

(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2014-531456  
(P2014-531456A)

(43) 公表日 平成26年11月27日(2014.11.27)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 31/337 (2006.01)	A 61 K 31/337	4 C 076
A61P 11/04 (2006.01)	A 61 P 11/04	4 C 084
A61P 1/16 (2006.01)	A 61 P 1/16	4 C 086
A61P 35/00 (2006.01)	A 61 P 35/00	
A61K 9/16 (2006.01)	A 61 K 9/16	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 31 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-532068 (P2014-532068)	(71) 出願人	510083773 バインド セラピューティックス インコ ーポレイテッド アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 O 2139, ケンブリッジ, ヴァッサー ス トリート 325
(86) (22) 出願日	平成24年9月24日 (2012.9.24)	(74) 代理人	110000202 新樹グローバル・アイピー特許業務法人
(85) 翻訳文提出日	平成26年4月14日 (2014.4.14)	(72) 発明者	ゼイル, スティーブン, イー. アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 O 1748, ホブキントン, ワン ノークロ ス ロード
(86) 國際出願番号	PCT/US2012/056891		
(87) 國際公開番号	W02013/044219		
(87) 國際公開日	平成25年3月28日 (2013.3.28)		
(31) 優先権主張番号	61/537,980		
(32) 優先日	平成23年9月22日 (2011.9.22)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】治療用ナノ粒子と癌を治療する方法

## (57) 【要約】

本発明は、必要がある患者に、ナノ粒子組成物の治療上有効量を投与することを含む胆管癌又はへんとう癌を治療する方法に部分的に関連し、ナノ粒子組成物の治療上の有効量を患者に投与することを含み、そのナノ粒子組成物は、ナノ粒子を含む。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

必要がある患者に、ナノ粒子組成物の治療上有効量を投与することを含む胆管癌又はへんとう癌の治疗方法であって、

前記ナノ粒子組成物は、約 60 nm から約 150 nm の流体力学直径を有するナノ粒子を含み、

前記ナノ粒子は、ドセタキセルと、約 10 重量 % から約 97 重量 % のポリ(乳酸) - ポリ(エチレン)グリコール - ジブロックコポリマーとを含み、

前記ポリ(乳酸)ブロックは、約 15 kDa から約 20 kDa の数平均分子量を有し、

前記ポリ(エチレン)グリコールブロックは、約 4 kDa から約 6 kDa の数平均分子量を有する、胆管癌又はへんとう癌の治疗方法。10

**【請求項 2】**

前記ナノ粒子組成物の治療上有効量は、ドセタキセルに対して約 50 から約 75 mg / m<sup>2</sup> である、請求項 1 の方法。

**【請求項 3】**

前記ナノ粒子組成物の治療上有効量は、ドセタキセルに対して約 60 から約 75 mg / m<sup>2</sup> である、請求項 2 の方法。

**【請求項 4】**

前記ナノ粒子組成物の治療上有効量は、ドセタキセルに対して約 60 mg / m<sup>2</sup> である、請求項 2 の方法。20

**【請求項 5】**

前記患者に約 3 週間ごとに前記組成物を投与することを含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 6】**

前記組成物を約 1 時間以上静脈注射によって投与することを含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 7】**

前記胆管癌又はへんとう癌は、他の化学療法薬又は化学療法剤の組合せで安定化しない、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 8】**

必要がある患者に、ナノ粒子組成物の治療上有効量を投与することを含む前立腺癌の治疗方法であって、30

前記ナノ粒子組成物は、約 60 nm から約 150 nm の直径を有するナノ粒子を含み、前記ナノ粒子は、ドセタキセルと、約 10 重量 % から約 97 重量 % のポリ(乳酸) - ポリ(エチレン)グリコール - ジブロックコポリマーとを含み、

前記ポリ(乳酸)ブロックは、約 15 kDa から約 20 kDa の数平均分子量を有し、

前記ポリ(エチレン)グリコールブロックは、約 4 kDa から約 6 kDa の数平均分子量を有し、40

前記ナノ粒子組成物の治療上有効量は、ドセタキセルに対して約 50 から約 75 mg / m<sup>2</sup> である、前立腺癌の治疗方法。

**【請求項 9】**

前記ナノ粒子組成物の治療上有効量は、ドセタキセルに対して約 60 から約 75 mg / m<sup>2</sup> である、請求項 8 の方法。

**【請求項 10】**

前記ナノ粒子組成物の治療上有効量は、ドセタキセルに対して約 60 mg / m<sup>2</sup> である、請求項 8 の方法。

**【請求項 11】**

前記患者に約 3 週間ごとに前記組成物を投与することを含む、請求項 8 ~ 10 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 12】**

前記ナノ粒子組成物の治療上有効量は、ドセタキセルに対して約 60 から約 75 mg / m<sup>2</sup> である、請求項 8 の方法。50

必要がある患者に、ナノ粒子組成物の治療上有効量を投与することを含む膀胱癌の治疗方法であって、

前記ナノ粒子組成物は、約 60 nm から約 150 nm の直径を有するナノ粒子を含み、

前記ナノ粒子は、ドセタキセルと、約 10 重量 % から約 97 重量 % のポリ(乳酸) - ポリ(エチレン)グリコール - ジブロックコポリマーとを含み、

前記ポリ(乳酸)ブロックは、約 15 kDa から約 20 kDa の数平均分子量を有し、

前記ポリ(エチレン)グリコールブロックは、約 4 kDa から約 6 kDa の数平均分子量を有する、膀胱癌の治疗方法。

【請求項 13】

前記ナノ粒子組成物の治療上有効量は、ドセタキセルに対して約 60 から約 75 mg / 10 m<sup>2</sup> である、請求項 12 の方法。

【請求項 14】

前記ナノ粒子組成物の治療上有効量は、ドセタキセルに対して約 60 mg / m<sup>2</sup> である、請求項 12 の方法。

【請求項 15】

前記患者に約 3 週間ごとに前記組成物を投与することを含む、請求項 12 ~ 14 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

必要がある患者に、ナノ粒子組成物の治療上有効量を投与することを含む肺癌の治疗方法であって、

前記ナノ粒子組成物は、約 60 nm から約 150 nm の直径を有するナノ粒子を含み、

前記ナノ粒子は、ドセタキセルと、約 10 重量 % から約 97 重量 % のポリ(乳酸) - ポリ(エチレン)グリコール - ジブロックコポリマーとを含み、

前記ポリ(乳酸)ブロックは、約 15 kDa から約 20 kDa の数平均分子量を有し、

前記ポリ(エチレン)グリコールブロックは、約 4 kDa から約 6 kDa の数平均分子量を有し、

前記ナノ粒子組成物の治療上有効量は、ドセタキセルに対して約 50 から約 75 mg / m<sup>2</sup> である、肺癌の治疗方法。

【請求項 17】

前記ナノ粒子組成物の治療上有効量は、ドセタキセルに対して約 60 から約 75 mg / m<sup>2</sup> である、請求項 16 の方法。

【請求項 18】

前記ナノ粒子組成物の治療上有効量は、ドセタキセルに対して約 60 mg / m<sup>2</sup> である、請求項 16 の方法。

【請求項 19】

前記患者に約 3 週間ごとに前記組成物を投与することを含む、請求項 16 ~ 18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

必要がある患者に、ナノ粒子組成物の治療上有効量を投与することを含む難治性癌の治疗方法であって、

前記ナノ粒子組成物は、約 60 nm から約 150 nm の直径を有するナノ粒子を含み、

前記ナノ粒子は、化学療法薬と、約 10 重量 % から約 97 重量 % のポリ(乳酸) - ポリ(エチレン)グリコール - ジブロックコポリマーとを含み、

前記ポリ(乳酸)ブロックは、約 15 kDa から約 20 kDa の数平均分子量を有し、

前記ポリ(エチレン)グリコールブロックは、約 4 kDa から約 6 kDa の数平均分子量を有し、

前記難治性癌は、他の化学療法及び / 又は放射線治療単独で奏功しない、難治性癌の治疗方法。

【請求項 21】

前記難治性癌は、消化管癌又は口腔喉頭癌から選択される、請求項 20 に記載の方法。

**【請求項 22】**

前記難治性癌は、へんとう癌、肛門癌、胰臓癌、胆管癌、大腸癌、子宮頸癌、膀胱癌、肺癌、前立腺癌又は胆囊癌から選択される、請求項20又は21に記載の方法。

**【請求項 23】**

前記治療薬は、タキサン、ビンカ・アルカロイド、又はmTor阻害剤である、請求項20に記載の方法。

**【請求項 24】**

前記治療薬は、ドセタキセルである、請求項20～23のいずれか一項に記載の方法。

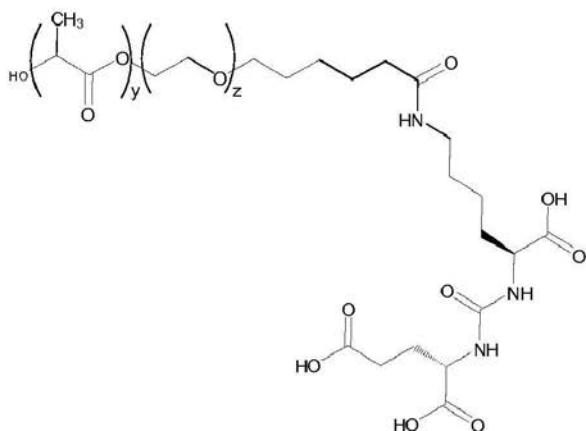
**【請求項 25】**

前記ナノ粒子は、ドセタキセルに対して約10から約20質量%である、請求項20～24のいずれか一項に記載の方法。 10

**【請求項 26】**

前記ナノ粒子は、約90質量%のポリマー混合物を含み、

前記ポリマー混合物は、約97.5質量%のポリ(乳酸)-ポリ(エチレン)グリコール-ジブロックコポリマーと、約2.5質量%の



で表される共役高分子とを含み、

20

yは約222であり、zは約114である、請求項20～25のいずれか一項の方法。

**【請求項 27】**

前記患者は、化学療法及び/又は放射線を以前に投与されたことがあった、請求項20～26のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 28】**

前記ナノ粒子組成物の治療上有効量は、ドセタキセルに対して約50から約75mg/m<sup>2</sup>である、請求項24～27のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 29】**

前記ナノ粒子組成物の治療上有効量は、ドセタキセルに対して約60から約75mg/m<sup>2</sup>である、請求項28の方法。

30

**【請求項 30】**

前記ナノ粒子組成物の治療上有効量は、ドセタキセルに対して約60mg/m<sup>2</sup>である、請求項16の方法。

**【請求項 31】**

必要がある患者の難治性頸癌の治療方法であって、

前記患者は、シスプラチン又は放射線治療に反応性がなく、

治療用ナノ粒子を含む組成物の治療上有効量を投与することを含み、

前記ナノ粒子は、約10質量%のドセタキセルと、ポリ(乳酸)-ポリ(エチレン)グリコール-ジブロックコポリマーとを含む、難治性頸癌の治療方法。

40

**【発明の詳細な説明】**

50

**【技術分野】****【0001】****関連出願**

本出願は、2011年9月22日に出願された米国特許出願第61/537,980の優先権を享有し、その全ての開示内容全体を参照により本明細書に取り込む。

**【背景技術】****【0002】**

特定の薬物を患者に送達する、又は薬物の放出を制御する（例えば、特定の組織又は特定の細胞型に標的化される、又は特異的な患部組織には標的化されるが、正常な組織には標的化されない）システムは長い間、有益と認識されている。

10

**【0003】**

例えば、作用薬を含み、かつ例えば特定の組織又は細胞種を標的にする治療法、又は、正常な組織ではなく、例えば特異的な患部組織を標的にする治療法は、標的としていない体の組織での薬物の量を低減することができる。これは、薬物の細胞毒性用量が、周囲の非癌性組織を死滅させることなく癌細胞に送達されることが望まれる癌などの状態を治療する場合に特に重要である。効果的な薬物の標的化は、抗癌治療で一般的な、望ましくなく、時には生命を脅かす副作用を低減し得る。さらに、このような治療法は、そうしなければ到達し得ないような特定の組織に薬物を到達させるかもしれない。

**【発明の開示】****【発明が解決しようとする課題】**

20

**【0004】**

放出制御及び／又は標的療法を提供する治療法は、有効量の薬物をも送達できなければならず、これは、他のナノ粒子送達システムで公知の制限である。例えば、有利な送達特性を有するのに、ナノ粒子のサイズを十分に小さく維持しながら、各ナノ粒子と結合した適切な量の薬物を有するナノ粒子システムを製造することが課題である。しかしながら、多量の治療薬をナノ粒子にロードすることが望まれると同時に、薬物ローディングが多量すぎるナノ粒子製剤は、実際の治療に使用するにはナノ粒子が大きすぎるだろう。

**【0005】**

したがって、癌などの疾患を治療するために、患者の副作用も低減しながら、治療的レベルの薬物を送達することができる、新規なナノ粒子治療法、並びにかかるナノ粒子及び組成物を製造する方法が必要とされている。

30

**【課題を解決するための手段】****【0006】**

ある側面において、本明細書は、リンパ又は胆管の癌（例えば胆管癌、膵臓癌、胆嚢癌、及び／又はファーテー膨大部癌）のような特定の癌を治療する方法を提供するものであり、その治疗方法は、開示の治療用ナノ粒子（例えば、治療薬（例えばドセタキセル）及び生体適合性ポリマーを含むナノ粒子）を含む組成物を、それを必要とする患者に投与することを含む。別の側面において、本発明は、中咽頭癌又は喉の癌、例えばへんとう癌のような特定の癌を治療する方法を提供するものであり、その治疗方法は、開示の治療用ナノ粒子（例えば、ドセタキセル）及び生体適合性ポリマーを含むナノ粒子）を含む組成物を、それを必要とする患者に投与することを含む。例えば、開示のナノ粒子は、活性剤又は治療薬、例えばタキサン（例えばドセタキセル）及び生体適合性ポリマーを含んでもよい。例えば、本明細書で開示するのは、約0.2から約35重量%の治療薬；約10から約99重量%のポリ（乳酸）ブロック-ポリ（エチレン）グリコールコポリマー又はポリ（乳酸）-co-ポリ（グリコール酸）-ブロック-ポリエチレングリコールコポリマーを含むナノ粒子である。開示のナノ粒子の流体力学直径は、例えば、約60から約150nm、又は約70から約120nmであってもよい。このようなポリ（乳酸）ブロック-ポリ（エチレン）グリコールコポリマーは、約15kDaから約20kDaの数平均分子量を有するポリ（乳酸）と約4kDaから約6kDaの数平均分子量を有するポリ（エチレン）グリコールとを含む。いくつかの実施形態において、開示のナノ粒子は、約0.2から約100重量%の治療薬；約0.1から約10重量%の活性剤又は治療薬、及び生体適合性ポリマーを含む組成物を、それを必要とする患者に投与することを含む。

40

50

ら約10質量%の標的配位子で官能基化されたPLA-PEGをさらに含んでいてもよい、及び／又は、約0.2から約10質量%の標的配位子で官能基化されたポリ(乳酸)-c-o-ポリグリコール酸ブロック-PEGを含んでいてもよい。このような標的配位子は、いくつかの実施形態において、PRGに共有結合し、例えば、アルキレン鎖を通じてPEGに結合する。ここで、アルキレン鎖はC<sub>1</sub>からC<sub>20</sub>、例えば(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>であり、PEGをGL2に結合している。

#### 【0007】

例えば、本明細書で提供するものは、必要とする患者に、胆管癌又はへんとう癌を治療する方法であり、ナノ粒子組成物の治療上の有効量(例えば、開示のナノ粒子を含む、薬学的に許容される組成物)を患者に投与することを含み、ナノ粒子組成物は、約60nmから約150nmの流体力学直径を有するナノ粒子を含み、当該ナノ粒子は、ドセタキセルと、約10重量%から約97重量%のポリ(乳酸)-ポリ(エチレン)グリコール-ジブロックコポリマーとを含み、ポリ(乳酸)ブロックは、約15kDaから約20kDaの数平均分子量を有し、ポリ(エチレン)グリコールブロックは、約4kDaから約6kDaの数平均分子量を有する。

10

#### 【0008】

いくつかの実施形態において、開示の方法は、開示のナノ粒子組成物の治療上有効量を投与することを含み、ナノ粒子組成物は、ドセタキセルに対して約50から約75mg/m<sup>2</sup>であるか、又はドセタキセルに対して約60から約75mg/m<sup>2</sup>であるか、又はドセタキセルに対して約60mg/m<sup>2</sup>である。

20

#### 【0009】

開示の方法は、例えば、患者に約3週間ごとに組成物を投与することを含んでいてもよいし、投与は、約1時間以上静脈注射によって投与されることを含む。

#### 【0010】

いくつかの実施形態において、開示の方法は、胆管癌又はへんとう癌のような癌を治療することを目的とするものであり、その癌は、前に患者に投与した後に、他の化学療法薬又は化学療法剤の組合せで安定化しなかったものである。

30

#### 【0011】

本明細書で提供するものは、必要がある患者の難治性癌の治療方法であって、ナノ粒子組成物の治療上の有効量を患者に投与する工程を含み、当該ナノ粒子組成物は、約60から130nmの流体力学直径を有するナノ粒子を含み、当該ナノ粒子は、化学療法薬及び約10から約97質量%のポリ(乳酸)-ポリ(エチレン)グリコール-ジブロックコポリマーを含み、ポリ(乳酸)ブロックは、約15kDaから約20kDaの数平均分子量を有し、ポリ(エチレン)グリコールブロックは、約4kDaから約6kDaの数平均分子量を有し、難治性癌は、他の化学療法及び／又は放射線治療単独で奏功しない。考慮した難治性癌は、消化管癌又は口腔喉頭癌、つまり例えば、へんとう癌、肛門癌、膵臓癌、胆管癌を含む。本明細書で考慮した難治性癌は、子宮頸癌、肺癌及び前立腺癌を含む。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0012】

【図1】図1は、開示のナノ粒子組成物を含む組成物で治療する前と治療後約40日の胆管癌患者の基準スキャン(左パネル)と治療後のスキャン(右パネル)を示す。

40

#### 【0013】

【図2】図2は、開示のナノ粒子組成物を含む組成物で治療する前と治療後約40日の胆管癌患者の基準スキャン(左パネル)と治療後のスキャン(右パネル)を示す。

#### 【0014】

【図3】図3は、開示のナノ粒子組成物を含む組成物で治療する前と治療後約40日のへんとう癌患者の基準スキャン(左パネル)と治療後のスキャン(右パネル)を示す。

#### 【0015】

【図4】図4は、開示のナノ粒子組成物を用いた薬物動態(PK)実験の結果を示す。

#### 【0016】

50

【図5】図5は、PK線形性を示すプロットを示す。

【0017】

【図6】図6は、約75mg/m<sup>2</sup>のドセタキセルを患者に供給する開示のナノ粒子組成物を投与した後の維持されるドセタキセル放出量と、同一量のドセタキセル単体を投与した後の維持されるドセタキセル放出量を示す。

【発明を実施するための形態】

【0018】

#### 詳細な説明

本発明は、一般に活性剤又は治療剤若しくは活性薬又は治療薬を含む高分子ナノ粒子を投与することによって、様々な癌を治療する方法に関する。一般に、「ナノ粒子」とは、1000nm未満の直径、例えば約10～約200nmの直径の粒子を意味する。開示の治療用ナノ粒子は、約60～約120nmの直径、約70～約120nmの直径、又は約70～約130nmの直径、又は約60～約140nmの直径のナノ粒子を含んでもよい。

。

【0019】

開示のナノ粒子は、抗腫瘍薬、例えばタキサン薬（例えばドセタキセル）などの治療薬を約0.2から約35質量%、約3から約40質量%、約5から約30質量%、約10から約30質量%、約15から約25質量%、又は約4から25質量%含んでいてもよい。ある実施形態において、活性剤又は治療剤は、例えば、開示のナノ粒子の部分を形成する開示のポリマーに接合するかもしれない（しないかもしれない）。例えば活性剤は、（例えば共有結合、例えば直接又は結合基を通して）PLA若しくはPGLA、又はPLA-PEG又はPGLA-PEFのようなPLA若しくはPGLAの部分に結合してもよい。他の実施形態において、開示のナノ粒子は、2以上の活性剤を含んでいてもよい。

【0020】

ある実施形態において、開示の治療用ナノ粒子は、それを必要とする場合、標的配位子、例えば前立腺癌のような病気や疾病に有効な低分子量PSMA配位子を含んでいてもよい。ある実施形態において、低分子量の配位子は、ポリマーに結合しており、ナノ粒子は、非機能性ポリマー（例えばPLA-PEG又はPLGA-PEG）に対する配位子結合ポリマー（例えばPLA-PEG配位子）の特定の割合含んでいる。ナノ粒子は、配位子の有効量が癌のような疾病又は病気を治療するためのナノ粒子に結合するように、これら2つのポリマーの最適な比率を有している。例えば、配位子密度が増加すると、標的の結合（細胞結合／標的接触）が増加し、ナノ粒子を「特定の標的」にする。あるいは、ナノ粒子中の非機能性ポリマー（例えば、非機能性PLGA-PEGコポリマー）の特定の濃度は、炎症及び／又は免疫原性（つまり免疫反応を呼び覚ます能力）を制御することができ、そして、ナノ粒子が病気又は疾病（例えば前立腺癌）の治療に十分な半減期を有することになる。さらに、非機能性ポリマーは、いくつかの実施形態において、循環系から細網内皮系（RES）を通じてクリアランスの割合を低くする。このため、非機能性ポリマーは、粒子が投与されて体内に循環する特性をナノ粒子に提供することもある。いくつかの実施形態において、非機能性ポリマーは、他の高濃度の配位子を維持することもあるし、その配位子が対象によってクリアランスを早めることもあり、結果として標的細胞に到達しにくくなる。

【0021】

開示のナノ粒子は、ポリマーマトリックスと少なくとも1つの治療剤を含む。いくつかの実施形態において、治療剤及び／又は標的部位（例えば低分子量PSMA配位子）は、ポリマーマトリックスの少なくとも一部に配位され得る。例えば、いくつかの実施形態において、標的部位（例えば配位子）は、ポリマーマトリックスの表面に共有結合することができる。いくつかの実施形態において、共有結合は、結合手に仲介される。治療剤は、ポリマーマトリックスの表面に結合し、ポリマーマトリックス内にカプセル化され、取り囲まれ、及び／又は、分散されることもある。

【0022】

10

20

30

40

50

本明細書で用いられる「ポリマー」の用語は、この分野で用いられる通常の意味であり、つまり、共有結合によって結合された1以上の繰り返し単位（モノマー）を含む分子構造である。繰り返し単位は、全て同一であってもよいし、いくつかの場合、1以上の繰り返し単位がポリマー中に存在してもよい。いくつかの場合、ポリマーは、生物学的に由来するもの、つまりバイオポリマーに由来するものであってもよい。非限定的な例として、ペプチド又はタンパク質を含む。いくつかの場合、ポリマー中に追加成分が存在してもよく、例えば、ポリマー中に後述するような生物学的成分が存在してもよい。もしポリマー中に1以上の繰り返し単位が存在するならば、そのポリマーは「コポリマー」と呼ばれる。ポリマーを扱ういかなる実施形態においても、扱うポリマーは、いくつかの場合にはコポリマーであるかもしれない。コポリマーを形成する繰返し単位は、いかなる形態で用いられてもよい。例えば、繰返し単位は、ランダムな順序で配置されてもよいし、交互に配置されてもよいし、ブロックポリマーとして配置されてもよい。ブロックポリマーとは、つまり、第1の繰り返し単位（例えば第1ブロック）と第2の繰り返し単位（例えば第2ブロック）等を含むものである。ブロックコポリマーは、2つの異なるブロック（ジブロックコポリマー）、3つの異なるブロック（トリブロックコポリマー）、又はそれ以上の異なるブロックを有していてもよい。

10

#### 【0023】

いくつかの実施形態において、開示の粒子は、互いに結合している2以上のポリマー（本明細書に開示されるようなポリマー）、通常は2以上のポリマーがともに共有結合しているコポリマー、を含み得る。このため、コポリマーは、第1ポリマーがブロックポリマーの第1ブロックであり、第2ポリマーがブロックポリマーの第2ブロックであるようなブロックコポリマーを形成するように結合する第1ポリマー及び第2ポリマーを含んでいてもよい。もちろん、この分野の通常の技術を有する者は、いくつかの場合、ブロックコポリマーが複数のポリマーブロックを含むことを理解し、ここで用いる「ブロックポリマー」は、単一の第1ブロックと単一の第2ブロックのみを有するブロックポリマーのみに限定されるものでないことを理解するだろう。例えば、ブロックポリマーは、第1のポリマーを含む第1ブロック、第2のポリマーを含む第2ブロック、第3のポリマーを含む第3ブロック、又は第1ポリマー等を含んでいてもよい。いくつかの場合、ブロックコポリマーは、第1ポリマーの第1ブロック及び第2ポリマーの第2ブロック（特定の場合には、第3ブロック、第4ブロック等）をいくら含んでいてもよい。加えて、いくつかの例では、ブロックコポリマーは、他のブロックコポリマーから形成されてもよい。例えば、第1ブロックコポリマーは、複数の種類のブロック、及び／又は他の部位（例えば非ポリマー部位）を含む新しいブロックコポリマーを形成するように、別のポリマー（ホモポリマー、バイオポリマー、別のブロックコポリマー等）に結合してもよい。

20

#### 【0024】

実施形態の1つにおいて、本明細書で考慮されるポリマー（例えば、コポリマー、例えば、ブロックコポリマー）は、生体適合性ポリマー、つまり、生きた被験者に挿入又は注射されるとき、一般的に有害反応を引き起こすことのないポリマーを含み、例えばそれは、免疫システムによる、例えばT細胞反応による、当該ポリマーに対する著しい炎症反応及び／又は急性拒絶反応を伴わない。したがって、本明細書で考慮される治療用粒子は、非免疫原性のものであってもよい。本明細書で使用される非免疫原性という用語は、循環抗体、T細胞若しくは反応性免疫細胞を、通常は全く誘発しないか、又は最小限度のレベルだけ誘発し、また、個体の内に自己免疫反応を通常は誘発しない天然状態における内因性の成長因子を意味する。

30

#### 【0025】

生体適合性は一般的に、免疫システムの少なくとも一部による、物質に対する急性拒絶反応を意味する。つまり、被験者に移植された非生体適合的な物質は、当該被験者の内に、免疫システムによる当該物質に対する拒絶反応が適切に制御され得ないほどになることもあり、またしばしば、当該物質が当該被験者から除去されなければならないほどに猛烈なものになる免疫反応を引き起こす。生体適合性を測定する一つの簡単なテストは、ポリ

40

50

マーを試験管の中の細胞に触れさせることである。生体適合的なポリマーは、適切な濃度では、例えば50マイクログラム／10<sup>6</sup>細胞という濃度で、著しい細胞死という結果をもたらさないであろうポリマーである。例えば、生体適合的なポリマーは、そのような細胞に触れたときに20%以下の細胞死しか引き起こさないかもしれない。

#### 【0026】

ある実施形態において、考慮される生体適合的なポリマーは生分解的なものであってもよい。つまり、当該ポリマーは、身体のような生理学的環境の内で、化学的及び／又は生物学的に分解することができる。ここで使用される「生分解的」なポリマーは、細胞の中に導入されたときに、細胞の機構によって（生物学的に分解可能）、及び／又は、加水分解のような化学的なプロセスによって（科学的に分解可能）、細胞が再利用する又は処理する、細胞に対して著しい毒性作用を及ぼすことのない構成要素へと分解されるポリマーである。一つの実施形態において、生分解的なポリマーとその分解による副産物は、生体適合的なものであり得る。

10

#### 【0027】

考慮されるナノ粒子、高分子、例えば、ポリ（乳酸-CO-グリコール酸）とポリ（ラクチド-CO-グリコリド）のような、乳酸及び／又はグリコール酸の単位を含むコポリマー及び／又はブロックコポリマーは、本明細書では集約して「PLGA」と呼ばれる。また、グリコール酸の単位を含むホモポリマーは、本明細書では「PGA」と呼ばれ、また、ポリ-L-乳酸、ポリ-D-乳酸、ポリ-D,L-乳酸、ポリ-L-L-ラクチド、ポリ-D-L-ラクチド、ポリ-D,L-ラクチドのような乳酸の単位は、本明細書では集約して「PLA」と呼ばれる。いくつかの実施形態において、典型的な高分子は、例えばポリヒドロキシ酸、つまり、ラクチドとグリコリドのペグ化されたポリマーとコポリマー（例えば、ペグ化されたPLA（PLA-PEG）、ペグ化されたPGA、ペグ化されたPLGA、またそれらの誘導体を含む。

20

#### 【0028】

いくつかの実施形態において、考慮されたナノ粒子はPLGAを含む。PLGAは乳酸とグリコール酸の生体適合的かつ生分解的なコポリマーであり、また種々の形態のPLGAは、乳酸：グリコール酸の比率によって特徴づけられる。乳酸は、L-乳酸、D-乳酸、又はD,L-乳酸であってもよい。PLGAの分解率は、乳酸-グリコール酸の比率を変えることで調節され得る。いくつかの実施形態において、本発明に従って使用されるべきPLGAは、以下のような乳酸：グリコール酸の比率によって、すなわち、約85：15、約75：25、約60：40、約50：50、約40：60、約25：75、又は約15：85という比率によって特徴づけられてもよい。いくつかの実施形態において、当該粒子のポリマー（例えば、PLGAブロックコポリマー又はPLGA-PEGブロックコポリマー）におけるグリコール酸モノマーに対する乳酸モノマーの比率は、さまざまなバラメータのために水分摂取などを最高に利用するために選ばれ、治療剤の放出及び／又はポリマー分解の反応速度は最高に利用されることができる。

30

#### 【0029】

PEGを含む、例えばPLA-PEGを含む開示されるナノ粒子と、PEGの一部とは、例えばPEGが配位子に結合していないとき、仕切られて末端基を含むと考慮される。例えば、PEGは、ヒドロキシル基、メトキシ基、又は他のアルコキシ基、メチル基や他のアルキル基、アリール基、カルボン酸、アミン、アセチル基、グアニジノ基、又はイミダゾールになるだろう。他の考慮された末端基は、アジ化物、アルキン、マレイミド、アルデヒド、ヒドラジド、ヒドロキシルアミン、アルコキシアミン、又はチオール錯体を含む。

40

#### 【0030】

いくつかの実施形態において、ナノ粒子は、約0.6から約0.95の数平均分子量分率のポリ（乳）酸をもったポリ（乳）酸-ポリ（エチレン）グリコールのコポリマーを含み、いくつかの実施形態では約0.7から約0.9、いくつかの実施形態では約0.6から約0.8、いくつかの実施形態では約0.7から約0.8、いくつかの実施形態では約

50

0.75から約0.85、いくつかの実施形態で約0.8から約0.9、またいくつかの実施形態では約0.85から約0.95である。ポリ(乳)酸の数平均分子量分率は、当該コポリマーのポリ(乳)酸の成分の数平均分子量を、ポリ(乳)酸の成分の数平均分子量とポリ(エチレン)グリコールの成分の数平均分子量との総計で割ることによって計算されることが理解される。

#### 【0031】

本分野の通常の技術を有する者は、アミン末端のPEGグループにポリマーを反応させるために、EDC(1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩及びNHS(N-ヒドロキシスクシンイミド)を用いることによって、又は開環重合技術(ROMP)等によって、ポリマーをペグ化する方法及び技術を知っているだろう。

10

#### 【0032】

開示される粒子は、例えば、PEG部及びPL(G)A部のジブロックコポリマーを含んでいてもよく、例えば、PEG部は、約1,000~20,000の数平均分子量、例えば、約2,000~20,000の数平均分子量、例えば、約5kDaの数平均分子量を有していてもよく、PL(G)A部は、約5,000から約20,000の数平均分子量、又は約5,000~100,000の数平均分子量、例えば約20,000~70,000の数平均分子量、例えば約15,000~50,000の数平均分子量、例えば、約15kDaの数平均分子量を有していてもよい。

#### 【0033】

例えば、本明細書に開示されるものは、約10から約99質量%のポリ(乳酸)-ポリ(エチレン)グリコール-コポリマー若しくはポリ(乳酸)-co-ポリ(グリコール酸)-ポリ(エチレン)グリコールコポリマー、又は、約20から約80質量%、約40から約80質量%、約30から約50質量%、又は約70から約90質量%のポリ(乳酸)-ポリ(エチレン)グリコール-コポリマー若しくはポリ(乳酸)-co-ポリ(グリコール酸)-ポリ(エチレン)グリコールコポリマーを含む典型的な治療用ナノ粒子である。典型的なポリ(乳酸)-ポリ(エチレン)グリコール-コポリマーは、約15から約20kDaの数平均分子量、又は約10から約25kDaの数平均分子量のポリ(乳酸)及び約4から約6、又は約2kDaから約10kDaの数平均分子量のポリ(エチレン)グリコールを含んでいてもよい。

20

#### 【0034】

開示されるナノ粒子は、約1から約50質量%のポリ(乳酸)又はポリ(乳酸)-co-ポリ(グリコール酸)(但し、PEGを含まない)を任意に含んでいてもよいし、約1から約50質量%又は約10から約50質量%、又は約30から約50質量%のポリ(乳酸)又はポリ(乳酸)-co-ポリ(グリコール酸)を任意に含んでいてもよい。例えば、ポリ(乳酸)又はポリ(乳酸)-co-ポリ(グリコール酸)は、約5から約15kDaの数平均分子量又は、約5から約12kDaの数平均分子量であってもよい。典型的なPLAは、約5から約10kDaの数平均分子量を有していてもよい。典型的なPLGAは、約8から約12kDaの数平均分子量であってもよい。

30

#### 【0035】

開示されるナノ粒子は、任意の標的部位、つまり、生物学的存在に結合できる部位、又は結合できない場合は会合できる部位、例えば、膜成分、細胞表面レセプター、前立腺特異的膜抗原等を含んでもよい。粒子の表面に存在する標的部位によって、粒子は特定の標的部位、例えば腫瘍、疾病部位、組織、臓器、細胞種等を特定することができる。そして、このように、ナノ粒子は、特定の標的であってもよい。いくつかの場合、薬物又は他の内包物が粒子から放出されて、特定の標的部位に局所的に相互作用を示す。

40

#### 【0036】

一実施形態において、開示されるナノ粒子は、低分子量の配位子、つまり低分子量のPSMA配位子である標的錯体を含む。本明細書で用いられる「結合」又は「結合する」という用語は、相互の親和力又は結合する能力を示す分子又はその部分の対応するペアの間の相互作用を意味するものであり、一般的に特異的又は非特異的な結合すること又は相互

50

作用の結果であって、生化学的、生理学的、及び／又は化学的相互作用を含むが、それに制限されない。「生物学的な結合する」とは、タンパク質、核酸、糖タンパク質、炭水化物、ホルモン、又はその同類のものを含む分子のペアの間に生じる、あるタイプの相互作用を定義する。「結合相手」という用語は、特定分子との結合を受けることのできる一つの分子を意味する。「特異的な結合する」とは、他の類似した生物学的な実体に比べてより高い程度、結合相手（又は限られた数の結合相手）を結合又は認識することのできる、ポリヌクレオチドのような分子を意味する。一組の実施形態において、標的錯体は、約1マイクロモル、少なくとも約10マイクロモルの、又は少なくとも約100マイクロモル以下の親和力（これは解離定数によって測定される）を有する。

## 【0037】

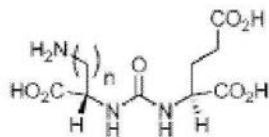
10

例えば、標的部分は、当該粒子が、被験者の身体内で、使用される標的錯体に依存する、腫瘍（例えば固体腫瘍）、疾患部位、組織、器官、ある種の細胞などに限局されるようになる粒子の原因となる。例えば、低分子量のSMA配位子は、固体腫瘍、例えば胰臓腫瘍又は癌細胞に限局されるようになるかもしれない。被験者は人間であってもよいし、ヒトでない動物であってもよい。被験者の例は、イヌ、ネコ、ウマ、ロバ、ウサギ、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ラット、モルモット、ハムスター、靈長類、ヒト等を含むが、それに制限されない。

## 【0038】

20

例えば、標的錯体は、PSMAペプチダーゼ抑制錯体、例えば、

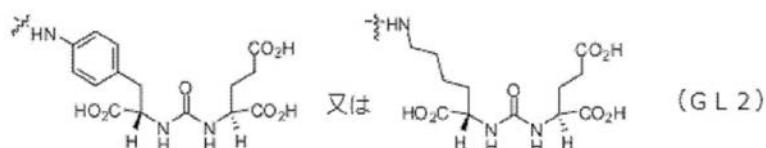


によって表される配位子、及びそのエナンチオマー、そのステレオアイソマー、そのロタマー、そのトートマー、そのジアステレオマー、又はそのラセミ化合物であってもよく、式中nは、1、2、3、4、5又は6である。この配位子に対して、NH<sub>2</sub>基はナノ粒子（例えば、-N(H)-PEG）との共有結合点となる。

## 【0039】

30

別の実施形態において、開示されるナノ粒子は、



によって表される低分子量PSMAに結合するPEG-PGAコポリマー、及び、そのエナンチオマー、そのステレオアイソマー、そのロタマー、そのトートマー、そのジアステレオマー、又はそのラセミ化合物を含んでもよい。

## 【0040】

40

本明細書で開示される標的錯体は一般的に、開示されるポリマー又はコポリマー（例えば、PLA-PEG）に結合され、そのようなポリマー結合は開示されるナノ粒子の部分を形成してもよい。例えば、開示される治療用ナノ粒子は、約0.2から約10重量%のPLA-PEG又はPLGA-PEGを任意で含んでいてもよく、そこにおいて当該PEGは標的配位子（例えば、PLA-PEG配位子）によって機能化する。考慮される治療用ナノ粒子は、例えば約0.2から約10モル%のPLA-PEG-GL2又はポリ(乳酸)-コポリ(グリコール)酸-PEG-GL2を含んでいてもよい。例えば、PLA-PEG-GL2は、約10kDaから約20kDaの数平均分子量と約4,000から約8,000の数平均分子量を含んでいてもよい。

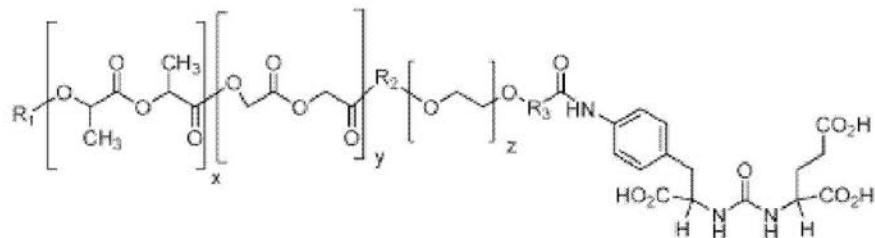
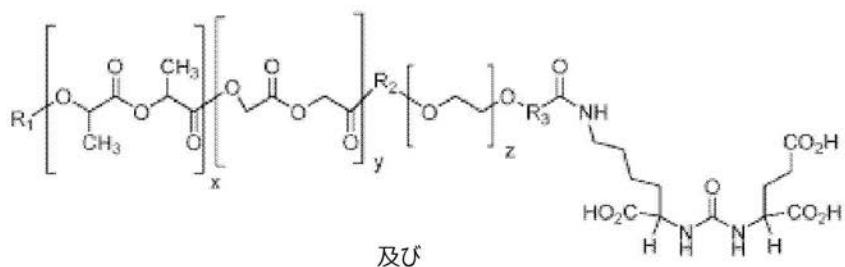
## 【0041】

50

このような標的配位子は、ある実施形態において、当該PEGに共有結合で結合してもよい。それは、例えばアルキレンリンカー、例えばPLA-PEG-アルキレン-GL2によって該当PEGに共有結合で結合してもよい。例えば、開示されるナノ粒子は、約0.2から約10モル%のPLA-PEG-GL2又はポリ(乳)酸-コポリ(グリコール)酸-PEG-GL2を含んでいてもよい。PLA-PEG-GL2又はPLGA-PEGをGL2にリンクさせるC<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>を含んでいてもよい錯体に配位することが理解される。

## 【0042】

開示されるナノ粒子は、



のいずれかのような、典型的なポリマー結合を含む。

ここで、R<sub>1</sub>は、H、及び1、2、3又はそれ以上のハロゲンで任意に置換されるC<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル基からなる群より選択され、

R<sub>2</sub>は、単結合、エステル結合又はアミド結合であり、

R<sub>3</sub>は、単結合又はC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキレンであり、

xは、50から約1500、又は約60から約1000であり、

yは、0から約50であり、

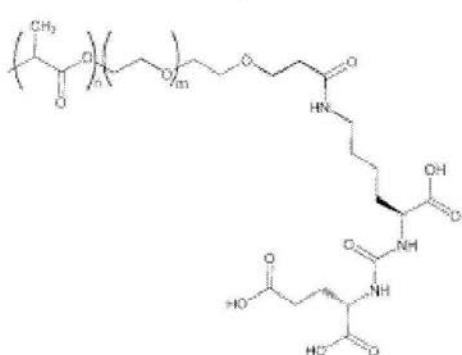
zは、約30から約200、又は約50から約180である。

## 【0043】

異なる実施形態において、xは0から約1モル分率を表す。またyは約0から約0.5モル分率を表してもよい。典型的な実施形態において、x+yは約20から約1720であってもよく、及び/又は、zは約25から約455であってもよい。

## 【0044】

例えば、開示されるナノ粒子は、



10

20

30

40

50

式 I V によって表されるポリマーの標的錯体を含んでいるだろう。

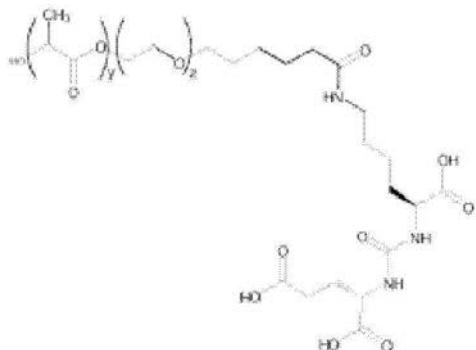
ここで、 $n$  は約 200 から約 300、例えば約 222 であり、また  $m$  は約 80 から約 130、例えば約 114 である。開示されるナノ粒子は、ある特定の実施形態において、式 I V のポリマー結合約 0.1 から約 4 重量% を、又は約 0.1 から約 2、又は約 0.1 から約 1、又は約 0.2 から約 0.8 重量% を含んでいてもよいし、例えば約 2.25 重量% の開示されるナノ粒子を含んでいてもよい。別の実施形態において、式 I V のポリマーの標的配位子は、約 2.5 重量% の、開示されるポリマーに含まれる全ポリマーであるだろう。例えば、開示されるナノ粒子は、約 80 - 90 重量% のポリマー成分を含んでおり、ここで、当該ポリマー成分は、約 96 - 98 重量% の PLA - PEG (例えば、16 kDa の PEG / 5 kDa の PLA) を含み、また約 2 - 3 重量% の PLA - PEG - 配位子、例えば PLA - PEG - GL2 (例えば 16 kDa の PEG / 5 kDa の PLA、例えば式 I V ) を、含む。  
10

#### 【0045】

典型的な実施形態において、開示されるナノ粒子は、PLA - PEG - アルキレン - GL2 結合を有するナノ粒子を含む。そこで例えば、PLA は約 16,000 数平均分子量の Da を有し、PEG は約 5000 分子量の Da を有し、また例えば、アルキレンリンカーは  $C_{1} - C_{20}$  アルキレン、例えば  $(CH_2)_5$  である。

#### 【0046】

例えば、開示されるナノ粒子は、



で示される結合を含んでいてもよい。ここで、 $y$  が約 222 であり、かつ  $z$  が約 114 である。開示されるポリマー結合は、いかなる適切な結合技術を用いて形成されてもよい。開示されるナノ粒子は、十分に球状の配列であってもよいし（すなわち、粒子は一般に球状に現われる）、又は非球状の配列であってもよい。例えば、膨張したり収縮したりするところに接した粒子は、非球状の配列になることもある。いくつかの場合、粒子はポリマーの混合物を含んでいるだろう。例えば、標的錯体（つまり、低分子量 PSMA 配位子）と生体適合的なポリマーとを含む第一のポリマーと、生体適合的なポリマーを含むが標的錯体は含まない第二のポリマーとを含むポリマーの混合物が形成される。この最後のポリマーにおける第一のポリマーと第二のポリマーの比率を制御することによって、この最後のポリマーにおける標的錯体の濃度と位置は、いかなる適切な程度にも容易に制御される。  
30  
40

#### 【0047】

開示されるナノ粒子は、約 1  $\mu m$  以下という特徴的な大きさである。ここで、粒子のこの特徴的な大きさは、当該粒子と同じ容積をもつ完全な球状の直径を有する。例えば、当該粒子は、ある場合には約 300 nm 以下、約 200 nm 以下、約 150 nm 以下、約 100 nm 以下、約 50 nm 以下、約 30 nm 以下、約 10 nm 以下、約 3 nm 以下、又は約 1 nm 以下でありうる当該粒子の特徴的な大きさを有してもよい。特定の実施形態において、本発明のナノ粒子は約 80 nm - 200 nm、約 60 nm から約 150 nm、又は約 70 nm から約 200 nm の直径を有する。

#### 【0048】

一実施形態において、開示されるナノ粒子は、ポリ(エチレングリコール)と当該ポリ

(エチレングリコール)に結合した標的錯体とを含む第一のジブロックポリマーと、このポリ(エチレングリコール)を含むが標的錯体を含まないか、又はポリ(エチレングリコール)と標的錯体との両方を含む第二のポリマーとを含んでいてもよい。そこで第二のポリマーのポリ(エチレングリコール)は、第一のポリマーのポリ(エチレングリコール)とは異なる長さ(又は異なる数の反復単位)を有する。別の例を挙げると、ある粒子は、第一の生体適合的な部分と標的錯体とを含む第一のポリマーと、第一の生体適合的な部分とは異なる第二の生体適合的な部分(例えば、異なる組成を有する、十分に異なる数の反復単位を有する等)と標的錯体とを含む第二のポリマーとを含む。さらに別の例を挙げると、第一のポリマーは、生体適合的な部分と第一の標的錯体とを含むし、第二のポリマーは、生体適合的な部分と、第一の標的錯体とは異なる第二の標的錯体とを含む。

10

## 【0049】

例えば、本明細書で開示されるのは、標的へと結合する能力を有し、かつ第一の非機能化ポリマー、任意的な第二の非機能化ポリマー、標的錯体を含む機能化ポリマー、及び治療剤を含む、治療用のポリマーナノ粒子である。ここで、上述のナノ粒子は、約15から約300の非機能化ポリマーの分子を含むか、又は約20から約200、又は約3から約100の機能化ポリマーの分子を含む。

20

## 【0050】

開示されるナノ粒子は、例えば、約3日以上、約4日以上、又は約5日以上の間、室温又は25°の糖質を含んだ溶液の中で、安定している(例えば、すべての活性剤を維持する)だろう。

## 【0051】

いくつかの実施形態において、開示されるナノ粒子はまた、薬物放出の割合を増加させるであろう脂肪族アルコールを含む。例えば、開示されるナノ粒子は、セチルアルコール、オクタノール、ステアリルアルコール、アラキジルアルコール、ドコソナール、又はオクタソナールのような、C<sub>8</sub>-C<sub>30</sub>アルコールを含む。

30

## 【0052】

ある特定の実施形態において、開示されるナノ粒子の組成物は、約60から約130nmの流体力学的径をもつナノ粒子を含む。このようなナノ粒子は、例えば、化学療法剤(例えば、約10重量%のドセタキセル)と約90重量%のポリマー組成物とを含んでいてよい。このポリマー組成物は、約97.5重量%のジブロックポリ(乳)酸-co-ポリ(エチレン)グリコール(例えば、約15から約20kDaの数平均分子量をもつポリ(乳酸)ブロックを伴い、またポリ(エチレン)グリコールブロックは約4から約6kDaの数平均分子量を有する)と、約2.5重量%のPLA-PEG-GL2(例えば、約15から約20kDaの数平均分子量を有するポリ(乳酸)ブロックを伴い、またポリ(エチレン)グリコールブロックは約4から約6kDaの数平均分子量、例えば15kDa/5kDaのPLA/PEG-GL2を有する)を含んでいてよい。

40

## 【0053】

ナノ粒子は、制御された放出特性を有するだろう。例えばそれは、長期間に亘って、例えば1日、1週間、又はそれ以上に亘って、ある量の活性剤を患者に、例えば患者の特定部位に送達することができる。いくつかの実施形態において、開示されるナノ粒子は十分すぐに(例えば約1分から約30分に亘って)、例えばリン酸塩の局所が室温及び/又は37°の溶液を緩衝するとき、約2%以下、約5%以下、約10%以下の活性剤(例えばタキサン)剤を放出する。

## 【0054】

いくつかの実施形態において、例えば、治療剤を含む開示されるナノ粒子は、例えば25°の水溶液に入れられると治療剤を放出する。その水溶液の割合は、a)約1時間後に放出される治療剤の総計の約0.01から約20%、b)約8時間後に放出される治療剤の約10から約60%、c)約12時間後に放出される治療剤の総計の約30から約80%、d)約24時間後に放出される総計の約75%以上に十分対応している。

50

## 【0055】

いくつかの実施形態において、開示されるナノ粒子又は開示されるナノ粒子を含む組成物を被験者又は患者に投与した後、当該患者における治療剤の最大血漿中濃度 ( $C_{max}$ ) は、単独で（例えばナノ粒子の部分としてではなく）投与されるときの治療剤の  $C_{max}$  と比べて十分に高い。

#### 【0056】

別の実施形態において、治療剤を含む開示されるナノ粒子は、被験者に投与されたとき、単独で投与された治療剤の  $T_{max}$  に比べて十分に長い治療剤の  $T_{max}$  を有する。

#### 【0057】

##### 治療剤

開示されるナノ粒子は、抗悪性腫瘍剤のような治療剤を、例えば mTor 抑制剤（例えばシロリムス、テムシロリムス又はエベロリムス）、ピンクリスチンのようなピンカアルコイド、ジテルペン誘導体、又はパクリタキセル（又は DHA - paclitaxel や PG - paxlitaxel のようなその誘導体）やドキタキセルのようなタキサン、といったような治療剤を含んでいてもよい。

10

#### 【0058】

一組の実施形態において、開示されるナノ粒子は、一つの薬、又は一つ以上の薬の組み合わせを含む。そのような粒子は、例えば次の実施形態、つまりそこで標的錯体が、薬を含む粒子を、被験者の内の特定の局所化された位置へと導くために、例えば薬の局所化された送達が生じることを可能にするために使用される実施形態において有用である。典型的な治療剤は、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、ゲムシタビン（ジェムザール）、ダウノルビシン、プロカルバジン、マイトマイシン、シタラビン、エトポシド、メトトレキサート、ビノレルビン、5 - フルオロウラシル（5 - FU）、ピンプラスチンやピンクリスチンのようなピンカアルカロイド、ブレオマイシン、パクリタキセル（タキソール）、ドセタキセル（タキソテール）、アルデスロイキン、アスピラギナーゼ、カルボプラチニン、クラドリビン、カンプトテシン、10 - ヒドロキシ - 7 - エチルカンプトテシン（SN38）、ダカルバジン、S - I カペシタビン、5' - デオキシフルロウリジン、エニルウラシル、デオキシシチジン、5 - アザシトシン、5 - アザデオキシシトシン、アロブリノール、2 - クロロアデノシン、トリメトレキサート、アミノブテリン、メチレン - 10 - デアザアミノブテリン（MDAM）、オキサプラチニン、ピコプラチニン、オルマプラチニン、エビルビシン、リン酸エトポシド、9 - アミノカンプトテシン、10、11 - メチレンジオキシカンプトテシン、カレニテシン、9 - ニトロカンプトテシン、ビンデシン、L - フェニルアラニンマスター、イフオスファミドメフォスファミド、ペルフォスファミド、トロフォスファミドカルムスチン、セムスチン、エポチロン A - E、トムデックス、6 - メルカブトブリニン、6 - チオグアニン、アムサクリニン、エトポシドリン酸塩、カレニテシン、アシクロビル、バラシクロビル、ガンシクロビル、アマンタジン、リマンタジン、ラミブジン、ジドブジン、ベバシズマブ、トラスツズマブ、リツキシマブ、またその組み合わせのような化学療法剤を含む。潜在的に適切な薬の非限定的な例は、例えばドセタキセル、ミトキサントロン、ミトキサントロン塩酸塩を含む抗癌剤を含む。

20

30

30

#### 【0059】

本明細書で開示されるナノ粒子は、本発明の別の側面によると、医薬組成物を形成するために、製薬学的な許容可能な担体と組み合わせられる。この分野における技術の一つで高評価されるように、当該担体は以下に記述される投与の経路、標的流出物の位置、送達される薬、薬の送達の時間経過等に基づいて選択される。

40

#### 【0060】

本発明の医薬組成物は、当該技術分野で公知の、経口または非経口の経路を含むいかなる手段によっても患者に投与されてもよい。ここで使用される「患者」という用語は、例えば哺乳類、鳥類、爬虫類、両生類、また魚類を含む非ヒト及びヒトを意味する。例えば、非ヒトは哺乳類（例えば、齧歯動物、ネズミ、ラット、ウサギ、サル、イヌ、ネコ、靈長類、あるいはブタ）であってもよい。ある実施形態において非経口経路が望ましい。なぜならそれらの実施形態は、消化管の内に見られる消化酵素との接触を避けるからである。そ

50

のような実施形態によると、発明の組成物は注射（例えば、静脈注射、皮下注射、又は筋肉注射、腹腔内注射）によって、直腸内に、膣内に、局所に（粉末、クリーム、軟膏、点滴によってのように）、又は吸入によって（スプレーによってのように）投与されてもよい。

#### 【0061】

特定の実施形態において、本発明のナノ粒子は患者に対してその必要に応じて、全身的に、例えばIV注入又は注射によって投与される。

#### 【0062】

注射可能な調剤薬、例えば無菌の注射可能な水性懸濁液又は油脂性懸濁液は、適切な分散剤又は湿潤剤と沈殿防止剤を使用する既知の技術によって製剤されるだろう。無菌の注射可能な調剤薬はまた、例えば1、3-ブタンジオールに溶けた溶液のような、非毒性の、非経口で受容可能な希釈剤又は溶剤に溶けた、注射可能な溶液、懸濁液、又は乳濁液であってもよい。使用される受容可能な賦形剤又は溶剤の中には、水溶液、リンガー溶液、U.S.P.及び等張塩化ナトリウム溶液がある。加えて、無菌の不揮発性油は、慣例通り溶剤又は懸濁媒として用いられる。この用途にとって、いかなる薄い不揮発性油も、合成モノグリセリド又は合成ジクリセリドを含むものとして用いられてもよい。加えて、オレイン酸のような脂肪酸は、注射可能なものの調剤において使用される。一実施形態において、本発明の共役は、1% (w/v) のカルボキシメチルセルロースナトリウムと0.1% (v/v) のTWEEN 80（登録商標）とを含む分散剤の中で懸濁される。当該注射可能な製剤は、例えば、バクテリア保持フィルターを通して濾過されることによって、又は殺菌剤を、使用前の無菌の水若しくは他の無菌の注射可能な媒体の内に溶解される若しくは分散されることのできる無菌の固体組成物の形へと組み入れることによって、無菌化されてもよい。

10

20

30

40

#### 【0063】

いくつかの実施形態において、凍結に適切な組成物は本明細書で開示されるナノ粒子を含むものとして考慮され、また凍結に適切な溶液、例えばスクロース及び/又はシクロデキストリン溶液はナノ粒子懸濁液に加えられる。スクロースは、例えば凍結保護物質として、当該粒子が集まって凝集するのを防ぐ。例えば、本明細書で提供されるのは、多数の開示されるナノ粒子、スクロース、及び水を含んだナノ粒子製剤である。

#### 【0064】

##### 治療法

いくつかの実施形態において、本発明に従って標的とされる粒子は、疾病、不調及び/又は異常の一つ又はそれ以上の症状や特徴を治療し、軽減し、改善し、除去し、その発病を遅らせ、進行を妨げ、激しさを低減し、及び/又は発生を低減することに使用される。

#### 【0065】

一実施形態において、本明細書の開示は、リンパ癌又は胆管や胆道の癌のような一定の癌（例えば、胆管癌、膵臓癌、胆囊癌、及び/又はファーテー膨大部癌）に対する治療法を提供し、この治療法には、開示される治療用ナノ粒子（例えば、治療剤（例えばドセタキセル）と生体適合的ポリマーを含むナノ粒子）を含む組成物を必要に応じて患者に投与することが含まれる。

#### 【0066】

別の実施形態において、本明細書の開示は、中咽頭癌、頭頸部癌、又は咽喉癌、例えば扁桃腺癌のような一定の癌に対する治療法を提供し、この治療法は、開示される治療用ナノ粒子（例えば、治療剤（例えばドセタキセル）と生体適合的ポリマーを含むナノ粒子）を含む組成物を必要に応じて患者に投与することを含む。

#### 【0067】

また本明細書は、肛門癌、大腸癌、消化管間質腫瘍、食道癌、肝癌、胆囊癌、及び/又は腸癌のような消化器癌に対する治療法を提供する。ここで開示されるのは、いくつかの実施形態における、子宮頸癌、前立腺癌、膀胱癌及び/又は肺癌（例えば肺小細胞癌若しくは肺非小細胞癌（例えば腺癌、扁平上皮癌）及び/又は乳癌に対する治療法であり、例

50

えば治療用ナノ粒子組成物の開示される適量を使用する。

【0068】

また本明細書は、活性剤を含むここで開示されるナノ粒子を患者に投与する方法を提供し、そこで、そのようなナノ粒子は、患者に投与されると、この活性剤が単独で（つまり、開示されるナノ粒子としてではなく）投与されるときに比して、分布容積を十分に低減する、及び／又は無制限のC<sub>max</sub>を十分に低減する。

【0069】

開示される方法は、開示されるナノ粒子組成物を投与することを含む。そこにおいて当該組成物は、3週間、1ヶ月、若しくは2ヶ月、又はそれ以上の期間に亘って投与される。例えば、本明細書で開示されるのは、癌に対する治療法であって、その治療法は、開示されるナノ粒子組成物を少なくとも2週間、3週間、1ヶ月という期間に亘って投与すること、又は約2週間から約6ヶ月若しくはそれ以上の期間に亘って投与されることを含む。この方法において各々の投与の間隔は、約1日に1度、1週間に1度、2週間に1度、3週間に1度、又は1ヶ月に1度より以下であり、またこの方法において各々の投与の活性剤（例えばドセタキセル）の服用量は、約30mg/m<sup>2</sup>から約75mg/m<sup>2</sup>、又は約50mg/m<sup>2</sup>から約75mg/m<sup>2</sup>、又は約60mg/m<sup>2</sup>から約70mg/m<sup>2</sup>、又は約55mg/m<sup>2</sup>から約60mg/m<sup>2</sup>である。

10

【0070】

本明細書において提供されるのは、必要に応じて患者に施される、癌（例えば難治性癌）に対する治療法であり、治療上有効な量の開示されるナノ粒子組成物を患者に投与することを含む。そのような難治性癌は、例えば消化器癌、口腔咽頭癌、子宮頸部癌、肺癌、又は前立腺癌であってもよく、例えば、難治性癌は、扁桃腺癌、肛門癌、膵臓癌、胆管癌、結腸癌、子宮頸部癌、又は胆嚢癌であってもよい。難治性癌は、1又はそれ以上の化学療法剤及び／又は放射線によって以前から患者を治療してきたが、しかしそうした第一線の療法には反応しない癌であってもよい。

20

【0071】

本明細書で考慮されるのは、例えば難治性癌のような癌に対する治療法であって、それはa)治療剤（例えばドセタキセル）を含む開示されるナノ粒子組成物の有効量を、さらに任意で、b)少なくとも一つの他の化学療法剤の有効量を、患者に投与することを含む。いくつかの実施形態において、この他の化学療法剤は、シスプラチニン、カペシタビン、オキサリプラチニン、ゲムシタビン、5FU、マイトマイシン、ゲムシタビン、又は他の化学療法剤の組み合わせである。そのような組み合わせ療法において、ナノ粒子を含む当該組成物とその他の化学療法剤とは同時に投与されてもよく、同一組成物か別個の組成物のいずれかを順次投与されてもよい。すなわち当該ナノ粒子組成物は、他の化学療法剤の投与前か投与後に投与されてもよい。いくつかの実施形態において、当該ナノ粒子と当該化学療法剤との投与は同時であってもよい。すなわち、ナノ粒子組成物の投与期間と当該化学療法剤の投与期間とは重なり合う。いくつかの実施形態において、ナノ粒子組成物と当該化学療法剤との投与は同時ではない。例えば、いくつかの実施形態において、当該ナノ粒子組成物の投与は、当該化学療法剤が投与される前に終わる。いくつかの実施形態において、他の化学療法剤の投与は、当該ナノ粒子組成物が投与される前に終わる。難治性癌に対する治療法において、患者は他の化学療法剤に反応していなかったであろう。

30

【0072】

癌に対する治療法はまた、a)開示されるナノ粒子組成物を患者に投与することを含む第一の療法、またb)放射線療法、外科処置、又はそれらの組み合わせを含む第二の療法を考慮される。

40

【0073】

本明細書で提供されるのは、いくつかの実施形態における、他の化学療法剤、例えば単独又は化学療法との組み合わせの5FUや放射線治療では治りにくい癌に対する治療法である。例えば、ここで提供されるのは、必要に応じて患者に施される、難治性の子宮頸部癌に対する治療法である。ここで患者は、治療用ナノ粒子を含む組成物の治療上有効量

50

(例えば、約50から約75mg/m<sup>2</sup>のドセタキセル)を、シスプラチン又は放射線治療に反応しなかった患者に投与することを含む。ここで、上記のナノ粒子は、約10重量%のドセタキセルとポリ(乳)酸-ポリ(エチレン)グリコールジブロックコポリマーを含む。

**【実施例】**

**【0074】**

ここで、本発明が一般に説明され、本発明の特定の態様及び実施形態を単に説明する目的で含まれ、かつ決して本発明を制限することを意図するものではない、以下の実施例を参考することによって、容易に理解されよう。

**【0075】**

10

実施例1：ナノ粒子の準備 - エマルジョン工程

有機相は、ドセタキセル(DTXL)とポリマー(コポリマー、及び/又は配位子とのコポリマー)の混合によって構成される。当該有機相は、概ね1:5の比率(油相:水相)の水相と混合され、そこで当該水相は界面活性剤といくつかの溶解した溶剤とから構成される。高い薬物負荷を獲得するために、有機相における約30%の固体が使用される

**【0076】**

20

最初の粗い乳剤は、単純な混合を受けた二つの相の組み合わせによって、又は回転子固定子ホモジナイザーの使用によって形成される。攪拌棒が目に見えるほどより大きい粗い溶液を作った一方で、回転子/固定子は等質的な乳溶液を産出した。攪拌棒を用いた方法は、給送管の側面に付着した十分な油相の液滴をもたらすことが観察されたが、このことは、粗い乳剤のサイズが質にとって決定的なプロセスパラメータではないが、それは産出の低下や相分離が起こるのを防ぐために適切に細かく作られるべきであることを示唆している。したがって、高速混合器はより大きな規模に適したものであるかもしれないが、回転子は、粗い乳剤の形成のための標準的な方法として使用される。

**【0077】**

そして、最初の乳剤は、高圧ホモジナイザーの使用によって細かい乳剤へと形成される。粗い乳剤のサイズは、ホモジナイザーM-110-EHによる連続的な工程(103)の後では、当該粒子に十分に効果を及ぼさない。

**【0078】**

30

ホモジナイザーのフィード圧は、結果として生じる粒子サイズに十分な影響を及ぼすことを見出された。空気式及び電気式のM-110-EHホモジナイザーによって、フィード圧を低減することは粒子サイズを低減することが見出された。したがって、M-110-EHに使用される標準的な作動圧力は、相互作用チャンバにつき4000-5000PSIであり、それはユニットに対する最小の加工圧力である。M-110-EHはまた、一つの相互作用チャンバか二つの相互作用チャンバかの選択肢を有する。それは限定的なY-チャンバとともに、また連続して、限定的な200μm以下のZ-チャンバとともに標準的なものになる。Y-チャンバを取り外して空のチャンバに取り替えられるとき、粒子サイズは実際に低減することが見出された。さらに、Y-チャンバを取り外すことにより、加工中の乳剤の流量を十分に増大させ得る。

**【0079】**

40

2-3工程の後で、粒子サイズを十分に低減せず、連続的な工程は粒子サイズの増大の原因とさえなり得る。表Aは、乳化プロセスのパラメータを纏めたものである。

【表A】

パラメータ	数値	観察結果
粗い乳剤の形成	回転子固定子ホモジナイザー	粗い乳剤のサイズは最後の粒子のサイズに効果を及ぼさないが、大きな粗い乳剤は給送管における油相の保持を増加させる原因となりうる
ホモジナイザーのフィード圧	チャンバーごとに 4000 - 5000 PSI	より低い圧力が粒子のサイズを低減させる
相互作用チャンバ	2 × 200 μm の Z - チャンバ	200 μm の Z - チャンバは最小の粒子のサイズを生み出し、最も高いホモジナイザーの処理能力を可能にする。
ホモジナイザー工程の数	2 - 3 工程	研究が示したところによれば、粒子のサイズは二つの慎重な工程の後で十分には低減せず、サイズは連続的な工程によって増大さえしうる
水相 [コール酸ナトリウム]	0.1 %	[コール酸ナトリウム] は、粒子サイズを効果的に変えることができる。数値は一定のプロセスと形成に対して最適化される
W : O の比率	5 : 1	粒子のサイズの十分な増大のない最低比率は、~ 5 : 1 である
油相における [固体]	30 %	増大したプロセスの能率、増大した薬物封入、加工できる粘度

10

20

30

40

## 【0080】

そして、細かい乳剤は、混合を受けている一定の温度の脱イオン水を加えることによって急冷する。この急冷単位操作において、当該乳剤は攪拌を受けている低温水のクエンチに加えられる。これは油相溶剤の十分な部分を抽出するのに役立ち、下流の濾過のためにナノ粒子を効果的に硬化させる。クエンチを冷却することは、薬物封入を十分に改善した。クエンチ : 乳剤の比率はほぼ 5 : 1 である。

## 【0081】

Tween 80 の 35 % (wt %) の溶液は、Tween 80 全体のほぼ 2 % に達するようにクエンチに加える。当該乳剤を急冷した後で、薬の可溶化剤として作用する Tween - 80 の溶液が加えられ、これは濾過の間、封入されていない薬の効果的な除去を可能にする。表Bは、急冷工程のパラメータの各々を表している。

表B : クエンチのプロセスパラメータの纏め

【表B】

パラメータ	数値	観察結果
初期のクエンチの温度	< 5 °C	低温はより高い薬物封入を生み出す
[T w e e n - 8 0]	3 5 %	最高濃度が準備されることができ、クエンチにおいて容易に分散する
T w e e n - 8 0 : 薬の比率	2 5 : 1	封入されていない薬を効果的に取り除くのに求められる T w e e n - 8 0 の最小量
Q : E の比率	5 : 1	高い薬物封入を維持する間の最小の Q : E 比率
クエンチ保持／プロセスの温度	≤ 5 °C (現在の 5 : 1 Q : E 比率、2 5 : 1 T w e e n - 8 0 : 薬物比率を伴う)	クエンチ保持の時間と最初の濃縮段階の間、十分な薬物が滲出するのを防ぐ温度

10

## 【0082】

20

温度は、十分に希釈した懸濁液（十分に低濃度の溶剤）とともに、当該粒子の  $T_g$  より十分に低温であり続けなければならない。Q : E の比率が十分に高くなれば、そのときは、より高い濃度の溶剤が粒子を可塑化し、また薬物の漏出を可能にする。反対に、より低温であると、低い Q : E の比率（～3 : 1まで）で高い薬物封入を可能にし、プロセスをより効果的に実施し得る。

## 【0083】

そして、当該ナノ粒子は、接線流濾過工程で分離され、その結果ナノ粒子懸濁液を濃縮し、溶剤、遊離型薬物、薬物化溶剤をクエンチ溶液から水へとバッファー交換する。再生セルロース膜は、300の分画分子量（M W C O）とともに使用される。

## 【0084】

30

一定容積の透析濾過（D F）は、急冷溶剤、遊離型薬物、T w e e n - 8 0 を取り除くために実施される。一定容積の D F を実施するために、濾過水が取り除かれるのと同割合で、濃縮水の管にバッファーを加える。表 C に T F F 操作のプロセスパラメータを纏める。直交流率とは、吸込水路を通った、また膜を通過した溶液流入の割合である。この流入により、膜を詰ませて濾過水の流入を制限する可能性のある分子を払い除く力が加わる。膜間圧は、膜を通して透過性の分子を排出する力である。

表 C : T F F パラメータ

【表 C】

パラメータ	最適値	効果
膜材料	再生セルロースー粗目の膜	R C と P E S の間では実施に差がないが、溶剤との相溶性は R C が優れている。
分画分子量	3 0 0 k D a	N P 特性 (すなわち残余の t w e e n) においては差がない 流入の増加は 5 0 0 k D a の膜とともに見られるが、5 0 0 k D a は R C においては得られない
直交流率	1 1 L / m i n / m <sup>2</sup>	より高い直交流率がより高流入になった
膜間圧	2 0 p s i d	水路の開いた膜は 1 0 から 3 0 p s i d の間の最大流量になる。 。粗い水路の膜は m i n T M P (~ 2 0 p s i d) で最大流量になる。
透析濾過用のナノ粒子懸濁液の濃度	3 0 m g / m l	透析濾過は流量と流量に基づく 水路の開いた T F F 膜で [N P] ~ 5 0 m g / m l の時、最も効果的である。粗い水路の膜では、流量は開始バッファーにおいて ~ 3 0 m g / m l の時、最適化される。
ダイア容積数	> 1 5 (流入増加に基づく)	T w e e n - 8 0 を効果的に取り除くのに、約 1 5 ダイア容積が必要とされる。透析濾過の終了点は、インプロセス制御 (流入増加プロトコル) によって決定される。
膜面積	~ 1 m <sup>2</sup> / k g	膜のサイズは予想流量と求められる容積とにに基づく。

## 【0085】

そして、濾過したナノ粒子スラリーは、加工中高温度への熱サイクルを受ける。封入された薬物の小部分（通常は 5 - 10 %）は、最初に 25 に曝されるとすぐさま当該ナノ粒子から放出される。この現象により、加工全体の間冷たさが保たれる諸部分は、送達の間形成する遊離型薬物や薬物結晶、又は凍っていない貯蔵庫の全ての部分の影響を受けやすい。ナノ粒子スラリーを加工中高温度に触れることによって、この「緩く封入された」薬物は、薬物ローディングにおける小滴を犠牲にすることで、取り除かれて産出の安定性を改善する。表 D は、25 での加工の 2 つの実施例を纏めている。他の実験が示したところによれば、産出は、~ 2 - 4 ダイア容積の後で、それを 25 に晒しても封入された薬物の大部分を失わないほどまで十分に安定する。5 ダイア容積は、25 の処置より前の冷温加工の総計として使用される。

10

20

30

40

## 【表 D】

		ロットA	ロットB
薬物負荷	低温検査	11.3%	9.7%
	25°C 検査 <sup>1</sup>	8.7-9.1%	9.0-9.9%
安定性 <sup>2</sup>	低温検査	<1日	<1日
	25°C 検査 <sup>1</sup>	5-7日	2-7日
体外破裂 <sup>3</sup>	低温検査	~10%	実施されず
	25°C 検査 <sup>1</sup>	~2%	

10

<sup>1</sup> 25 の加工副ロットは、少なくとも 5 ダイア容積の様々な期間後に、25 に晒される。25 に晒された多数の副ロットがあったので、いくつもの範囲が報告される。

<sup>2</sup> 安定性のデータは、スラリーにおける結晶形成（顕微鏡検査によって目に見える）より前に、最後の産出が 25 で、また 10 - 50 mg / ml ナノ粒子濃度で保たれることのできた時間を表している。

<sup>3</sup> 体外破裂は、最初の時点（本質的に即座に）放出された薬物を表している。

## 【0086】

濾過プロセスの後、ナノ粒子懸濁液は、殺菌グレードフィルター（0.2 μm 絶対値）を通過する。前置フィルターは、当該プロセスの合理的な濾過面積 / 時間を使用する目的のために、殺菌グレードフィルターを保護するために使用される。表 E に値を纏める。

20

## 【表 E】

パラメーター	O 値	効果
ナノ粒子懸濁液の濃度	50mg/ml	高い[NP]では収量低下が高くなるが、50mg/ml でのろ過能力のおかげで、ろ過後に無菌で濃縮しなくてもよくなる。
ろ過流量	~1.3 L/min/m <sup>2</sup>	流量が増加するにつれろ過性が低下する

20

## 【0087】

濾過列は、Ertel Alsop Micromedia XL の depth filter M953P 膜（0.2 μm 名目値）である。Seitz EKSP depth filter media（0.1 - 0.3 μm 名目値）を伴う Pall SUPR Acap. Pall Life Sciences Supor EKV の 0.65 / 0.2 ミクロンの殺菌グレード PES filter。

30

## 【0088】

depth filter に対しては 1 kg のナノ粒子につき 0.2 m<sup>2</sup> のフィルター表面積と、殺菌グレードフィルターに対しては 1 kg のナノ粒子につき 1.3 m<sup>2</sup> のフィルター表面積とを使用してもよい。

## 【0089】

## 実施例 2：ヒトの胆管癌の治療

40

実施例 1 で準備したナノ粒子を使用するドセタキセル（10 wt % のドセタキセル、90 wt % のポリマー (~2.5 wt % の PLA - PEG - GL 2。 ~97.5 % の PLA - PEG、Mn PLA = 16 Da。 Mn PEG = 5 Da。 BIND - 14）を静脈投与した後に、51 歳のヒトの胆管癌患者で続く腫瘍のサイズを査定した。2 周期の治療とともに、服用量 15 mg / m<sup>2</sup> のドセタキセルを BIND - 14 として投与した。服用は、服用量エスカレーションプロトコルを使用して投与されることができる。

## 【0090】

図 1 と図 2 が示しているのは、基準スキャン（左パネル）と、BIND - 14 での治療後約 6 週間後に撮られた治療後のスキャン（右パネル）である。当該患者は基準線よりも前に、カペシタビン、シスプラチニ + ゲムシタビン、オキサリプラチニ + カペシタビンによ

50

る療法を以前に受けていた。スキャンが表示するのは、損害部位（丸で囲まれた箇所）は治療から一ヶ月で回復した。この結果は、ドセタキセルが胆管癌の治療に効果がないことを見出した以前の諸研究（バズドゥル、アメリカ臨床腫瘍学雑誌、1999年、第22巻（1）、78-81頁）と対照的である。

#### 【0091】

##### 実施例3：ヒトの扁桃腺癌の治療

実施例1で準備したナノ粒子を使用するドセタキセル（10wt%のドセタキセル、90wtのポリマー（～2.5wt%のPLA-PEG-GL2。～97.5%のPLA-PEG、Mn PLA = 16 Da。Mn PEG = 5 Da。BIND-14）を静脈投与した後に、63歳のヒトの扁桃腺癌患者で続く腫瘍のサイズを査定した。2周期の治療とともに、服用量30mg/m<sup>2</sup>のドセタキセルをBIND-14として投与した。

10

#### 【0092】

図3は、基準スキャン（左パネル）と、治療後約7週間後に撮られた治療後のスキャン（右パネル）を示している。当該患者は基準線より前に、4つの異なる治験剤とパクリタキセル+カルボプラチニによる療法を以前受けていた。基準スキャンは5.1cm×3.0cmというサイズの腫瘍を示し、治療後のスキャンは3.8cm×2.2cmというサイズの腫瘍を示していたが、これにより、腫瘍のサイズが治療の後で小さくなつたことが示された（腫瘍は長方形で表されている）。

#### 【0093】

##### 実施例4：ヒトの患者におけるドセタキセルBIND-014の薬物動態学

実施例1で準備したドセタキセルを有するナノ粒子の薬物動態学（PK）を、ヒトの患者で確認した（患者は全部で12人（評価可能なのは11人）。男性/女性は8/4。中央値年齢は70歳（29-82）。治療の中央値クールは1.5（1-3）。以前の治療、化学療法（10）、以前のタキサン療法（4）、放射線療法（4）。腫瘍のタイプ、NSCLC（患者2人）、卵巣（1）胃部（1）、頭頸部（1）、その他（肺小細胞癌、胆管癌、エクリン癌、扁桃腺癌、副腎皮質癌、肛門癌）。患者らには、薬物を封入している受動的に標的とされるナノ粒子（時間=0のとき、10wt%の薬物、90wtポリマー（PLA-PEG、Mn PLA = 16 Da、Mn PEG = 5 Da、PTNP）が一服、静脈投与される。

20

#### 【0094】

図4は、ドセタキセルナノ粒子のPKのグラフを示している。図5は、PKの直線性を表示している。左のパネルは服用量の関数としてのC<sub>max</sub>のプロットを示し、右のパネルは、服用量の関数としての、T=0からT=48時間（AUC（0-48h））という期間の曲線下面積のプロットを示している。

30

#### 【0095】

##### 実施例5：ヒトの進行癌患者におけるドセタキセル粒子の薬物動態学

実施例1で準備したドセタキセル（BIND-014）を有するナノ粒子を、ヒトの患者で確認した。3週間ごとに1度1時間、静脈注射によって、主要な適格条件を満たす18歳より高齢の患者にBIND-014を投与した。いかなる標準治療又は根治治療も存在しない進行癌又は転移癌。バージョン1.1のRECISTによって測定可能又は評価可能な疾患。0又は1のEOCGパフォーマンスステータス。12週より長い平均余命。初期の服用量は3.5mg/m<sup>2</sup>であった。それぞれの患者は3週間ごとにBIND-14の注射を60分受けた。

40

#### 【0096】

17人の患者（女性7人と男性10人、中央値年齢は62歳）で、3.5、7.5、15、30、60又は75mg/m<sup>2</sup>の服用量を評価した。一時的な第4級の好中球減少症が、60mg/m<sup>2</sup>の患者中2/7で、また75mg/m<sup>2</sup>の患者中2/3で観察された。発熱性好中球減少症は観察されなかった。非血液学的な毒性は深刻なものでない軽微なものでうまく処理された。（封入されて放出された）ドセタキセル全体の測定に基づいたPKは、sb-ドセタキセル（溶剤型ドセタキセル）とは異なっており、それは、研究され

50

た全服用量の中で均整がとれており、また血漿区画におけるナノ粒子の保持及びドセタキセルの制御された放出と一致する服用量である。平均 C<sub>L</sub> は  $0.3 \text{ L} / \text{h} / \text{m}^2$  であり、V<sub>ss</sub> は  $3.6 \text{ L} / \text{m}^2$ 、そして t<sub>1/2</sub> は 6 h である。2 周期より多い治療の後での SD が、 $15 \text{ mg} / \text{m}^2$  の 1 人の胆管癌患者で、 $30 \text{ mg} / \text{m}^2$  の 1 人の扁桃腺癌患者で、 $60 \text{ mg} / \text{m}^2$  の 1 人の大腸癌患者で、 $60 \text{ mg} / \text{m}^2$  の一人の肛門癌患者（9 周期の間反応が持続した）で、 $75 \text{ mg} / \text{m}^2$  だったが 2 周期で  $60 \text{ mg} / \text{m}^2$  まで減少した一人の膵臓癌患者で、観察された。RECAST による慢性的な部分的反応が、一人の服用量  $75 \text{ mg} / \text{m}^2$  の子宮頸癌患者で第 1 周期の間観察された。

#### 【0097】

下記表は、抗癌作用及び前に投与した薬剤を示している。

10

#### 【表 F】

腫瘍型	投与量( $\text{mg}/\text{m}^2$ )	抗癌作用	前に投与した薬剤
胆管	15	安定型疾患	カペシタビン シスプラチニン+ゲムシタビン オキサリプラチニン+カペシタビン
へんとう腺	30	安定型疾患	カルボプラチニン+パクリタキセル 治験薬
肛門 (扁平上皮)	60	安定型疾患 (26週)	5 FU + シスプラチニン 5 FU + マイトマイシン
大腸	60	安定型疾患	5 FU FOLFOX + ベバシズマブ、オキサリプラチニン、ロイコボリン、アービタックス、イリノテカン
膵臓	75	安定型疾患 (18週)	ゲムシタビン+エルロチニブ、イリノテカン + 5 FU 治験薬
頸	75	部分的反応 (25+週)	シスプラチニン、放射線治療

20

30

#### 【0098】

BIND-014 投与の後のドセタキセルの AUC は、同じ服用量の sb - ドセタキセルよりも 100 倍以上（2 衪）高い。PC のグラフは、血漿区画における保持とドセタキセルの制御された放出と一致した。図 6 は、同じ服用量のドセタキセル単体に比べたときの、 $75 \text{ mg} / \text{m}^2$  で維持される放出量を示している。

#### 【0099】

BIND-014 は大体においてよく許容性があった。PK は sb - DTXL と十分に異なっており、抗腫瘍活性の予備的な証拠が、低い DTXL 服用量で、sb - DTXL が最小の活性をもつ腫瘍において観察された。

#### 【0100】

40

#### 均等物

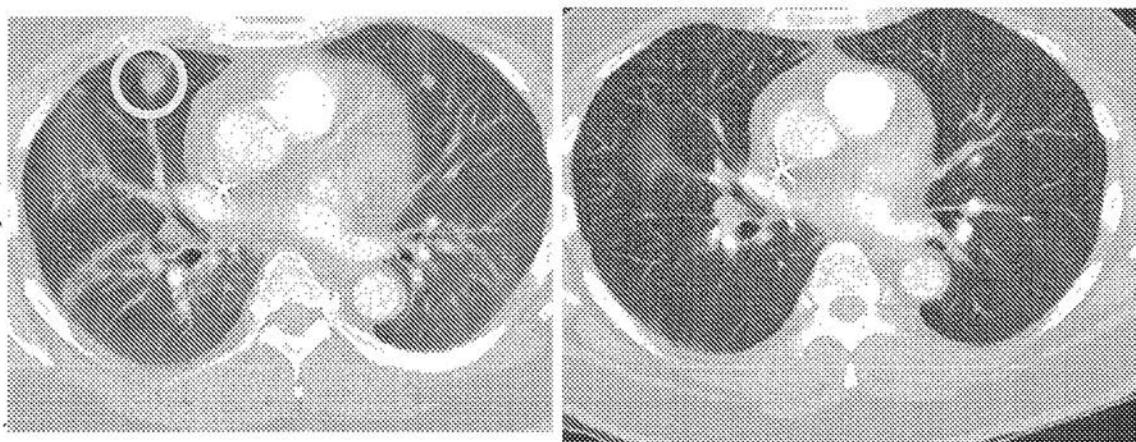
当業者は、単なる慣例の実験を用いて、本明細書に記載の発明の特定の実施形態の多くの均等物を認識し、又は確かめ得る。かかる均等物は、以下の特許請求の範囲に包含されることが意図されている。

#### 【0101】

#### 参照による援用

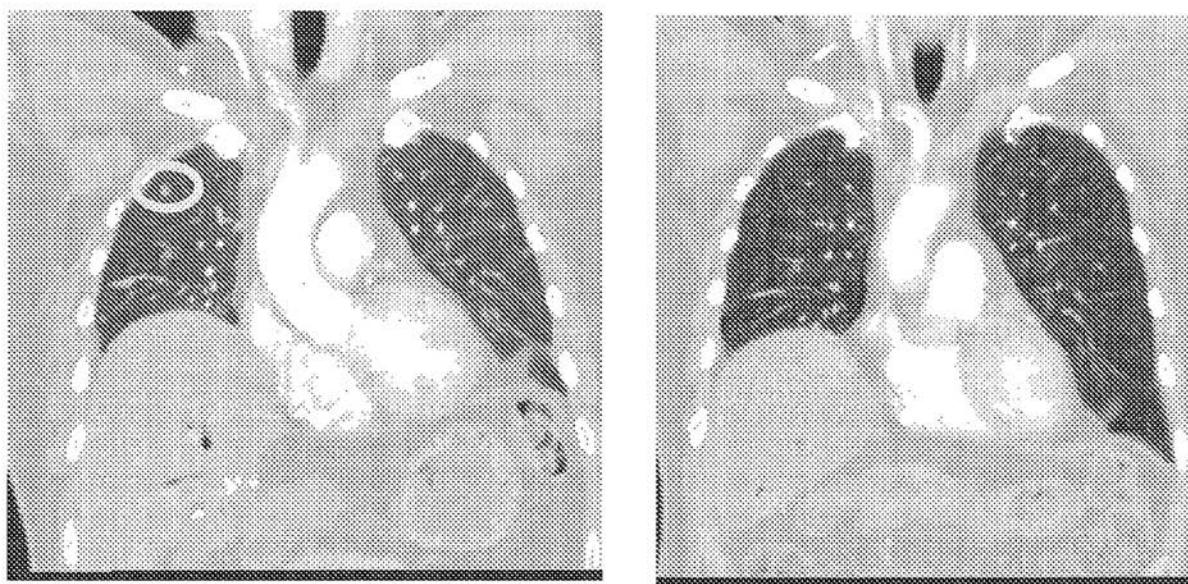
本明細書に記載の全ての特許、公開特許出願、ウェブサイト、及び他の参考文献の内容全体が、参照によりそれら全体が本明細書に明示的に援用される。

【図1】



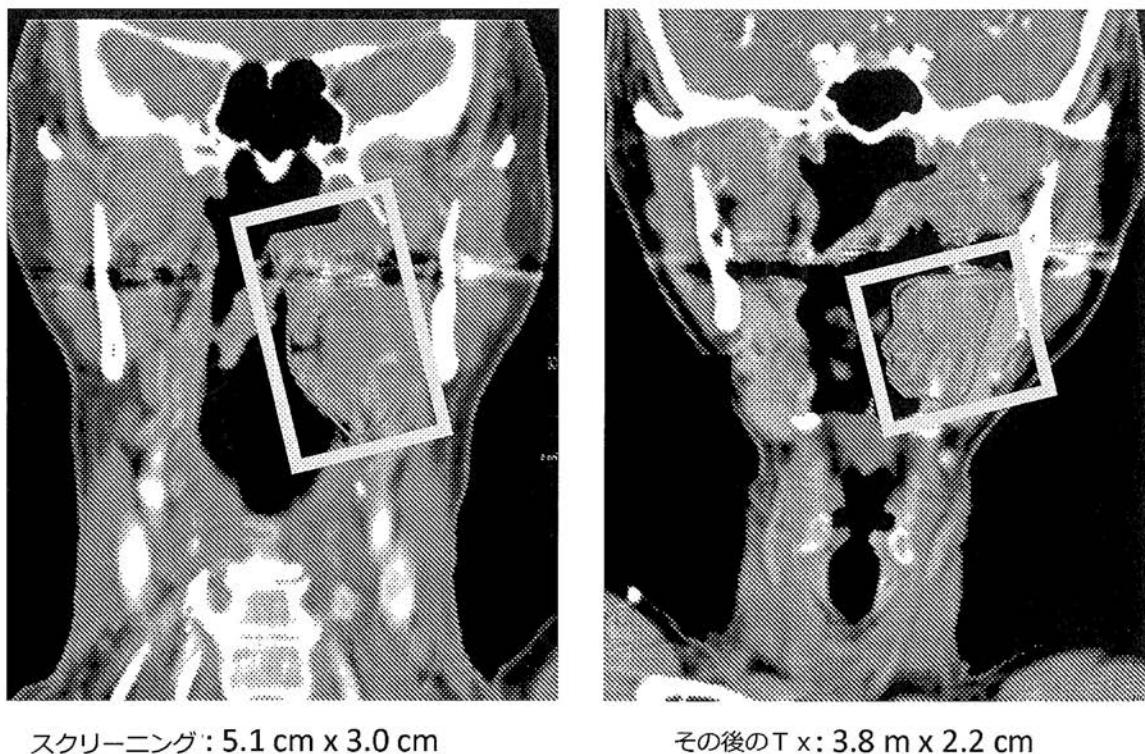
基準スキャンの病気（黄色の円）は、その後のTxで解消されている

【図2】



基準スキャンの病気（黄色の円）は、その後のTxで解消されている

【図3】



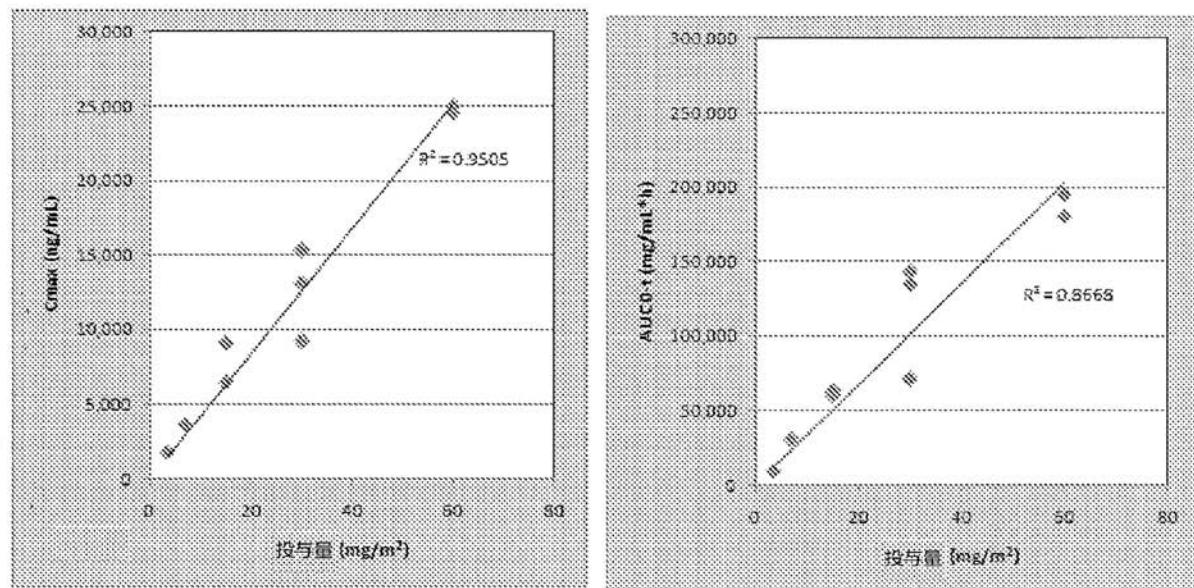
【図4】

投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	患者No.	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>(0-48h)</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (L/h/m <sup>2</sup> )	V <sub>ss</sub> (L/m <sup>2</sup> )
3.5	1	1,750	9,132	4.3	0.38	2.1
7	1	3,580	29,275	8.8	0.23	2.3
15	2	7,770	55,819	5.3	0.27	1.9
30	3	12,450	110,815	6.0	0.30	2.2
60	2	24,750	175,041	4.9	0.34	2.1
全体	9	—	—	5.7	0.3	2.1
Taxotere <sup>b</sup> (70 and 115 mg/m <sup>2</sup> )		—	—	α = 4分 β = 36分 γ = 11.1時間	21	113

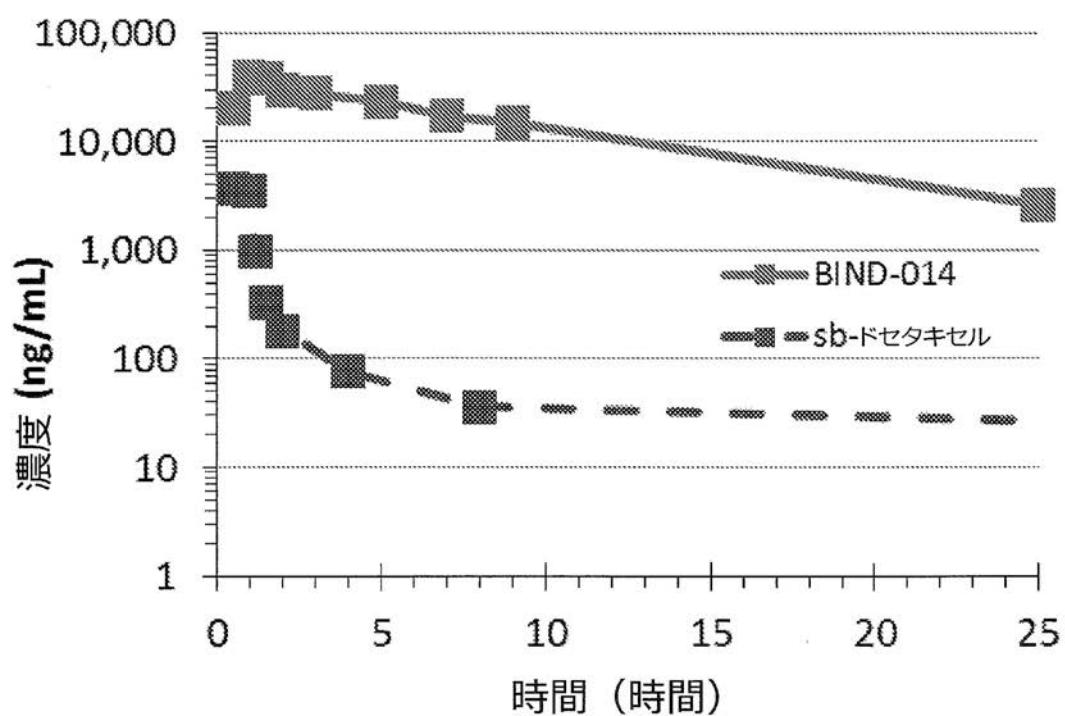
a: ノンコンパートメント解析、1時間点滴IV

b: 3コンパートメント解析

【図5】



【図6】



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International application No PCT/US2012/056891
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61K31/337 A61K47/34 A61K9/51 ADD. A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) <b>A61K A61P</b>		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) <b>EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data</b>		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2011/084513 A2 (BIND BIOSCIENCES INC; ALI MIR MUKKARAM; SABNIS ABHIMANYU; DEWITT DAVID) 14 July 2011 (2011-07-14) claims 10, 11, 18, 22, 29 page 35, paragraph 135-136 - page 36 page 53; table A -----	1-31
X	WO 2010/005721 A2 (BIND BIOSCIENCES INC [US]; ZALE STEPHEN E [US]; TROIANO GREG [US]; ALI) 14 January 2010 (2010-01-14) claims 1, 14, 15, 30, 49, 52 page 29, paragraph 106 - page 30, paragraph 110 page 39, paragraph 144 - page 40, paragraph 147 ----- -/-	1-31
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" 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		
Date of the actual completion of the international search  <b>13 December 2012</b>		Date of mailing of the international search report  <b>04/01/2013</b>
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  <b>Collins, Sally</b>

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2012/056891

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/005725 A2 (BIND BIOSCIENCES INC [US]; ZALE STEPHEN E [US]; TROIANO GREG [US]; ALI) 14 January 2010 (2010-01-14) claims 1, 3, 7, 32 page 2, paragraph 5-6 page 3, paragraph 9 ----- Y WO 2011/072218 A2 (BIND BIOSCIENCES [US]; TROIANO GREG [US]; ZALE STEPHEN E [US]; WRIGHT) 16 June 2011 (2011-06-16) page 14, paragraph 63 page 18, paragraph 77 page 20, paragraph 80 ----- Y WO 2008/121949 A1 (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY [US]; ZALE STEPHEN E [US]) 9 October 2008 (2008-10-09) page 2, line 10 - page 3, line 24 claims 40, 44 ----- Y WO 2011/079279 A2 (UNIV ILLINOIS [US]; CHENG JIANJUN [US]; TONG RONG [US]) 30 June 2011 (2011-06-30) claims 1, 6, 19, ----- A WO 2011/084518 A2 (BIND BIOSCIENCES INC; SABNIS ABHIMANYU; TROIANO GREG BIND BIOSCIENCES) 14 July 2011 (2011-07-14) claims 1, 15, 18 ----- T drugs.com: "Docetaxel Dosage", 13 December 2012 (2012-12-13), XP002689152, Retrieved from the Internet: URL: <a href="http://www.drugs.com/dosage/docetaxel.html">http://www.drugs.com/dosage/docetaxel.html</a> [retrieved on 2012-12-13] the whole document ----- T drugs.com: "Taxotere dosage", 13 December 2012 (2012-12-13), XP002689153, Retrieved from the Internet: URL: <a href="http://www.drugs.com/dosage/taxotere.html">http://www.drugs.com/dosage/taxotere.html</a> [retrieved on 2012-12-13] the whole document -----	1-31 1-31 1-31 1-25 1-31

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2012/056891

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011084513	A2	14-07-2011	EP 2515942 A2 US 2011294717 A1 US 2012140790 A1 WO 2011084513 A2	31-10-2012 01-12-2011 07-06-2012 14-07-2011
WO 2010005721	A2	14-01-2010	AU 2009268923 A1 CA 2728176 A1 EA 201170038 A1 EA 201170039 A1 EP 2309989 A2 EP 2309990 A2 JP 2012501964 A JP 2012501965 A KR 20110036810 A US 2010068285 A1 US 2010068286 A1 US 2011274759 A1 US 2012276162 A1 US 2012288541 A1 WO 2010005721 A2 WO 2010005723 A2	14-01-2010 14-01-2010 30-08-2011 30-12-2011 20-04-2011 20-04-2011 26-01-2012 26-01-2012 11-04-2011 18-03-2010 18-03-2010 10-11-2011 01-11-2012 15-11-2012 14-01-2010 14-01-2010
WO 2010005725	A2	14-01-2010	EA 201170040 A1 EP 2309991 A2 JP 2012501966 A US 2010104655 A1 WO 2010005725 A2	30-08-2011 20-04-2011 26-01-2012 29-04-2010 14-01-2010
WO 2011072218	A2	16-06-2011	CA 2783535 A1 CN 102811743 A EP 2509634 A2 US 2011275704 A1 US 2012027820 A1 WO 2011072218 A2	16-06-2011 05-12-2012 17-10-2012 10-11-2011 02-02-2012 16-06-2011
WO 2008121949	A1	09-10-2008	AT 530169 T CA 2702305 A1 EA 201070409 A1 EP 2136788 A1 ES 2376175 T3 JP 2010540535 A PT 2136788 E US 2009061010 A1 US 2011224288 A1 US 2012004293 A1 WO 2008121949 A1	15-11-2011 09-10-2008 29-10-2010 30-12-2009 04-04-2012 09-03-2012 24-12-2010 03-02-2012 05-03-2009 15-09-2011 05-01-2012 09-10-2008
WO 2011079279	A2	30-06-2011	CN 102740895 A EP 2515946 A2 WO 2011079279 A2	17-10-2012 31-10-2012 30-06-2011
WO 2011084518	A2	14-07-2011	EP 2512487 A2 WO 2011084518 A2	24-10-2012 14-07-2011

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/34	(2006.01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 P 13/08	(2006.01)	A 6 1 P 13/08
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00
B 8 2 Y 5/00	(2011.01)	B 8 2 Y 5/00
B 8 2 Y 40/00	(2011.01)	B 8 2 Y 40/00

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,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,RO,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,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,HN,HR,HU,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,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,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC

(72)発明者 トロイアーノ , グレッグ

アメリカ合衆国 , マサチューセッツ州 02359 , ペンブローク , リリーズ ウェイ 38

(72)発明者 アリ , ミル , ムッカラム

アメリカ合衆国 , マサチューセッツ州 01801 , ウォバーン , アパートメント 3205 ,  
シダー ストリート 53

(72)発明者 フルカッチ , ジェフ

アメリカ合衆国 , マサチューセッツ州 02421 , レキシントン , ワシントン ストリート 2  
1

(72)発明者 ライト , ジェームズ

アメリカ合衆国 , マサチューセッツ州 02421 , レキシントン , ブルームフィールド ストリート 24

F ターム(参考) 4C076 AA31 BB13 CC15 CC16 CC27 EE24A FF67 FF68  
 4C084 AA17 AA27 MA05 MA41 MA66 NA06 NA10 NA13 ZB261  
 4C086 AA01 AA02 BA02 MA02 MA05 MA41 MA66 NA06 NA10 NA13  
 ZA59 ZA75 ZA81 ZB26