

【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20年12月18日 (2008.12.18)

【公表番号】特表2007-514778(P2007-514778A)

【公表日】平成19年6月7日 (2007.6.7)

【年通号数】公開・登録公報2007-021

【出願番号】特願2006-545626(P2006-545626)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/4745 (2006.01)

A 6 1 J 1/00 (2006.01)

A 6 1 J 1/05 (2006.01)

A 6 1 K 31/695 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

A 6 1 K 47/22 (2006.01)

A 6 1 K 47/16 (2006.01)

A 6 1 K 47/44 (2006.01)

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 K 47/02 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/4745

A 6 1 J 1/00 B

A 6 1 J 1/00 3 1 0

A 6 1 K 31/695

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 2 3

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/22

A 6 1 K 47/16

A 6 1 K 47/44

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 47/02

A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成20年10月29日 (2008.10.29)

【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】

ヒト患者への投与に適合した医薬処方物であって、本質的に以下の (a) ~ (e) から

なる溶液に溶解した有効量の医薬グレードの高親油性カンプトテシン誘導体で構成されている医薬処方物。

- (a) 10 ~ 20 重量%の1種又は2種以上の溶媒；
- (b) 5 ~ 25 重量%の非イオン性界面活性剤；
- (c) 1 ~ 10 重量%の低分子量アルコール；
- (d) 50 ~ 80 重量%の低分子量ポリエチレングリコール；及び
- (e) 0.1 ~ 2.0 重量%の薬学的に許容可能な酸

【請求項2】

高親油性カンプトテシン誘導体が、C7位置換カンプトテシン誘導体である請求項1記載の医薬処方物。

【請求項3】

高親油性カンプトテシン誘導体が、7-(2-トリメチルシリルエチル)カンプトテシンである請求項1又は2記載の医薬処方物。

【請求項4】

高親油性カンプトテシン誘導体の有効量が0.01mg/mL ~ 0.5mg/mLである請求項1 ~ 3のいずれかの項に記載の医薬処方物。

【請求項5】

溶媒が、N-メチルピロリジノン、N,N-ジメチルアセトアミド及びジメチルイソソルビドからなる群より選択される請求項1 ~ 4のいずれかの項に記載の医薬処方物。

【請求項6】

非イオン性界面活性剤が、ポリソルベート、ソルビタンエステル及びノノキシノールからなる群より選択される少なくとも一種である請求項1 ~ 5のいずれかの項に記載の医薬処方物。

【請求項7】

非イオン性界面活性剤がポリソルベート80である請求項1 ~ 6のいずれかの項に記載の医薬処方物。

【請求項8】

薬学的に許容可能な酸がクエン酸である請求項1 ~ 7のいずれかの項に記載の医薬処方物。

【請求項9】

低分子量アルコールがエタノール及び/又はベンジルアルコールである請求項1 ~ 8のいずれかの項に記載の医薬処方物。

【請求項10】

低分子量アルコールがエタノールである請求項1 ~ 9のいずれかの項に記載の医薬処方物。

【請求項11】

低分子量ポリエチレングリコールが、PEG100、PEG200、PEG300、PEG400、PEG600及びPEG800からなる群より選択される少なくとも一種である請求項1 ~ 10のいずれかの項に記載の医薬処方物。

【請求項12】

N-メチルピロリジノン及びN,N-ジメチルアセトアミドが共溶媒であり、溶液中に、各々が5 ~ 15重量%で含まれる請求項5記載の医薬処方物。

【請求項13】

投与に先立ち薬学的に許容可能な希釈剤に溶解される請求項1 ~ 12のいずれかの項に記載の医薬処方物。

【請求項14】

希釈剤が5%デキストロース溶液である請求項13記載の医薬処方物。

【請求項15】

希釈剤が0.9%塩化ナトリウム溶液である請求項13記載の医薬処方物。

【請求項16】

本質的に以下の (a) ~ (f) からなる医薬処方物。

- (a) 0 . 0 1 m g / m L ~ 0 . 5 0 m g / m L の医薬グレードの 7 - (2 - トリメチルシリルエチル) カンプトテシン ;
- (b) 1 0 ~ 2 0 重量 % の N - メチルピロリジノン ;
- (c) 5 ~ 2 5 重量 % のポリソルベート 8 0 ;
- (d) 1 . 0 ~ 1 0 . 0 重量 % のエタノール ;
- (e) 5 0 ~ 8 0 重量 % の P E G 3 0 0 ; 及び
- (f) 0 . 1 ~ 2 . 0 重量 % のクエン酸

【請求項 1 7】

エタノールが脱水エタノールである請求項 1 6 記載の医薬処方物。

【請求項 1 8】

本質的に以下の (a) ~ (f) からなる請求項 1 6 記載の医薬処方物。

- (a) 0 . 0 5 m g / m L ~ 0 . 2 m g / m L の実質的に純粋な 7 - (2 - トリメチルシリルエチル) カンプトテシン ;
- (b) 1 3 ~ 1 4 重量 % の N - メチルピロリジノン ;
- (c) 1 3 ~ 1 4 重量 % のポリソルベート 8 0 ;
- (d) 6 4 ~ 6 6 重量 % の P E G 3 0 0 ;
- (e) 6 ~ 7 重量 % の脱水エタノール ; 及び
- (f) 1 . 0 ~ 1 . 4 重量 % のクエン酸

【請求項 1 9】

処方物が滅菌された単回用量の容器に收容され、この単回用量容器は、無菌で密封されるとともに、光から保護されている請求項 1 8 記載の医薬処方物。

【請求項 2 0】

患者への投与に先立ち、薬学的に許容可能な希釈剤に希釈される請求項 1 6 ~ 1 8 のいずれかの項に記載の医薬処方物。

【請求項 2 1】

以下の工程で製造される請求項 1 ~ 2 0 のいずれかの項に記載の医薬処方物。

- (a) 所望の量の低分子量アルコールを量り、第 1 の調合容器に加える工程 ;
- (b) 所望の量の薬学的に許容可能な酸を量り、第 1 の調合容器に加え、酸が完全に溶解するまで混合する工程 ;
- (c) 所望の量の溶媒を、第 2 の調合容器に加える工程 ;
- (d) 所望の量の高親油性カンプトテシン誘導体を量り、第 2 の調合容器に加える工程 ;
- (e) 第 2 の調合容器の内容物を高親油性カンプトテシン誘導体が分散するまで混合し、第 2 の調合容器を 3 0 ~ 6 0 の間で加熱する工程 ;
- (f) 高親油性カンプトテシン誘導体が溶解するまで第 2 の調合容器の内容物を音波処理する工程 ;
- (g) 非イオン性界面活性剤及び低分子量ポリエチレングリコールを、第 1 の調合容器に加え、3 0 ~ 6 0 の間で加熱する工程 ; 及び
- (h) 3 0 ~ 6 0 の間での加熱を維持しながら第 2 の調合容器の内容物を第 1 の調合容器へ移し、均一な溶液が形成されるまで混合する工程

【請求項 2 2】

請求項 2 1 に記載の工程に加え、さらに以下の工程で製造される医薬処方物。

- (i) 工程 (h) からの均一な溶液を濾過して、粒状物を除去する工程 ;
- (j) 滅菌バイアルを用意し、このバイアルに所定量の濾過溶液を分配する工程 ; 及び
- (k) 前記滅菌バイアルを滅菌シールで密封する工程

【請求項 2 3】

請求項 2 1 に記載の工程に加え、さらに以下の工程で製造される医薬処方物。

- (c 1) 溶媒の 2 5 ~ 9 0 % を、待機容器に移す工程 ; 及び
- (h 1) 待機容器の内容物で、第 2 の調合容器をすすぎ、次いで第 2 の調合容器の内容物を再び第 1 の調合容器へ移す工程

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0030

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0030】

本発明は、ヒト患者への投与に適合した医薬処方物であって、本質的に以下の (a) ~ (e) からなる溶液に溶解した有効量の医薬グレードの高親油性カンプトテシン誘導体で構成されている医薬処方物を包含する。

(a) 10 ~ 20 重量%の1種又は2種以上の溶媒；

(b) 5 ~ 25 重量%の非イオン性界面活性剤；

(c) 1 ~ 10 重量%の低分子量アルコール；

(d) 50 ~ 80 重量%の低分子量ポリエチレングリコール；及び

(e) 0.1 ~ 2.0 重量%の薬学的に許容可能な酸。

前記高親油性カンプトテシン誘導体は、C7位置換カンプトテシン誘導体（例えば、7 - (2 - トリメチルシリルエチル)カンプトテシン）であってもよい。前記高親油性カンプトテシン誘導体の有効量は、0.01 mg/mL ~ 0.5 mg/mL 程度であってもよい。

前記溶媒は、N - メチルピロリジノン、N, N - ジメチルアセトアミド及びジメチルイソソルビドからなる群より選択されてもよい。例えば、N - メチルピロリジノン及びN, N - ジメチルアセトアミドが共溶媒であり、溶液中に、各々が5 ~ 15 重量%で含まれていてもよい。

前記非イオン性界面活性剤は、ポリソルベート、ソルビタンエステル及びノノキシノールからなる群より選択される少なくとも一種（例えば、ポリソルベート80）であってもよい。

前記薬学的に許容可能な酸は、クエン酸であってもよい。

前記低分子量アルコールは、エタノール及び/又はベンジルアルコール（例えば、エタノール）であってもよい。

前記低分子量ポリエチレングリコールは、PEG 100、PEG 200、PEG 300、PEG 400、PEG 600 及び PEG 800 からなる群より選択される少なくとも一種であってもよい。

前記医薬処方物は、投与に先立ち薬学的に許容可能な希釈剤（例えば、5%デキストロース溶液、0.9%塩化ナトリウム溶液など）に溶解されてもよい。

本発明は、本質的に以下の (a) ~ (f) からなる医薬処方物も包含する。

(a) 0.01 mg/mL ~ 0.50 mg/mL の医薬グレードの7 - (2 - トリメチルシリルエチル)カンプトテシン；

(b) 10 ~ 20 重量%のN - メチルピロリジノン；

(c) 5 ~ 25 重量%のポリソルベート80；

(d) 1.0 ~ 10.0 重量%のエタノール；

(e) 50 ~ 80 重量%のPEG 300；及び

(f) 0.1 ~ 2.0 重量%のクエン酸。

前記エタノールは、脱水エタノールであってもよい。

前記医薬処方物は、例えば、本質的に以下の (a) ~ (f) からなってもよい。

(a) 0.05 mg/mL ~ 0.2 mg/mL の実質的に純粋な7 - (2 - トリメチルシリルエチル)カンプトテシン；

(b) 13 ~ 14 重量%のN - メチルピロリジノン；

(c) 13 ~ 14 重量%のポリソルベート80；

(d) 64 ~ 66 重量%のPEG 300；

(e) 6 ~ 7 重量%の脱水エタノール；及び

(f) 1.0 ~ 1.4 重量%のクエン酸。

前記医薬処方物において、処方物が滅菌された単回用量の容器に収容され、この単回用量容器は、無菌で密封されるとともに、光から保護されていていてもよい。

前記医薬処方物は、患者への投与に先立ち、薬学的に許容可能な希釈剤に希釈されてもよい。

また、本発明の医薬処方物は、以下の工程で製造されてもよい。

(a) 所望の量の低分子量アルコールを量り、第 1 の調合容器に加える工程；

(b) 所望の量の薬学的に許容可能な酸を量り、第 1 の調合容器に加え、酸が完全に溶解するまで混合する工程；

(c) 所望の量の溶媒を、第 2 の調合容器に加える工程；

(d) 所望の量の高親油性カンプトテシン誘導体を量り、第 2 の調合容器に加える工程；

(e) 第 2 の調合容器の内容物を高親油性カンプトテシン誘導体が分散するまで混合し、第 2 の調合容器を 3 0 ～ 6 0 の間で加熱する工程；

(f) 高親油性カンプトテシン誘導体が溶解するまで第 2 の調合容器の内容物を音波処理する工程；

(g) 非イオン性界面活性剤及び低分子量ポリエチレングリコールを、第 1 の調合容器に加え、3 0 ～ 6 0 の間で加熱する工程；及び

(h) 3 0 ～ 6 0 の間での加熱を維持しながら第 2 の調合容器の内容物を第 1 の調合容器へ移し、均一な溶液が形成されるまで混合する工程。

上記製造工程は、さらに以下の工程：

(i) 工程 (h) からの均一な溶液を濾過して、粒状物を除去する工程；

(j) 滅菌バイアルを用意し、このバイアルに所定量の濾過溶液を分配する工程；及び

(k) 前記滅菌バイアルを滅菌シールで密封する工程、

又は以下の工程：

(c 1) 溶媒の 2 5 ～ 9 0 % を、待機容器に移す工程；及び

(h 1) 待機容器の内容物で、第 2 の調合容器をすすぎ、次いで第 2 の調合容器の内容物を再び第 1 の調合容器へ移す工程
を含んでいてもよい。

前記処方物は、有効成分として、有効量の高親油性カンプトテシン誘導体を含有し、典型的には、固形腫瘍の治療に用いられる。前記有効成分は、下記の溶液に対して溶解する。

a . 1 0 ～ 2 0 重量 % の 1 種又は 2 種以上の溶媒；

b . 5 ～ 2 5 重量 % の非イオン性界面活性剤；

c . 1 ～ 1 0 重量 % の低分子量アルコール；

d . 5 0 ～ 8 0 重量 % の低分子量ポリエチレングリコール；及び

e . 0 . 1 ～ 2 . 0 重量 % の薬学的に許容可能な酸。