

【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3月14日 (2013.3.14)

【公表番号】特表2012-516358(P2012-516358A)

【公表日】平成24年7月19日 (2012.7.19)

【年通号数】公開・登録公報2012-028

【出願番号】特願2011-548359(P2011-548359)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/19 (2006.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/14 (2006.01)

A 6 1 K 47/02 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/10 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/18 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/365 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

G 0 1 N 33/52 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/19

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/26

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 47/14

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 31/10

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 1/18

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 31/365

G 0 1 N 33/50 Z

G 0 1 N 33/52 A

G 0 1 N 33/52 B

【手続補正書】

【提出日】平成25年1月28日 (2013.1.28)

【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

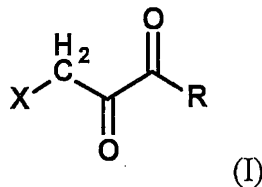
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

a) 式 I :

【化 1】



(式中、X はニトロ基、イミダゾール基、ハライド基、スルホネート基、カルボキシレート基、アルコキシド基及びアミノオキシド基からなる群から選択され、R は OR' 、 $\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $\text{C}1 \sim \text{C}6$ アルキル基、 $\text{C}6 \sim \text{C}12$ アリール基、 $\text{C}1 \sim \text{C}6$ ヘテロアルキル基、 $\text{C}6 \sim \text{C}12$ ヘテロアリール基、H 及びアルカリ金属からなる群から選択され、ここにおいて R' は H、アルカリ金属、 $\text{C}1 \sim \text{C}6$ アルキル基、 $\text{C}6 \sim \text{C}12$ アリール基又は $\text{C}(\text{O})\text{R}'$ を表わし、 R' は H、 $\text{C}1 \sim \text{C}6$ アルキル基又は $\text{C}6 \sim \text{C}12$ アリール基を表わし、 R' は H、 $\text{C}1 \sim \text{C}20$ アルキル基又は $\text{C}6 \sim \text{C}12$ アリール基を表わす) で表わされる細胞エネルギー阻害剤と、

b) 少なくとも一種の糖類であって、細胞エネルギー阻害剤の加水分解を実質的に防ぐことにより該阻害剤を安定化する糖類と、

c) 解糖阻害剤と、

d) 生物学的バッファーであって、細胞エネルギー阻害剤を少なくとも部分的に脱酸し且つ細胞エネルギー阻害剤の代謝副生成物を中和するのに十分な量存在する生物学的バッファーと、を含む抗癌組成物。

【請求項 2】

式 (I) の R は OH であり、式 (I) の X はハライド基 (即ち、フルオライド基、クロライド基、ブロマイド基及びアイオダイド基)、スルホネート基、カルボキシレート基、アルコキシド基及びアミノオキシド基からなる群から選択される、請求項 1 に記載の抗癌組成物。

【請求項 3】

前記細胞エネルギー阻害剤は 3 - フルオロピルベート、3 - クロロピルベート、3 - プロモピルベート、3 - ヨードピルベート及びこれらの組み合わせからなる群から選択される 3 - ハロピルベートであり、好ましくは 3 - プロモピルベートである、請求項 1 に記載の抗癌組成物。

【請求項 4】

前記細胞エネルギー阻害剤 3 - プロモピルベート を濃度約 0.1 mM ~ 約 25.0 mM、好ましくは約 1.0 mM ~ 約 10.0 mM で含む、請求項 1 に記載の抗癌組成物。

【請求項 5】

第二の糖類を含む、請求項 1 に記載の抗癌組成物。

【請求項 6】

第三の糖類を含む、請求項 1 に記載の抗癌組成物。

【請求項 7】

少なくとも一種の糖類は五炭糖である、請求項 6 に記載の抗癌組成物。

【請求項 8】

少なくとも二種の糖類はマンニトール、エリスリトール、イソマルト、ラクチトール、マルチトール、ソルビトール、キシリトール、ズルシトール、リビトール、イノシトール、ソルビトール及びこれらの組み合わせからなる群からそれぞれ選択される五炭糖である、請求項6に記載の抗癌組成物。

【請求項 9】

少なくとも一種の糖類はグリセロールである、請求項6に記載の抗癌組成物。

【請求項 10】

各糖類は、その糖類の最大溶解度となるまでの体積で添加することができる、請求項6に記載の抗癌組成物。

【請求項 11】

前記糖類はグリセロール、イノシトール及びソルビトールであり、好ましくは組成物に対してグリセロールを約 0.1 wt % ~ 約 3 wt %、イノシトールを約 1 wt % ~ 約 5 wt %、ソルビトールを約 30 wt % ~ 約 50 wt % の各範囲で含む、請求項6に記載の抗癌組成物。

【請求項 12】

前記解糖阻害剤は 2 - デオキシグルコースであり、それを好ましくは約 0.1 mM ~ 約 25.0 mM の濃度で、より好ましくは約 1 mM ~ 約 5 mM の濃度で含む、請求項 1 に記載の抗癌組成物。

【請求項 13】

前記生物学的バッファーはシトレートバッファー、ホスフェートバッファー及びアセテートバッファーからなる群から選択され、好ましくはシトレートバッファーである、請求項 1 に記載の抗癌組成物。

【請求項 14】

前記副生成物は臭化水素であり、生物学的バッファーはクエン酸ナトリウムである、請求項 1 に記載の抗癌組成物。

【請求項 15】

前記生物学的バッファーを約 0.1 mM ~ 約 200 mM、好ましくは約 1 mM ~ 約 20 mM の濃度で含む、請求項 1 に記載の抗癌組成物。

【請求項 16】

前記生物学的バッファーは生理的 pH を 4.0 ~ 8.5、好ましくは生理的 pH を 5.5 ~ 8.0 に維持する、請求項 1 に記載の抗癌組成物。

【請求項 17】

ハロモノカルボキシレート化合物を更に含む、請求項 1 に記載の抗癌組成物。

【請求項 18】

前記ハロモノカルボキシレート化合物は C2 ハロモノカルボキシレート化合物であり、好ましくは 2 - フルオロアセテート、2 - クロロアセテート、2 - ブロモアセテート、2 - ヨードアセテート及びこれらの混合物からなる群から選択され、より好ましくは 2 - ブロモアセテートである、請求項 17 に記載の抗癌組成物。

【請求項 19】

前記ハロモノカルボキシレート化合物は C3 ハロモノカルボキシレート化合物であり、好ましくは 3 - フルオロラクテート、3 - クロロラクテート、3 - ブロモラクテート、3 - ヨードラクテート及びこれらの混合物からなる群から選択され、それを好ましくは濃度約 0.5 mM ~ 約 250 mM、より好ましくは濃度約 10 mM ~ 約 50 mM で含む、請求項 17 に記載の抗癌組成物。

【請求項 20】

抗真菌剤及び / 又は抗菌剤を更に含む、請求項 1 に記載の抗癌組成物。

【請求項 21】

ミトコンドリア阻害剤を更に含む、それが好ましくはオリゴマイシン、エフラペプチン、アウロベルチン及びこれらの混合物からなる群から選択される、請求項 1 に記載の抗癌組成物。

【請求項 2 2】

前記細胞エネルギー阻害剤と生物学的バッファーはmM基準の比1：1～1：5の範囲で存在し、前記細胞エネルギー阻害剤と解糖阻害剤はmM基準の比5：1～1：1の範囲で存在し、前記細胞エネルギー阻害剤と少なくとも一種の糖類はmM基準の比1：1～1：5の範囲で存在し、前記細胞エネルギー阻害剤とC2ハロモノカルボキシレート化合物はmM基準の比20：1～4：1の範囲で存在し、且つ、前記細胞エネルギー阻害剤とミトコンドリア阻害剤はmM基準の比20：1～40：1の範囲で存在する、請求項1に記載の抗癌組成物。

【請求項 2 3】

癌の治療に用いられる、請求項1に記載の抗癌組成物。

【請求項 2 4】

前記抗癌組成物は被験者の血液インスリン/グルカゴン比が約1～約10である場合に被験者に投与される、請求項22に記載の抗癌組成物。

【請求項 2 5】

前記抗癌組成物は動脈内、静脈内、腹腔内、吸入、腫瘍内、経口、全身及び皮下の各投与方法で投与される、請求項22に記載の抗癌組成物。

【請求項 2 6】

前記抗癌組成物は約1週間～24週間継続する投薬計画で投与される、請求項22に記載の抗癌組成物。

【請求項 2 7】

前記抗癌組成物は用量として約1mM～約10mMの前記抗癌組成物を25mL～1000mL投与される、請求項22に記載の抗癌組成物。

【請求項 2 8】

前記癌は小児繊維層板型肝細胞癌(FHCC)、肝細胞癌(HCC)、非小細胞肺癌、大腸癌、膵臓癌、肝臓癌及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項22に記載の抗癌組成物。

【請求項 2 9】

癌治療のためのキットであって、

a) 請求項1に記載の式I(式中、X及びRは式Iに関する請求項1の記載の通りに定義される)で表わされる構造を有する細胞エネルギー阻害剤成分；

b) 少なくとも一種の糖類成分であって、細胞エネルギー阻害剤の加水分解を実質的に防ぐことにより該阻害剤を安定化する成分；

c) 解糖阻害剤成分；

d) 生物学的バッファー成分であって、細胞エネルギー阻害剤を少なくとも部分的に脱酸し且つ細胞エネルギー阻害剤の代謝副生成物を中和するのに十分な量存在する成分；

e) 前記成分を含むための容器；及び

f) 一式の説明書であって、前記成分を用いて剤形を調製するための、且つその剤形を被験者に投与するための説明書を含む、キット。

【請求項 3 0】

前記成分は更に容器内の個々の容器に含まれる、請求項29に記載のキット。

【請求項 3 1】

前記成分は請求項1乃至21の何れかに記載の通りに存在する、請求項29に記載のキット。

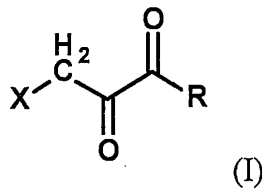
【請求項 3 2】

請求項1に記載の式I(式中、X及びRは式Iに関する請求項1の記載の通りに定義される)で表わされる細胞エネルギー阻害剤の毒性を最小とするための方法に使用され、シトレートバッファー、ホスフェートバッファー及びアセテートバッファーからなる群から選択される生物学的バッファーであって、前記生物学的バッファーは前記細胞エネルギー阻害剤の投与を受ける被験者において生理的pHが4.0～8.5、好ましくは5.5～8.0に維持されるような量で投与される、生物学的バッファー。

【請求項 3 3】

式 I :

【化 2】



(式中、X はニトロ基、イミダゾール基、ハライド基、スルホネート基、カルボキシレート基、アルコキシド基及びアミノオキシド基からなる群から選択され、R はOR'、N(R')₂、C(O)R'、C1～C6アルキル基、C6～C12アリール基、C1～C6ヘテロアルキル基、C6～C12ヘテロアリール基、H 及びアルカリ金属からなる群から選択され、ここにおいてR' はH、アルカリ金属、C1～C6アルキル基、C6～C12アリール基又はC(O)R'を表わし、R' はH、C1～C6アルキル基又はC6～C12アリール基を表わし、R' はH、C1～C20アルキル基又はC6～C12アリール基を表わす) で表わされる細胞エネルギー阻害剤と、シトレートバッファー、ホスフェートバッファー及びアセテートバッファーから選択される生物学的バッファーとを癌の治療に用いるために含む抗癌組成物であって、前記組成物は被験者の血中インスリン/グルカゴン比が約1～約10、好ましくは約2～約5の範囲にあるときに被験者に投与される、抗癌組成物。

【請求項 3 4】

請求項 1 に記載の式 I (式中、X 及び R は式 I に関する請求項 1 の記載の通りに定義される) で表わされる細胞エネルギー阻害剤を含む抗癌組成物の殺傷効力を評価するための方法であって、該方法は

- a) 前記抗癌組成物の投与に先立ち、被験者の乳酸レベルを測定することと、
- b) 前記抗癌組成物を被験者に投与することと、
- c) 前記抗癌組成物の投与後に、被験者の乳酸レベルを測定することと、
- d) 乳酸レベルの差を治療時間の関数として測定及び/又は関連付けすることにより殺傷効力を決定することと、を含む、方法。