

【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1年11月28日(2019.11.28)

【公表番号】特表2018-530563(P2018-530563A)

【公表日】平成30年10月18日(2018.10.18)

【年通号数】公開・登録公報2018-040

【出願番号】特願2018-517780(P2018-517780)

【国際特許分類】

A 6 1 K 9/127 (2006.01)

A 6 1 K 31/4745 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 K 47/28 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2017.01)

A 6 1 K 47/02 (2006.01)

A 6 1 K 47/18 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 9/127

A 6 1 K 31/4745

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 47/28

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 47/18

【手続補正書】

【提出日】令和1年10月15日(2019.10.15)

【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】

6.5 ~ 8.0のpHを有しており、かつイリノテカン八硫酸スクロースを封入するイリノテカンリポソームの分散液を含む、保管安定化リポソーム型イリノテカン組成物であって、前記リポソームが、全リポソームリン脂質1mmolあたり、合計で500mg(±10%)の重量のイリノテカン部分に対応する比率で、コレステロールおよび1つまたは複数のリン脂質を含み、前記保管安定化リポソーム型イリノテカン組成物は、2 ~ 8の温度での最初の6か月の保管の間に、20mol%未満のLys-P Cを形成するほど安定化されている、保管安定化リポソーム型イリノテカン組成物。

【請求項2】

0.85 ~ 1.2のイリノテカン/スルフェート化合物のグラム当量比を有することを特徴とする、請求項1に記載の保管安定化リポソーム型イリノテカン組成物。

【請求項3】

全リン脂質1molあたり、合計で500g±10%のイリノテカン部分の質量に対応する比率で、コレステロールおよび1つまたは複数のリン脂質を含むリポソーム内に封入されたイリノテカン八硫酸スクロース(SOS)を含む、保管安定化リポソーム型イリノ

テカン組成物であって、前記リボソーム型イリノテカン組成物は、2 ~ 8 の温度での前記リボソーム型イリノテカン組成物の最初の6か月の保管の間に、20mol%未満のリゾホスファチジルコリン(Lyso-PC)を形成するほど安定化されており、前記リボソーム型イリノテカン組成物は、以下のステップ：

(a) 0.4 ~ 0.5 Mのスルフェート濃度で、SOSの置換アンモニウム塩を封入する、1, 2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DSPC)、コレステロールおよびメトキシ末端ポリエチレングリコール-ジステアロイルホスファチジルエタノールアミンを含むリボソームを形成するステップ、

(b) 前記リボソームを、約55 またはそれより高い温度でイリノテカンを含む溶液に接触させて、これにより、前記リボソーム内にイリノテカン八硫酸スクロースを封入するリボソームの調製物を形成するステップ、ならびに

(c) 工程(b)からの前記リボソームの調製物のpHを、6.5 ~ 7.5のpHになるように調整することを含む、少なくとも1つの追加のステップによって、前記保管安定化リボソーム型イリノテカン組成物を得るステップ
を含む工程により得られることを特徴とする、保管安定化リボソーム型イリノテカン組成物。

【請求項4】

ステップ(b)の温度が約60 またはそれより高いことを特徴とする、請求項3に記載の保管安定化リボソーム型イリノテカン組成物。

【請求項5】

ステップ(b)の温度が約70 またはそれより高いことを特徴とする、請求項3に記載の保管安定化リボソーム型イリノテカン組成物。

【請求項6】

ステップ(b)の温度が約55 ~ 約70 であることを特徴とする、請求項3に記載の保管安定化リボソーム型イリノテカン組成物。

【請求項7】

ステップ(b)の温度が約60 ~ 約70 であることを特徴とする、請求項3に記載の保管安定化リボソーム型イリノテカン組成物。

【請求項8】

4.3 mg/mlのイリノテカン遊離塩基に等価なイリノテカン部分総含量を有することを特徴とする、請求項1から7のいずれか一項に記載の保管安定化リボソーム型イリノテカン組成物。

【請求項9】

2 ~ 8 の保管温度での9 ~ 12か月の保管時間後に、20mol%未満のLyso-PCを有することを特徴とする、請求項1から8のいずれか一項に記載の保管安定化リボソーム型イリノテカン組成物。

【請求項10】

保管時間後に、(1)リボソームと会合したイリノテカンの量、および(2)前記リボソームと会合していないイリノテカンの量が、非結合イリノテカンからリボソームを分離した後に、クロマトグラフィーによって決定されることを特徴とする、請求項1、2または9に記載の保管安定化リボソーム型イリノテカン組成物。

【請求項11】

前記クロマトグラフィーが、60 mg 3 cc逆相カートリッジでのものであることを特徴とする、請求項10に記載の保管安定化リボソーム型イリノテカン組成物。

【請求項12】

等張性のHEPES水性緩衝液を含み、前記HEPES水性緩衝液が、2 ~ 20 mMの濃度で存在することを特徴とする、請求項1から11のいずれか一項に記載の保管安定化リボソーム型イリノテカン組成物。

【請求項13】

130 ~ 160 mMの濃度で存在する塩化ナトリウムをさらに含むことを特徴とする、

請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の保管安定化リボソーム型イリノテカン組成物。

【請求項 1 4】

前記リボソーム中に封入されている前記イリノテカンが、八硫酸スクロースの塩として、ゲル状態または沈殿状態にあることを特徴とする、請求項 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の保管安定化リボソーム型イリノテカン組成物。

【請求項 1 5】

前記メトキシ末端ポリエチレングリコール - ジステアロイルホスファチジルエタノールアミンが、MPEG - 2000 - DSPE であることを特徴とする、請求項 1 から 1 4 のいずれか一項に記載の保管安定化リボソーム型イリノテカン組成物。

【請求項 1 6】

合計で、6.81 mg の DSPC / ml、2.22 mg のコレステロール / ml および 0.12 mg の MPEG - 2000 - DSPE / ml、4.05 mg / mL の HEPES 水性緩衝液および 8.42 mg の塩化ナトリウム / mL を含むことを特徴とする、請求項 1 5 に記載の保管安定化リボソーム型イリノテカン組成物。

【請求項 1 7】

前記保管温度が約 4 であることを特徴とする、請求項 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の保管安定化リボソーム型イリノテカン組成物。

【請求項 1 8】

2 ~ 8 の保管温度で 6 か月後に、1 mg / mL 未満の l y s o - P C を形成することを特徴とする、請求項 1 から 1 7 のいずれか一項に記載の保管安定化リボソーム型イリノテカン組成物。

【請求項 1 9】

2 ~ 8 の保管温度で 2 1 か月後に、2 mg / mL 以下の l y s o - P C を形成することを特徴とする、請求項 1 から 1 7 のいずれか一項に記載の保管安定化リボソーム型イリノテカン組成物。

【請求項 2 0】

前記 S O S の置換アンモニウム塩が、トリエチルアンモニウム S O S またはジエチルアンモニウム S O S であることを特徴とする、請求項 1 から 1 9 のいずれか一項に記載の保管安定化リボソーム型イリノテカン組成物。

【請求項 2 1】

100 ppm 未満の総量でトリエチルアンモニウムまたはジエチルアンモニウムを含むことを特徴とする、請求項 2 0 に記載の保管安定化リボソーム型イリノテカン組成物。

【請求項 2 2】

30 ~ 100 ppm の総量でトリエチルアンモニウムまたはジエチルアンモニウムを含むことを特徴とする、請求項 2 0 または 2 1 に記載の保管安定化リボソーム型イリノテカン組成物。

【請求項 2 3】

ステップ (a) における前記スルフェート濃度が、0.45 M ~ 0.475 M の範囲であることを特徴とする、請求項 3 から 2 2 のいずれか一項に記載の保管安定化リボソーム型イリノテカン組成物。

【請求項 2 4】

ステップ (b) において、約 55 またはそれより高い温度でリボソームがイリノテカンを含む溶液と接触される時間が、約 30 分間 ~ 約 60 分間であることを特徴とする、請求項 3 から 2 3 のいずれか一項に記載の保管安定化リボソーム型イリノテカン組成物。

【請求項 2 5】

前記時間が約 30 分間であることを特徴とする、請求項 2 4 に記載の保管安定化リボソーム型イリノテカン組成物。

【請求項 2 6】

前記リボソームが、動的光散乱法により決定すると、110 nm ± 20 % の体積加重平均サイズを有し、前記サイズがキュムラント法によって決定されることを特徴とする、請

求項 1 から 2 5 のいずれか一項に記載の保管安定化リボソーム型イリノテカン組成物。

【請求項 2 7】

lyso-PC の量が、全リボソームリン脂質に対するものであることを特徴とする、請求項 1 から 2 6 のいずれか一項に記載の保管安定化リボソーム型イリノテカン組成物。

【請求項 2 8】

2 ~ 8 の保管温度で最初の 6 か月後に、全リン脂質に対して 1 0 m o l % 未満の lyso-PC を有することを特徴とする、請求項 2 7 に記載の保管安定化リボソーム型イリノテカン組成物。

【請求項 2 9】

2 ~ 8 の保管温度で最初の 6 か月後に、全リン脂質に対して 3 m o l % ~ 2 0 m o l % の lyso-PC を有することを特徴とする、請求項 2 7 に記載の保管安定化リボソーム型イリノテカン組成物。

【請求項 3 0】

以下のステップ：

(a) 約 0 . 4 5 M のスルフェート濃度を有する八硫酸スクロース (S O S) の置換アンモニウム塩の溶液中で、脂質分散液を形成するステップであって、前記分散液中の脂質が、それぞれ 3 : 2 : 0 . 0 1 5 のモル比の 1 , 2 - ジステアロイル - s n - グリセロ - 3 - ホスホコリン (D S P C) 、コレステロールおよびメトキシ末端ポリエチレングリコール (M W 2 0 0 0) - ジステアロイルホスファチジルエタノールアミンを含む、ステップ、

(b) 前記脂質分散液を、6 0 ~ 7 0 の範囲の温度で少なくとも 1 つの 0 . 1 μ m の膜フィルターを通して押し出して、リボソームを形成するステップ、

(c) 前記リボソームの外側にある八硫酸スクロースの前記置換アンモニウム塩に由来するイオンを実質的に除去するステップ、

(d) 前記リボソームを、6 0 ~ 7 0 の範囲の温度でイリノテカン塩酸塩を使用した溶液に接触させて、全リン脂質 1 m o l あたり約 5 0 0 g ± 1 0 % の重量のイリノテカン部分を封入するリボソームの調製物を形成するステップ、

(e) 補足されていないイリノテカンを実質的に除去するステップ、ならびに

(f) 前記組成物の pH が約 7 . 3 になるように調整するステップ

を含む工程により作製される、保管安定化リボソーム型イリノテカン組成物。

【請求項 3 1】

S O S の前記置換アンモニウム塩が、トリエチルアンモニウム S O S またはジエチルアンモニウム S O S であることを特徴とする、請求項 3 0 に記載の保管安定化リボソーム型イリノテカン組成物。

【請求項 3 2】

前記メトキシ末端ポリエチレングリコール - ジステアロイルホスファチジルエタノールアミンが、M P E G - 2 0 0 0 - D S P E であることを特徴とする、請求項 3 0 または 3 1 に記載の保管安定化リボソーム型イリノテカン組成物。

【請求項 3 3】

ステップ (b) における前記膜が、0 . 1 μ m のポリカーボネート膜フィルターであることを特徴とする、請求項 3 0 から 3 2 のいずれか一項に記載の保管安定化リボソーム型イリノテカン組成物。

【請求項 3 4】

前記脂質分散液が、少なくとも 2 つの積層されている 0 . 1 μ m の膜フィルターを通して押し出されて、リボソームを形成することを特徴とする、請求項 3 0 に記載の保管安定化リボソーム型イリノテカン組成物。

【請求項 3 5】

7 . 0 0 ~ 7 . 5 0 の pH を有することを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の保管安定化リボソーム型イリノテカン組成物。

【請求項 3 6】

7.25 ~ 7.50のpHを有することを特徴とする、請求項1、2、3または35に記載の保管安定化リポソーム型イリノテカン組成物。

【請求項37】

7.3のpHを有することを特徴とする、請求項1、2、3、35または36に記載の保管安定化リポソーム型イリノテカン組成物。

【請求項38】

出願当初の本願明細書の記載、開示、もしくは例示に包含される、本発明の実施形態のいずれかの形態、または特許請求の範囲において使用可能ないずれかの請求項のカテゴリ、例えば、物質、もしくは工程、もしくは使用によって特徴づけられる発明。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0273

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0273】

本明細書に引用されている参照はすべて、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれている。

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

7.00 ~ 7.50のpHを有しており、かつ無水イリノテカン遊離塩基のグラム量にして、全リポソームリン脂質1mmolあたり500mg(±10%)のイリノテカン部分およびリポソーム型イリノテカン組成物1mLあたり4.3mgのイリノテカン部分に等価なイリノテカン部分の濃度で、コレステロールおよびリン脂質1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DSPC)およびメトキシ末端ポリエチレングリコール(MW2000)-ジステアロイルホスファチジルエタノールアミン(MPEG-2000-DSPC)からなるベシクル中にイリノテカン八硫酸スクロースを封入するイリノテカンリポソームの分散液を含む、保管安定化リポソーム型イリノテカン組成物であって、前記保管安定化リポソーム型イリノテカン組成物は、4での最初の6か月の保管の間に、20mol%未満のLys-Pを形成するほど安定化されている、保管安定化リポソーム型イリノテカン組成物。

(項目2)

7.00 ~ 7.50のpHを有しており、かつ無水イリノテカン遊離塩基のグラム量にして、全リポソームリン脂質1mmolあたり500mg(±10%)のイリノテカン部分およびリポソーム型イリノテカン組成物1mLあたり4.3mgのイリノテカン部分に等価なイリノテカン部分の濃度で、コレステロールおよびリン脂質1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DSPC)およびメトキシ末端ポリエチレングリコール(MW2000)-ジステアロイルホスファチジルエタノールアミン(MPEG-2000-DSPC)からなる単層ラメラ二重層ベシクル中にイリノテカン八硫酸スクロースを封入するイリノテカンリポソームの分散液を含む、保管安定化リポソーム型イリノテカン組成物であって、前記保管安定化リポソーム型イリノテカン組成物は、0.85 ~ 1.2のイリノテカン/スルフェート化合物のグラム当量比を有する、保管安定化リポソーム型イリノテカン組成物。

(項目3)

4での最初の6か月の保管の間に、20mol%未満のLys-Pを形成するほど安定化されている、保管安定化リポソーム型イリノテカン組成物であって、前記保管安定化リポソーム型イリノテカン組成物は、以下のステップ:

(a) 0.4 ~ 0.5Mのスルフェート濃度および5 ~ 7の間のpHを有するTEA₈SOSおよび/またはDEA₈SOSから作製される溶液中で、脂質分散液を形成するステップであって、前記分散液中の脂質が、それぞれ約3:2:0.015のモル比のDS

P C、コレステロールおよびM P E G - 2 0 0 0 - D S P Eである、ステップ、

(b) 前記脂質分散液を、少なくとも1つの0 . 1 μ mの膜を通して6 0 ~ 7 0 の間で押し出して、リポソームを形成するステップ、

(c) 前記リポソームの外側にあるT E A 。 S O Sおよび/またはD E A 。 S O Sに由来するイオンを実質的に除去するステップ、

(d) 前記リポソームを6 0 ~ 7 0 の間の温度でイリノテカン遊離塩基またはイリノテカン塩を使用して作製される溶液に接触させて、これにより、イリノテカンを封入するリポソームの調製物を形成するステップ、

(e) 前記リポソームの外側にある前記T E A 。 S O Sおよび/またはD E A 。 S O Sおよびイリノテカン成分に由来する物質を実質的に除去するステップ、ならびに

(f) 前記組成物のp Hが7 . 0 ~ 7 . 5になるように調整するステップ

を含む工程により作製される、保管安定化リポソーム型イリノテカン組成物。

(項目 4)

以下のステップ :

(a) 0 . 4 ~ 0 . 5 Mのスルフェート濃度および5 ~ 7の間のp Hを有するT E A 。 S O Sから作製される溶液中で、脂質分散液を形成するステップであって、前記分散液中の脂質が、それぞれ約3 : 2 : 0 . 0 1 5のモル比のD S P C、コレステロールおよびM P E G - 2 0 0 0 - D S P Eである、ステップ、

(b) 前記脂質分散液を、少なくとも1つの0 . 1 μ mの膜を通して6 0 ~ 7 0 の間で押し出して、リポソームを形成するステップ、

(c) 前記リポソームの外側にあるT E A 。 S O Sに由来するイオンを実質的に除去するステップ、

(d) 前記リポソームを6 0 ~ 7 0 の間の温度でイリノテカン遊離塩基またはイリノテカン塩を使用して作製される溶液に接触させて、これにより、イリノテカンを封入するリポソームの調製物を形成するステップ、

(e) 前記リポソームの外側にある前記T E A 。 S O Sおよびイリノテカン成分に由来する物質を実質的に除去するステップ、ならびに

(f) 前記組成物のp Hが7 . 0 ~ 7 . 5になるように調整するステップ

を含む工程により作製される、項目1から3のいずれか一項に記載のリポソーム型イリノテカン組成物。

(項目 5)

前記脂質分散液が、少なくとも2つの積層されている0 . 1 μ mのポリカーボネート膜を通して押し出される、項目4に記載のリポソーム型イリノテカン組成物。

(項目 6)

前記リポソームが、動的光散乱法により決定すると、1 1 0 n mの平均サイズを有し、サイズが、キュムラント法により決定される、項目1から5のいずれか一項に記載のリポソーム型イリノテカン組成物。

(項目 7)

4 . 3 m g / m lの無水イリノテカン遊離塩基に等価なイリノテカン部分総含量を有する、項目1から6のいずれか一項に記載のリポソーム型イリノテカン組成物。

(項目 8)

ステップ(a)において、前記リポソームが、0 . 4 3 ~ 0 . 4 7 Mのスルフェート濃度を有するT E A 。 S O Sから形成され、

ステップ(d)において、イリノテカン遊離塩基またはイリノテカン塩を使用して作製される前記溶液が、D S P C 1モルあたり、5 0 0 g (± 1 0 %)の無水イリノテカン遊離塩基に等価なイリノテカン部分含量を有しており、

ステップ(f)において、前記組成物のp Hが7 . 2 ~ 7 . 3になるように調整する、

項目3から6のいずれか一項に記載のリポソーム型イリノテカン組成物。

(項目 9)

約4 で保管する前には、1 m o l %未満のl y s o - ホスファチジルコリン(l y s

o - P C) を含有し、約 4 で 180 日の保管後には、20 mol % またはそれより少ない (全リポソームリン脂質に対して) l y s o - P C を含有する、項目 1 から 8 のいずれか一項に記載のリポソーム組成物。

(項目 10)

約 4 で 6、9 または 12 か月の保管後に、20 mol % またはそれより少ない (全リポソームリン脂質に対して) l y s o - ホスファチジルコリン (l y s o - P C) を含有する、項目 9 に記載のリポソーム組成物。

(項目 11)

合計で、6.1 ~ 7.5 mg の D S P C / m l、2 ~ 2.4 mg のコレステロール / m l および 0.11 ~ 0.13 mg の M P E G - 2000 - D S P E / m l を、いずれも水性等張緩衝液中に含む、項目 1 から 10 のいずれか一項に記載のリポソーム型イリノテカン組成物。

(項目 12)

リポソーム型イリノテカンが、等張性の H E P E S 水性緩衝液中に、2 ~ 20 m M の間の濃度で前記イリノテカンリポソームを含む、項目 1 から 11 のいずれか一項に記載のリポソーム型イリノテカン組成物。

(項目 13)

130 ~ 160 m M の濃度で、塩化ナトリウムをさらに含む、項目 1 から 12 のいずれか一項に記載のリポソーム型イリノテカン組成物。

(項目 14)

前記リポソーム中に封入されている前記イリノテカンが、八硫酸スクロースの塩として、ゲル状態または沈殿状態にある、項目 1 から 13 のいずれか一項に記載のリポソーム型イリノテカン組成物。

(項目 15)

準弾性光散乱法によって測定すると、前記イリノテカンリポソームが 95 ~ 115 n m の直径を有する、項目 1 から 14 のいずれか一項に記載のリポソーム型イリノテカン組成物。

(項目 16)

合計で、6.81 mg の D S P C / m l、2.22 mg のコレステロール / m l および 0.12 mg の M P E G - 2000 - D S P E / m l、4.05 mg / m l の H E P E S 水性緩衝液および 8.42 mg の塩化ナトリウム / m l を含む、項目 1 から 15 のいずれか一項に記載のリポソーム型イリノテカン組成物。

(項目 17)

7.25 の p H を有し、準弾性光散乱法によって測定すると、前記イリノテカンリポソームが 110 n m の直径を有する、項目 1 から 16 のいずれか一項に記載のリポソーム型イリノテカン組成物。

(項目 18)

約 4 で 6 か月の保管後に、1 mg / m l 未満の l y s o - ホスファチジルコリン (l y s o - P C) を形成する、項目 1 から 17 のいずれか一項に記載のリポソーム型イリノテカン組成物。

(項目 19)

以下のステップ：

(a) 約 0.45 M のスルフェート濃度および約 6.5 の p H を有する T E A₈ S O S の溶液中で脂質分散液を形成するステップであって、前記分散液中の脂質が、それぞれ、3 : 2 : 0.015 のモル比の 1, 2 - ジステアロイル - s n - グリセロ - 3 - ホスホコリン (D S P C)、コレステロールおよびメトキシ末端ポリエチレングリコール (M W 2000) - ジステアロイルホスファチジルエタノールアミン (M P E G - 2000 - D S P E) からなる、ステップ、

(b) 前記脂質分散液を、少なくとも 1 つの 0.1 μ m の膜を通して 60 ~ 70 の間で押し出して、リポソームを形成するステップ、

(c) 前記リポソームの外側にある T E A₈ S O S に由来するイオンを除去するステップ、

(d) 前記リポソームを 6 0 ~ 7 0 の間の温度でイリノテカン塩酸塩三水和物を使用して作製される溶液に接触させて、全リポソームリン脂質 1 m o l あたり、約 5 0 0 g (± 1 0 %) のイリノテカンを封入するリポソームの調製物を形成するステップ、

(e) 前記リポソームの外側にある前記 T E A₈ S O S およびイリノテカン成分に由来する物質を除去するステップ、ならびに

(f) 前記組成物の p H が約 7 . 3 になるように調整するステップ

を含む工程により作製される、項目 1 から 1 8 のいずれか一項に記載のリポソーム型イリノテカン組成物。

(項目 2 0)

合計で 1 0 0 p p m 未満の T E A を含む、項目 1 から 1 9 のいずれかに記載のリポソーム型イリノテカン組成物。

(項目 2 1)

合計で 3 0 ~ 1 0 0 p p m の T E A または D E A を含む、項目 1 から 2 0 のいずれか一項に記載のリポソーム型イリノテカン組成物。

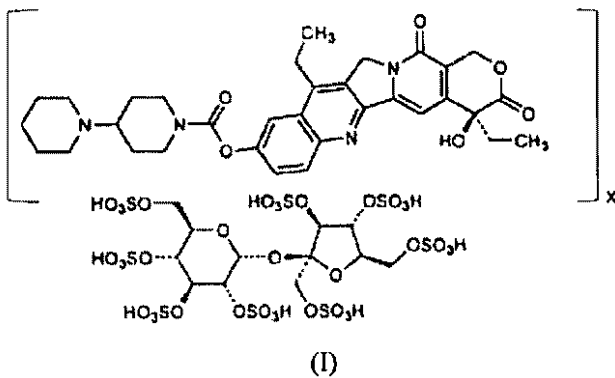
(項目 2 2)

約 4 で 6 か月の保管後に、前記イリノテカンのうちの少なくとも 9 8 % が、前記イリノテカンリポソーム中に封入されている、項目 1 から 2 1 のいずれか一項に記載のリポソーム型イリノテカン組成物。

(項目 2 3)

前記イリノテカンリポソーム内に、式 (I) :

【化 7】



[式中、 x は 8 である]

のイリノテカン組成物を含む、項目 1 から 2 2 のいずれか一項に記載のリポソーム型イリノテカン組成物。