【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2年10月22日(2020.10.22)

【公表番号】特表2019-531342(P2019-531342A)
【公表日】令和1年10月31日(2019.10.31)
【年通号数】公開・登録公報2019-044
【出願番号】特願2019-535217(P2019-535217)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　38/12　　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　 9/14　　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　45/00　　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　43/00　　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　35/00　　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　35/02　　(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　38/12
Ａ６１Ｋ　 9/14
Ａ６１Ｋ　45/00
Ａ６１Ｐ　43/00　　１２１
Ａ６１Ｐ　35/00
Ａ６１Ｐ　35/02

【手続補正書】
【提出日】令和2年9月7日(2020.9.7)
【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】
ナノ粒子に封入されたダクチノマイシンの治療有効量を含む組成物であって、ＰＬＡ－ｍＰＥＧを含み、前記ナノ粒子の平均サイズが約１００ｎｍ～約２００ｎｍである、前記組成物。
【請求項２】
前記ＰＬＡ－ｍＰＥＧの分子量が約２５，０００Ｄａ～約３５，０００Ｄａであり、または約３０，０００Ｄａである、請求項１に記載の組成物。
【請求項３】
前記ＰＬＡ－ｍＰＥＧが約５重量％のｍＰＥＧ～約５０重量％のｍＰＥＧを含む、請求項１または２に記載の組成物。
【請求項４】
界面活性剤をさらに含み、場合により前記界面活性剤が、各ナノ粒子の約０．１重量％～約５重量％を構成する、請求項１から３のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項５】
前記ナノ粒子の平均サイズが、約１００ｎｍ～約１１０ｎｍ、約１０５ｎｍ～約１１５ｎｍ、約１１０ｎｍ～約１２０ｎｍ、約１１５ｎｍ～約１２５ｎｍ、約１２０ｎｍ～約１３０ｎｍ、約１２５ｎｍ～約１３５ｎｍ、約１３０ｎｍ～約１４０ｎｍ、約１３５ｎｍ～約１４５ｎｍ、約１３０ｎｍ～約１４０ｎｍ、約１３５ｎｍ～約１４５ｎｍ、約１４０ｎｍ～約１５０ｎｍ、約１４５ｎｍ～約１５５ｎｍ、約１５０ｎｍ～約１６０ｎｍ、約１５

５ｎｍ～約１６５ｎｍ、約１６０ｎｍ～約１７０ｎｍ、約１６５ｎｍ～約１７５ｎｍ、約１７０ｎｍ～約１８０ｎｍ、約１７５ｎｍ～約１８５ｎｍ、約１８０ｎｍ～約１９０ｎｍ、約１８５ｎｍ～約１９５ｎｍ、又は約１９０ｎｍ～約２００ｎｍである、請求項１から４のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項６】

前記組成物が、約５重量％～約１５重量％のダクチノマイシンを含む、請求項１から５のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項７】

骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）を治療するための方法における使用のための、請求項１から６のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項８】

癌を治療するための方法における使用のための、請求項１から６のいずれか１項に記載の組成物であって、前記癌が、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、大腸癌、神経内分泌癌、食道癌、又は消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）である、組成物。

【請求項９】

前記方法が、少なくとも一つの化学療法薬の治療有効量を投与することをさらに含み、前記化学療法薬が、トポイソメラーゼ阻害剤、白金系治療剤、アントラサイクリン系抗生物質、タキサン、チロシンキナーゼ阻害剤、ヌクレオシド類似体、ＦＬＴ３阻害剤、及び高メチル化阻害剤からなる群から選択され、前記トポイソメラーゼ阻害剤、白金系治療剤、アントラサイクリン系抗生物質、タキサン、チロシンキナーゼ阻害剤、ヌクレオシド類似体、ＦＬＴ３阻害剤、及び高メチル化阻害剤と、ダクチノマイシンとのモル比が、７：１、６：１、５：１、４：１、３：１、２：１、１：１、１未満：１、又はその間の任意の比である、請求項７または８に記載の組成物。

【請求項１０】

前記方法が、前記組成物を、全身的に、静脈内に、注入により、又は経口的に、前記対象に投与することを含む、請求項７から９のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項１１】

前記組成物が、１週間、２週間、又は３週間にわたり１回又は２回投与され、場合により　前記方法が、投与期間の間に、１週間、２週間、３週間、又は４週間の休薬期間をさらに含む、請求項７から１０のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項１２】

前記対象が、粘膜炎を発症しているか又は発症するリスクがあり、場合により

ｉ．前記対象が、粘膜炎の症状に対して、一つ又は複数の抗炎症剤及び／又は抗酸化剤を用いて同時に治療されている；または

ｉｉ．前記対象が、粘膜炎の症状に対して、一つ又は複数の抗炎症剤及び／又は抗酸化剤を用いて、前記組成物の投与前に前処置されている

請求項７から１１のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項１３】

ダクチノマイシンの前記治療有効量が約０．０５～約２．０ｍｇ・分／ＬのＡＵＣ$_{\infty}$をもたらす、請求項７から１２のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項１４】

ダクチノマイシンの前記治療有効量が約１ｎｇ／ｍＬ～約２０ｎｇ／ｍＬのＣ$_{max}$をもたらす、請求項７から１３のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項１５】

前記ダクチノマイシンの約７０％～約８０％が、３日後に前記ナノ粒子から放出される、請求項７から１４のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項１６】

請求項１から６のいずれか１項に記載の組成物を調製するための方法であって、

（ｉ）ダクチノマイシンの有機溶媒溶液を、ポリマーの有機溶媒溶液に、前記ポリマー

：ＡＰＩの比が１０：１の比（重量／重量）になるまで加えることと、
（ｉｉ）（ｉ）の溶液を均一になるまでボルテックスすることと、
（ｉｉｉ）９，０００～１０，０００Ｄａの分子量を有し８０％加水分解された２％（ｗ／ｗ）のポリビニルアルコールを含有した水相に、前記水相を高速でボルテックスしながら、（ｉｉ）の溶液を（ｉｉ）の溶液と前記水相の体積比が約１：７になるまで滴加して、ナノ粒子乳濁液を形成することと、
（ｉｖ）（ｉｉｉ）の乳濁液をボルテックスすることと、
（ｖ）（ｉｖ）の乳濁液を０℃で数分間超音波処理した後に、前記乳濁液を２％（ｗ／ｗ）のポリビニルアルコールを含有した攪拌水相溶液に注ぎ、有機溶媒が蒸発するまで攪拌し続けることと、任意選択的に、
（ｖｉ）得られた組成物を１４，０００×ｒｐｍで約３０分間の遠心分離により精製することと、
（ｖｉｉ）（ｖｉ）の上澄み液を捨てた後に、得られたナノ粒子をｄｄＨ$_2$Ｏで洗浄し、１４，０００×ｒｐｍで約３０分間遠心分離することと、
（ｖｉｉｉ）（ｖｉｉｉ）の生成物をｄｄＨ$_2$Ｏに再懸濁した後に、３５００×ｒｐｍで約５分間遠心分離することと、
（ｉｘ）（ｖｉｉｉ）の上澄み液を採取して、Ａｍｉｃｏｎ（登録商標）Ｕｌｔｒａ Ｃｅｎｔｒｉｆｕｇａｌフィルタ（５０ｋＤカットオフ）により濃縮した後に、１４，０００×ｒｐｍで約１０分間遠心分離して遊離ダクチノマイシンを除去することと、を含む、前記方法。

【請求項１７】
前記組成物における遊離ダクチノマイシンの量が、ナノ粒子に封入されたダクチノマイシンの量の５重量％未満、４重量％未満、３重量％未満、２重量％未満、又は１重量％未満である、請求項１６に記載の方法。