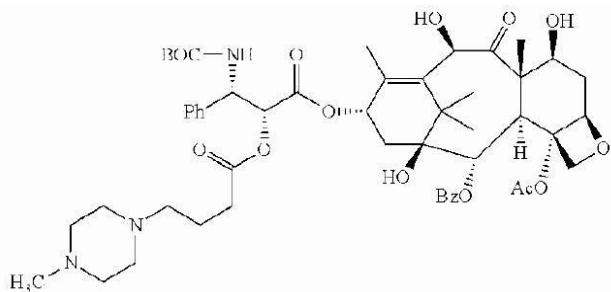
**【化5A】**

で表される、請求項1または2に記載の医薬配合物。

**【請求項 21】**

前記ドセタキセル誘導体は、以下の構造：

## 【化6A】



で表される、請求項19に記載の医薬配合物。

## 【請求項22】

前記癌は、卵巣癌である、請求項1に記載の医薬配合物。

## 【請求項23】

前記癌は、乳癌である、請求項1に記載の医薬配合物。

## 【請求項24】

前記癌は、前立腺癌である、請求項1に記載の医薬配合物。

## 【請求項25】

前記内部区画は、ナイジエリシンおよびA23187からなる群から選択されるイオノフォアを含有する水溶液を含む、請求項2に記載の医薬配合物。

## 【請求項26】

前記リポソームナノ粒子は、大きさが約0.05ミクロンより小さい、請求項2に記載の医薬配合物。

## 【請求項27】

前記リポソームナノ粒子を、水性外側媒体で懸濁させる、請求項2に記載の医薬配合物。

## 【請求項28】

前記配合物は、凍結乾燥される、請求項2に記載の医薬配合物。

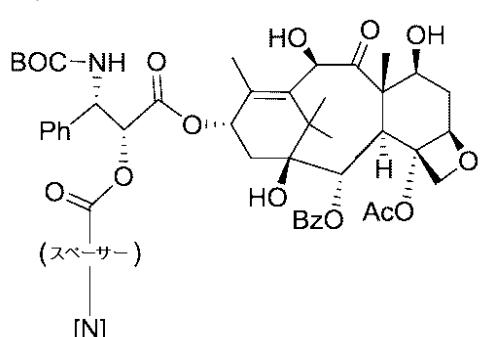
## 【請求項29】

前記配合物は、滅菌される、請求項2に記載の医薬配合物。

## 【請求項30】

i) 以下の式：

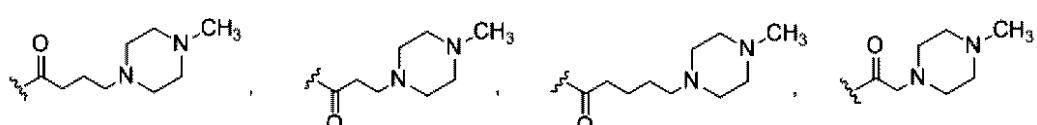
## 【化7A】



またはその薬学的に許容される塩で表されるドセタキセル誘導体、

該化合物の-C(=O)- (スペーサー)-[N]部分は、

## 【化8A】



からなる群より選択され、

i i ) C<sub>1~4</sub> ~ C<sub>2~2</sub> 飽和脂肪酸ホスファチジルコリン脂質からなる群から選択されるホスファチジルコリン脂質、

i i i ) コレステロール、

コレステロール：リン脂質のモル比は、0.1から1.0であり、

i v ) ポリマー層コーティング、ならびに

v ) 1,2-ジアシル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン-N-[メトキシ(ポリエチレングリコール)-350] (mPEG 350 PE) ; 1,2-ジアシル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン-N-[メトキシ(ポリエチレングリコール)-550] (mPEG 550 PE) ; 1,2-ジアシル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン-N-[メトキシ(ポリエチレングリコール)-750] (mPEG 750 PE) ; 1,2-ジアシル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン-N-[メトキシ(ポリエチレングリコール)-1000] (mPEG 1000 PE) ; 1,2-ジアシル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン-N-[メトキシ(ポリエチレングリコール)-2000] (mPEG 2000 PE) ; 1,2-ジアシル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン-N-[メトキシ(ポリエチレングリコール)-3000] (mPEG 3000 PE) ; 1,2-ジアシル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン-N-[メトキシ(ポリエチレングリコール)-5000] (mPEG 5000 PE) ; N-アシル-スフィンゴシン-1-[スクニル(メトキシポリエチレングリコール)750] (mPEG 750セラミド) ; N-アシル-スフィンゴシン-1-[スクニル(メトキシポリエチレングリコール)200] (mPEG 2000セラミド) ; およびN-アシル-スフィンゴシン-1-[スクニル(メトキシポリエチレングリコール)5000] (mPEG 5000セラミド)

からなる群から選択されるポリ(エチレングリコール)に接合した脂質

からなるリポソーム組成物。

### 【請求項 3 1】

約80nmから約120nmのリポソーム粒径を有する、請求項30に記載のリポソーム組成物。

### 【請求項 3 2】

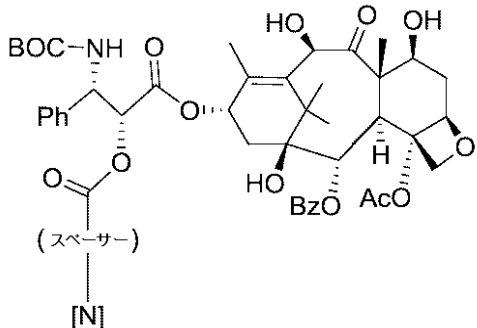
リポソームナノ粒子を充填する方法であって、該方法は、

外側媒体においてリポソームナノ粒子の懸濁物を提供する工程、

該リポソームナノ粒子は、水性の内側を有する、および

リポソームナノ粒子の懸濁物を

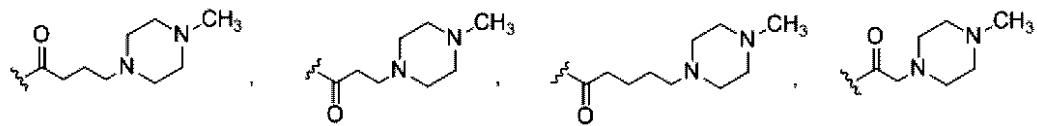
### 【化9A】



で表されるドセタキセル誘導体に混合し、

-C(=O)-(スペーサー)-[N]は、

## 【化10A】



からなる群から選択され、

該リポソームナノ粒子の水性の内側は、外側媒体よりも酸性のpHを有している混合物を提供する工程を包含する、方法。

## 【請求項33】

前記水性の内側は、クエン酸バッファーを含む、請求項32に記載の方法。

## 【請求項34】

前記外側媒体は、300mMの濃度でショ糖を含む、請求項32に記載の方法。

## 【請求項35】

前記リポソームナノ粒子は、飽和C<sub>14</sub>-C<sub>22</sub>炭素鎖を含有するホスファチジルコリンを含む、請求項32に記載の方法。

## 【請求項36】

前記リポソームナノ粒子は、ステロールをさらに含む、請求項35に記載の方法。

## 【請求項37】

前記リポソームナノ粒子は、0.1:1から1:1のモル比において前記ステロールおよび前記ホスファチジルコリンを含む、請求項36に記載の方法。

## 【請求項38】

前記リポソームナノ粒子は、大きさが約0.05ミクロンより小さい、請求項32に記載の方法。

## 【請求項39】

前記リポソームナノ粒子は、大きさで約0.1ミクロンと約0.5ミクロンとの間である、請求項32に記載の方法。

## 【請求項40】

5分から2時間の期間の間60°Cに等しいか60°Cより高い温度で混合物を維持する工程を包含する、請求項32に記載の方法。

## 【請求項41】

充填効率は、少なくとも約50%である、請求項32に記載の方法。

## 【請求項42】

充填効率は、少なくとも約85%である、請求項32に記載の方法。

## 【請求項43】

前記外側媒体を置き換える工程をさらに包含する、請求項32に記載の方法。

## 【請求項44】

リポソームナノ粒子の懸濁物を凍結乾燥する工程をさらに包含する、請求項32に記載の方法。

## 【請求項45】

前記リポソームナノ粒子は、大きさが約0.1ミクロンと約0.5ミクロンの間であり、前記リポソームナノ粒子は、0.1:1から1:1のモル比において前記ステロールおよび前記ホスファチジルコリンを含み、

前記水性の内側は、クエン酸バッファーを含み、そして

リポソームナノ粒子の懸濁物をドセタキセル誘導体に混合する工程は、

該ドセタキセル誘導体を溶解させて水溶液を作り出し、該水溶液が、300mMの濃度でショ糖を含み、

該水溶液をリポソームナノ粒子の懸濁物に混合して混合物を提供し、5分から2時間の期

間の間 60 °C に等しいか 60 °C より高い温度で混合物を維持する工程  
を包含する、請求項 32 に記載の方法。

**【請求項 46】**

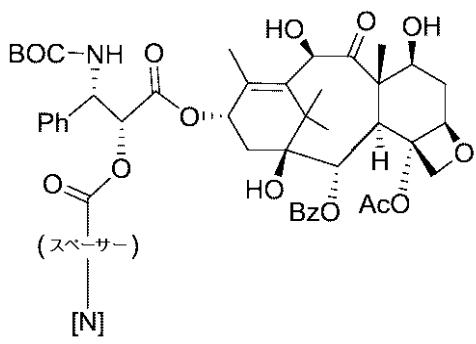
ドセタキセル誘導体をリポソームナノ粒子に充填する方法であって、  
該方法は、

ドセタキセル誘導体またはその薬学的に許容される塩を作り出す工程、  
外側媒体においてリポソームナノ粒子の懸濁物を提供する工程、該リポソームナノ粒子は  
、水性の内側を有し、該リポソームナノ粒子の該水性の内側は、外側媒体よりも酸性の p  
H を有しており、および

ドセタキセル誘導体またはその薬学的に許容される塩を該リポソームナノ粒子に能動的に  
充填する工程を包含し；

該ドセタキセル誘導体は、以下の構造：

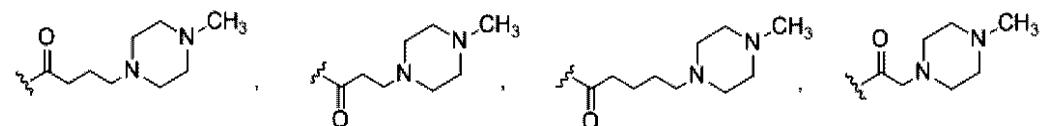
**【化11A】**



により表され、

- C ( = O ) - ( スペーサー ) - [ N ] は、

**【化12A】**

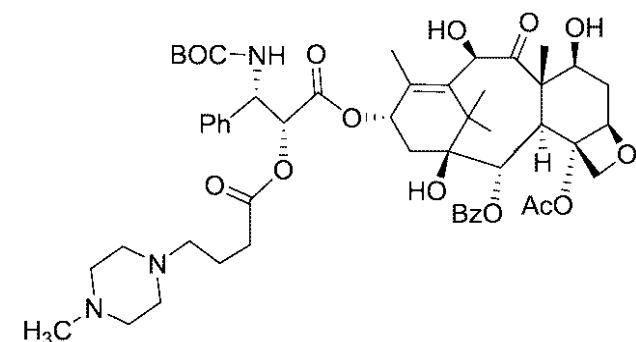


からなる群から選択される、方法。

**【請求項 47】**

前記ドセタキセル誘導体は、以下の構造：

**【化13A】**



で表される、請求項 32 または 46 に記載の方法。

**【請求項 48】**

請求項 3 2 または 4 6 に記載の方法にしたがって調製される、充填されるリポソームナノ粒子。