

【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】令和4年5月11日(2022.5.11)

【公開番号】特開2019-218338(P2019-218338A)

【公開日】令和1年12月26日(2019.12.26)

【年通号数】公開・登録公報2019-052

【出願番号】特願2019-105034(P2019-105034)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/5377(2006.01)

A 6 1 K 47/26(2006.01)

A 6 1 K 47/10(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 K 47/61(2017.01)

A 6 1 K 9/08(2006.01)

A 6 1 K 9/19(2006.01)

A 6 1 K 47/12(2006.01)

10

【F I】

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 47/10

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 47/61

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 9/19

A 6 1 K 47/12

20

【手続補正書】

【提出日】令和4年4月27日(2022.4.27)

【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] 尿素または薬学的に許容できるその有機もしくは無機酸塩、薬学的に許容できる有機または無機酸、薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリン、
 および水を含む医薬水性製剤であって、透明溶液を提供するために十分な量の薬学的に許容できる有機または無機酸、および薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリンが存在し、ただし、有機または無機酸（その塩を含む）が、スルホン酸ではない、医薬水性製剤。

30

40

【請求項2】

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] 尿素または薬学的に許容できるその有機もしくは無機酸塩、薬学的に許容できる有機または無機酸、薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリン、
 および水を含み、1 - (4 - { [4 - (ジメチルアミノ)ピペリジン - 1 - イル] カルボ

50

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、少なくとも6mg/mlの溶液濃度で存在し、透明溶液を提供するために十分な量の薬学的に許容できる有機または無機酸、および薬学的に許容できるベータ-またはガンマ-シクロデキストリンが存在し、ただし、有機または無機酸(その塩を含む)が、スルホン酸ではない、請求項1に記載の医薬水性製剤。

【請求項3】

薬学的に許容できる有機または無機酸が、乳酸、酢酸、マレイン酸、コハク酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、塩酸およびオルトリン酸から選択される、請求項1または2に記載の医薬水性製剤。

【請求項4】

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]尿素またはその乳酸塩、乳酸、薬学的に許容できるベータ-またはガンマ-シクロデキストリン、および水を含み、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、6~30mg/mlまたは6~35mg/ml未満の溶液濃度で存在し、透明溶液を提供するために十分な乳酸および薬学的に許容できるベータ-またはガンマ-シクロデキストリンが存在する、請求項1または2に記載の医薬水性製剤。

10

【請求項5】

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、薬学的に許容できるベータ-またはガンマ-シクロデキストリン、および水を含み、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、6~30mg/mlまたは6~35mg/ml未満の溶液濃度で存在し、透明溶液を提供するために十分な乳酸および薬学的に許容できるベータ-またはガンマ-シクロデキストリンが存在する、請求項4に記載の医薬水性製剤。

20

【請求項6】

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]尿素の乳酸塩、乳酸、薬学的に許容できるベータ-またはガンマ-シクロデキストリン、および水を含み、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、6~30mg/mlまたは6~35mg/ml未満の溶液濃度で存在し、透明溶液を提供するために十分な乳酸および薬学的に許容できるベータ-またはガンマ-シクロデキストリンが存在する、請求項4に記載の医薬水性製剤。

30

【請求項7】

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]尿素またはその乳酸塩、乳酸、薬学的に許容できるベータ-またはガンマ-シクロデキストリン、および水を含み、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、6~25、6~20、6~15、10~30、10~25、または10~20mg/mlの溶液濃度で存在し、透明溶液を提供するために十分な乳酸および薬学的に許容できるベータ-またはガンマ-シクロデキストリンが存在する、請求項4に記載の医薬水性製剤。

40

【請求項8】

50

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、薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリン
 、および水を含み、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 ~ 25、6 ~ 20、6 ~ 15、10 ~ 30、1
 0 ~ 25、または 10 ~ 20 mg / ml の溶液濃度で存在し、透明溶液を提供するために
 十分な乳酸および薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリンが存在
 する、請求項 4 に記載の医薬水性製剤。

【請求項 9】

10

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] 尿素的乳酸塩、乳酸、薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキ
 ストリン、および水を含み、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 ~ 25、6 ~ 20、6 ~ 15、10 ~
 30、10 ~ 25、または 10 ~ 20 mg / ml の溶液濃度で存在し、透明溶液を提供す
 るために十分な乳酸および薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリ
 ンが存在する、請求項 4 に記載の医薬水性製剤。

【請求項 10】

20

使用される薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリンが、2 - ヒド
 ロキシプロピル - ベータ - シクロデキストリン、スルホブチルエーテル - シクロデキ
 ストリン (S B E C D) またはガンマ - シクロデキストリンである、請求項 4 から 9 のい
 ずれか一項に記載の医薬水性製剤。

【請求項 11】

使用される薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリンが、2 - ヒド
 ロキシプロピル - ベータ - シクロデキストリンまたはガンマ - シクロデキストリンである
 、請求項 10 に記載の医薬水性製剤。

【請求項 12】

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] 尿素またはその乳酸塩、乳酸、スルホブチルエーテル - シクロデキストリ
 ン (S B E C D) 、および水を含み、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 ~ 25 mg / ml または 6 ~
 30 mg / ml 未満の溶液濃度で存在し、透明溶液を提供するために十分な乳酸およびス
 ルホブチルエーテル - シクロデキストリン (S B E C D) が存在する、請求項 4 に記
 載の医薬水性製剤。

30

【請求項 13】

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] 尿素またはその乳酸塩、乳酸、2 - ヒドロキシプロピル - ベータ - シクロデキ
 ストリン、および水を含み、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 ~ 30 mg / ml または 6 ~ 35 mg
 / ml 未満の溶液濃度で存在し、透明溶液を提供するために十分な乳酸および 2 - ヒドロ
 キシプロピル - ベータ - シクロデキストリンが存在する、請求項 4 に記載の医薬水性製剤
 。

40

【請求項 14】

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)

50

- 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] 尿素またはその乳酸塩、乳酸、2 - ヒドロキシプロピル - ベータ - シクロデキストリン、および水を含み、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 ~ 30、6 ~ 25、6 ~ 20、6 ~ 15、10 ~ 30、10 ~ 25、または10 ~ 20 mg / ml の溶液濃度で存在し、透明溶液を提供するために十分な乳酸および2 - ヒドロキシプロピル - ベータ - シクロデキストリンが存在する、請求項4に記載の医薬水性製剤。

【請求項15】

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] 尿素またはその乳酸塩、乳酸、2 - ヒドロキシプロピル - ベータ - シクロデキストリン、および水を含み、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 ~ 30、6 ~ 25、6 ~ 20、6 ~ 15、10 ~ 30、10 ~ 25、または10 ~ 20 mg / ml の溶液濃度で存在し、透明溶液を提供するための乳酸濃度が、10 ~ 100、15 ~ 100または30 ~ 100 mMであり、2 - ヒドロキシプロピル - ベータ - シクロデキストリン濃度が、15 ~ 120、20 ~ 120または35 ~ 120 mg / ml である、請求項4に記載の医薬水性製剤。

10

【請求項16】

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、2 - ヒドロキシプロピル - ベータ - シクロデキストリン、および水を含み、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、10 ~ 30または10 ~ 20 mg / ml の溶液濃度で存在し、透明溶液を提供するための乳酸濃度が、20 ~ 100または30 ~ 100 mMであり、2 - ヒドロキシプロピル - ベータ - シクロデキストリン濃度が、35 ~ 120 mg / ml である、請求項4に記載の医薬水性製剤。

20

【請求項17】

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] 尿素またはその酢酸塩、酢酸、薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリン、および水を含み、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 ~ 15 mg / ml または3 ~ 20 mg / ml 未満の溶液濃度で存在し、透明溶液を提供するために十分な酢酸および薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリンが存在する、請求項1に記載の医薬水性製剤。

30

【請求項18】

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] 尿素またはそのマレイン酸塩、マレイン酸、薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリン、および水を含み、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 ~ 30 mg / ml または3 ~ 35 mg / ml 未満の溶液濃度で存在し、透明溶液を提供するために十分なマレイン酸および薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリンが存在する、請求項1に記載の医薬水性製剤。

40

【請求項19】

50

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] 尿素またはそのコハク酸塩、コハク酸、薬学的に許容できるベータ - またはガン
マ - シクロデキストリン、および水を含み、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 ~ 65 mg / ml また
は 3 ~ 70 mg / ml 未満の溶液濃度で存在し、透明溶液を提供するために十分なコハ
ク酸および薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリンが存在する、
請求項 1 に記載の医薬水性製剤。

【請求項 20】

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] 尿素またはそのクエン酸塩、クエン酸、薬学的に許容できるベータ - またはガン
マ - シクロデキストリン、および水を含み、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 ~ 55 mg / ml また
は 3 ~ 60 mg / ml 未満の溶液濃度で存在し、透明溶液を提供するために十分なクエン
酸および薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリンが存在する、
請求項 1 に記載の医薬水性製剤。

【請求項 21】

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ゴ酸塩、リンゴ酸、薬学的に許容できるベータ - またはガン
マ - シクロデキストリン、および水を含み、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 ~ 65 mg / ml また
は 3 ~ 70 mg / ml 未満の溶液濃度で存在し、透明溶液を提供するために十分なリン
ゴ酸および薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリンが存在する、
請求項 1 に記載の医薬水性製剤。

【請求項 22】

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] 尿素またはその酒石酸塩、酒石酸、薬学的に許容できるベータ - またはガンマ
- シクロデキストリン、および水を含み、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 ~ 65 mg / ml または
3 ~ 70 mg / ml 未満の溶液濃度で存在し、透明溶液を提供するために十分な酒石酸お
よび薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリンが存在する、請求項
1 に記載の医薬水性製剤。

【請求項 23】

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] 尿素またはその塩酸塩、塩酸、薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シ
クロデキストリン、および水を含み、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 ~ 60 mg / ml または 3 ~
65 mg / ml 未満の溶液濃度で存在し、透明溶液を提供するために十分な塩酸および薬
学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリンが存在する、請求項 1 に記
載の医薬水性製剤。

【請求項 24】

10

20

30

40

50

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、薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリン、および水を含み、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 ~ 50 mg / ml または 4 ~ 55 mg / ml 未満の溶液濃度で存在し、透明溶液を提供するために十分なオルトリン酸および薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリンが存在する、請求項 1 に記載の医薬水性製剤。

【請求項 25】

10

10 ~ 200 mM または 50 ~ 200 mM の薬学的に許容できる有機または無機酸が使用される、請求項 1 から 14 または 17 から 24 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 26】

2 ~ 30 % w / v、5 ~ 20 % w / v または 15 ~ 30 % w / v のシクロデキストリンが使用される、請求項 1 から 14 または 17 から 25 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 27】

請求項 1 から 26 のいずれか一項に記載の製剤をフリーズドライすることによって得ることができる、凍結乾燥させた製剤。

【請求項 28】

増量剤を含有していてもよい、請求項 1 から 26 のいずれか一項に記載の製剤をフリーズドライすることによって得ることができる、請求項 27 に記載の凍結乾燥させた製剤。

20

【請求項 29】

増量剤が、マンニトールである、請求項 28 に記載の凍結乾燥させた製剤。

【請求項 30】

水または浸透圧調節剤を含む水溶液を使用し、請求項 27 から 29 のいずれか一項に記載の凍結乾燥させた製剤を再構成または構成することによって透明溶液として得ることができる、医薬水溶液製剤。

【請求項 31】

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であるか、またはそのいずれかの 2 つ以上の混合物である、請求項 30 に記載の医薬水溶液製剤。

30

【請求項 32】

必要に応じて、静脈内または非経口投与に適した pH を有するように調整される、請求項 1 から 26 のいずれか一項または 30 または 31 に記載の医薬水溶液製剤。

【請求項 33】

医薬品として使用するための、請求項 1 から 32 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 34】

がんの処置において使用するための、請求項 1 から 32 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 35】

哺乳動物におけるがんを処置するための、請求項 1 から 32 のいずれか一項に記載の製剤

40

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0178

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0178】

結論

結果は、試料 A が、25 / 60 % RH で少なくとも 6 カ月間および 40 / 75 % RH で少なくとも 6 カ月間、化学的に安定であることを示している。

一実施形態において、例えば、以下の項目が提供される。

50

(項目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]尿素または薬学的に許容できるその有機もしくは無機酸塩、薬学的に許容できる有機または無機酸、薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリン、および水を含む医薬水性製剤であって、透明溶液を提供するために十分な薬学的に許容できる有機または無機酸、および薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリンが存在し、ただし、有機または無機酸(その塩を含む)が、スルホン酸ではない、医薬水性製剤。

(項目2)

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]尿素または薬学的に許容できるその有機もしくは無機酸塩、薬学的に許容できる有機または無機酸、薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリン、および水を含み、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、少なくとも6 mg/mlの溶液濃度で存在し、透明溶液を提供するために十分な薬学的に許容できる有機または無機酸、および薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリンが存在し、ただし、有機または無機酸(その塩を含む)が、スルホン酸ではない、項目1に記載の医薬水性製剤。

(項目3)

薬学的に許容できる有機または無機酸が、乳酸、酢酸、マレイン酸、コハク酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、塩酸およびオルトリン酸から選択される、項目1または2に記載の医薬水性製剤。

(項目4)

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]尿素またはその乳酸塩、乳酸、薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリン、および水を含み、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 ~ 30 mg/mlまたは6 ~ 35 mg/ml未満の溶液濃度で存在し、透明溶液を提供するために十分な乳酸および薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリンが存在する、項目1または2に記載の医薬水性製剤。

(項目5)

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、薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリン、および水を含み、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 ~ 30 mg/mlまたは6 ~ 35 mg/ml未満の溶液濃度で存在し、透明溶液を提供するために十分な乳酸および薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリンが存在する、項目4に記載の医薬水性製剤。

(項目6)

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]尿素の乳酸塩、乳酸、薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリン、および水を含み、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

10

20

30

40

50

、5 - トリアジン - 2 - イル) フェニル] 尿素が、6 ~ 30 mg / ml または 6 ~ 35 mg / ml 未満の溶液濃度で存在し、透明溶液を提供するために十分な乳酸および薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリンが存在する、項目 4 に記載の医薬水性製剤。

(項目 7)

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] 尿素またはその乳酸塩、乳酸、薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリン、および水を含み、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 ~ 25、6 ~ 20、6 ~ 15、10 ~ 30、10 ~ 25、または 10 ~ 20 mg / ml の溶液濃度で存在し、透明溶液を提供するために十分な乳酸および薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリンが存在する、項目 4 に記載の医薬水性製剤。

(項目 8)

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、薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリン、および水を含み、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 ~ 25、6 ~ 20、6 ~ 15、10 ~ 30、10 ~ 25、または 10 ~ 20 mg / ml の溶液濃度で存在し、透明溶液を提供するために十分な乳酸および薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリンが存在する、項目 4 に記載の医薬水性製剤。

(項目 9)

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] 尿素の乳酸塩、乳酸、薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリン、および水を含み、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 ~ 25、6 ~ 20、6 ~ 15、10 ~ 30、10 ~ 25、または 10 ~ 20 mg / ml の溶液濃度で存在し、透明溶液を提供するために十分な乳酸および薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリンが存在する、項目 4 に記載の医薬水性製剤。

(項目 10)

使用される薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリンが、2 - ヒドロキシプロピル - ベータ - シクロデキストリン、スルホブチルエーテル - シクロデキストリン (S B E C D) またはガンマ - シクロデキストリンである、項目 4 から 9 のいずれか一項に記載の医薬水性製剤。

(項目 11)

使用される薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリンが、2 - ヒドロキシプロピル - ベータ - シクロデキストリンまたはガンマ - シクロデキストリンである、項目 10 に記載の医薬水性製剤。

(項目 12)

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] 尿素またはその乳酸塩、乳酸、スルホブチルエーテル - シクロデキストリン (S B E C D)、および水を含み、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 ~ 25 mg / ml または 6

10

20

30

40

50

～ 30 mg / ml 未満の溶液濃度で存在し、透明溶液を提供するために十分な乳酸およびスルホブチルエーテル - シクロデキストリン (S B E C D) が存在する、項目 4 に記載の医薬水性製剤。

(項目 13)

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]尿素またはその乳酸塩、乳酸、2 - ヒドロキシプロピル - ベータ - シクロデキストリン、および水を含み、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 ~ 30 mg / ml または 6 ~ 35 mg / ml 未満の溶液濃度で存在し、透明溶液を提供するために十分な乳酸および 2 - ヒドロキシプロピル - ベータ - シクロデキストリンが存在する、項目 4 に記載の医薬水性製剤

10

(項目 14)

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]尿素またはその乳酸塩、乳酸、2 - ヒドロキシプロピル - ベータ - シクロデキストリン、および水を含み、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 ~ 30、6 ~ 25、6 ~ 20、6 ~ 15、10 ~ 30、10 ~ 25、または 10 ~ 20 mg / ml の溶液濃度で存在し、透明溶液を提供するために十分な乳酸および 2 - ヒドロキシプロピル - ベータ - シクロデキストリンが存在する、項目 4 に記載の医薬水性製剤。

20

(項目 15)

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]尿素またはその乳酸塩、乳酸、2 - ヒドロキシプロピル - ベータ - シクロデキストリン、および水を含み、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 ~ 30、6 ~ 25、6 ~ 20、6 ~ 15、10 ~ 30、10 ~ 25、または 10 ~ 20 mg / ml の溶液濃度で存在し、透明溶液を提供するための乳酸濃度が、10 ~ 100、15 ~ 100 または 30 ~ 100 mM であり、2 - ヒドロキシプロピル - ベータ - シクロデキストリン濃度が、15 ~ 120、20 ~ 120 または 35 ~ 120 mg / ml である、項目 4 に記載の医薬水性製剤。

30

(項目 16)

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、2 - ヒドロキシプロピル - ベータ - シクロデキストリン、および水を含み、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、10 ~ 30 または 10 ~ 20 mg / ml の溶液濃度で存在し、透明溶液を提供するための乳酸濃度が、20 ~ 100 または 30 ~ 100 mM であり、2 - ヒドロキシプロピル - ベータ - シクロデキストリン濃度が、35 ~ 120 mg / ml である、項目 4 に記載の医薬水性製剤。

40

(項目 17)

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]尿素またはその酢酸塩、酢酸、薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリン、および水を含み、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

50

- 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) フェニル] 尿素が、3 ~ 15 mg / ml または 3 ~ 20 mg / ml 未満の溶液濃度で存在し、透明溶液を提供するために十分な酢酸および薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリンが存在する、項目 1 に記載の医薬水性製剤。

(項目 18)

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] 尿素またはそのマレイン酸塩、マレイン酸、薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリン、および水を含み、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 ~ 30 mg / ml または 3 ~ 35 mg / ml 未満の溶液濃度で存在し、透明溶液を提供するために十分なマレイン酸および薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリンが存在する、項目 1 に記載の医薬水性製剤。

10

(項目 19)

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] 尿素またはそのコハク酸塩、コハク酸、薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリン、および水を含み、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 ~ 65 mg / ml または 3 ~ 70 mg / ml 未満の溶液濃度で存在し、透明溶液を提供するために十分なコハク酸および薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリンが存在する、項目 1 に記載の医薬水性製剤。

20

(項目 20)

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] 尿素またはそのクエン酸塩、クエン酸、薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリン、および水を含み、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 ~ 55 mg / ml または 3 ~ 60 mg / ml 未満の溶液濃度で存在し、透明溶液を提供するために十分なクエン酸および薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリンが存在する、項目 1 に記載の医薬水性製剤。

30

(項目 21)

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ゴ酸塩、リンゴ酸、薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリン、および水を含み、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 ~ 65 mg / ml または 3 ~ 70 mg / ml 未満の溶液濃度で存在し、透明溶液を提供するために十分なリンゴ酸および薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリンが存在する、項目 1 に記載の医薬水性製剤。

40

(項目 22)

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] 尿素またはその酒石酸塩、酒石酸、薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリン、および水を含み、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 -

50

イル - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) フェニル] 尿素が、3 ~ 65 mg / ml または 3 ~ 70 mg / ml 未満の溶液濃度で存在し、透明溶液を提供するために十分な酒石酸および薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリンが存在する、項目 1 に記載の医薬水性製剤。

(項目 23)

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] 尿素またはその塩酸塩、塩酸、薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリン、および水を含み、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 ~ 60 mg / ml または 3 ~ 65 mg / ml 未満の溶液濃度で存在し、透明溶液を提供するために十分な塩酸および薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリンが存在する、項目 1 に記載の医薬水性製剤。

10

(項目 24)

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、薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリン、および水を含み、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 ~ 50 mg / ml または 4 ~ 55 mg / ml 未満の溶液濃度で存在し、透明溶液を提供するために十分なオルトリン酸および薬学的に許容できるベータ - またはガンマ - シクロデキストリンが存在する、項目 1 に記載の医薬水性製剤。

20

(項目 25)

10 ~ 200 mM または 50 ~ 200 mM の薬学的に許容できる有機または無機酸が使用される、項目 1 から 14 または 17 から 24 のいずれか一項に記載の製剤。

(項目 26)

2 ~ 30 % w / v, 5 ~ 20 % w / v または 15 ~ 30 % w / v のシクロデキストリンが使用される、項目 1 から 14 または 17 から 25 のいずれか一項に記載の製剤。

30

(項目 27)

項目 1 から 26 のいずれか一項に記載の製剤をフリーズドライすることによって得ることができる、凍結乾燥させた製剤。

(項目 28)

増量剤を含有していてもよい、項目 1 から 26 のいずれか一項に記載の製剤をフリーズドライすることによって得ることができる、項目 27 に記載の凍結乾燥させた製剤。

(項目 29)

増量剤が、マンニトールである、項目 28 に記載の凍結乾燥させた製剤。

(項目 30)

水または浸透圧調節剤を含む水溶液を使用し、項目 27 から 29 のいずれか一項に記載の凍結乾燥させた製剤を再構成または構成することによって透明溶液として得ることができる、医薬水溶液製剤。

40

(項目 31)

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であるか、またはそのいずれかの 2 つ以上の混合物である、項目 30 に記載の医薬水溶液製剤。

(項目 32)

必要に応じて、静脈内または非経口投与に適した pH を有するように調整される、項目 1 から 26 のいずれか一項または 30 または 31 に記載の医薬水溶液製剤。

(項目 33)

医薬品として使用するための、項目 1 から 32 のいずれか一項に記載の製剤。

50

(項目 3 4)

がんの処置において使用するための、項目 1 から 3 2 のいずれか一項に記載の製剤。

(項目 3 5)

哺乳動物におけるがんを処置する方法であって、有効量の項目 1 から 3 2 のいずれか一項に記載の製剤を用いて哺乳動物を処置することを含む、方法。

10

20

30

40

50