

【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 0 7 D 305/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/573 (2006.01)

A 6 1 K 31/7048 (2006.01)

A 6 1 K 31/706 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/52 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 K 9/127 (2006.01)

C 0 7 D 473/38 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/4523 (2006.01)

C 0 7 J 5/00 (2006.01)

C 0 7 H 15/04 (2006.01)

C 0 7 H 17/04 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/337 (2006.01)

C 0 7 K 7/52 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 305/14

A 6 1 K 31/573

A 6 1 K 31/7048

A 6 1 K 31/706

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 31/52

A 6 1 K 47/48

A 6 1 K 9/127

C 0 7 D 473/38 C S P

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/4523

C 0 7 J 5/00

C 0 7 H 15/04 A

C 0 7 H 17/04

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 31/337

C 0 7 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

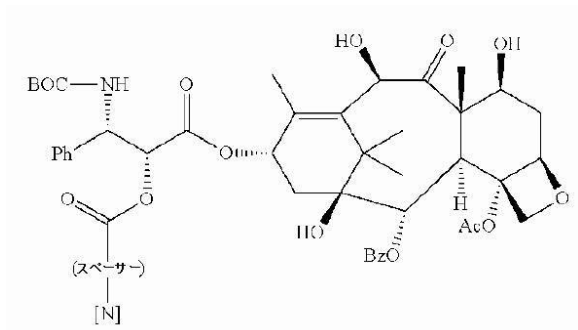
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

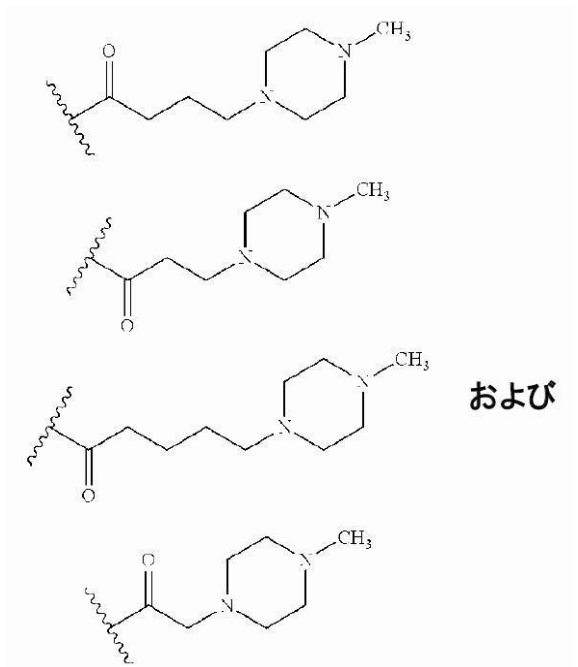
内部区画を有するリポソームナノ粒子を含む癌を治療する医薬配合物であって、  
そして該内部区画は、以下の構造：

【化 1 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 ) - ( スペーサー ) - [ N ] は、

【化 2 A】



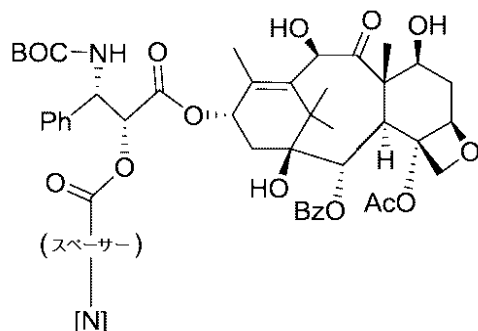
からなる群より選択され、

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】

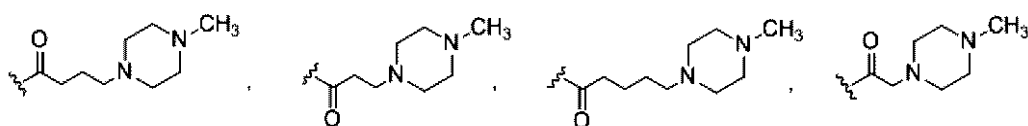
内部区画を有するリポソームナノ粒子を含む医薬配合物であって、  
該内部区画は、以下の構造：

## 【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 ) - ( スペーサー ) - [ 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 に記載の医薬配合物。

## 【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 11】

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 12】

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ク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

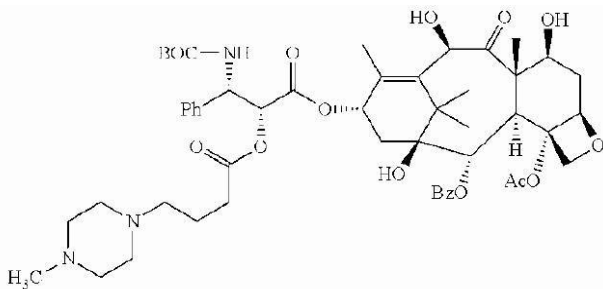
該リポソームナノ粒子における前記ドセタキセル誘導体の前記脂質に対する比は、重量で約0.01:1から約10:1である、

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 5 A】

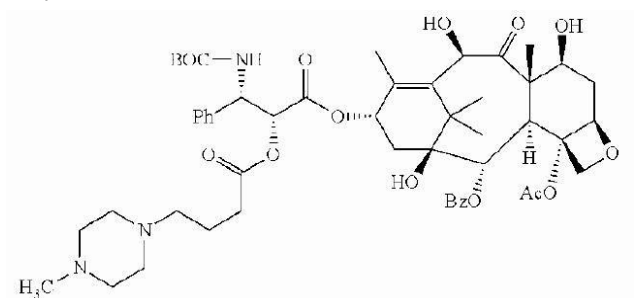


で表される、請求項1または2に記載の医薬配合物。

## 【請求項 21】

前記ドセタキセル誘導体は、以下の構造：

## 【化 6 A】



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、ナイジェリシンおよび A 23187 からなる群から選択されるイオノフォアを含む水溶液を含む、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。

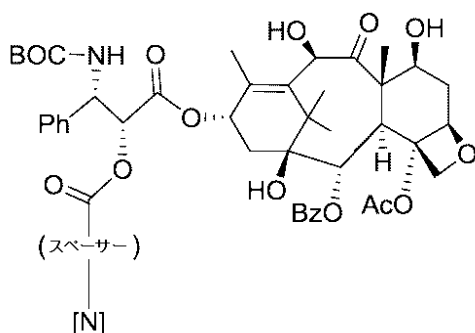
## 【請求項 29】

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】

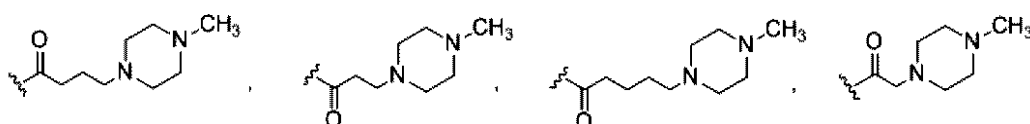
i) 以下の式：

## 【化 7 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、  
該化合物の - C(=O) - (スパーサー) - [N] 部分は、

## 【化 8 A】



からなる群より選択され、

i i)  $C_{14} \sim C_{22}$  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 - [スクシニル (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 - [スクシニル (メトキシポリエチレングリコール) 2000] (mPEG 2000 セラミド); および N - アシル - スフィンゴシン - 1 - [スクシニル (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

からなるリボソーム組成物。

【請求項 3 1】

約 80 nm から約 120 nm のリボソーム粒径を有する、請求項 3 0 に記載のリボソーム組成物。

【請求項 3 2】

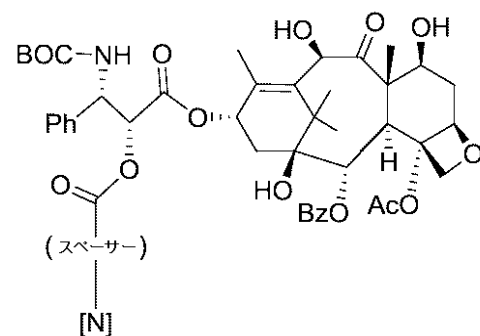
リボソームナノ粒子を充填する方法であって、該方法は、

外側媒体においてリボソームナノ粒子の懸濁物を提供する工程、

該リボソームナノ粒子は、水性の内側を有する、および

リボソームナノ粒子の懸濁物を

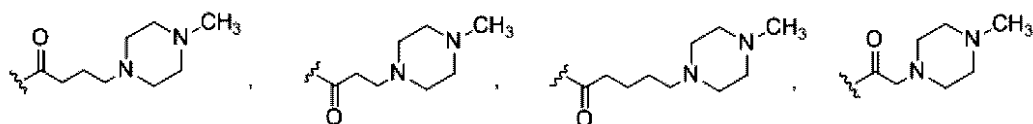
【化 9 A】



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、300 mM 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 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、300 mM 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ボソームナノ粒子に充填する方法であって、

該方法は、

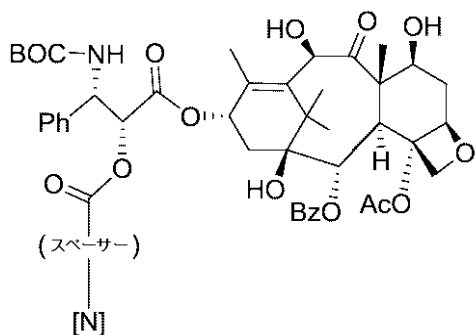
ドセタキセル誘導体またはその薬学的に許容される塩を作り出す工程、

外側媒体においてリボソームナノ粒子の懸濁物を提供する工程、該リボソームナノ粒子は、水性の内側を有し、該リボ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 pH 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ボ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：

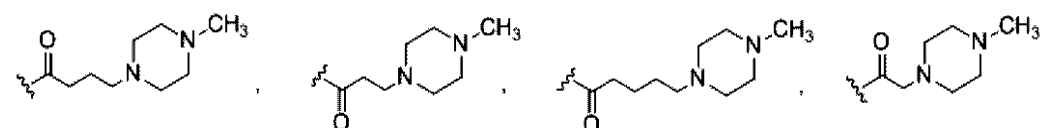
【化 11A】



により表され、

- C(=O) - (スペーサー) - [N] は、

【化 12A】

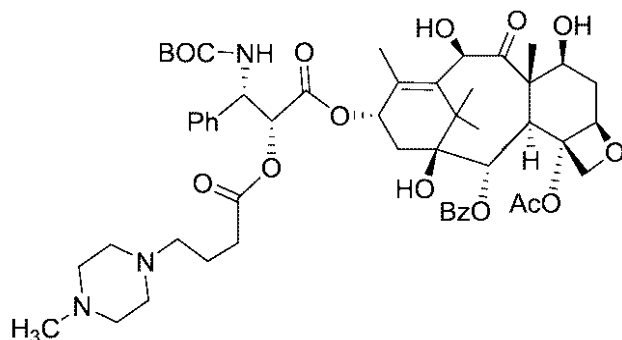


からなる群から選択される、方法。

【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、充填されるリボソームナノ粒子。