

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成30年5月10日 (2018.5.10)

【公開番号】特開2016-113461(P2016-113461A)

【公開日】平成28年6月23日 (2016.6.23)

【年通号数】公開・登録公報2016-038

【出願番号】特願2015-243831(P2015-243831)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

A 6 1 K 47/02 (2006.01)

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

A 6 1 K 9/19 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/26

C 0 7 D 401/12 C S P

A 6 1 K 9/19

A 6 1 P 35/00

【手続補正書】

【提出日】平成30年3月20日 (2018.3.20)

【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】

1 - ( 4 - { [ 4 - ( ジメチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] カルボニル } フェニル ) - 3 - [ 4 - ( 4 , 6 - ジモルホリン - 4 - イル - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル ) フェニル ] 尿素もしくはその乳酸塩、乳酸および水を含み、ここで、1 - ( 4 - { [ 4 - ( ジメチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] カルボニル } フェニル ) - 3 - [ 4 - ( 4 , 6 - ジモルホリン - 4 - イル - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル ) フェニル ] 尿素が、6 m g / m l 未満の溶液濃度で存在し、透明な溶液を提供するために十分な乳酸が存在する、または

1 - ( 4 - { [ 4 - ( ジメチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] カルボニル } フェニル ) - 3 - [ 4 - ( 4 , 6 - ジモルホリン - 4 - イル - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル ) フェニル ] 尿素もしくはそのリン酸塩、オルトリン酸および水を含み、ここで、1 - ( 4 - { [ 4 - ( ジメチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] カルボニル } フェニル ) - 3 - [ 4 - ( 4 , 6 - ジモルホリン - 4 - イル - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル ) フェニル ]

〕尿素が、4 mg / ml 未満の溶液濃度で存在し、透明な溶液を提供するために十分なオルトリン酸が存在する、

医薬水溶液製剤をフリーズドライすることによって取得可能な凍結乾燥製剤。

【請求項 2】

前記医薬水溶液製剤が 1 - ( 4 - { [ 4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル ] カルボニル } フェニル ) - 3 - [ 4 - ( 4 , 6 - ジモルホリン - 4 - イル - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル ) フェニル ] 尿素もしくはその乳酸塩、乳酸および水を含み、ここで、1 - ( 4 - { [ 4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル ] カルボニル } フェニル ) - 3 - [ 4 - ( 4 , 6 - ジモルホリン - 4 - イル - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル ) フェニル ] 尿素が、6 mg / ml 未満の溶液濃度で存在し、透明な溶液を提供するために十分な乳酸が存在する、請求項 1 に記載の凍結乾燥製剤。

【請求項 3】

前記医薬水溶液製剤が 1 - ( 4 - { [ 4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル ] カルボニル } フェニル ) - 3 - [ 4 - ( 4 , 6 - ジモルホリン - 4 - イル - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル ) フェニル ] 尿素、乳酸および水を含み、ここで、1 - ( 4 - { [ 4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル ] カルボニル } フェニル ) - 3 - [ 4 - ( 4 , 6 - ジモルホリン - 4 - イル - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル ) フェニル ] 尿素が、6 mg / ml 未満の溶液濃度で存在し、透明な溶液を提供するために十分な乳酸が存在する、請求項 1 または 2 に記載の凍結乾燥製剤。

【請求項 4】

前記医薬水溶液製剤において 1 - ( 4 - { [ 4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル ] カルボニル } フェニル ) - 3 - [ 4 - ( 4 , 6 - ジモルホリン - 4 - イル - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル ) フェニル ] 尿素が、2.5 から 5.5 mg / ml までの溶液濃度で存在する、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の凍結乾燥製剤。

【請求項 5】

前記医薬水溶液製剤において 1 - ( 4 - { [ 4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル ] カルボニル } フェニル ) - 3 - [ 4 - ( 4 , 6 - ジモルホリン - 4 - イル - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル ) フェニル ] 尿素が、5.0 から 5.5 mg / ml までの溶液濃度で存在し、少なくとも 2.5 モル当量の乳酸が存在する、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の凍結乾燥製剤。

【請求項 6】

前記医薬水溶液製剤において 1 - ( 4 - { [ 4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル ] カルボニル } フェニル ) - 3 - [ 4 - ( 4 , 6 - ジモルホリン - 4 - イル - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル ) フェニル ] 尿素が、約 5 mg / ml の溶液濃度で存在する、請求項 4 に記載の凍結乾燥製剤。

【請求項 7】

前記医薬水溶液製剤において 1 - ( 4 - { [ 4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル ] カルボニル } フェニル ) - 3 - [ 4 - ( 4 , 6 - ジモルホリン - 4 - イル - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル ) フェニル ] 尿素が、約 5 mg / ml の溶液濃度で存在し、少なくとも 2.5 モル当量の乳酸が存在する、請求項 6 に記載の凍結乾燥製剤。

【請求項 8】

前記医薬水溶液製剤が 1 - ( 4 - { [ 4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル ] カルボニル } フェニル ) - 3 - [ 4 - ( 4 , 6 - ジモルホリン - 4 - イル - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル ) フェニル ] 尿素、乳酸および水を含み、ここで、1 - ( 4 - { [ 4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル ] カルボニル } フェニル ) - 3 - [ 4 - ( 4 , 6 - ジモルホリン - 4 - イル - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル ) フェニル ] 尿素が、約 5 mg / ml の溶液濃度で存在し、少なくとも 2.5 モル当量の乳酸が存在し、透明な溶液が形成されることを確実にするのに十分な量である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の凍結乾燥製剤。

【請求項 9】

前記医薬水溶液製剤が 1 - ( 4 - { [ 4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル ] カルボニル } フェニル ) - 3 - [ 4 - ( 4 , 6 - ジモルホリン - 4 - イル - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル ) フェニル ] 尿素乳酸塩、乳酸および水を含み、ここで、 1 - ( 4 - { [ 4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル ] カルボニル } フェニル ) - 3 - [ 4 - ( 4 , 6 - ジモルホリン - 4 - イル - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル ) フェニル ] 尿素が、約 5 mg / ml の溶液濃度で存在し、少なくとも 1 . 5 モル当量の乳酸が存在し、透明な溶液が形成されることを確実にするのに十分な量である、請求項 1 または 2 に記載の凍結乾燥製剤。

【請求項 10】

前記医薬水溶液製剤が 1 - ( 4 - { [ 4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル ] カルボニル } フェニル ) - 3 - [ 4 - ( 4 , 6 - ジモルホリン - 4 - イル - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル ) フェニル ] 尿素、乳酸および水を含み、ここで、 1 - ( 4 - { [ 4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル ] カルボニル } フェニル ) - 3 - [ 4 - ( 4 , 6 - ジモルホリン - 4 - イル - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル ) フェニル ] 尿素が、約 5 mg / ml の溶液濃度で存在し、約 4 . 1 モル当量の乳酸が存在し、pH が 3 . 7 以下の透明な溶液が形成されることを確実にするのに十分な量である、請求項 8 に記載の凍結乾燥製剤。

【請求項 11】

前記医薬水溶液製剤が 1 - ( 4 - { [ 4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル ] カルボニル } フェニル ) - 3 - [ 4 - ( 4 , 6 - ジモルホリン - 4 - イル - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル ) フェニル ] 尿素、乳酸および水を含み、ここで、 1 - ( 4 - { [ 4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル ] カルボニル } フェニル ) - 3 - [ 4 - ( 4 , 6 - ジモルホリン - 4 - イル - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル ) フェニル ] 尿素が、2 . 5 から 5 . 5 mg / ml までの溶液濃度で存在し、2 . 5 超から 8 . 0 モル当量までの乳酸が存在し、透明な溶液が形成されることを確実にするのに十分な量である、請求項 1 または 2 に記載の凍結乾燥製剤。

【請求項 12】

前記医薬水溶液製剤において D L - 乳酸、L - 乳酸または D - 乳酸が使用される、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の凍結乾燥製剤。

【請求項 13】

前記医薬水溶液製剤において D L - 乳酸が使用される、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の凍結乾燥製剤。

【請求項 14】

前記医薬水溶液製剤が 1 - ( 4 - { [ 4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル ] カルボニル } フェニル ) - 3 - [ 4 - ( 4 , 6 - ジモルホリン - 4 - イル - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル ) フェニル ] 尿素またはそのリン酸塩、オルトリン酸および水を含み、ここで、 1 - ( 4 - { [ 4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル ] カルボニル } フェニル ) - 3 - [ 4 - ( 4 , 6 - ジモルホリン - 4 - イル - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル ) フェニル ] 尿素が、4 mg / ml 未満の溶液濃度で存在し、透明な溶液を提供するために十分なオルトリン酸が存在する、請求項 1 に記載の凍結乾燥製剤。

【請求項 15】

前記医薬水溶液製剤が 1 - ( 4 - { [ 4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル ] カルボニル } フェニル ) - 3 - [ 4 - ( 4 , 6 - ジモルホリン - 4 - イル - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル ) フェニル ] 尿素、オルトリン酸および水を含み、ここで、 1 - ( 4 - { [ 4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル ] カルボニル } フェニル ) - 3 - [ 4 - ( 4 , 6 - ジモルホリン - 4 - イル - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル ) フェニル ] 尿素が、4 mg / ml 未満の溶液濃度で存在し、透明な溶液を提供するために十分なオルトリン酸が存在する、請求項 1 または 14 に記載の凍結乾燥製剤。

【請求項 16】

前記医薬水溶液製剤において 1 - ( 4 - { [ 4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 -

イル]カルボニル}フェニル)-3-[4-(4,6-ジモルホリン-4-イル-1,3,5-トリアジン-2-イル)フェニル]尿素が、3.0から3.5mg/mlまでの溶液濃度で存在する、請求項15に記載の凍結乾燥製剤。

【請求項17】

前記医薬水溶液製剤において少なくとも5モル当量のオルトリン酸が使用される、請求項15または16に記載の凍結乾燥製剤。

【請求項18】

前記医薬水溶液製剤において5から7モル当量までのオルトリン酸が使用される、請求項17に記載の凍結乾燥製剤。

【請求項19】

増量剤を追加で含有する請求項1から18のいずれか一項に記載の凍結乾燥製剤。

【請求項20】

前記増量剤がマンニトールである、請求項19に記載の凍結乾燥製剤。

【請求項21】

水、または浸透圧調節剤を含む水溶液を使用して、請求項1から20のいずれか一項に記載の凍結乾燥製剤を再構成または構成することによって、透明な医薬水溶液製剤を調製する方法。

【請求項22】

前記浸透圧調節剤が、デキストロース、スクロースもしくはマンニトール、またはそれらの任意の2つ以上の混合物である、請求項21に記載の方法。

【請求項23】

必要に応じて、静脈内または経口投与に適切なpHを有するように調整される、請求項21または22に記載の方法。

【請求項24】

前記pHが、3から4.5までである、請求項23に記載の方法。

【請求項25】

1-(4-{[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-3-[4-(4,6-ジモルホリン-4-イル-1,3,5-トリアジン-2-イル)フェニル]尿素もしくはそのリン酸塩、オルトリン酸および水を含み、ここで、1-(4-{[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-3-[4-(4,6-ジモルホリン-4-イル-1,3,5-トリアジン-2-イル)フェニル]尿素が、4mg/ml未満の溶液濃度で存在し、透明な溶液を提供するために十分なオルトリン酸が存在する、  
医薬水溶液製剤。

【請求項26】

1-(4-{[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-3-[4-(4,6-ジモルホリン-4-イル-1,3,5-トリアジン-2-イル)フェニル]尿素、オルトリン酸および水を含み、ここで、1-(4-{[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-3-[4-(4,6-ジモルホリン-4-イル-1,3,5-トリアジン-2-イル)フェニル]尿素が、4mg/ml未満の溶液濃度で存在し、透明な溶液を提供するために十分なオルトリン酸が存在する、請求項25に記載の医薬水溶液製剤。

【請求項27】

1-(4-{[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-3-[4-(4,6-ジモルホリン-4-イル-1,3,5-トリアジン-2-イル)フェニル]尿素が、3.0から3.5mg/mlまでの溶液濃度で存在する、請求項26に記載の医薬水溶液製剤。

【請求項28】

少なくとも5モル当量のオルトリン酸が使用される、請求項26または27に記載の医薬水溶液製剤。

## 【請求項 29】

5 から 7 モル当量までのオルトリン酸が使用される、請求項 28 に記載の医薬水溶液製剤。

## 【請求項 30】

がんの治療において使用するための、請求項 1 から 20 および 25 から 29 のいずれか一項に記載の製剤。