

【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6月21日(2012.6.21)

【公表番号】特表2007-510657(P2007-510657A)

【公表日】平成19年4月26日(2007.4.26)

【年通号数】公開・登録公報2007-016

【出願番号】特願2006-538455(P2006-538455)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/337 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 9/10 (2006.01)

A 6 1 K 9/19 (2006.01)

A 6 1 K 47/24 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/337

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 9/10

A 6 1 K 9/19

A 6 1 K 47/24

A 6 1 K 47/34

A 6 1 P 35/00

【誤訳訂正書】

【提出日】平成24年4月27日(2012.4.27)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

沈殿したパクリタキセルまたはドセタキセルのサブミクロン粒子の薬学的組成物を調製するための方法であって、水混和性の第1の溶媒中における該化合物の溶解度が、水性の第2の溶媒中における溶解度よりも大きく、該方法は、下記工程：

( i ) 該水混和性の第1の溶媒もしくは該第2の溶媒、または該水混和性の第1の溶媒と該第2の溶媒との両方に、水溶性または親水性のポリマーと接合したリン脂質を含む第1の表面修飾剤を混合する工程；

( i i ) 該水混和性の第1の溶媒もしくは該第2の溶媒、または該水混和性の第1の溶媒と該第2の溶媒との両方に、複数のアニオン性界面活性剤、複数のカチオン性界面活性剤、複数の非イオン性活性剤および表面活性生物学的修飾剤からなる群より選択される第2の表面修飾剤を混合する工程；

( i i i ) 該水混和性の第1の溶媒中に、パクリタキセルまたはドセタキセルを溶解して溶液を形成する工程；

( i v ) 該溶液と該第2の溶媒を混合して、粒子のプレ懸濁液を規定する工程；および

( v ) 該プレ懸濁液をホモジナイズし、1000nm未満の平均有効粒径を有する沈殿した小粒子の懸濁液を形成する工程；

を包含する、方法。

【請求項 2】

前記リン脂質が、天然のリン脂質であるか、または合成のリン脂質である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記リン脂質が、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ジアシル - グリセロ - ホスホエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、リゾリン脂質、卵もしくは大豆のリン脂質またはこれらの組合せである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記ジアシル - グリセロ - ホスホエタノールアミンが、ジミリストイル - グリセロ - ホスホエタノールアミン (D M P E) 、ジパルミトイール - グリセロ - ホスホエタノールアミン (D P P E) 、ジステアロイル - グリセロ - ホスホエタノールアミン (D S P E) およびジオレオイル - グリセロ - ホスホエタノールアミン (D O P E) からなる群より選択される、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記リン脂質と接合した水溶性または親水性のポリマーが、ポリエチレングリコール (P E G) である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記 P E G が、P E G 3 5 0 、P E G 5 5 0 、P E G 7 5 0 、P E G 1 0 0 0 、P E G 2 0 0 0 、P E G 3 0 0 0 および P E G 5 0 0 0 からなる群より選択される、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記リン脂質と接合した水溶性または親水性のポリマーが、デキストラン、ヒドロキシプロピルメタクリレート (H P M A) およびポリグルタメートからなる群より選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記第 2 の表面修飾剤が、オキシエチレンとオキシプロピレンとのコポリマーである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記オキシエチレンとオキシプロピレンとのコポリマーが、ブロックコポリマーである、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記第 2 の表面修飾剤が、ポロキサマーである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

前記水混和性の第 1 の溶媒が、N - メチル - 2 - ピロリジノンである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

前記ホモジナイズ工程が、3 0 以上で行なわれる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

前記小粒子が、4 0 0 n m 未満の平均有効粒径を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 14】

前記小粒子が、2 0 0 n m 未満の平均有効粒径を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 15】

前記小粒子が、1 5 0 n m 未満の平均有効粒径を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 16】

前記組成物を滅菌する工程をさらに包含する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 17】

前記組成物を滅菌する工程が、前記溶液および前記第 2 の溶媒を混合する前に濾過滅菌する工程、ならびにその後の工程を無菌条件下で行なう工程を包含する、請求項 1 6 に記載

の方法。

【請求項 1 8】

前記組成物を滅菌する工程が、前記粒子を濾過滅菌する工程を包含する、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記滅菌する工程が、加熱滅菌を包含する、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記加熱滅菌が、滅菌のための加熱加圧供給源として役立つホモジナイザー内の熱によって実施される、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

滅菌する工程が、線照射を包含する、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記懸濁液から前記水混和性の第 1 の溶媒を除去する工程をさらに包含する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記水混和性の第 1 の溶媒を除去する工程が、濾過による、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記濾過が、クロスフロー限外濾過である、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記水混和性の第 1 の溶媒を除去する工程が、ホモジナイズと同時である、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記懸濁液から液層を除去し、前記粒子の乾燥粉末を形成する工程をさらに包含する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記液層を除去する工程が、エバボレーション、回転エバボレーション、凍結乾燥、フリーズドライ、ダイアフィルトレーション、遠心分離、力場分画、高圧濾過および逆浸透からなる群より選択される、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記乾燥粉末に希釈剤を添加する工程をさらに包含する、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記希釈剤が、前記粒子の非経口投与に適している、請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記組成物が、非経口経路、経口経路、肺経路、局所経路、眼経路、鼻経路、頬側経路、直腸経路、膣経路および経皮経路からなる群より選択される経路による投与のために処方される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3 1】

前記粒子が、可溶性ではない、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記粒子が、ストレス条件下で、または保存下で凝集しない、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3 3】

請求項 1 に記載の方法によって調製されるパクリタキセルまたはドセタキセルのサブミクロン粒子の薬学的組成物。

【請求項 3 4】

工程 ( i i i ) が、パクリタキセルを前記水混和性の第 1 の溶媒中に溶解することを包含する、請求項 1 に記載の方法。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 4 6

【訂正方法】変更

**【訂正の内容】****【0046】**

第2の水性溶媒は、それに添加されたアニオン性界面活性剤、カチオン性界面活性剤、非イオン性界面活性剤または生物学的に表面活性分子のような任意の界面修飾剤1つ以上と共に提供される。適切なアニオン性界面活性剤としては、例えば、アルキルスルホネート類、アルキルホスフェート類、アルキルホスホネート類、ラウリン酸カリウム、ステアリン酸トリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウム、アルキルポリオキシエチレンスルフェート類、アルギン酸ナトリウム、スルホコハク酸ジオクチルナトリウム、ホスファチジルコリン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルイノシン、ホスファチジルセリン、ホスファチジン酸およびそれらの塩、グリセリルエステル、カルボキシメチルセルロースナトリウム、コール酸および他の胆汁酸類（例えばコール酸、デオキシコール酸、グリココール酸、タウロコール酸、グリコデオキシコール酸）およびそれらの塩（例えば、デオキシコール酸ナトリウム等）が挙げられるがこれらに限定されない。適切なカチオン性界面活性剤としては、例えば、第4級アンモニウム化合物（例えば、塩化ベンズアルコニウム、臭化セチルトリメチルアンモニウム、キトサン、塩化ラウリルジメチルベンジルアンモニウム、塩酸アシルカルニチンまたはアルキルピリジニウムハライド）が挙げられるがこれらに限定されない。アニオン性界面活性剤としてはリン脂質を使用してよい。適切なリン脂質としては、例えば、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ジアシル-グリセロ-ホスホエタノールアミン（例えば、ジミリストイル-グリセロ-ホスホエタノールアミン（D M P E）、ジパルミトイール-グリセロ-ホスホエタノールアミン（D P P E）、ジステアロイル-グリセロ-ホスホエタノールアミン（D S P E）およびジオレオイル-グリセロ-ホスホエタノールアミン（D O P E））、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、リソリン脂質、卵もしくは大豆のリン脂質またはこれらの組み合わせが挙げられる。リン脂質は、塩化または脱塩化、水素化または部分水素化、または、天然、半合成または合成のものであってよい。リン脂質はまた、水溶性または親水性のポリマーと結合体化されていてよい。好ましいポリマーは、ポリエチレングリコール（PEG）であり、これはまたモノメトキシポリエチレングリコール（m PEG）としても知られている。PEGの分子量は、例えば200～50,000の範囲で変化し得る。一部の一般的に使用されている市販PEGとしては、PEG350、PEG550、PEG750、PEG1000、PEG2000、PEG3000およびPEG5000が挙げられる。リン脂質またはPEG-リン脂質結合体はまた、リガンド（例えば、タンパク質、ペプチド、炭水化物、糖タンパク質、抗体または薬学的に活性な物質が挙げられるがこれらに限定されない）に共有結合することができる官能基を取り込んでよい。これらの官能基は、例えば、アミド結合の形成、ジスルフィドまたはチオエーテルの形成、またはビオチン／ストレプトアビジン結合を介してリガンドと結合体化してよい。リガンド結合官能基の例としては、ヘキサノイルアミン、ドデカニルアミン、1,12-ドデカンジカルボキシレート、チオエタノール、4-(p-マレイミドフェニル)ブチルアミド(MPB)、4-(p-マレイミドメチル)シクロヘキサンカルボキサミド(MCC)、3-(2-ピリジルジチオ)プロピオネート(PDP)、スクシネート、グルタレート、ドデカノエートおよびビオチンが挙げられるがこれらに限定されない。

**【誤訳訂正3】****【訂正対象書類名】明細書****【訂正対象項目名】0048****【訂正方法】変更****【訂正の内容】****【0048】**

表面活性生物学的分子としては、アルブミン、カゼイン、ヒルジンまたは他の適切なタンパク質のような分子が挙げられる。多糖類の生物学的物質も含まれ、それらは、例えばデンプン、ヘパリンおよびキトサンからなるが、これらに限定されない。

**【誤訳訂正 4】****【訂正対象書類名】**明細書**【訂正対象項目名】**0054**【訂正方法】**変更**【訂正の内容】****【0054】**

(方法B)

方法Bは以下の点において方法Aとは異なる。第1の相違点は第1の溶液に界面活性剤または界面活性剤の組み合わせを添加することである。界面活性剤は上記したアニオン系、非イオン系、カチオン系の界面活性剤および表面活性生物学的修飾剤からなる群より選択してよい。