

【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11月21日 (2013.11.21)

【公表番号】特表2013-511540(P2013-511540A)

【公表日】平成25年4月4日 (2013.4.4)

【年通号数】公開・登録公報2013-016

【出願番号】特願2012-540065(P2012-540065)

【国際特許分類】

C 0 7 D 491/22 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/4745 (2006.01)

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

A 6 1 K 47/36 (2006.01)

C 0 8 G 65/333 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 491/22

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 15/00

A 6 1 P 11/00

A 6 1 K 31/4745

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/36

C 0 8 G 65/333

【手続補正書】

【提出日】平成25年10月2日 (2013.10.2)

【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

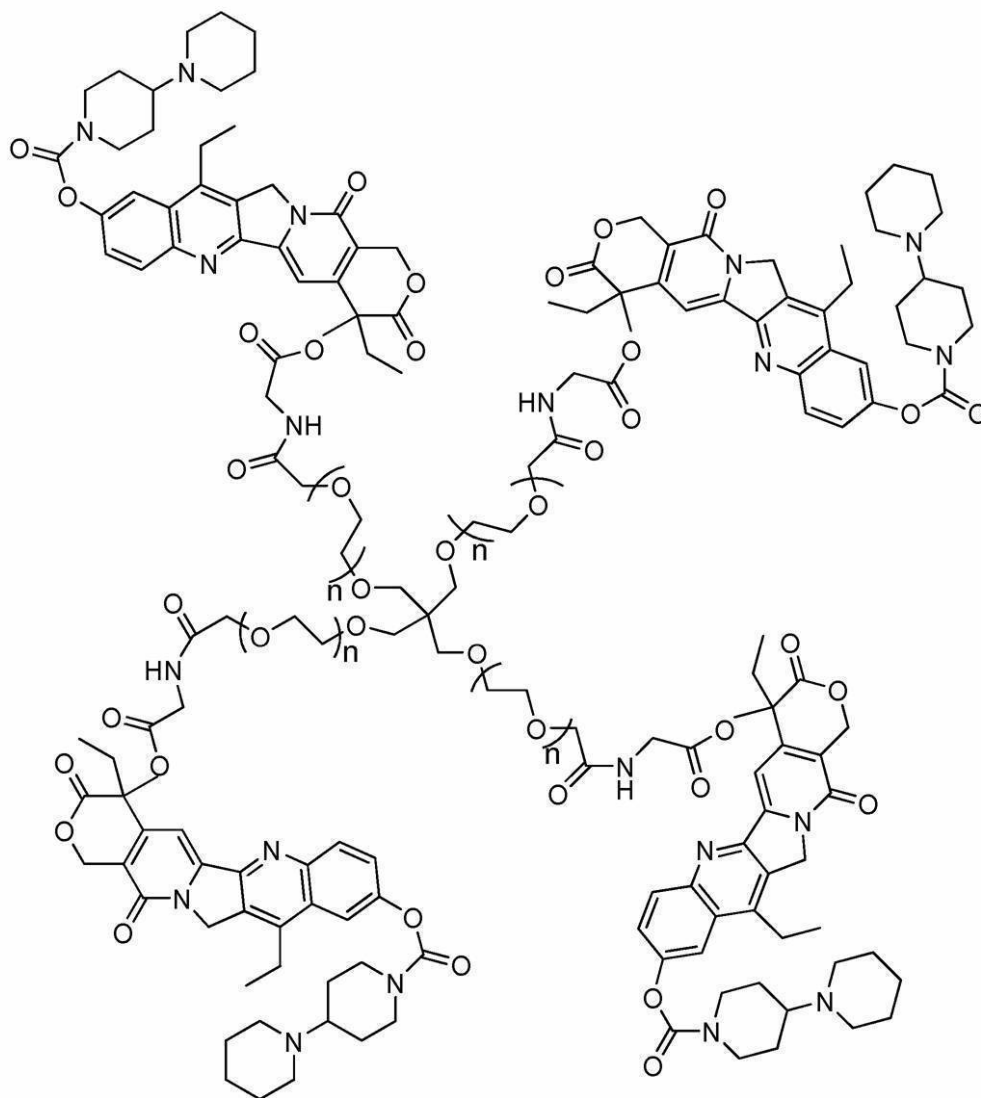
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造 (I) :

【化 1】



(I)

に対応するポリマー - 活性薬剤コンジュゲートのハロゲン化水素塩形態であって、式中、各 n は約 20 ~ 約 500 の範囲の整数であり、及びイリノテカンの塩基性窒素原子の 95 モルパーセント超がハロゲン化水素 (HX) 塩形態 (式中 X は、フッ化物、塩化物、臭化物、及びヨウ化物から選択される) にプロトン化されている、ハロゲン化水素塩。

【請求項 2】

イリノテカンの塩基性窒素原子の 96 モルパーセント超がハロゲン化水素塩形態にプロトン化されている、請求項 1 に記載のハロゲン化水素塩。

【請求項 3】

イリノテカンの塩基性窒素原子の 97 モルパーセント超がハロゲン化水素塩形態にプロトン化されている、請求項 2 に記載のハロゲン化水素塩。

【請求項 4】

イリノテカンの塩基性窒素原子の 98 モルパーセント超がハロゲン化水素塩形態にプロトン化されている、請求項 3 に記載のハロゲン化水素塩。

【請求項 5】

前記ハロゲン化水素塩が塩化水素塩である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載のハロゲン化水素塩。

【請求項 6】

前記コンジュゲートの重量平均分子量が約 23,000 ダルトンである、請求項 5 に記載の塩化水素塩。

【請求項 7】

n が約 80 ～ 約 150 の範囲の整数である、請求項 5 に記載の塩化水素塩。

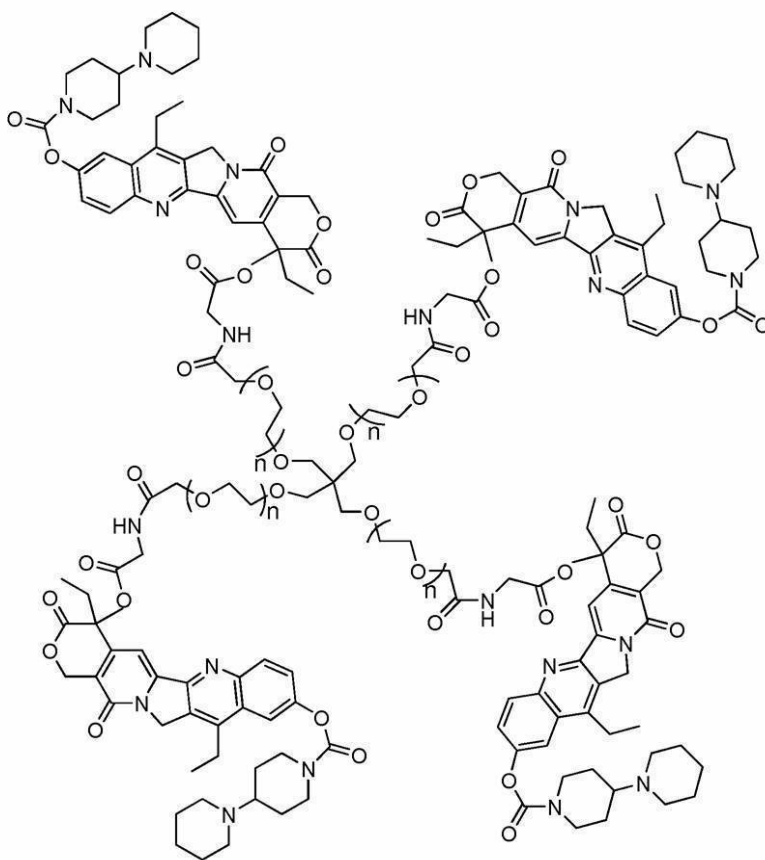
【請求項 8】

n が各アームにおいて約 113 の平均値を有する、請求項 7 に記載の塩化水素塩。

【請求項 9】

構造 (I) に対応するポリマー - 活性薬剤コンジュゲートのハロゲン化水素塩を含む組成物の調製方法であって、

【化 2】



(I)

(i) グリシン - イリノテカンハロゲン化水素を処理するステップであって、グリシンのアミノ基がモル過剰のハロゲン化水素酸により保護された形態であり、従って前記保護基が除去されると脱保護されたグリシン - イリノテカンハロゲン化水素が形成されるステップと、

(ii) ステップ (i) からの前記脱保護したグリシン - イリノテカンハロゲン化水素を、活性エステルを有するポリマー試薬と塩基の存在下でカップリングして、4 アーム - ペンタエリスリトリル - ポリエチレングリコール - カルボキシメチル - グリシン - イリノテカンハロゲン化水素塩を形成するステップと、

(iii) 前記 4 アーム - ペンタエリスリトリル - ポリエチレングリコール - カルボキ

シメチル - グリシン - イリノテカンハロゲン化水素塩を沈殿により回収するステップと、を含む方法。

【請求項 10】

前記回収した 4 アーム - ペンタエリスリトリル - ポリエチレングリコール - カルボキシメチル - グリシン - イリノテカンハロゲン化水素が、ハロゲン化水素 (HX) 塩形態にあるイリノテカンの塩基性窒素原子を 95 モルパーセント超有する、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記回収した 4 アーム - ペンタエリスリトリル - ポリエチレングリコール - カルボキシメチル - グリシン - イリノテカンハロゲン化水素が、ハロゲン化水素 (HX) 塩形態にあるイリノテカンの塩基性窒素原子を 96 モルパーセント超有する、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記回収した 4 アーム - ペンタエリスリトリル - ポリエチレングリコール - カルボキシメチル - グリシン - イリノテカンハロゲン化水素が、ハロゲン化水素 (HX) 塩形態にあるイリノテカンの塩基性窒素原子を 97 モルパーセント超有する、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記回収した 4 アーム - ペンタエリスリトリル - ポリエチレングリコール - カルボキシメチル - グリシン - イリノテカンハロゲン化水素が、ハロゲン化水素 (HX) 塩形態にあるイリノテカンの塩基性窒素原子を 98 モルパーセント超有する、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

(iv) 前記回収した 4 アーム - ペンタエリスリトリル - ポリエチレングリコール - カルボキシメチル - グリシン - イリノテカンハロゲン化水素塩をハロゲン化物含有量について分析するステップと、前記ハロゲン化物含有量が 95 モルパーセント未満である場合、(v) 前記回収した 4 アーム - ペンタエリスリトリル - ポリエチレングリコール - カルボキシメチル - グリシン - イリノテカンハロゲン化水素塩を酢酸エチルに溶解し、さらなるハロゲン化水素酸を添加するステップとをさらに含む、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 15】

前記分析するステップがイオンクロマトグラフィー (IC) による、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記ハロゲン化水素酸がエタノール溶液の形態で添加される、請求項 14 又は 15 に記載の方法。

【請求項 17】

ステップ (v) でさらなるハロゲン化水素酸を添加した後、前記 4 アーム - ペンタエリスリトリル - ポリエチレングリコール - カルボキシメチル - グリシン - イリノテカンハロゲン化水素塩が沈殿により回収される、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

ステップ (v) における前記沈殿が冷却により達成される、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記保護された形態のグリシン - イリノテカンハロゲン化水素が 10 倍以上モル過剰のハロゲン化水素酸により処理され、それにより前記保護基が除去されてグリシン - イリノテカンハロゲン化水素が形成される、請求項 9 ~ 19 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

前記保護された形態のグリシン - イリノテカンハロゲン化水素が 10 倍 ~ 25 倍の範囲でモル過剰のハロゲン化水素酸により処理され、それにより前記保護基が除去されてグリシン - イリノテカンハロゲン化水素が形成される、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

前記保護された形態のグリシン - イリノテカンハロゲン化水素が *tert* - ブチルオキシカルボニル (Boc) - グリシン - イリノテカン塩化水素であり、グリシンのアミノ基が Boc 保護されている、請求項 9 ~ 20 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 22】

ステップ (i) における前記グリシン - イリノテカンハロゲン化水素が保護された形態のグリシン - イリノテカン塩化水素であり、及び前記保護された形態のグリシン - イリノテカン塩化水素が塩酸で処理されて前記保護基が除去される、請求項 9 ~ 21 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 23】

前記保護された形態のグリシン - イリノテカン塩化水素が塩酸のジオキサン溶液で処理される、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

ステップ (i) が、ステップ (ii) の前に前記グリシン - イリノテカンハロゲン化水素を分離することをさらに含む、請求項 9 ~ 23 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 25】

ステップ (ii) 前の前記グリシン - イリノテカンハロゲン化水素の分離が沈殿による、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

前記グリシン - イリノテカンハロゲン化水素がメチル *tert* - ブチルエーテル (MTBE) を添加することにより沈殿される、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

ステップ (ii) における前記塩基がアミンである、請求項 9 ~ 26 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 28】

前記アミンが、トリメチルアミン、トリエチルアミン、及びジメチルアミノピリジンから選択される、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

前記塩基がトリエチルアミンである、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

ステップ (ii) が塩素化溶媒中で実施される、請求項 9 ~ 29 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 31】

ステップ (iii) における前記沈殿がメチル *tert* - ブチルエーテルの添加を含む、請求項 9 ~ 30 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 32】

請求項 9 ~ 31 のいずれか一項に従い調製された 4 アーム - ペンタエリスリトリル - ポリエチレングリコール - カルボキシメチル - グリシン - イリノテカンのハロゲン化水素塩を含む組成物。

【請求項 33】

請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のハロゲン化水素塩又は請求項 32 に記載の組成物と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む、薬学的に許容可能な組成物。

【請求項 34】

凍結乾燥形態で乳酸緩衝液を含む、請求項 33 に記載の薬学的に許容可能な組成物。

【請求項 35】

使い捨てバイアルに収容される、請求項 34 に記載の組成物。

【請求項 36】

前記バイアルに収容されるハロゲン化水素塩の量が、100 mg 用量のイリノテカン当量である、請求項 35 に記載の無菌組成物。

【請求項 37】

1 つ又は複数の型の癌性固形腫瘍を治療する ための、請求項 33 ~ 36 のいずれか一項

に記載の組成物であって、前記組成物は 5 % w / w デキストロースの溶液中に溶解され、且つ静脈内注入により投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 3 8】

哺乳動物対象における癌を治療するための請求項 3 3 に記載の薬学的に許容可能な組成物であって、前記対象は 1 つ又は複数の癌性固形腫瘍を有すると診断され、前記組成物は、前記対象における固形腫瘍成長の阻害を生じさせるのに有効な期間にわたり投与されることを特徴とする、薬学的に許容可能な組成物。

【請求項 3 9】

前記癌性固形腫瘍が、結腸直腸癌、卵巣癌、子宮頸癌、乳癌及び非小細胞肺癌からなる群から選択される、請求項 3 8 に記載の組成物。

【請求項 4 0】

癌の治療用医薬品を製造するための、請求項 3 3 に記載の薬学的に許容可能な組成物の使用。

【請求項 4 1】

癌を治療するための、請求項 3 3 に記載の薬学的に許容可能な組成物。

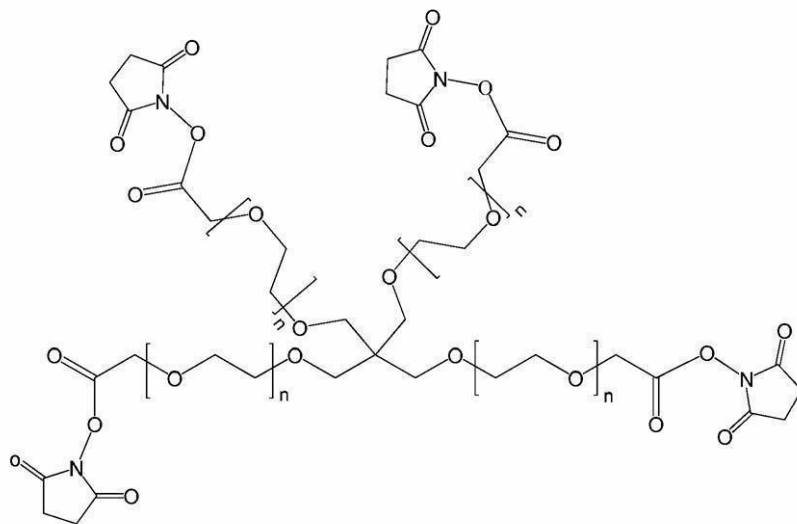
【請求項 4 2】

活性エステルを有する前記ポリマー試薬が、予め分離されたアルコキシル化可能なオリゴマーを好適な溶媒中でアルコキシル化してアルコキシル化ポリマー材料を形成するステップであって、前記予め分離されたアルコキシル化可能なオリゴマーが 3 0 0 ダルトン超の既知の定義された重量平均分子量を有するステップと；前記アルコキシル化ポリマー材料を、活性エステルを有するように 1 つ又は複数のステップで修飾するステップであって、それにより活性エステルを有するポリマー試薬を形成するステップとを含む方法から得られる、請求項 3 3 に記載の組成物。

【請求項 4 3】

活性エステルを有する前記ポリマー試薬が以下の構造：

【化 3】

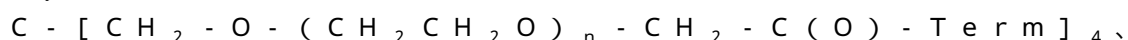


を有し、式中、各 n は約 4 0 ~ 約 5 0 0 である、請求項 4 2 に記載の組成物。

【請求項 4 4】

4 アームポリマーコンジュゲートの塩化水素塩を含む組成物であって、前記組成物中の前記 4 アームコンジュゲートの少なくとも 9 0 % が、

(i) 式

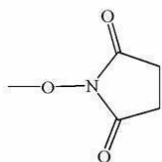


により包含される構造を有し、式中、

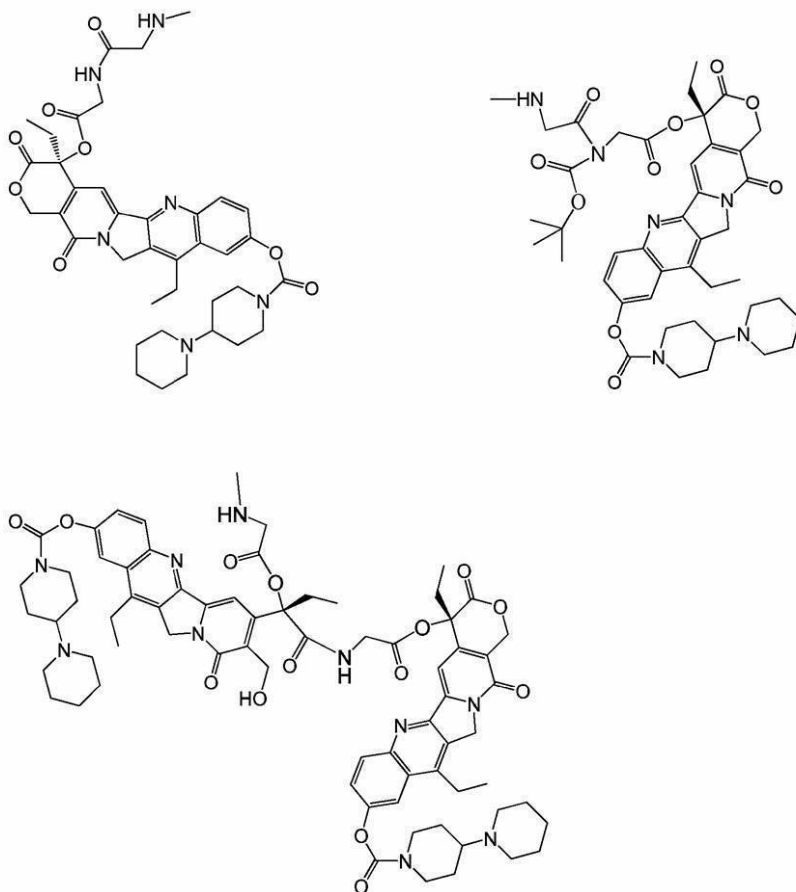
n は、いずれの場合も、5 ~ 1 5 0 (例えば約 1 1 3) の値を有する整数であり、及

び

Termは、いずれの場合も、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、
 【化4】



、 $-NH-CH_2-C(O)-OH$ 、 $-NH-CH_2-C(O)-OCH_3$ 、
 【化5】



及び $-NH-CH_2-C(O)-O-Irino$ （「GLY-Irino」）（式中Irinoはイリノテカンの残基である）からなる群から選択され；及び

（ii）前記組成物中の前記4アームコンジュゲートの少なくとも90％における各Termについて、その少なくとも90％が $-NH-CH_2-C(O)-O-Irino$ であり、及び

さらに、前記組成物中の前記4アームコンジュゲートの少なくとも90％における各Irino中の各アミノ基について、各アミノ基はプロトン化されているか、又はプロトン化されていないかのいずれかであり、任意の所与のプロトン化アミノ基が塩化水素塩である、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】0042

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0042】

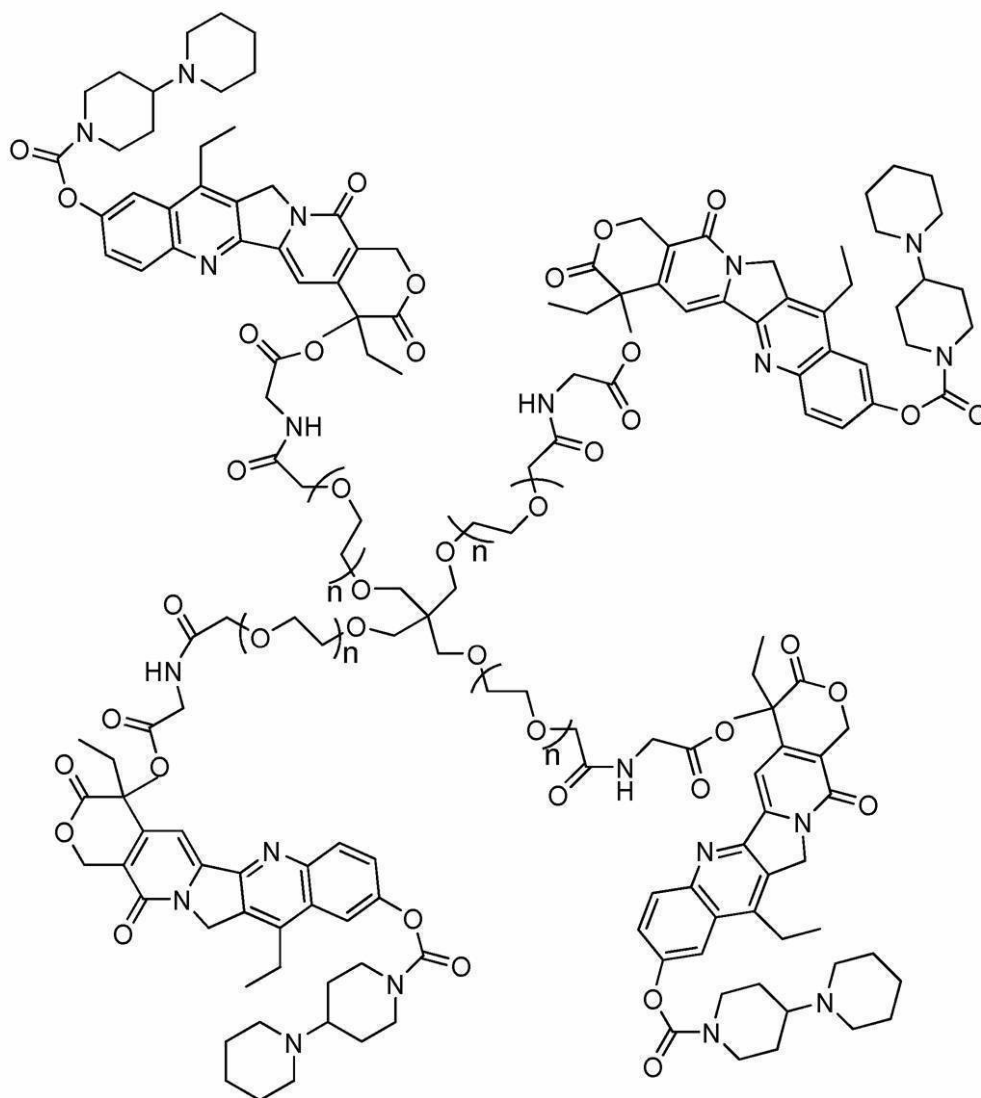
本方法、組成物などのさらなる実施形態が、以下の説明、図面、例、及び特許請求の範囲から明らかとなるであろう。前述の、及び以下の説明から理解され得るとおり、本明細書に記載される特徴のいずれも、及び2つ以上のかかる特徴の組み合わせのいずれもが、かかる組み合わせに含まれる特徴が互いに矛盾しないならば、本開示の範囲内に含まれる。加えて、任意の特徴又は特徴の組み合わせが、本発明の任意の実施形態から特に除かれてもよい。本発明のさらなる態様及び利点は、特に添付の例及び図面と併せて考慮される時、以下の説明及び特許請求の範囲に定められる。

例えば、本発明は以下の項目を提供する。

(項目1)

構造(I)：

【化1】



(I)

に対応するポリマー - 活性薬剤コンジュゲートのハロゲン化水素塩形態であって、
式中、各 n は約 20 ~ 約 500 の範囲の整数であり、及びイリノテカンの塩基性窒素原子
の 95 モルパーセント超がハロゲン化水素 (HX) 塩形態 (式中 X は、フッ化物、塩化物
、臭化物、及びヨウ化物から選択される) にプロトン化されている、ハロゲン化水素塩。

(項目 2)

イリノテカンの塩基性窒素原子の 96 モルパーセント超がハロゲン化水素塩形態にプロ
トン化されている、項目 1 に記載のハロゲン化水素塩。

(項目 3)

イリノテカンの塩基性窒素原子の 97 モルパーセント超がハロゲン化水素塩形態にプロ
トン化されている、項目 2 に記載のハロゲン化水素塩。

(項目 4)

イリノテカンの塩基性窒素原子の 98 モルパーセント超がハロゲン化水素塩形態にプロ
トン化されている、項目 3 に記載のハロゲン化水素塩。

(項目 5)

前記ハロゲン化水素塩が塩化水素塩である、項目 1 ~ 4 のいずれか一項に記載のハロゲ
ン化水素塩。

(項目 6)

前記コンジュゲートの重量平均分子量が約 23,000 ダルトンである、項目 5 に記載
の塩化水素塩。

(項目 7)

n が約 80 ~ 約 150 の範囲の整数である、項目 5 に記載の塩化水素塩。

(項目 8)

n が各アームにおいて約 113 の平均値を有する、項目 7 に記載の塩化水素塩。

(項目 9)

構造 (I) に対応するポリマー - 活性薬剤コンジュゲートのハロゲン化水素塩を含む組
成物の調製方法であって、

[illegible]

(I)

(項目 1 2)

前記回収した 4 アーム - ペンタエリスリトリル - ポリエチレングリコール - カルボキシメチル - グリシン - イリノテカンハロゲン化水素が、ハロゲン化水素 (HX) 塩形態にあるイリノテカンの塩基性窒素原子を 97 モルパーセント超有する、項目 11 に記載の方法。

(項目 13)

前記回収した 4 アーム - ペンタエリスリトリル - ポリエチレングリコール - カルボキシメチル - グリシン - イリノテカンハロゲン化水素が、ハロゲン化水素 (HX) 塩形態にあるイリノテカンの塩基性窒素原子を 98 モルパーセント超有する、項目 12 に記載の方法。

(項目 14)

(iv) 前記回収した 4 アーム - ペンタエリスリトリル - ポリエチレングリコール - カルボキシメチル - グリシン - イリノテカンハロゲン化水素塩をハロゲン化物含有量について分析するステップと、前記ハロゲン化物含有量が 95 モルパーセント未満である場合、
(v) 前記回収した 4 アーム - ペンタエリスリトリル - ポリエチレングリコール - カルボキシメチル - グリシン - イリノテカンハロゲン化水素塩を酢酸エチルに溶解し、さらなるハロゲン化水素酸を添加するステップとをさらに含む、項目 9 に記載の方法。

(項目 15)

前記分析するステップがイオンクロマトグラフィー (IC) による、項目 14 に記載の方法。

(項目 16)

前記ハロゲン化水素酸がエタノール溶液の形態で添加される、項目 14 又は 15 に記載の方法。

(項目 17)

ステップ (v) でさらなるハロゲン化水素酸を添加した後、前記 4 アーム - ペンタエリスリトリル - ポリエチレングリコール - カルボキシメチル - グリシン - イリノテカンハロゲン化水素塩が沈殿により回収される、項目 16 に記載の方法。

(項目 18)

ステップ (v) における前記沈殿が冷却により達成される、項目 17 に記載の方法。

(項目 19)

前記保護された形態のグリシン - イリノテカンハロゲン化水素が 10 倍以上モル過剰のハロゲン化水素酸により処理され、それにより前記保護基が除去されてグリシン - イリノテカンハロゲン化水素が形成される、項目 9 ~ 19 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 20)

前記保護された形態のグリシン - イリノテカンハロゲン化水素が 10 倍 ~ 25 倍の範囲でモル過剰のハロゲン化水素酸により処理され、それにより前記保護基が除去されてグリシン - イリノテカンハロゲン化水素が形成される、項目 19 に記載の方法。

(項目 21)

前記保護された形態のグリシン - イリノテカンハロゲン化水素が t e r - ブチルオキシカルボニル (B o c) - グリシン - イリノテカン塩化水素であり、グリシンのアミノ基が B o c 保護されている、項目 9 ~ 20 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 22)

ステップ (i) における前記グリシン - イリノテカンハロゲン化水素が保護された形態のグリシン - イリノテカン塩化水素であり、及び前記保護された形態のグリシン - イリノテカン塩化水素が塩酸で処理されて前記保護基が除去される、項目 9 ~ 21 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 23)

前記保護された形態のグリシン - イリノテカン塩化水素が塩酸のジオキサン溶液で処理される、項目 22 に記載の方法。

(項目 24)

ステップ (i) が、ステップ (i i) の前に前記グリシン - イリノテカンハロゲン化水

素を分離することをさらに含む、項目 9 ~ 23 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 25)

ステップ (i i) 前の前記グリシン - イリノテカンハロゲン化水素の分離が沈殿による、項目 24 に記載の方法。

(項目 26)

前記グリシン - イリノテカンハロゲン化水素がメチル t e r t - ブチルエーテル (M T B E) を添加することにより沈殿される、項目 25 に記載の方法。

(項目 27)

ステップ (i i) における前記塩基がアミンである、項目 9 ~ 26 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 28)

前記アミンが、トリメチルアミン、トリエチルアミン、及びジメチルアミノピリジンから選択される、項目 27 に記載の方法。

(項目 29)

前記塩基がトリエチルアミンである、項目 28 に記載の方法。

(項目 30)

ステップ (i i) が塩素化溶媒中で実施される、項目 9 ~ 29 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 31)

ステップ (i i i) における前記沈殿がメチル t e r t - ブチルエーテルの添加を含む、項目 9 ~ 30 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 32)

項目 9 ~ 31 のいずれか一項に従い調製された 4 アーム - ペンタエリスリトリル - ポリエチレングリコール - カルボキシメチル - グリシン - イリノテカンのハロゲン化水素塩を含む組成物。

(項目 33)

項目 1 ~ 8 又は 32 のいずれか一項に記載のハロゲン化水素塩と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む、薬学的に許容可能な組成物。

(項目 34)

凍結乾燥形態で乳酸緩衝液を含む、項目 33 に記載の薬学的に許容可能な組成物。

(項目 35)

使い捨てバイアルに収容される、項目 34 に記載の組成物。

(項目 36)

前記バイアルに収容されるハロゲン化水素塩の量が、100mg 用量のイリノテカン当量である、項目 35 に記載の無菌組成物。

(項目 37)

5% w / w デキストロースの溶液中に溶解され、且つ静脈内注入により投与されるとき 1 つ又は複数の型の癌性固形腫瘍を治療する、項目 33 ~ 36 のいずれか一項に記載の組成物の使用。

(項目 38)

1 つ又は複数の癌性固形腫瘍を有すると診断された対象に、前記対象における固形腫瘍成長の障害を生じさせるのに有効な期間にわたり項目 33 に記載の薬学的に許容可能な組成物の治療有効量を投与することによる、哺乳動物対象における癌の治療方法。

(項目 39)

前記癌性固形腫瘍が、結腸直腸癌、卵巣癌、子宮頸癌、乳癌及び非小細胞肺癌からなる群から選択される、項目 38 に記載の方法。

(項目 40)

癌の治療用医薬品を製造するための、項目 33 に記載の薬学的に許容可能な組成物の使用。

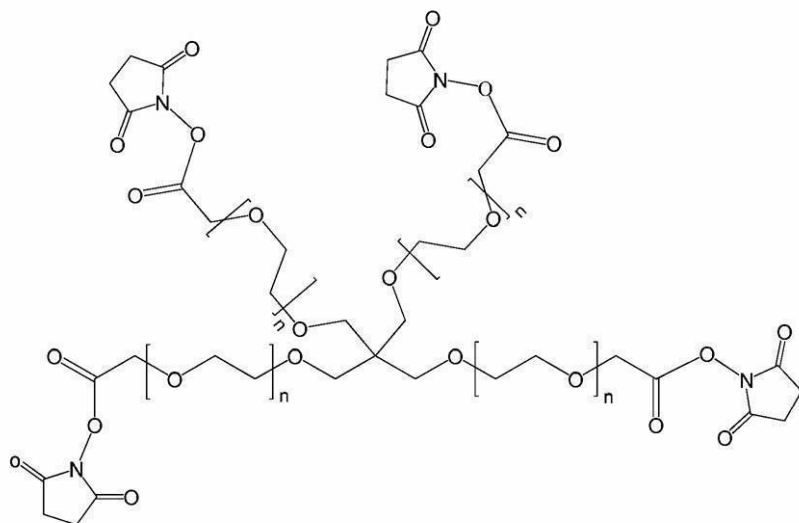
(項目 41)

活性エステルを有する前記ポリマー試薬が、予め分離されたアルコキシル化可能なオリゴマーを好適な溶媒中でアルコキシル化してアルコキシル化ポリマー材料を形成するステップであって、前記予め分離されたアルコキシル化可能なオリゴマーが300ダルトン超の既知の定義された重量平均分子量を有するステップと；前記アルコキシル化ポリマー材料を、活性エステルを有するように1つ又は複数のステップで修飾するステップであって、それにより活性エステルを有するポリマー試薬を形成するステップとを含む方法から得られる、項目33に記載の組成物。

(項目42)

活性エステルを有する前記ポリマー試薬が以下の構造：

【化3】

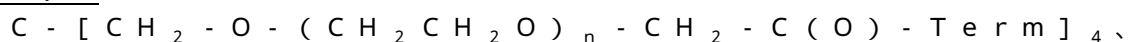


を有し、式中、各 n は約40～約500である、項目41に記載の組成物。

(項目43)

4アームポリマーコンジュゲートの塩化水素塩を含む組成物であって、前記組成物中の前記4アームコンジュゲートの少なくとも90%が、

(i) 式

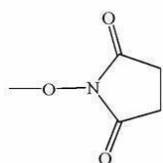


により包含される構造を有し、式中、

n は、いずれの場合も、5～150（例えば約113）の値を有する整数であり、及び

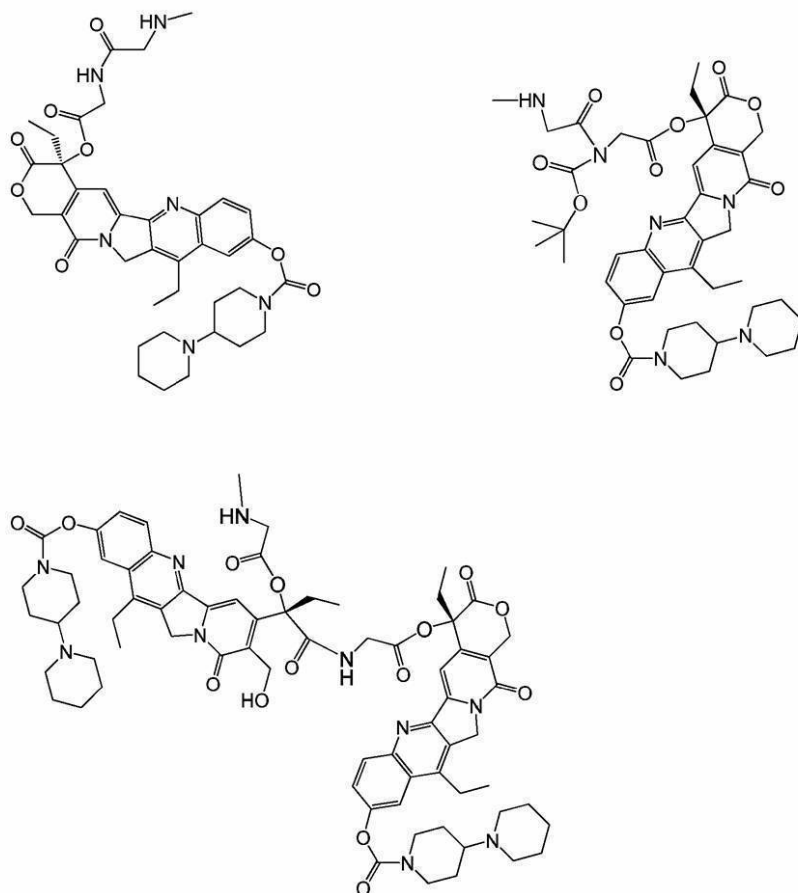
$Term$ は、いずれの場合も、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、

【化4】



、 $-NH - CH_2 - C(O) - OH$ 、 $-NH - CH_2 - C(O) - OCH_3$ 、

【化 5】



及び -NH-CH₂-C(O)-O-Irino (「GLY-Irino」) (式中 Irino はイリノテカンの残基である) からなる群から選択され；及び

(ii) 前記組成物中の前記 4 アームコンジュゲートの少なくとも 90 % における各 Term について、その少なくとも 90 % が -NH-CH₂-C(O)-O-Irino であり、及び

さらに、前記組成物中の前記 4 アームコンジュゲートの少なくとも 90 % における各 Irino 中の各アミノ基について、各アミノ基はプロトン化されているか、又はプロトン化されていないかのいずれかであり、任意の所与のプロトン化アミノ基が塩化水素塩である、組成物。