

【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 24 年 8 月 30 日 (2012.8.30)

【公表番号】特表 2010-531877 (P2010-531877A)

【公表日】平成 22 年 9 月 30 日 (2010.9.30)

【年通号数】公開・登録公報 2010-039

【出願番号】特願 2010-514837 (P2010-514837)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/555 (2006.01)

A 6 1 K 47/02 (2006.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/555

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 9/08

A 6 1 P 35/00

【手続補正書】

【提出日】平成 23 年 6 月 24 日 (2011.6.24)

【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】

ピコプラチンの安定化された投与形態を調製するための方法であって、該方法は、ピコプラチンの脱塩素化錯体にピコプラチンを変換する量もしくは速度を、塩化物イオンを含む水溶性物質が溶液にない場合の変換の量もしくは速度と比較して低下させるに有効な量で、塩化物イオンが該溶液中に存在するように、ピコプラチンおよび該塩化物イオンを含む水溶性物質を水中に溶解することによって、溶液を調製する工程を包含する、方法。

【請求項 2】

前記投与形態は、有効量のピコプラチンを、癌に罹患している患者に提供する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記溶液の pH は、約 6 以下である、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記溶液は無菌状態である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

前記溶液は、保存剤を含まない、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

前記脱塩素化錯体は、(アンミン)(クロロ)(アコ)(2-ピコリン)Pt(II)異性体を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

前記ピコプラチンの脱塩素化錯体は、上記全体の溶解されたピコプラチンのうちの約 4.5% 以下である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 8】

前記全体の溶解されたピコプラチンは、前記溶液のうちの約 0.025 ~ 0.075 重量 % である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 9】

前記塩化物イオンは、少なくとも約 9 mM の濃度で前記溶液中に存在する、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 10】

前記塩化物イオンは、少なくとも約 0.05 重量 % NaCl によって提供される、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 11】

前記溶液は、ピコプラチンの trans 異性体を実質的に含まない、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 12】

前記溶液は、アルミニウムおよび / または遷移金属塩を含まない、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 13】

前記溶液は、実質的に等張性である、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 14】

前記溶液は、周囲条件下で貯蔵安定である、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 15】

請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の方法によって提供される、組成物。

## 【請求項 16】

卵巣癌に罹患したヒトを処置するために、抗癌有効量の PEG 化リボソーム性ドキソルビシンと組み合わせて使用するための、抗癌効果を提供する医薬であって、該医薬は、抗癌有効量のピコプラチンを含有し、該ピコプラチンは、該ドキソルビシンより前に投与される、医薬。

## 【請求項 17】

前記医薬が、少なくとも約 60 mg / m<sup>2</sup> のピコプラチンの用量を提供する、請求項 16 に記載の医薬。

## 【請求項 18】

前記医薬が、約 60 mg / m<sup>2</sup> から約 150 mg / m<sup>2</sup> のピコプラチンの用量を提供する、請求項 16 または 17 に記載の医薬。

## 【請求項 19】

前記ピコプラチンおよび前記リボソーム性ドキソルビシンが、2 週間 ~ 6 週間の間隔で少なくとも 2 回投与される、請求項 16 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の医薬。

## 【請求項 20】

前記ピコプラチンと前記リボソーム性ドキソルビシンとの両方が、静脈内投与される、請求項 16 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の医薬。

## 【請求項 21】

前記医薬が、約 2 用量 ~ 約 14 用量のピコプラチンを提供する、請求項 16 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の医薬。

## 【請求項 22】

卵巣癌に罹患したヒトに抗癌有効量で投与される場合に抗癌効果を提供する併用療法のために適合された医薬を調製するための、抗癌有効量のピコプラチンおよび抗癌有効量の PEG 化リボソーム性ドキソルビシンの使用であって、該ピコプラチンが、該ドキソルビシンより前に投与される、使用。

## 【請求項 23】

前記抗癌有効量のピコプラチンが、少なくとも約 60 mg / m<sup>2</sup> のピコプラチンの用量を提供する、請求項 22 に記載の使用。

**【請求項 24】**

前記量のピコプラチンが、約 60 mg / m<sup>2</sup> から約 150 mg / m<sup>2</sup> のピコプラチンの用量を提供する、請求項 22 または 23 に記載の使用。

**【請求項 25】**

前記ピコプラチンおよび前記リボソーム性ドキソルビシンが、2 週間～6 週間の間隔で少なくとも 2 回投与される、請求項 22～24 のいずれか 1 項に記載の使用。

**【請求項 26】**

前記ピコプラチンと前記リボソーム性ドキソルビシンとの両方が、静脈内投与される、請求項 22～25 のいずれか 1 項に記載の使用。

**【請求項 27】**

約 2 用量～約 14 用量のピコプラチンが投与される、請求項 22～26 のいずれか 1 項に記載の使用。

**【手続補正 2】**

**【補正対象書類名】**明細書

**【補正対象項目名】**0008

**【補正方法】**変更

**【補正の内容】**

**【0008】**

本発明は、例えば、以下を提供する：

(項目 1)

ピコプラチンおよび塩化物イオンの水溶液を含む、安定化されたピコプラチン投与形態であって、ここで該塩化物イオンは、加水分解性分解に対して該ピコプラチンを安定化するに有効な濃度で存在する、安定化されたピコプラチン投与形態。

(項目 2)

上記溶液の pH は、約 6.0 未満である、項目 1 に記載の投与形態。

(項目 3)

上記ピコプラチンの濃度は、約 0.5～約 1.1 重量%である、項目 1 または 2 に記載の投与形態。

(項目 4)

上記塩化物イオンは、無機塩化物塩、もしくは塩酸、またはこれらの組み合わせによって含まれる、項目 1～3 のいずれか 1 項に記載の投与形態。

(項目 5)

上記無機塩化物塩は、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウム、もしくは塩化カルシウム、またはこれらの任意の組み合わせを含む、項目 4 に記載の投与形態。

(項目 6)

上記塩化物イオンは、少なくとも約 9 mM の濃度で存在する、項目 1～5 のいずれか 1 項に記載の投与形態。

(項目 7)

上記塩化物イオン濃度は、約 155 mM である、項目 6 に記載の投与形態。

(項目 8)

上記無機塩化物塩は、塩化ナトリウムであり、該塩化ナトリウムは、少なくとも約 0.05 重量%の濃度で存在する、項目 5 に記載の投与形態。

(項目 9)

上記ピコプラチンは、5 重量%以下の脱塩素化ピコプラチンもしくは白金 (II) のアコ錯体を含むピコプラチンを含む、項目 1～8 のいずれか 1 項に記載の投与形態。

(項目 10)

上記ピコプラチンは、ジェットミル化ピコプラチン、凍結乾燥ピコプラチン、もしくは微結晶性ピコプラチンを含む、項目 1～9 のいずれか 1 項に記載の投与形態。

(項目 11)

炭水化物もしくは糖アルコールを含む、項目 1～10 のいずれか 1 項に記載の投与形態。

( 項目 1 2 )

上記糖アルコールは、マンニトール、ソルビトール、もしくはその組み合わせを含む、項目 1 1 に記載の投与形態。

( 項目 1 3 )

上記溶液は等張性である、項目 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の投与形態。

( 項目 1 4 )

上記ピコプラチンの *t r a n s* 異性体を実質的に含まない、項目 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の投与形態。

( 項目 1 5 )

ピコプラチンの安定化された投与形態を調製するための方法であって、該方法は、塩化物イオンが、ピコプラチンの脱塩素化錯体にピコプラチンを変換する量もしくは速度を、該塩化物イオンを含む水溶性物質が、溶液にない場合の変換の量もしくは速度と比較して低下させるに有効な量で、該溶液中に存在するように、ピコプラチンおよび該塩化物イオンを含む水溶性物質を水中に溶解することによって、溶液を調製する工程を包含する、方法

。

( 項目 1 6 )

上記投与形態は、有効量のピコプラチンを、癌に罹患している患者に提供する、項目 1 5 に記載の方法。

( 項目 1 7 )

上記溶液の pH は、約 6 以下である、項目 1 5 または 1 6 に記載の方法。

( 項目 1 8 )

上記溶液は無菌状態である、項目 1 5 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 1 9 )

上記溶液は、保存剤を含まない、項目 1 5 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 2 0 )

上記脱塩素化錯体は、(アンミン)(クロロ)(アコ)(2-ピコリン)Pt(II)異性体を含む、項目 1 5 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 2 1 )

上記ピコプラチンの脱塩素化錯体は、上記全体の溶解されたピコプラチンのうちの約 4 . 5 % 以下である、項目 1 5 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 2 2 )

上記全体の溶解されたピコプラチンは、上記溶液のうちの約 0 . 0 2 5 ~ 0 . 0 7 5 重量 % である、項目 1 5 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 2 3 )

上記塩化物イオンは、少なくとも約 9 m M の濃度で上記溶液中に存在する、項目 1 5 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 2 4 )

上記塩化物イオンは、少なくとも約 0 . 0 5 重量 %  $NaCl$  によって提供される、項目 1 5 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 2 5 )

上記溶液は、凍結乾燥ピコプラチン、ジェットミル化ピコプラチン、もしくは微粉化ピコプラチンを、水中に溶解することによって調製される、項目 1 5 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 2 6 )

上記溶液は、約 2 ~ 5  $\mu$  平均粒子直径のピコプラチンを、水中に溶解することによって調製される、項目 1 5 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 2 7 )

上記溶液は、ピコプラチンの *t r a n s* 異性体を実質的に含まない、項目 1 5 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 2 8 )

上記溶液は、アルミニウムを含まない、項目 15 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 29)

上記溶液は、実質的に等張性である、項目 15 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 30)

糖もしくは糖アルコール、またはその両方の添加をさらに包含する、項目 15 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 31)

上記糖アルコールは、マンニトール、ソルビトール、もしくはその両方を含む、項目 30 に記載の方法。

(項目 32)

項目 15 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の方法によって提供される、組成物。

(項目 33)

項目 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の投与形態を凍結乾燥すること、または項目 15 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の方法によって調製される投与形態を凍結乾燥することによって提供される、組成物。

(項目 34)

上記組成物は、項目 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の投与形態または項目 15 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の方法によって調製される投与形態に対して、貯蔵した際により高い安定性を示す、項目 33 に記載の組成物。

(項目 35)

i . v . バッグに移すように適合された公称 200 mL バイアル、エチレン - ビニルアセテートコポリマーのような適合性プラスチックから形成される注入バッグ、もしくは静脈内投与に適合されたポリプロピレンシリンジを含むキットであって、該バイアル、バッグもしくはシリンジは、項目 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の投与形態、もしくは項目 15 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の方法によって調製された投与形態、もしくは項目 32 ~ 34 のいずれか 1 項に記載の組成物を含む、キット。

(項目 36)

上記バイアル、バッグもしくはシリンジは、遮光性である、項目 35 に記載のキット。

(項目 37)

説明資料を含む、項目 35 または 36 に記載のキットであって、ここで該説明資料は、SCLC を処置するための上記投与形態の投与に関して、紙表示、タグ、コンパクトディスク、DVD、もしくはカセットテープを含む、キット。

(項目 38)

上記説明資料は、薬物の規制を監督する政府当局によって認可された上記投与形態の使用を記載するかもしれないと伝える表示を含む、項目 37 に記載のキット。

(項目 39)

上記投与形態の IV 投与に適合されたチュービング、バルブ、もしくはニードルをさらに含む、項目 35 ~ 38 のいずれか 1 項に記載のキット。

(項目 40)

第 2 の白金抗癌剤もしくは非白金抗癌剤、または補助剤、またはその両方の溶液の 1 つ以上の容器を含む、項目 35 ~ 39 のいずれか 1 項に記載のキット。

(項目 41)

輸送に適合されたパッケージ中にある、項目 35 ~ 40 のいずれか 1 項に記載の複数のキット。

(項目 42)

項目 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の投与形態、または項目 15 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の方法によって調製された投与形態、および必要に応じて、第 2 の抗癌剤を、癌に罹患した患者に有益な効果を提供するに有効な、量、頻度および処置期間で、該患者に投与する工程を包含する、癌を処置するための方法。

(項目 43)

上記投与形態は、経口投与に適合されている、項目 4 2 に記載の方法。

( 項目 4 4 )

上記投与形態は、静脈内に投与される、項目 4 2 に記載の方法。

( 項目 4 5 )

上記患者は、化学療法を受けたことがない、項目 4 2 ~ 4 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 4 6 )

上記患者は、以前に化学療法を受けたことがあるか、またはピコプラチン以外の有機白金抗癌剤に対して耐性を発生させたことがあるか、またはその両方である、項目 4 2 ~ 4 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 4 7 )

上記ピコプラチンおよび上記第 2 の抗癌剤の治療効果は、相加的であるかまたは相乗的である、項目 4 2 ~ 4 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 4 8 )

上記癌は、固形腫瘍、小細胞肺癌 ( S C L C )、非小細胞肺癌 ( N S C L C )、腎臓癌、膀胱癌、腎癌、胃癌および他の胃腸 ( G I ) 癌、中皮腫、神経膠芽細胞腫、膵臓癌、子宮頸癌、精巣癌、卵巣癌、結腸直腸癌、前立腺癌、胸腺癌、乳癌、頭頸部癌、食道癌、子宮癌、子宮内膜癌、肝臓癌、肉腫、カポージ肉腫、類癌腫、黒色腫、腹膜癌、リンパ上皮腫、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、白血病、もしくは骨関連癌を含む、項目 4 2 ~ 4 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 4 9 )

上記第 2 の抗癌剤は、ゲムシタビン、リボソーム性塩酸ドキソルビシン、PEG 化リボソーム性ドキソルビシン、ピノレルビン、パクリタキセル、トポテカン、ドセタキセル、ドセタキセル / プレドニゾン、5 - フルオロウラシル / ロイコボリン、エトポシド、ペバシズマブ、セツキシマブ、ペメトレキセド、アムルピシン、もしくはこれらの組み合わせを含む、項目 4 2 ~ 4 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 5 0 )

第 2 の抗癌剤の有効量の使用と必要に応じて組み合わせた、癌に罹患した患者における癌の処置のための、項目 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の投与形態の有効量、もしくは項目 1 5 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載の方法によって調製された投与形態の有効量の使用。

( 項目 5 1 )

上記投与形態は、経口投与に適合されている、項目 5 0 に記載の使用。

( 項目 5 2 )

上記投与形態は、静脈内に投与される、項目 5 0 に記載の使用。

( 項目 5 3 )

上記患者は、化学療法を受けたことがない、項目 5 0 に記載の使用。

( 項目 5 4 )

上記患者は、以前に化学療法を受けたことがあるか、またはピコプラチン以外の有機白金抗癌剤に対して耐性を発生させたことがあるか、またはその両方である、項目 5 0 に記載の使用。

( 項目 5 5 )

上記ピコプラチンおよび上記第 2 の抗癌剤の治療効果は、相加的であるかまたは相乗的である、項目 5 0 に記載の使用。

( 項目 5 6 )

上記癌は、固形腫瘍、小細胞肺癌 ( S C L C )、非小細胞肺癌 ( N S C L C )、腎臓癌、膀胱癌、腎癌、胃癌および他の胃腸 ( G I ) 癌、中皮腫、神経膠芽細胞腫、膵臓癌、子宮頸癌、精巣癌、卵巣癌、結腸直腸癌、膀胱癌、前立腺癌、胸腺癌、乳癌、頭頸部癌、食道癌、子宮癌、子宮内膜癌、肝臓癌、肉腫、カポージ肉腫、類癌腫、黒色腫、腹膜癌、リンパ上皮腫、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、白血病、もしくは骨関連癌を含む、項目 5 0 に記載の使用。

( 項目 5 7 )

上記第 2 の抗癌剤は、ゲムシタビン、リポソーム性塩酸ドキソルビン、PEG 化リポソーム性ドキソルビン、ビンoreルビン、パクリタキセル、トポテカン、ドセタキセル、ドセタキセル / プレドニゾン、5 - フルオロウラシル / ロイコボリン、エトポシド、ペバシズマブ、セツキシマブ、ペメトレキセド、アムルビン、もしくはこれらの組み合わせを含む、項目 5 0 に記載の使用。

( 項目 5 8 )

上記患者に対して放射線療法を施す工程をさらに包含する、項目 5 0 に記載の使用。

( 項目 5 9 )

上記放射線療法は、X 線、ガンマ線照射、近接照射療法、エネルギー粒子照射 ( e n e r g e t i c p a r t i c l e i r r a d i a t i o n )、もしくは 1 種以上の放射性同位体物質の投与、またはこれらの任意の組み合わせを含む、項目 5 8 に記載の使用。

( 発明の要旨 )

本発明は、抗癌剤であるピコプラチンの安定化された液体投与形態、本発明の投与形態の調製のためのプロセス、および本発明の投与形態の使用方法に関する。本発明の投与形態は、非経口投与もしくは経口投与に適合させられ得る。