

【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25年5月16日(2013.5.16)

【公表番号】特表2012-525387(P2012-525387A)

【公表日】平成24年10月22日(2012.10.22)

【年通号数】公開・登録公報2012-043

【出願番号】特願2012-508503(P2012-508503)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/4184	(2006.01)
A 6 1 K	47/22	(2006.01)
A 6 1 K	47/10	(2006.01)
A 6 1 K	47/14	(2006.01)
A 6 1 K	47/34	(2006.01)
A 6 1 K	9/06	(2006.01)
A 6 1 K	9/08	(2006.01)
A 6 1 K	9/10	(2006.01)
A 6 1 K	9/20	(2006.01)
A 6 1 K	9/107	(2006.01)
A 6 1 K	9/48	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/4184
A 6 1 K	47/22
A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	47/14
A 6 1 K	47/34
A 6 1 K	9/06
A 6 1 K	9/08
A 6 1 K	9/10
A 6 1 K	9/20
A 6 1 K	9/107
A 6 1 K	9/48
A 6 1 P	35/02
A 6 1 P	35/00

【手続補正書】

【提出日】平成25年3月26日(2013.3.26)

【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】

経口投与のための非水系医薬組成物であつて、

ベンダムスチンまたはその薬学的に許容される塩、ならびに

溶媒および共溶媒、界面活性剤および共界面活性剤、中鎖モノグリセリドならびにトリグリセリドからなる群から選択される少なくとも1種の非水系の薬学的に許容される賦形

剤を含む、非水系医薬組成物。

【請求項 2】

経口投与のための非水系医薬組成物であって、  
ベンダムスチンまたはその薬学的に許容される塩、ならびに  
溶媒および共溶媒、界面活性剤および共界面活性剤、中鎖モノグリセリドならびにトリグリセリドからなる群から選択される少なくとも2種の非水系の薬学的に許容される賦形剤を含む、非水系医薬組成物。

【請求項 3】

前記少なくとも1種の非水系の薬学的に許容される賦形剤はプロピレンカルボナート、プロピレングリコール、カブリル酸グリセリル、ポリソルベート、ポリエチレン・ポリプロピレングリコール、トウモロコシ油、グリセリルモノラウレート、ポリエチレングリコールモノステアレート、ポリエチレングリコールモノラウレート、ポリエチレングリコールジラウレート、ポリエチレングリコールヒドロキシルステアレート、トリグリセリド、ポリエチレングリコールジステアレート、ポリエチレングリコールトコフェロールおよびポリエチレングリコールからなる群から選択される、請求項1に記載の非水系医薬組成物。

【請求項 4】

前記少なくとも2種の非水系の薬学的に許容される賦形剤はプロピレンカルボナート、プロピレングリコール、カブリル酸グリセリル、ポリソルベート、ポリエチレン・ポリプロピレングリコール、トウモロコシ油、グリセリルモノラウレート、ポリエチレングリコールモノステアレート、ポリエチレングリコールモノラウレート、ポリエチレングリコールジラウレート、ポリエチレングリコールヒドロキシルステアレート、トリグリセリド、ポリエチレングリコールジステアレート、ポリエチレングリコールトコフェロールおよびポリエチレングリコールからなる群から選択される、請求項2に記載の非水系医薬組成物。

【請求項 5】

経口投与のための非水系医薬組成物であって、  
ベンダムスチンまたはその薬学的に許容される塩、ならびに  
ポリエチレングリコールモノステアレート、ポリエチレン・ポリプロピレングリコール、トコフェロールポリエチレングリコール1000スクシネット、ポリエチレングリコール、ポリエチレングリコールモノラウレートとポリエチレングリコールジラウレートとの混合物、ラウリン酸グリセリルおよびヒドロキシステアリン酸ポリエチレングリコール混合物からなる群から選択される少なくとも1種の非水系の薬学的に許容される賦形剤を含む、非水系医薬組成物。

【請求項 6】

前記少なくとも1種の非水系の薬学的に許容される賦形剤はM Y R J 52、ポロキスマー188、S P E Z I O L T P G S、P E G 1450、G E L U C I R E 44/14、I M W I T O R 312およびS O L U T O L H S 15からなる群から選択される、請求項5に記載の非水系医薬組成物。

【請求項 7】

前記医薬組成物は固溶体、固体懸濁物、固体分散体、液体分散液、懸濁液、エマルジョン、マイクロエマルジョン、ゲルまたは溶液である、請求項2または4に記載の非水系医薬組成物。

【請求項 8】

前記医薬組成物は固溶体、固体懸濁物、固体分散体、液体分散液、懸濁液、ゲルまたは溶液である、請求項1または3に記載の非水系医薬組成物。

【請求項 9】

前記少なくとも2種の非水系の薬学的に許容される賦形剤はグリセリルモノラウレートおよびポリエチレン・ポリプロピレングリコールである、請求項4に記載の非水系医薬組成物。

**【請求項 10】**

グリセリルモノラウレートとポリエチレン - ポリプロピレングリコールとの比率は約 1 : 1 である、請求項 9 に記載の非水系医薬組成物。

**【請求項 11】**

前記グリセリルモノラウレートは I M W I T O R 312 である、請求項 9 に記載の非水系医薬組成物。

**【請求項 12】**

前記ポリエチレン - ポリプロピレングリコールはポロキサマー 188 である、請求項 9 に記載の非水系医薬組成物。

**【請求項 13】**

前記少なくとも 2 種の非水系の薬学的に許容される賦形剤はカプリル酸グリセリルおよびポリエチレン - ポリプロピレングリコールである、請求項 4 に記載の非水系医薬組成物。

**【請求項 14】**

カプリル酸グリセリルとポリエチレン - ポリプロピレングリコールとの比率は約 2 : 1 である、請求項 13 に記載の非水系医薬組成物。

**【請求項 15】**

前記カプリル酸グリセリルは C A P M U L M C M である、請求項 13 に記載の非水系医薬組成物。

**【請求項 16】**

前記ポリエチレン - ポリプロピレングリコールはポロキサマー 188 である、請求項 13 に記載の非水系医薬組成物。

**【請求項 17】**

前記少なくとも 2 種の非水系の薬学的に許容される賦形剤はポリエチレングリコールおよびポリエチレングリコールモノステアレートである、請求項 4 に記載の非水系医薬組成物。

**【請求項 18】**

前記ポリエチレングリコールは分子量が少なくとも約 1000 g / mol である、請求項 17 に記載の非水系医薬組成物。

**【請求項 19】**

前記ポリエチレングリコールと前記ポリエチレングリコールモノステアレートとの比率は約 1 : 1 である、請求項 17 または請求項 18 に記載の非水系医薬組成物。

**【請求項 20】**

前記ポリエチレングリコールモノステアレートは M Y R J 52 である、請求項 17 に記載の非水系医薬組成物。

**【請求項 21】**

前記少なくとも 2 種の非水系の薬学的に許容される賦形剤はグリセリルモノラウレートおよびポリソルベートである、請求項 4 に記載の非水系医薬組成物。

**【請求項 22】**

グリセリルモノラウレートとポリソルベートとの比率は約 4 : 1 である、請求項 21 に記載の非水系医薬組成物。

**【請求項 23】**

前記ポリソルベートはポリソルベート 80 である、請求項 21 または請求項 22 に記載の非水系医薬組成物。

**【請求項 24】**

前記グリセリルモノラウレートは I M W I T O R 312 である、請求項 21 に記載の非水系医薬組成物。

**【請求項 25】**

前記少なくとも 2 種の非水系の薬学的に許容される賦形剤はプロピレングリコールおよびポリエチレン - ポリプロピレングリコールである、請求項 4 に記載の非水系医薬組成物

。

【請求項 2 6】

プロピレングリコールと前記ポリエチレン - ポリプロピレングリコールとの比率 (ratio) は約 1 : 4 である、請求項 2 5 に記載の非水系医薬組成物。

【請求項 2 7】

前記ポリエチレン - ポリプロピレングリコールはポロキサマー 188 である、請求項 2 5 または 2 6 に記載の非水系医薬組成物。

【請求項 2 8】

前記少なくとも 2 種の非水系の薬学的に許容される賦形剤はポリエチレングリコールおよびポリエチレン - ポリプロピレングリコールである、請求項 2 6 に記載の非水系医薬組成物。

【請求項 2 9】

前記ポリエチレングリコールは分子量が少なくとも約 1500 g / mol である、請求項 2 8 に記載の非水系医薬組成物。

【請求項 3 0】

ポリエチレングリコールとポリエチレン - ポリプロピレングリコールとの比率は約 7 : 3 である、請求項 2 8 または請求項 2 9 に記載の非水系医薬組成物。

【請求項 3 1】

前記ポリエチレン - ポリプロピレングリコールはポロキサマー 188 である、請求項 2 8 に記載の非水系医薬組成物。

【請求項 3 2】

前記薬学的に許容される賦形剤はそれぞれ分子量が少なくとも 200 g / mol である、請求項 4 に記載の非水系医薬組成物。

【請求項 3 3】

慢性リンパ球性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫または乳癌の治療を必要としている患者においてそれらを治療する方法であって、請求項 1 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の薬学的有効量の医薬組成物を前記患者に投与することを含む、方法。

【請求項 3 4】

慢性リンパ球性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫または乳癌を治療する薬物を製造するための、請求項 1 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の非水系医薬組成物の使用。

【請求項 3 5】

前記非ホジキンリンパ腫は低悪性度の B 細胞非ホジキンリンパ腫である、請求項 3 4 に記載の使用

【請求項 3 6】

請求項 1 から 3 2 のいずれか一項に記載の非水系医薬組成物を含む、非水系経口剤形。

【請求項 3 7】

前記剤形はカプセル、軟質ゲル、速放性錠剤、放出制御錠剤、徐放性錠剤またはサッシェである、請求項 3 6 に記載の非水系経口剤形。

【請求項 3 8】

慢性リンパ球性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫または乳癌の治療に使用される、請求項 1 ~ 3 2 のいずれか記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0006

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0006】

ベンダムスチンは、たとえば、水などの一定のヒドロキシル含有化合物、ならびにエチレングリコールおよびプロピレングリコールなどのアルキレングリコールによる求核攻撃

を受けやすいことが当該技術分野において広く知られている。薬学的に許容される賦形剤の多くは、ヒドロキシルまたは他の求核基を含んでいる。

こうした固有の化学的不安定性が、ベンダムスチンの経口製剤の進歩を妨げてきたと考えられる。実際、ベンダムスチンは商業用途に導入されてから40年以上になるが、発表された研究からはベンダムスチンが経口投与で効果を発揮することが確認されているにもかかわらず、注射用製剤としてしか供給されていない。R. Amlacher, et al., Pharmazie, 47 (1992), 378-381; J. Guettner, et al., Arch. Geschwulstforsch. 43/1 (1974), S. 16-21; A. Haertl, et al., Zbl. Pharm. 110 (1971) Heft 10, 1057-1065; U. Horn, et al., Arch. Toxicol., Suppl. 8, 504-506 (1985); R. Preis, et al., Pharmazie 40 (1985), Heft 11, 782-784; K. Wohlraabe, et al., Zbl. Pharm. 110 (1971) Heft 10, 1045-1047; R. Reszka and P. Scherrer, Offenlegungsschrift DE 103 06 724 A1, Sept. 18, 2003。これらの参考文献によれば、ベンダムスチンは経口投与で効果を発揮し得ることが示唆される。しかしながら、各研究ではベンダムスチンは経口摂取の直前に水に溶解させたか、未希釈形態のカプセルで供給されたか、あるいはベシクルであるかのいずれかである。

このため、安定なベンダムスチンの経口剤形が求められている。

この出願の発明に関連する先行技術文献情報としては、以下のものがある（国際出願日以降国際段階で引用された文献及び他国に国内移行した際に引用された文献を含む）。

#### 【先行技術文献】

【特許文献】

#### 【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0007

【補正方法】変更

#### 【補正の内容】

【0007】

【特許文献1】米国特許出願公開第2004/0058956号明細書

【特許文献2】米国特許出願公開第2004/0173923号明細書

【特許文献3】米国特許出願公開第2006/0051412号明細書

【特許文献4】米国特許出願公開第2006/0128777号明細書

【特許文献5】米国特許出願公開第2006/0177506号明細書

【特許文献6】米国特許出願公開第2006/0193914号明細書

【特許文献7】米国特許出願公開第2007/0116729号明細書

【特許文献8】米国特許出願公開第2008/0187595号明細書

【特許文献9】米国特許出願公開第2008/0193511号明細書

【特許文献10】米国特許出願公開第2008/0206324号明細書

【特許文献11】米国特許出願公開第2008/0268061号明細書

【特許文献12】米国特許出願公開第2008/0306097号明細書

【特許文献13】米国特許出願公開第2008/0311187号明細書

【特許文献14】米国特許出願公開第2009/0017024号明細書

【特許文献15】米国特許出願公開第2009/0047243号明細書

【特許文献16】米国特許出願公開第2009/0053308号明細書

【特許文献17】米国特許出願公開第2009/0053168号明細書

【特許文献18】米国特許出願公開第2009/0181090号明細書

【特許文献19】米国特許出願公開第2010/0151028号明細書

【特許文献20】米国特許出願公開第2010/0196280号明細書

【特許文献 2 1】米国特許第 6 , 4 0 3 , 6 0 4 号明細書  
【特許文献 2 2】米国特許第 7 , 1 5 1 , 1 0 0 号明細書  
【特許文献 2 3】米国特許第 7 , 3 0 0 , 9 1 7 号明細書  
【特許文献 2 4】米国特許第 8 , 2 1 6 , 6 1 3 号明細書  
【特許文献 2 5】中国特許出願公開第 1 6 8 6 5 4 6 号明細書  
【特許文献 2 6】中国特許出願公開第 1 6 8 6 5 5 6 号明細書  
【特許文献 2 7】中国特許出願公開第 1 0 1 2 1 4 2 2 0 号明細書  
【特許文献 2 8】中国特許出願公開第 1 0 1 2 1 9 1 1 3 号明細書  
【特許文献 2 9】東獨国特許第 1 5 9 2 8 9 号明細書  
【特許文献 3 0】独国特許出願公開第 1 0 2 0 0 4 0 3 8 3 9 6 号明細書  
【特許文献 3 1】独国特許出願公開第 1 0 2 0 0 5 0 4 1 6 1 3 号明細書  
【特許文献 3 2】独国特許発明第 1 0 3 0 4 4 0 3 号明細書  
【特許文献 3 3】独国特許発明第 1 0 3 0 6 7 2 4 号明細書  
【特許文献 3 4】欧州特許出願公開第 1 6 7 4 0 8 1 号明細書  
【特許文献 3 5】欧州特許出願公開第 1 7 2 1 6 0 2 号明細書  
【特許文献 3 6】欧州特許出願公開第 1 7 6 1 5 4 2 号明細書  
【特許文献 3 7】欧州特許出願公開第 1 9 5 5 7 1 1 号明細書  
【特許文献 3 8】国際公開第 2 0 0 0 / 0 1 6 7 9 8 号  
【特許文献 3 9】国際公開第 2 0 0 3 / 0 8 1 2 3 8 号  
【特許文献 4 0】国際公開第 2 0 0 4 / 0 0 2 5 3 0 号  
【特許文献 4 1】国際公開第 2 0 0 5 / 0 3 9 6 2 9 号  
【特許文献 4 2】国際公開第 2 0 0 6 / 0 1 4 1 8 5 号  
【特許文献 4 3】国際公開第 2 0 0 6 / 0 6 5 3 9 2 号  
【特許文献 4 4】国際公開第 2 0 0 6 / 0 7 6 6 2 0 号  
【特許文献 4 5】国際公開第 2 0 0 6 / 0 8 2 0 9 9 号  
【特許文献 4 6】国際公開第 2 0 0 6 / 1 0 8 4 0 5 号  
【特許文献 4 7】国際公開第 2 0 0 6 / 1 1 9 8 4 4 号  
【特許文献 4 8】国際公開第 2 0 0 7 / 0 0 2 9 3 1 号  
【特許文献 4 9】国際公開第 2 0 0 7 / 0 1 9 8 4 5 号  
【特許文献 5 0】国際公開第 2 0 0 7 / 0 4 5 0 1 0 号  
【特許文献 5 1】国際公開第 2 0 0 7 / 0 4 8 1 9 0 号  
【特許文献 5 2】国際公開第 2 0 0 7 / 0 6 2 2 2 2 号  
【特許文献 5 3】国際公開第 2 0 0 7 / 0 7 3 9 3 2 号  
【特許文献 5 4】国際公開第 2 0 0 7 / 0 8 2 3 3 1 号  
【特許文献 5 5】国際公開第 2 0 0 7 / 1 4 1 0 5 0 号  
【特許文献 5 6】国際公開第 2 0 0 8 / 0 7 5 3 7 0 号  
【特許文献 5 7】国際公開第 2 0 0 8 / 0 9 5 5 8 6 号  
【特許文献 5 8】国際公開第 2 0 0 8 / 0 9 5 5 8 7 号  
【特許文献 5 9】国際公開第 2 0 0 8 / 0 9 5 5 8 8 号  
【特許文献 6 0】国際公開第 2 0 0 8 / 1 0 1 5 5 4 号  
【特許文献 6 1】国際公開第 2 0 0 8 / 1 0 1 7 4 3 号

【非特許文献】

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 8】

【非特許文献 1】 A M L A C H E R et al . , " I n f l u e n c e o f  
leukemia P 3 8 8 on plasma concentration - t

ime profiles of bendamustine in B6D2F1 mice,"Pharmazie, 1992, 47(5), 378-381

【非特許文献2】 BREMER, KARL, "High rates of long-lasting remissions after 5-day bendamustine chemotherapy cycles in pre-treated low-grade non-hodgkin's-lymphomas", Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, October 2002, 128(11), 603-609

【非特許文献3】 GROSSMANN et al., "Quantitative Determination of Alkylating Substances in liposomes,"Pharmazie, 1984, 39(10) 719, English Abstract

【非特許文献4】 GUTTNER et al., "Onkogene Wirkung von -[1-Methyl-5-bis(-chlorathy1)-aminobenzimidazolyl-(2)]buttersaurehydrochlorid(Cytostasan(登録商標)) bei der Maus,"Arch. Geschwulstforsch, 1974, 43(1), S., 16-21(English Abstract)

【非特許文献5】 HARTL et al., "Pharmakologische Untersuchung eines neuen, zytostatisch wirksamen Präparates, IMET 3393,"Zbl. Pharm., 1971, 110(10), 1057-1065

【非特許文献6】 HORN et al., "Toxicity of the Alkylating Agent Bendamustine,"Arch. Toxicol., 1985, Suppl. 8, 504-506

【非特許文献7】 HRUSVOSKY et al., "Combination Therapy on Bortezomib with Low-Dose Bendamustine in Elderly Patients with Advanced Multiple Myeloma,"Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), November 2005, 106(11 Pt. 2), Abstract 5122, 1 page

【非特許文献8】 International Patent Application No. PCT/US2010/029578: International Search Report dated June 10, 2010, 4 pages

【非特許文献9】 MA et al., "Prediction models of human plasma protein binding rate and oral bioavailability derived by using GA-CG-SVM method,"J. Pharm. and Biomed. Analysis, August 2008, 47(4-5), 677-682

【非特許文献10】 OZEGOWSKI et al., "IMET 3393, gamma-(1-methyl-5-bis(-chlorathy1)-amino-benzimidazolyl-(2))-buttersaure-hydrochlorid, ein neues Zytostatikum aus der Reihe der Benzimidazol-Loste", Zbl. Pharm., 1971, 110, Heft 10, 1013-1019 (Translation included)

【非特許文献11】 POENISCH et al., "Bendamustine in Combination with Thalidomide and Prednisolone(BPT) in Patients with Relapsed Multiple Myeloma(MM):Preliminary Result

s of a Phase 1 Clinical Trial, "Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), November 2004, 104 (11 Pt. 2), Abstract 4901, 1 page.

【非特許文献12】 PREISS et al., "Pharmacokinetics of bendamustine (Cytostasan) in patients", Pharmazie, March 1985, 40 (11), 782 - 784 (Translation Included).

【非特許文献13】 STRICKLEY, R. G., "Solubilizing Excipients in Oral and Injectable Formulations", Pharmaceutical Research, February 2004, 21 (2), 201 - 230.

【非特許文献14】 WEBER et al., "[Pharmacokinetics of bendamustine (Cytostasan) in mice]", Die Pharmazie, August 1991, 46 (8), 589 - 591, English Abstract.

【非特許文献15】 WOHLRABE et al., "Prufung von IMET 3393 auf zytostatische Wirksamkeit bei oraler Applikation", Zbl. Pharm., 1971, 110 (10), 1045 - 1047.

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】