

【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6月25日(2020.6.25)

【公表番号】特表2019-501191(P2019-501191A)

【公表日】平成31年1月17日(2019.1.17)

【年通号数】公開・登録公報2019-002

【出願番号】特願2018-535283(P2018-535283)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/454 (2006.01)  
A 6 1 K 9/19 (2006.01)  
A 6 1 K 47/12 (2006.01)  
A 6 1 K 47/26 (2006.01)  
A 6 1 K 47/40 (2006.01)  
A 6 1 P 35/00 (2006.01)  
A 6 1 K 9/08 (2006.01)  
A 6 1 P 35/02 (2006.01)  
A 6 1 K 45/00 (2006.01)  
A 6 1 P 43/00 (2006.01)  
A 6 1 K 9/14 (2006.01)  
A 6 1 K 31/513 (2006.01)  
A 6 1 K 31/519 (2006.01)  
A 6 1 K 31/7076 (2006.01)  
A 6 1 K 31/475 (2006.01)  
A 6 1 K 31/337 (2006.01)  
A 6 1 K 31/675 (2006.01)  
A 6 1 K 31/198 (2006.01)  
A 6 1 K 31/17 (2006.01)  
A 6 1 K 33/24 (2019.01)  
A 6 1 K 31/282 (2006.01)  
A 6 1 K 31/4745 (2006.01)  
A 6 1 K 39/395 (2006.01)  
A 6 1 K 31/573 (2006.01)  
C 07 D 401/04 (2006.01)  
C 07 D 239/553 (2006.01)  
C 07 D 475/08 (2006.01)  
C 07 H 19/19 (2006.01)  
C 07 D 519/04 (2006.01)  
C 07 D 305/14 (2006.01)  
C 07 D 491/22 (2006.01)  
C 07 J 5/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/454  
A 6 1 K 9/19  
A 6 1 K 47/12  
A 6 1 K 47/26  
A 6 1 K 47/40  
A 6 1 P 35/00  
A 6 1 K 9/08  
A 6 1 P 35/02

A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	9/14	
A 6 1 K	31/513	
A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K	31/7076	
A 6 1 K	31/475	
A 6 1 K	31/337	
A 6 1 K	31/675	
A 6 1 K	31/198	
A 6 1 K	31/17	
A 6 1 K	33/24	
A 6 1 K	31/282	
A 6 1 K	31/4745	
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	31/573	
C 0 7 D	401/04	
C 0 7 D	239/553	A
C 0 7 D	475/08	
C 0 7 H	19/19	
C 0 7 D	519/04	
C 0 7 D	305/14	
C 0 7 D	491/22	
C 0 7 J	5/00	

**【手続補正書】****【提出日】**令和2年4月21日(2020.4.21)**【手続補正1】****【補正対象書類名】**明細書**【補正対象項目名】**0 4 1 8**【補正方法】**変更**【補正の内容】****【0 4 1 8】**

本発明の製剤は、本明細書に提供される治療の方法で使用するためのものである。本件出願は、以下の態様の発明を提供する。

**(態様1)**

化合物1(2-(4-クロロフェニル)-N-((2-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)メチル)-2,2-ジフルオロアセトアミド)、またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物、医薬的に許容される塩、互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、あるいは多形体と、緩衝液と、增量剤とを含む凍結乾燥製剤。

**(態様2)**

化合物1が、(2-(4-クロロフェニル)-N-((2-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)メチル)-2,2-ジフルオロアセトアミド)の固体形態を含む、態様1に記載の凍結乾燥製剤。

**(態様3)**

化合物1が、(2-(4-クロロフェニル)-N-((2-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)メチル)-2,2-ジフルオロアセトアミド)の非晶質形態を含む、態様1に記載の凍結乾燥製剤。

**(態様4)**

化合物1が、前記凍結製剤の総重量に基づいて、約0.1～約2%の量で存在する、態様1～3のいずれか一項に記載の凍結乾燥製剤。

(態様5)

化合物1が、前記凍結製剤の総重量に基づいて、約0.1～約1%の量で存在する、態様1～4のいずれか一項に記載の凍結乾燥製剤。

(態様6)

化合物1が、前記凍結製剤の総重量に基づいて、約0.36%の量で存在する、態様1～5のいずれか一項に記載の凍結乾燥製剤。

(態様7)

前記緩衝液が、クエン酸塩緩衝液である、態様1～6のいずれか一項に記載の凍結乾燥製剤。

(態様8)

クエン酸塩緩衝液が、前記凍結製剤の総重量に基づいて、約5%～約25%の量で存在する、態様1～7のいずれか一項に記載の凍結乾燥製剤。

(態様9)

クエン酸塩緩衝液が、無水クエン酸と無水クエン酸ナトリウムとを含む、態様1～8のいずれか一項に記載の凍結乾燥製剤。

(態様10)

無水クエン酸が、前記凍結製剤の総重量に基づいて、約2%～約10%の量で存在する、態様9に記載の凍結乾燥製剤。

(態様11)

無水クエン酸が、前記凍結製剤の総重量に基づいて、約5%～約8%の量で存在する、態様9または10に記載の凍結乾燥製剤。

(態様12)

無水クエン酸が、前記凍結製剤の総重量に基づいて、約6%～約8%の量で存在する、態様9～11のいずれか一項に記載の凍結乾燥製剤。

(態様13)

無水クエン酸が、前記凍結製剤の総重量に基づいて、約6.41%の量で存在する、態様9に記載の凍結乾燥製剤。

(態様14)

無水クエン酸ナトリウムが、前記凍結製剤の総重量に基づいて、約2%～約15%の量で存在する、態様9に記載の凍結乾燥製剤。

(態様15)

無水クエン酸ナトリウムが、前記凍結製剤の総重量に基づいて、約4%～約10%の量で存在する、態様9または14に記載の凍結乾燥製剤。

(態様16)

無水クエン酸ナトリウムが、前記凍結製剤の総重量に基づいて、約6.37%の量で存在する、態様14または15に記載の凍結乾燥製剤。

(態様17)

前記增量剤が、マンニトール、スルホブチルエーテル- -シクロデキストリン、-シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル-シクロデキストリン及びメチル化-シクロデキストリンから選択される、態様1～16のいずれか一項に記載の凍結乾燥製剤。

(態様18)

前記增量剤が、ヒドロキシプロピル-シクロデキストリンである、態様1～17のいずれか一項に記載の凍結乾燥製剤。

(態様19)

前記增量剤が、前記凍結製剤の総重量に基づいて、約70%～約95%の量で存在する、態様1～18のいずれか一項に記載の凍結乾燥製剤。

(態様20)

前記增量剤が、前記凍結製剤の総重量に基づいて、約80%～約90%の量で存在する

、態様 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の凍結乾燥製剤。

(態様 2 1 )

ヒドロキシプロピル - シクロデキストリンが、前記凍結製剤の総重量に基づいて、約 8 0 % ~ 約 9 0 % の量で存在する、態様 1 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の凍結乾燥製剤。

(態様 2 2 )

ヒドロキシプロピル - シクロデキストリンが、前記凍結製剤の総重量に基づいて、約 8 6 . 8 6 % の量で存在する、態様 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の凍結乾燥製剤。

(態様 2 3 )

前記凍結乾燥製剤の総重量に基づいて、化合物 1 が、約 0 . 1 ~ 約 1 % で存在し、無水クエン酸が、約 6 % ~ 約 8 % の量で存在し、無水クエン酸ナトリウムが、約 4 % ~ 約 1 0 % の量で存在し、前記增量剤が、約 7 0 % ~ 約 9 5 % の量で存在する、態様 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の凍結乾燥製剤。

(態様 2 4 )

前記凍結乾燥製剤の総重量に基づいて、化合物 1 が、約 0 . 3 6 % で存在し、無水クエン酸が、約 6 . 4 1 % で存在し、無水クエン酸ナトリウムが、約 6 . 3 7 % で存在し、ヒドロキシプロピル - シクロデキストリンが、約 8 6 . 8 6 % で存在する、態様 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の凍結乾燥製剤。

(態様 2 5 )

希釈剤を含む、態様 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の前記凍結製剤から得られる再構成製剤。

(態様 2 6 )

前記希釈剤が水である、態様 2 5 に記載の再構成水性製剤。

(態様 2 7 )

化合物 1 が、約 0 . 1 ~ 1 m g / m L の量で存在する、態様 2 5 または 2 6 に記載の再構成水性製剤。

(態様 2 8 )

化合物 1 が、約 0 . 5 m g / m L の量で存在する、態様 2 6 または 2 7 に記載の再構成水性製剤。

(態様 2 9 )

前記水溶液が、約 4 ~ 約 5 の範囲の pH を有する、態様 2 5 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の再構成水性製剤。

(態様 3 0 )

前記水溶液が、約 4 . 3 の pH を有する、態様 2 5 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の再構成水性製剤。

(態様 3 1 )

がんを治療する方法であって、がんを有する哺乳動物に、態様 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の前記凍結乾燥製剤、または態様 2 5 ~ 3 0 のいずれか一項に記載の前記水溶液を投与することを含む、前記方法。

(態様 3 2 )

前記方法が、態様 2 5 ~ 3 0 のいずれか一項に記載の前記水溶液を投与することを含む、態様 3 1 に記載の方法。

(態様 3 3 )

前記がんが、白血病である、態様 3 1 に記載の方法。

(態様 3 4 )

前記白血病が、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、または急性骨髄性白血病である、態様 3 3 に記載の方法。

(態様 3 5 )

前記白血病が、急性骨髄性白血病である、態様 3 4 に記載の方法。

(態様 3 6 )

前記白血病が、従来の療法に対して再発しているか、不応性または耐性である、態様 3

5に記載の方法。

(態様 37)

治療有効量の別の第2の活性薬剤を投与すること、または支持療法を施すことをさらに含む、態様36に記載の方法。

(態様 38)

前記第2の活性薬剤が、がん抗原に特異的に結合する治療用抗体、造血増殖因子、サイトカイン、抗がん剤、抗生物質、c o x - 2 阻害剤、免疫調節剤、免疫抑制剤、コルチコステロイド、またはそれらの医薬的に活性な変異体もしくは誘導体である、態様37に記載の方法。

(態様 39)

態様31～36のいずれか一項に記載のがんを治療するための方法における、態様1～30のいずれか一項に記載の製剤の使用。

(態様 40)

凍結製剤を調製するための方法であって、增量剤と化合物1とを緩衝液中に溶解して、溶液を生成することと、前記得られた溶液を凍結乾燥して、粉末を生成することと、を含む、前記方法。