

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6944448号  
(P6944448)

(45) 発行日 令和3年10月6日(2021.10.6)

(24) 登録日 令和3年9月14日(2021.9.14)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/4745 (2006.01)	A 6 1 K 31/4745
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26

請求項の数 11 (全 40 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2018-524387 (P2018-524387)	(73) 特許権者	316000862
(86) (22) 出願日	平成28年11月3日(2016.11.3)		カオ ファーマシューティカルス インク
(65) 公表番号	特表2018-533602 (P2018-533602A)		.
(43) 公表日	平成30年11月15日(2018.11.15)		アメリカ合衆国, ティーエックス 775
(86) 国際出願番号	PCT/US2016/060203		46, フレンズウッド, 3007 オータ
(87) 国際公開番号	W02017/083151		ム ハーベスト ドライブ
(87) 国際公開日	平成29年5月18日(2017.5.18)	(74) 代理人	100088904
審査請求日	令和1年10月29日(2019.10.29)		弁理士 庄司 隆
(31) 優先権主張番号	14/938,057	(74) 代理人	100124453
(32) 優先日	平成27年11月11日(2015.11.11)		弁理士 資延 由利子
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100135208
			弁理士 大杉 卓也
		(74) 代理人	100163544
			弁理士 平田 緑

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 20-カンプトテシン又はその誘導体のナノサイズ及びマイクロサイズの粒子、並びに該粒子を含有する医薬組成物、並びにそれらを用いる癌の治療

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

20-カンプトテシン又はその誘導体と、

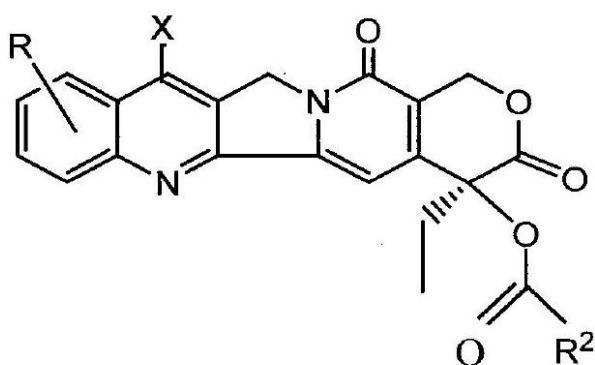
ポロキサマー又はポリ(エチレンオキシド) - ポリ(プロピレンオキシド) - ポリ(エチレンオキシド)トリブロックコポリマーである界面活性剤と、

セルロース及びセルロース誘導体の少なくとも1つ、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、酢酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、フタル酸セルロース、酢酸フタル酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はそれらの任意の組み合わせである安定化剤と、

糖、マンニトール、キシリトール、ラクチトール、ソルビトール、マルチトール、セロビトール、エリスリトール、イソマルト、ラクトース、ジャガイモデンプン、トウモロコシデンプン、グルコース、スクロース、デキストラン、又はそれらの任意の組み合わせである希釈剤を含む物理的混合物である粒子を含み、かつ該粒子が、2500 nm以下の平均粒度を有する、医薬組成物であって、

該20-カンプトテシン又はその誘導体は、式：

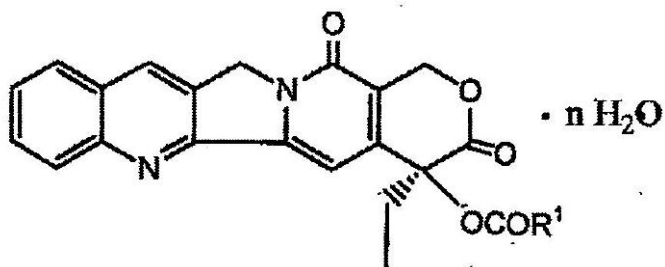
## 【化1】



(式中、Rは、H、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>、-OH、ハロゲン、カルボキシル、C<sub>1</sub>~<sub>16</sub>アルキル基、C<sub>2</sub>~<sub>16</sub>アルケニル基、C<sub>3</sub>~<sub>8</sub>シクロアルキル基、C<sub>1</sub>~<sub>8</sub>アルコキシ基、アロキシ基、CN、SO<sub>3</sub>H、C<sub>1</sub>~<sub>8</sub>ハロゲン化アルキル基、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>7</sup><sub>2</sub> (式中、R<sup>7</sup>は、H又はC<sub>1</sub>~<sub>8</sub>アルキル基であり、かつnは、1から8までの整数である)、ヒドロキシ基、SH、SR<sup>8</sup> (式中、R<sup>8</sup>は、C<sub>1</sub>~<sub>8</sub>アルキル基、又は非置換のフェニル基、若しくは置換されたフェニル基である)、カルボニル基COR<sup>9</sup> (式中、R<sup>9</sup>は、C<sub>1</sub>~<sub>8</sub>アルキル基、又は非置換のフェニル基、若しくは置換されたフェニル基である)、又はSiR<sup>10</sup><sub>3</sub> (式中、R<sup>10</sup>は、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル基である)を表し、R<sup>2</sup>は、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、又はエポキシ基であり、Xは、C<sub>1</sub>~<sub>8</sub>アルキル基、C<sub>2</sub>~<sub>8</sub>アルケニル基、C<sub>1</sub>~<sub>8</sub>アルコキシ基、アロキシ基、SiR<sup>11</sup><sub>3</sub>基 (式中、R<sup>11</sup>は、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル基である)、又はCH<sub>2</sub>NZY (式中、Z及びYは、独立して、H、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、又はC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>ハロゲン化アルキル基である) )を有する少なくとも1種のカンプトテシンエステルであり、

又は、式：

## 【化2】



(式中、nは、1から10までの範囲の任意の数を表すものであり、かつR<sup>1</sup>は、C<sub>2</sub>~<sub>6</sub>アルキル基を表す)を有する少なくとも1種のCPTの結晶性脂肪族エステル水和物形であり、並びに、

該ポリ(プロピレンオキシド)ブロックは、1500ダルトンから4500ダルトンまでの平均分子量を有し、かつ該コポリマーの50%(重量/重量)から90%(重量/重量)までのポリ(エチレンオキシド)含有率を有する、

医薬組成物。

## 【請求項2】

前記粒子は、1600 nmから2000 nmまでの平均粒度を有し、及び/又は前記粒子の少なくとも90体積%は、2500 nm以下の粒度を有する、請求項1に記載の医薬組成物。

## 【請求項3】

前記組成物は、粉末であり、及び/又は有効医薬成分である前記20-カンプトテシン又はその誘導体、前記界面活性剤、前記安定化剤、及び前記希釈剤は、それぞれ固体形で存在し、及び/又は前記粒子は、分散複合粒である、請求項1又は2に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

## 【請求項4】

前記粒子は、少なくとも0.5のKrumbeinの球形度、及び少なくとも0.4の真円度の少なくとも一方を有する、請求項1～3のいずれか1項に記載の医薬組成物。

## 【請求項5】

前記20-カンプトテシン又はその誘導体は、カンプトテシン-20-0-プロピオン酸エステル水和物である、請求項1～4のいずれか1項に記載の医薬組成物。

## 【請求項6】

前記混合物は、該混合物の全重量に対して、1重量%から90重量%までの20-カンプトテシン又はその誘導体と、1重量%から20重量%までの界面活性剤と、1重量%から20重量%までの安定化剤と、5重量%から95重量%までの希釈剤とを含み、又は、

10

前記混合物は、該混合物の全重量に対して、10重量%から80重量%までのカンプトテシン-20-0-プロピオン酸エステル水和物と、1重量%から10重量%までの界面活性剤と、1重量%から10重量%までの安定化剤と、10重量%から90重量%までの希釈剤とを含み、又は、

前記混合物は、該混合物の全重量に対して、25重量%から50重量%までのカンプトテシン-20-0-プロピオン酸エステル水和物と、1重量%から10重量%までのポロキサマー界面活性剤と、1重量%から10重量%までの安定化剤と、40重量%から80重量%までの糖希釈剤とを含む、請求項1～5のいずれか1項に記載の医薬組成物。

## 【請求項7】

キャリアー流体、又は水中に懸濁されている、請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬組成物を含む経口医薬懸濁液。

20

## 【請求項8】

請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬組成物を収容する、又は請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬組成物を乾燥粉末形で収容するカプセル剤。

## 【請求項9】

請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬組成物を含有するカプレット剤。

## 【請求項10】

請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬組成物、請求項7に記載の医薬懸濁液、請求項8に記載のカプセル剤、又は、請求項9に記載のカプレット剤であって、

請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬組成物の治療的有効量を癌若しくは悪性腫瘍患者に経口投与する、又は、

30

請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬組成物の治療的有効量を癌若しくは悪性腫瘍患者に経口投与し、ここで、該治療的有効量は、0.01 mg/体重kgから2500 mg/体重kgの前記少なくとも1種の20-カンプトテシン又はその誘導体の投与量レベルを含む1日用量又は0.01 mg/体重kgから2500 mg/体重kgの前記少なくとも1種の20-カンプトテシン又はその誘導体の投与量レベルを含む単回又は分割で投与される1日用量である、

医薬組成物、医薬懸濁液、カプセル剤、又は、カプレット剤。

## 【請求項11】

癌若しくは悪性腫瘍治療用経口投与医薬組成物の製造における、少なくとも1種の20-カンプトテシン又はその誘導体と、少なくとも1種の界面活性剤と、少なくとも1種の安定化剤と、少なくとも1種の希釈剤とを含む物理的混合物である粒子の使用であって、

40

ここで、該粒子が、2500 nm以下の平均粒度を有し、

ここで、該界面活性剤がポロキサマー又はポリ(エチレンオキシド)-ポリ(プロピレンオキシド)-ポリ(エチレンオキシド)トリブロックコポリマーであり、

ここで、該安定化剤がセルロース及びセルロース誘導体の少なくとも1つ、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、酢酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、フタル酸セルロース、酢酸フタル酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はそれらの任意の組み合わせであり、

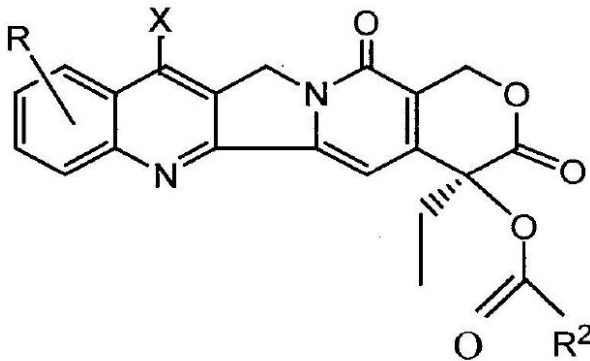
ここで、該希釈剤が糖、マンニトール、キシリトール、ラクチトール、ソルビトール、マルチトール、セロビトール、エリスリトール、イソマルト、ラクトース、ジャガイモデ

50

ンブ、トウモロコシデンブ、グルコース、スクロース、デキストラン、又はそれらの任意の組み合わせであり、

ここで、該20-カンプトテシン又はその誘導体は、式：

【化3】



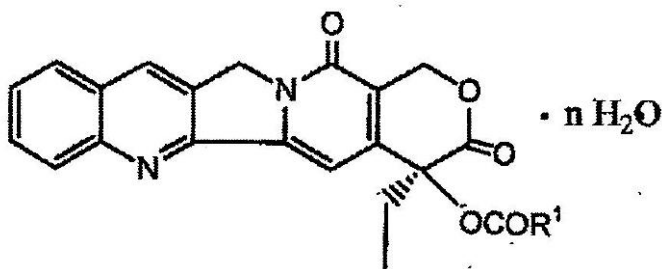
10

(式中、Rは、H、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>、-OH、ハロゲン、カルボキシル、C<sub>1</sub> - 16アルキル基、C<sub>2</sub> - 16アルケニル基、C<sub>3</sub> - 8シクロアルキル基、C<sub>1</sub> - 8アルコキシル基、アロキシル基、CN、SO<sub>3</sub>H、C<sub>1</sub> - 8ハロゲン化アルキル基、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>7</sup><sub>2</sub> (式中、R<sup>7</sup>は、H又はC<sub>1</sub> - 8アルキル基であり、かつnは、1から8までの整数である)、ヒドロキシル、SH、SR<sup>8</sup> (式中、R<sup>8</sup>は、C<sub>1</sub> - 8アルキル基、又は非置換のフェニル基、若しくは置換されたフェニル基である)、カルボニル基COR<sup>9</sup> (式中、R<sup>9</sup>は、C<sub>1</sub> - 8アルキル基、又は非置換のフェニル基、若しくは置換されたフェニル基である)、又はSiR<sup>10</sup><sub>3</sub> (式中、R<sup>10</sup>は、C<sub>1</sub> - 4アルキル基である)を表し、R<sup>2</sup>は、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、又はエポキシ基であり、Xは、H、C<sub>1</sub> - 8アルキル基、C<sub>2</sub> - 8アルケニル基、C<sub>1</sub> - 8アルコキシル基、アロキシル基、SiR<sup>11</sup><sub>3</sub>基 (式中、R<sup>11</sup>は、C<sub>1</sub> - 4アルキル基である)、又はCH<sub>2</sub>NZY (式中、Z及びYは、独立して、H、C<sub>1</sub> - 4アルキル、又はC<sub>1</sub> - 4ハロゲン化アルキル基である) )を有する少なくとも1種のカンプトテシンエステルであり、

20

又は、式：

【化4】



30

(式中、nは、1から10までの範囲の任意の数を表すものであり、かつR<sup>1</sup>は、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>アルキル基を表す)を有する少なくとも1種のCPTの結晶性脂肪族エステルの水和物形であり、並びに、

40

該ポリ(プロピレンオキシド)ブロックは、1500ダルトンから4500ダルトンまでの平均分子量を有し、かつ該コポリマーの50%(重量/重量)から90%(重量/重量)までのポリ(エチレンオキシド)含有率を有する、

粒子の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、2015年11月11日付けで出願された先の米国特許出願第14/938,057号に基づく利

50

益を主張するものである。この米国特許出願は、引用することによりその全体が本明細書の一部をなす。

【0002】

本発明は、医薬組成物のための20-カンプトテシン (camptothecin) 及びその誘導体のナノサイズ及びマイクロサイズの粒子、並びに癌、悪性腫瘍等の治療のためのこれらの粒子及び該粒子を含有する組成物の使用に関する。

【背景技術】

【0003】

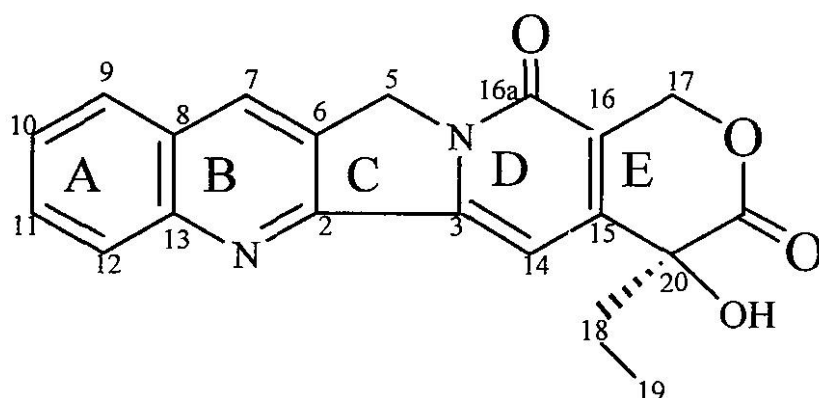
治療のための治療指数がより広く、かつ投与形に課される制限がより少ない、より良い作用物質を見出すことは、癌研究者及び臨床腫瘍医にとって依然として大きな課題である。

10

【0004】

例えば、Wall及び共同研究者らによって初めにカンレンボク (Camptotheca Acuminata) (ヌマミズキ科 (Nyssaceae)) の木材及び樹皮から単離された細胞毒性アルカロイドであるカンプトテシン (非特許文献1) は、マウスのL1210白血病系に対して抗腫瘍活性を有することが示された。一般的に見られるインドールアルカロイド基を有するアルカロイドであるカンプトテシンの構造 (非特許文献2) は以下の式 (X) として示される。

【化1】



(X)

20

30

【0005】

この化合物 (「CPT」) は、20(S)-立体配置を有するE環において不斉中心を1つだけ有する五環系である。この五環系はピロロ[3,4-b]キノリン部分 (A環、B環及びC環) と、共役ピリドン (D環) と、 $\beta$ -ヒドロキシル基を有する六員環ラク톤 (E環) とを含む。カンプトテシンは、マウスのL1210白血病系におけるその顕著な活性のためにそれを最初に単離したときから大変興味深いものであった。カンプトテシンの抗腫瘍活性に関するこれまでのデータは、マウスにおけるL1210白血病又はラットにおけるWalker256腫瘍等の実験的に移植した悪性腫瘍を利用することで得られた (非特許文献3、非特許文献4)。その後の臨床試験により、この化合物はその高い毒性のために *in vivo* で抗癌剤としては使用することができないことが示された。カンプトテシン自体は水に不溶性である。したがって、カンプトテシンは、初期段階では水溶性のカルボン酸ナトリウム塩として臨床的に評価された。この形態のカンプトテシンは重篤な毒性を生じ、抗癌活性を欠いていると考えられた (非特許文献5、非特許文献6、非特許文献7、及び非特許文献8)。これらの結果を受けて、II相試験を中断した。この作用物質の継続評価により、カルボン酸ナトリウム塩はラク톤閉環が無傷の天然カンプトテシンに比べて効力が10%しかないことが示された (非特許文献9、非特許文献10)。さらに、カンプトテシンファミリーにおける抗腫瘍活性に関する重要なパラメータが確立されている (非特許文献11)。これらの結果により、無傷のラク톤環Eと  $\beta$ -ヒドロキシル基とが抗腫瘍活性に必須であることが示されている。

40

【0006】

50

1980年代半ば、カンプトテシンの分子標的が新規の核酵素トポイソメラーゼIであることが分かった（非特許文献12）。ほぼ同時期に、上記で論じた2つの化合物（トポテカン及びイリノテカン）を含む幾つかの新規の水溶性カンプトテシン誘導体が調製され、生物学的に評価された。その後の2つの化合物の臨床評価により、予測し得る毒性与顕著な抗癌活性とが明らかになった（非特許文献13）。トポテカンは進行性卵巣癌に対する二次治療として1996年に認可され、後に難治性の小細胞肺癌患者の治療に対する適応が与えられた。ちょうど同じ時期に、イリノテカンは5-フルオロウラシル難治性の進行性結腸直腸癌の治療のために登録された。実際、イリノテカンは40年近く前に米国においてこの疾患を治療するために認可された初めての新規の抗癌剤であった。

【0007】

1989年に、Giovannella et al.が、カンプトテシンの水不溶性誘導体の中には、ヒト腫瘍の異種移植片に対する抗腫瘍活性が高いものがあることを発見した（非特許文献14）。ラクトン閉環を有するカンプトテシンの投与が、水溶性カルボン酸塩の注入よりも優れていることも示された（非特許文献10）。これらの発見により、生物学的活性に対する無傷のラクトン環の重要性が更に確認された。

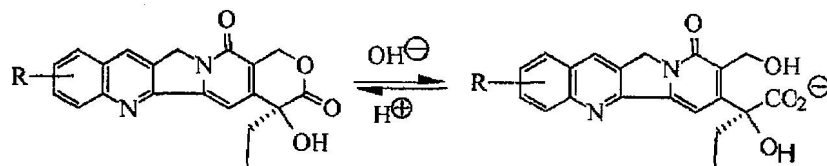
【0008】

20(S)-カンプトテシンの開環は、ヒトよりもマウスにおいてはるかに強力な抗癌活性をもたらす。実際、筋肉内（「i.m.」）投与、皮下（「s.c.」）投与、及び胃内（「i.s.」）投与したCPTが、マウスにおけるヒト腫瘍に対する、すなわちヌードマウスにおいて異種移植片として成長させると、非常に強力な抗癌剤となることが分かっている（非特許文献10）。しかしながら、ヒトにおいて腫瘍をCPTで治療した場合、マウスに比べるとヒトではより低度の抗癌活性しか示さなかった（非特許文献15）。同じ現象が他のCPT誘導体で観察された。マウスでは、9-ニトロカンプトテシン（「9NC」）はヒト腫瘍異種移植片に対するCPTよりも2倍～3倍強力であり、治療されるヒトの悪性腫瘍全てを根絶させることが分かっている（非特許文献16、非特許文献17）。

【0009】

特に開環には、カンプトテシンが2つの異なる形態で存在するという問題がある。天然カンプトテシンはS-立体配置を有し、R-異性体よりも10倍～100倍生物学的に活性である。S-立体配置のラクトン形態が、抗腫瘍活性に必要であると考えられ、カルボン酸形態は通常臨床毒性に関連する。この分子は水溶液中、平衡状態で存在する。この平衡はpH依存性である。生理学的pH、すなわち7又はそれ以上で、平衡式は以下の通りである：

【化2】



【0010】

より高いpHでのカンプトテシンの生物学的に活性のあるラクトン環と水との加水分解反応により、生物学的に不活性の開環型が得られる。さらに、主要なヒト血清アルブミン（HSA）が優先的にカルボン酸形態と結合し、ラクトン/カルボン酸平衡を不活性形態に移行させるため、CPT及びその類似体の加水分解の問題はヒト血液において悪化する（非特許文献18、非特許文献19、非特許文献20）。したがって、腫瘍細胞がS期を繰り返すのに十分な時間、分子のラクトン環を保護することが大きな課題であり、また多くの研究の焦点となっている。

【0011】

生物学的活性が増大し、かつ安定性が向上したカンプトテシンの誘導体を提供するために多くの試みが為されている。これらの化合物の多くは、分子のA環、B環及びC環上に修

10

20

30

40

50

飾を有する生成物であるが、これらの修飾はほとんど、生理学的条件下ではラクトン環の安定性を向上させない。他のアプローチの方が上手くいっている。例えば、20-OH基のアシル化は、ラクトン環Eの保護に有用なツールを与える。特許文献1は、水溶性を有するアシル化カンプトテシン化合物を幾つか記載しているが、ラクトンは生理学的条件下で無傷のままでは残ることができない。特許文献2は、有効な抗腫瘍剤であるCPT誘導体を開示している。

【0012】

結晶性カンプトテシン-20-0-プロピオン酸エステル (propionate) 水和物は、天然カンプトテシンから誘導される半合成化合物であり、通常は粉末形である。その化合物の化学構造は、図1に示されている。水又はその他の水性の測定基準 (matrices) における不溶性のため、これらの粉末は、投与のために脂質中に分散されている。特許文献3では、とりわけ、ヒト腫瘍を保有するマウスに経口投与するためにこの水和された結晶性薬物を綿実油中に微細に懸濁するという実施例が示されている。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0013】

【特許文献1】米国特許第4,943,579号 (Wall et al.)

【特許文献2】米国特許第5,968,943号 (Cao et al.)

【特許文献3】米国特許第7,572,803号

【非特許文献】

20

【0014】

【非特許文献1】J. Am. Chem. Soc. 88, 3888, 1966

【非特許文献2】Heckendorf et al., J Org. Chem. 41, 2045, 1976

【非特許文献3】Chem. Rev. 23, 385, 1973

【非特許文献4】Cancer Treat. Rep. 60, 1007, 1967

【非特許文献5】Gottlieb et al., Cancer Chemother. Rep. 54, 461, 1970, and 56, 103, 1972

【非特許文献6】Muggia et al., Cancer Chemother. Rep. 56, 515, 1972

【非特許文献7】Moertel et al., Cancer Chemother. Rep. 56, 95, 1972

【非特許文献8】Schaeppi et al., Cancer Chemother. Rep. 5:25, 1974

30

【非特許文献9】Wall et al., In International Symposium on Biochemistry And Physiology of The Alkaloids, Mothes et al., eds., Academie - Verlag, Berlin, 77, 1969

【非特許文献10】Giovanello et al., Cancer res. 51, 3052, 1991

【非特許文献11】Wall et al., Ann. Rev., Pharmacol. Toxicol. 17, 117, 1977

【非特許文献12】Hsiang YH, Liu LF. Identification of mammalian DNA topoisomerase I as an intracellular target of anticancer drug camptothecin. Cancer Res 1988, 48, 1722

【非特許文献13】Takimoto CH, Arbuck SG. Topoisomerase I targeting agents: the camptothecins. In: Chabner BA, Longo DL, eds., Cancer therapy & biotherapy: principles and practice, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001, 579

40

【非特許文献14】Giovanello et al., Science, 246, 1046, 1989

【非特許文献15】Stehlin et al., In Camptothecins: New Anticancer Agents, 1995, CRC Press, pp. 59-65

【非特許文献16】Pantazis et al., Cancer Res. 53:1577, 1993

【非特許文献17】Pantazis et al., Int. J. Cancer 53:863, 1995

【非特許文献18】J. Biochem., 212, 285-287, 1993

【非特許文献19】Biochemistry, 33, 10325-10336, 1994

【非特許文献20】Biochemistry, 33, 12540-12545, 1994

50

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0015】

医薬組成物中で直接使用されている20-カンプトテシンエステル化合物は存在するが、出発化合物自体は水難溶性の薬物であるけれども、有効化合物を生物学的利用可能な形で送達し得る20-カンプトテシンエステルの更なる組成物が求められている。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0016】

本発明の一つの特徴は、20-カンプトテシンエステル又はその誘導体を含有するナノサイズ又はマイクロサイズの粒子を含む医薬組成物であって、有効化合物を水溶性/水分散性の生物学的利用可能な形で提供し得る、医薬組成物である。

10

## 【0017】

本発明の更なる特徴は、有効成分及び賦形剤の物理的混合物の粒状化形における、20-カンプトテシンエステル又はその誘導体を含有するナノサイズ又はマイクロサイズの粒子を含む医薬組成物である。

## 【0018】

本発明の別の別の特徴は、20-カンプトテシンエステル又は誘導体及び賦形剤のナノサイズ又はマイクロサイズの粒子を含む経口医薬組成物である。

## 【0019】

本発明の更なる特徴は、経口懸濁液（例えば、水性懸濁液）、又はカプセル剤、若しくはカプレット剤における、20-カンプトテシンエステル又は誘導体及び賦形剤のナノサイズ又はマイクロサイズの粒子を含む経口医薬組成物である。

20

## 【0020】

本発明の別の別の特徴は、患者における癌又は悪性腫瘍の治療であって、20-カンプトテシンエステル又は誘導体及び賦形剤のナノサイズ又はマイクロサイズの粒子を含む医薬組成物を治療的有効量、経口投与することを含む、治療である。

## 【0021】

これらの利点及びその他の利点を達成するために、本発明の目的によれば、本明細書で具体化され、かつ広範に記載されるように、本発明は、部分的に、少なくとも1種の20-カンプトテシンエステル又はその誘導体と、少なくとも1種の界面活性剤と、少なくとも1種の安定化剤と、少なくとも1種の希釈剤とを含む物理的混合物である粒子を含み、かつ該粒子が、約2500 nm未満の平均粒度を有する医薬組成物に関する。

30

## 【0022】

本発明はさらに、上記医薬組成物の経口投与形、及び該医薬組成物を治療的有効量、経口投与することを含む患者における癌又は悪性腫瘍の治療に関する。

## 【0023】

先の一般的な説明及び以下の詳細な説明は、いずれも例示的及び解説的であるにすぎず、特許請求の範囲に記載される本発明の更なる説明の提供が意図されることが理解される。

## 【0024】

本出願に組み込まれ、本出願の一部を構成する付随する図面は、本発明の様々な特徴を解説し、明細書と共に、本発明の原理の説明に役立つ。図面に描かれる特徴は必ずしも正確な縮尺率ではない。異なる図面において同様に番号付けされた要素は、別段の指示がない限り同様の構成要素を表す。

40

## 【図面の簡単な説明】

## 【0025】

【図1】カンプトテシン-20-0-プロピオン酸エステル水和物（CZ48）の化学構造を示す図である。

【図2】図2Aは、未加工又は本来のCZ48粉末のSEM画像（5000倍）を示す図である。図2Bは、未加工又は本来のCZ48粉末のSEM画像（2000倍）を示す図である。

50



【図3】未加工又は本来のCZ48粉末に関するX線回折計(XRD)のグラフを示す図である。

【図4】未加工又は本来のCZ48粉末に関する示差走査熱量計(calorimeter)(DSC)の結果のグラフを示す図である。

【図5】未加工又は本来のCZ48粉末の粒度分布(PSD)のグラフを示す図である。

【図6】本出願の例による、水中で再分散されたCZ48複合粒子のPSDのグラフを示す図である。

【図7】図7Aは、本出願の例による、CZ48複合粒子のSEM画像(2000倍)を示す図である。図7Bは、本出願の例による、CZ48複合粒子のSEM画像(10000倍)を示す図である。

【図8】本出願の例による、CZ48複合粒子に関するX線回折計(XRD)のグラフを示す図である。

10

【図9】本出願の例による、CZ48複合粒子に関する示差走査熱量計(DSC)の結果のグラフを示す図である。

【図10】本出願の例による、未加工のCZ48粒子及びマンニトールの元の材料とCZ48複合粒子との間のXRDパターンの比較を示す図である。

【図11】本出願の例による、未加工のCZ48粒子とCZ48複合粒子との間のDSCパターンの比較を示す図である。

【図12】図12Aは、本出願の例による、単回用量の投与後のCZ48複合粒子の有効成分CZ48に関する濃度と時間との間の関連性を示す図である。図12Bは、本出願の例による、単回用量の投与後のCZ48複合粒子の有効成分CZ48の代謝産物CPTに関する濃度と時間との間の関連性を示す図である。

20

【図13】本出願の例による、DOYマウスの腫瘍組織及びその他の組織におけるCZ48及びCPTの生体内分布を示す図である。

【図14】本出願の例による、BR0マウスの腫瘍組織及びその他の組織におけるCZ48及びCPTの生体内分布を示す図である。

【図15】本出願の例による、HT29マウスの腫瘍組織及びその他の組織におけるCZ48及びCPTの生体内分布を示す図である。

【図16】本出願の例による、100 mg/kgのCZ48複合粒子での処置に対するELI-乳房異種移植片の応答を示す図である。

【図17】本出願の例による、200 mg/kgのCZ48複合粒子での処置に対するヒトHT29-結腸腫瘍の応答を示す図である。

30

【図18】本出願の例による、125 mg/kgのCZ48複合粒子での処置に対するSU86-膵臓腫瘍の応答を示す図である。

【図19】本出願の例による、100 mg/kgのCZ48複合粒子での処置に対するBEN-乳房腫瘍の応答を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0026】

人体又は動物における有効医薬成分又は薬物としての20-カンプトテシン又はその誘導体の生物学的利用能を高めることができる医薬組成物が提供される。20-カンプトテシン又はその誘導体(例えば、未加工又は本来のCZ48粉末)、及び本明細書で指示されるようなその他の賦形剤から誘導されるナノサイズ又はマイクロサイズの複合粒子が本出願で提供され、それらは、その薬物成分に関して高められた生物学的利用能を示すことが判明した。上記粒子及び該粒子を含有する組成物が経口投与されると、出発化合物自体は水難溶性の薬物であるけれども、高められた生物学的利用能を得ることができる。上記粒子の水性キャリアー中の懸濁液、又は脂質キャリアーを必要としないその他の経口送達方式により、高められた生物学的利用能を得ることができる。生物学的利用能(f)は、薬物の全身的に利用可能な比率を指し得る。本出願の粒子は、顕著な抗癌活性を発揮し得る。本明細書の実施例に示されるように、例えば、組成物において本出願の粒子を介して投与される場合に、指示されるAPIの未加工又は本来の形、例えばCZ48粉末をそれ以外は同様の組成物及び投与経路で投与するのと比較して、より大幅に低い投与量レベルの有効医薬成分(API)、例えば20-カンプトテシン又はその誘導体で、抗癌活性がもたらされ得る。本明

40

50

細書の実施例に示されるように、本出願の粒子は、元のCZ48粉末と比較して、動物モデルにおけるヒト腫瘍異種移植片に対して治療的に顕著な抗腫瘍活性を実証している。例えば、腫瘍サイズを、本出願の粒子による処置によって抑制することができる。腫瘍抑制は、処置の始まりの時の当初の腫瘍サイズに対して減少した腫瘍サイズ、若しくは対照による同様の条件及び時間での処置によって得られる腫瘍サイズに対して減少した腫瘍サイズ、又はその両方を得ることを指し得る。「医薬組成物」は、本明細書に記載される20-カンプトテシン又はその誘導体化合物若しくは医薬品に許容可能な塩と、賦形剤及び/又は医薬品に許容可能なキャリアー等のその他の化学的成分との混合物を指し得る。医薬組成物の目的は、化合物又は該化合物を含有する複合粒子を生物に投与することを容易にすることであり得る。

10

**【0027】**

本出願の粒子は、未加工の20-カンプトテシン又はその誘導体化合物と、少なくとも1種の界面活性剤、少なくとも1種の安定化剤、及び少なくとも1種の希釈剤を含む賦形剤とを含有する粒子形の物理的混合物として形成され得る。上記物理的混合物を含む本出願の粒子は、複合粒子として特徴付けることができる構造的に一体となった分散粒子とすることができる。乾燥した形態又は乾燥された形態において、本出願の粒子は、流動可能な粉末形で存在することができる。

**【0028】**

本明細書の実施例に示されるように、本出願の粒子は、未加工の(本来の又は元の)CZ48粉末とは大幅に異なる構造、特性、及び治療性能を有することができる。本明細書の実施例に記載される粒度分布(PSD)の測定は、本出願の粒子が、元のCZ48粒子よりも大幅に小さい平均粒度を有し得ることを示している。本出願の複合粒子は、元のCZ48粒子に対して、例えば約5分の1の大きさ、若しくは約4分の1の大きさ、若しくは約3分の1の大きさ、若しくは約2分の1の大きさ、又はその他のより小さい値とすることができる。本出願の粒子は、出発CZ48粉末よりも容易にヒト及び動物によって吸収され得る。薬物化合物及びその他の賦形剤の物理的混合物から形成される本出願の粒子は、例えば、約2500 nm以下の、若しくは約2000 nm以下の、若しくは約1800 nm以下の平均粒度、及び約1 nmから約3000 nmまでの、若しくは約50 nmから約2750 nmまでの、若しくは約100 nmから約2500 nmまでの全粒度分布、又は本明細書の他の箇所で示されるようなその他のナノサイズ若しくははマイクロサイズの値及び分布を有し得る。本明細書の実施例に示されるように、本出願の粒子は、棒形状又は不規則な岩石形状の結晶型である未加工のCZ48粉末とは形態学的に異なる球形状又は略球形状であり得る。本明細書の実施例に示されるように、本出願の粒子のX線回折計(XRD)のスペクトルの主ピークは、元のCZ48粉末と比べて僅かに左にシフトし得る。本明細書の実施例でのDSCの測定は、本出願の粒子の融点が、元のCZ48粉末よりも約80 低くなり得ることを示している。

20

30

**【0029】**

本出願の医薬組成物は、少なくとも1種の20-カンプトテシン又はその誘導体と、少なくとも1種の界面活性剤と、少なくとも1種の安定化剤と、少なくとも1種の希釈剤とを含む物理的混合物として指示される粒子を含むことができ、かつ該粒子は、約2500 nm以下の平均粒度を有する。

40

**【0030】**

例えば、本明細書に記載される動物モデルを使用する前臨床研究の結果によって示されるように、本出願の粒子は、動物モデルに移植されたヒト腫瘍異種移植片における癌及び腫瘍を治療するにあたり治療的に有効であり得るが、未加工又は本来のCZ48粉末の水性懸濁液は、極めて低い生物学的利用能を有し、最大耐用量(MTD)に達することができない。本明細書の実施例に示されるように、本出願の粒子を用いて行われたPK研究により、3倍より高く増大されたマウスにおけるAPIの吸収が示された。例えば、動物(マウス及びイヌ)モデルにおける本出願の複合粒子からの有効医薬作用物質(API)又は薬物成分(例えば、20-カンプトテシン又はその誘導体)のPK(薬物動態)的吸収は、未加工のCZ48粉末よりも、少なくとも150%高く(1.5倍以上高い)、若しくは少なくとも約200%高く(2

50

倍以上高い)、若しくは少なくとも300%高く(3倍以上高い)、若しくは少なくとも400%高く(4倍以上高い)、若しくは少なくとも500%高く(5倍以上高い)、又はその他の増分だけ高くなり得る(例えば、濃度-時間曲線の積分値としての曲線下面積(AUC)に基づいて)。これらの増分は、本出願の複合粒子及び未加工のCZ48粉末が、等しいAPI投与量及び投与経路で投与される場合を基礎とすることができ、かつ「倍」は、未加工のCZ48粉末に関する値を基準とするものである。本明細書の実施例によって示されるように、本出願のCZ48複合粒子を投与することにより、未加工のCZ48粉末と比べて、比較的顕著により高い薬理学的性能及び治療性能並びに効果を得ることができる。本明細書の実施例に示されるように、ヌードマウスにおいて増殖されたヒト異種移植片に対する本出願の粒子の効力も、未加工又は本来のCZ48粉末と比較して、顕著に増大した。ヌードマウスにおいて増殖された幾つかのヒト異種移植片に対して試験された本出願の粒子は、各々の実験での動物生存率から分かるように、動物モデルにおいて最小限の毒性で良好な抗癌活性を有することが判明した。本明細書の実施例に示されるように、本出願の粒子は、未加工又は本来のCZ48粉末と比較して、ヌードマウスにおけるヒト異種移植片に対するより高い効力を示す。例えば、本出願の粒子は、未加工のCZ48粉末で同じ結果を得るために必要とされる投与量の約5分の1で結腸腫瘍に対して良好な活性を示す。本出願の実施例に示されるように、本出願の粒子の有効医薬成分(API)又は薬物成分は、主要な臓器組織に対して腫瘍組織を十分に含む癌性動物モデルにおいて生体内分布を有する。本出願の複合粒子により得られたこれらの性能の改善は、顕著であり、かつ驚くべきことである。

#### 【0031】

本明細書における用語「ナノサイズ」とは、約1000 nm未満の、例えば約50 nmから約100 nmの間の平均粒度を指し得る。用語「ナノ粒子」は、ナノサイズの範囲内の粒度を有する粒子を指し得る。用語「マイクロサイズ」とは、約1 µmから約1000 µmの間(約100 nmから約1 mmの間)、例えば、約1000 µmから3000 µmの間の平均粒度を指し得る。粒度とは、完全に球形の粒子であればその粒子の実直径を指し、又は略球形の粒子の等価直径を指し得る。非球形であり得る粒子の場合には、粒度範囲とは、球形粒子に対する粒子の等価直径を指すことがあり、又は非球形粒子の寸法(長さ、幅、高さ、又は厚さ)を指してもよい。用語「水難溶性の薬物」等は、水等の水性媒体中に不溶性又は難溶性である薬物を指し得る。水難溶性の薬物の溶解度は、生理学的温度及びpHにて水性媒体中で、例えば、約0.1 mg/ml以下、又は約0.05 mg/ml未満であり得る。

#### 【0032】

本出願の粒子は、より容易に吸収可能な小規模のサイズ及び高い球形度を有し得る。該粒子は、狭い粒度分布で提供することができ、それにより該粒子に関連する加工及び治療が促され得る。指示されたように、該粒子の小規模のサイズは、ナノサイズ、マイクロサイズであっても、又はその両方を含んでもよい。本出願の粒子の平均粒度は、例えば、約2500 nm以下の、若しくは約2000 nm以下の、若しくは約1800 nm以下の、若しくは約1500 nm以下の、若しくは約1000 nm以下の、若しくは約50 nmから約2500 nmまでの、若しくは約100 nmから約2500 nmまでの、若しくは100 nmから約2000 nmまでの、若しくは約250 nmから約2000 nmまでの、若しくは約500 nmから約2000 nmまでの、若しくは約100 nmから約1800 nmまでの、若しくは約250 nmから約1800 nmまでの、若しくは約500 nmから約1800 nmまでの範囲であっても、又はその他の値であってもよい。

#### 【0033】

本出願の粒子の全粒度分布は、例えば、約1 nmから約3000 nmまでの、若しくは約50 nmから約3000 nmまでの、若しくは約100 nmから約3000 nmまでの、若しくは約50 nmから約2750 nmまでの、若しくは約100 nmから約2750 nmまでの、若しくは約50 nmから約2500 nmまでの、若しくは約100 nmから約2500 nmまでの、若しくは250 nmから約2500 nmまでの、若しくは約500 nmから約2500 nmまでの、若しくは約50 nmから約2000 nmまでの、若しくは約100 nmから約2000 nmまでの、若しくは約500 nmから約2000 nmまでの範囲内であっても、又はその他の値であってもよい。上記粒子の少なくとも99体積%、又は少なくとも90体積%、又は少なくとも80体積%、又は少なくとも70体積%、又は少なくとも50体積%は、約

2500 nm以下の、若しくは約2250 nm以下の、若しくは約2000 nm以下の、若しくは約1500 nm以下の、若しくは約1000 nm以下の、又はその他の値の粒度を有し得る。

【0034】

本出願の粒子は、球形状、略球形状、又はその他の形状であってもよい。例えば、上記粒子は、球形であり、かつ少なくとも約0.5の、少なくとも0.6若しくは少なくとも0.7の、少なくとも0.8若しくは少なくとも0.9のKrumbeinの球形度、及び/又は少なくとも0.4の、少なくとも0.5の、少なくとも0.6の、少なくとも0.7の、若しくは少なくとも0.9の真円度を有し得る。用語「球形」とは、10個~20個の無作為に選ばれた粒子を視覚的に格付けすることによるKrumbein及びSlossのチャートにおける真円度及び球形度を指し得る。粒子形状は、例えば、顕微鏡画像解析を使用して、例えば走査型電子顕微鏡法（SEM）を使用して特徴付けることができる。少なくとも0.5のKrumbeinの球形度及び/又は少なくとも0.4の真円度を有する形状のような球形状は、上記粒子中に最も多量に又はその他の量で存在し得る。少なくとも0.5のKrumbeinの球形度及び/又は少なくとも0.4の真円度を有する形状のような球形状は、粒子の全重量に対して、例えば、少なくとも50%の、若しくは少なくとも60%の、若しくは少なくとも75%の、若しくは少なくとも90%の、若しくは少なくとも95%の、若しくは少なくとも99%の、若しくは50%から100%までの、若しくは60%から99%までの、若しくは70%から95%までの、若しくは75%から90%までの、又はその他の値の量で上記粒子中に存在し得る。非球形であるその他の粒子形状、例えば棒状、板状、又は小片状、針状の形状が上記粒子中に存在してもよい。0.5未満のKrumbeinの球形度及び/又は0.4未満の真円度を有する形状のような非球形状は、上記粒子中に微量に又はその他の量で存在し得る。0.5未満のKrumbeinの球形度及び/又は0.4未満の真円度を有する形状のような非球形状は、粒子の全重量に対して、例えば、50重量%未満の、若しくは40重量%未満の、若しくは25重量%未満の、若しくは10重量%未満の、若しくは5重量%未満の、若しくは1重量%未満の、若しくは0重量%から49重量%までの、若しくは1重量%から40重量%までの、若しくは5重量%から30重量%までの、若しくは10重量%から25重量%までの、又はその他の値の量で上記粒子中に存在し得る。

【0035】

上記粒子は、粉末形、例えば乾燥した流動可能な形であり得る。該粉末は、水性キャリアー、非水性キャリアー、又はその両方に懸濁可能又は分散可能であり得る。有効医薬成分（例えば、20-カンプトテシン又は誘導体）、並びに該成分と物理的混合物を形成するのに使用される賦形剤、例えば界面活性剤、安定化剤、及び希釈剤は、それぞれ粒子中に固体形で存在し得る。「賦形剤」とは、化合物の投与を更に容易にするために医薬組成物に添加される不活性物質を指し得る。粒子の形成に使用される物理的混合物に更なる賦形剤を添加してもよく、該賦形剤としては、例えば、吸収促進剤、種々の充填剤、結合剤、滑沢剤、甘味料、フレーバー剤、保存剤、希釈剤、崩壊剤、発泡剤等のそれらの任意の組み合わせを挙げることができる。

【0036】

本出願の粒子の20-カンプトテシン又は誘導体成分は、結晶形で存在することができるか、又は半結晶性形で存在してもよく、又は非晶質形で存在してもよい。用語「結晶性」とは、水和及び/又は溶媒和され得る特定の化合物を含有し、XRPD又はその他の回折技術により認識可能な回折パターンを示すのに十分な結晶含有量を有する材料を指し得る。しばしば、溶液中に溶解された化合物の直接的な結晶化、又は種々の結晶化条件下で得られた結晶の相互変換によって溶媒から得られる結晶性材料は、溶媒を含有する結晶を有することとなり、結晶性溶媒和物と呼ばれる。結晶特性の例としては、結晶内の化合物の化学的部分の相互の配向、及び溶媒組成物中の酸の存在によって助長される特定の化合物形の優位性が挙げられる。本出願の組成物の20-カンプトテシン又は誘導体化合物は、約90%から約100%までのAUC（曲線下面積）基準の純度を有し得る。本出願の組成物の20-カンプトテシン又は誘導体化合物は、例えば約95%から約100%までのAUC基準の純度を有し得るか、又は約99%から約100%までのAUC基準の純度、例えば99.3%から99.999%までの、99.5%から99.999%までの、99.75%から99.999%までの、99.85%から99.999%までの全てAUC基準の純度

10

20

30

40

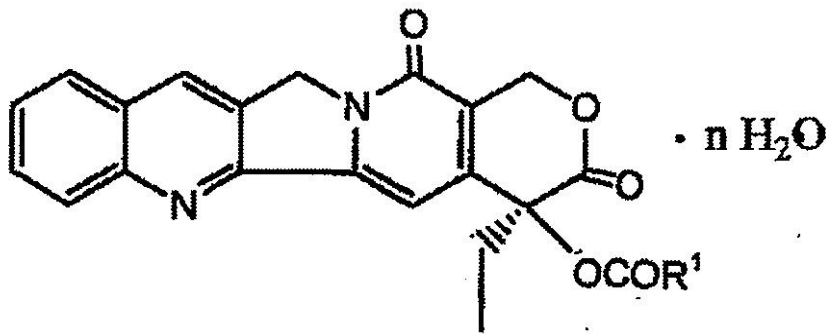
50

、又はその他の値の純度を有し得る。20-カンプトテシン又は誘導体化合物は、例えば約240 から約243 までの、例えば242 若しくは約242 、又はその他の値の融点を有し得る。この1つ以上の融点は、 $R_2$ が $-CH_2CH_3$ である結晶性エステル水和物の場合に特に好ましい。本発明の化合物の融点は、 $R_2$ が $CH_3$ 基又は $C_3H_7$ 基又は $C_4H_9$ 基又は $C_6H_{13}$ 基である場合には、上記範囲より低いか又はそれより高くなり得る。CPTの結晶性脂肪族エステル水和物は、S立体配置、R立体配置、及び/又はS異性体及びR異性体の両方のラセミ混合物を有する。天然のカンプトテシンから誘導されるCPTの結晶性脂肪族エステル水和物は、S立体配置のみを有するか、又は主として、例えば90%以上で、95%以上で、98%以上で、99%以上で、又は99%~99.99%でS立体配置を有する。

【0037】

本出願の粒子及び組成物において使用することができる20-カンプトテシン又はその誘導体は、例えばカンプトテシン-20-エステル又は20-アシル-カンプトテシンであり得る。本出願の粒子及び組成物において使用することができる20-カンプトテシン又はその誘導体は、例えば式：

【化3】



を有する少なくとも1種のCPTの結晶性脂肪族エステルの水和物形であり得る。

【0038】

この式中、 $n$ は、1から10までの範囲の任意の数（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10）を表し得る。 $R_1$ は、 $C_2$ ~ $C_6$ アルキル基（例えば、 $C_2$ アルキル、 $C_3$ アルキル、 $C_4$ アルキル、 $C_5$ アルキル、又は $C_6$ アルキル）、例えば $C_2$ ~ $C_4$ アルキル基を表し得る。1つ以上の実施形態においては、 $R_1$ は、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、又は $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ である。もう1つの具体的な実施形態としては、 $n$ は、3を表し、かつ $R_1$ は、 $-CH_2CH_3$ 又は $-CH_2CH_2CH_3$ である。

【0039】

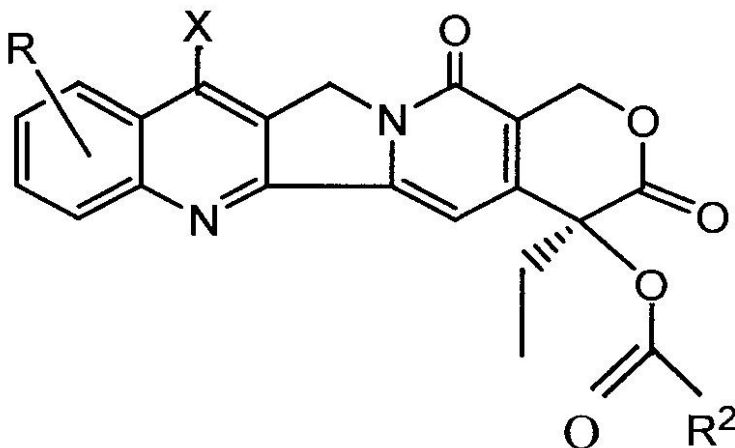
本出願の医薬組成物は、20-カンプトテシン又はその誘導体、例えば式：

10

20

30

## 【化4】



10

を有する少なくとも1種のカンプトテシンエステルである誘導体を含み得る。

## 【0040】

この式中、R基は、上記構造の環のうちの1つにある置換基を表す。特にRは、H、NO<sub>2</sub>、N  
H<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>、-OH、ハロゲン（例えば、F、Cl、Br、I）、カルボキシル（COOH）、C<sub>1</sub>~<sub>16</sub>アル  
キル基、C<sub>2</sub>~<sub>16</sub>アルケニル基、C<sub>3</sub>~<sub>8</sub>シクロアルキル基、C<sub>1</sub>~<sub>8</sub>アルコキシル基、アロキシ  
ル基、CN、SO<sub>3</sub>H、C<sub>1</sub>~<sub>8</sub>ハロゲン化アルキル基、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub><sup>7</sup>（式中、R<sup>7</sup>は、H又はC<sub>1</sub>~<sub>8</sub>アル  
キル基とすることができ、nは、1から約8までの整数とすることができる）、ヒドロキ  
シル、SH、SR<sup>8</sup>（式中、R<sup>8</sup>は、C<sub>1</sub>~<sub>8</sub>アルキル基、非置換のフェニル基、又は置換されたフェ  
ニル基とすることができる）、カルボニル基、例えばCOR<sup>9</sup>（式中、R<sup>9</sup>は、C<sub>1</sub>~<sub>8</sub>アルキ  
ル基、非置換のフェニル基、又は置換されたフェニル基とすることができる）、SiR<sub>3</sub><sup>10</sup>（  
式中、R<sup>10</sup>は、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル基とすることができる）を表す。上記R基は、それぞれ環Aの  
9位、又は10位、又は11位、又は12位に位置し得る。Rはまた、10位、11位で二置換された  
-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-O-基（式中、yは、1から3までの整数とすることができる）であり得る。Rはまた、  
1個以上のC<sub>2</sub>~<sub>12</sub>アルケニル基、1個以上のCF<sub>3</sub>、1個以上のCCl<sub>3</sub>、1個以上のCH<sub>2</sub>F、1個  
以上のCH<sub>2</sub>Cl、1個以上のCHF<sub>2</sub>、1個以上のCHCl<sub>2</sub>、1個以上のOH、1個以上のOR<sup>12</sup>（式中、R<sup>12</sup>  
は、C<sub>1</sub>~<sub>8</sub>アルキル基、又はC<sub>2</sub>~<sub>8</sub>アルケニル基、又は芳香族基とすることができる）、1  
個以上のNR<sub>2</sub><sup>13</sup>（式中、R<sup>13</sup>は、H、又はC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル基とすることができる）であり得る  
。Xは、H、C<sub>1</sub>~<sub>8</sub>アルキル基、C<sub>2</sub>~<sub>8</sub>アルケニル基、C<sub>1</sub>~<sub>8</sub>アルコキシル基、アロキシル基  
、SiR<sub>3</sub><sup>11</sup>基（式中、R<sup>11</sup>は、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル基とすることができる）、又はCH<sub>2</sub>NZY（式中、  
Z及びYは、独立して、H、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、又はC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>ハロゲン化アルキル基とすることが  
できる）を表す。好ましくは、Rは、水素、ハロゲン、ハロゲン含有基、アルキル基（例  
えば、C<sub>1</sub>~<sub>C<sub>15</sub></sub>アルキル基）、-NO<sub>2</sub>、-OH、アルコキシ、又は-NH<sub>2</sub>であり得る。R<sup>2</sup>は、アル  
キル基（例えば、C<sub>1</sub>~<sub>C<sub>15</sub></sub>アルキル）、シクロアルキル基（例えば、C<sub>2</sub>~<sub>C<sub>8</sub></sub>シクロアルキ  
ル）、アルケニル基（例えば、C<sub>2</sub>~<sub>C<sub>15</sub></sub>アルケニル）、又はエポキシ基（例えば、C<sub>1</sub>~<sub>C<sub>15</sub></sub>  
エポキシ基）であり得る。

20

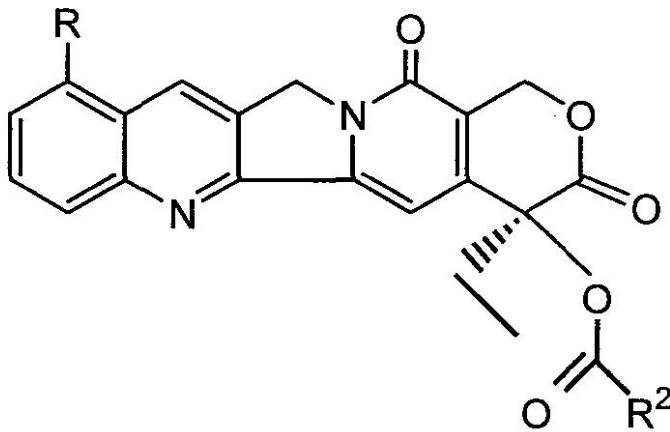
30

40

## 【0041】

本出願の粒子及び組成物において使用することができる20-カンプトテシン又はその誘  
導体は、例えば式：

## 【化5】



10

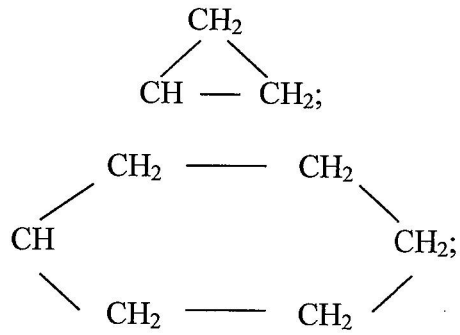
を有する少なくとも1種のカンプトテシンエステルであり得る。

## 【0042】

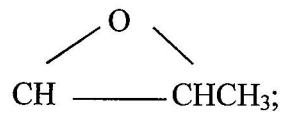
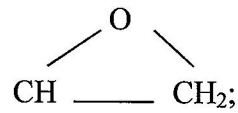
この式中、Rは、H又はNO<sub>2</sub>であり得る。RがHである場合に、R<sup>2</sup>は、C<sub>2</sub>~C<sub>15</sub>アルキル基（例えば、C<sub>2</sub>~C<sub>4</sub>アルキル基又はC<sub>6</sub>~C<sub>15</sub>アルキル基）、C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>シクロアルキル基、C<sub>2</sub>~C<sub>15</sub>アルケニル基、又はC<sub>2</sub>~C<sub>15</sub>エポキシ基を表す。RがNO<sub>2</sub>である場合に、R<sup>2</sup>は、C<sub>1</sub>~C<sub>15</sub>アルキル基、C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>シクロアルキル基、C<sub>2</sub>~C<sub>15</sub>アルケニル基、又はC<sub>2</sub>~C<sub>15</sub>エポキシ基である。好ましくはRがHである場合に、R<sup>2</sup>は、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、又は、

20

【化6】

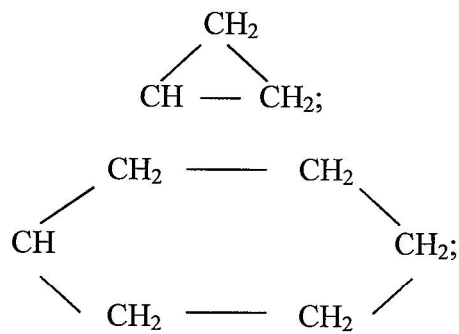


10

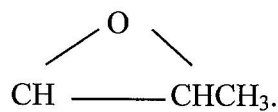
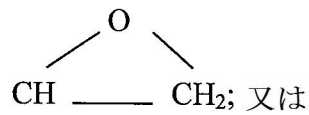


20

$\text{CH}_3$ ;  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ; or  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ;  $\text{CH}=\text{CHCH}_3$  (trans);



30



40

である。

【0043】

20-カンプトテシン又はその誘導体は、カンプトテシン-20-0-プロピオン酸エステル（「CZ48」）水和物であってもよい。CZ48粉末は、特許文献3（引用することによりその全体が本明細書の一部をなす）に開示されるような製造方法、又はその他の方法を使用する

50



ことによって得ることができる。

【0044】

20-カンプトテシン又はその誘導体は、そのプロドラッグであってもよい。「プロドラッグ」とは、送達されることが望まれる化合物により大きな溶解度を与える基の付加によって誘導体化された誘導体化合物を指し得る。体内に入ると、プロドラッグは、一般的に、酵素、例えばエステラーゼ、アミダーゼ、又はホスファターゼにより作用されて、有効化合物が生成される。

【0045】

20-カンプトテシン又はその誘導体は、本出願の粒子の形成に使用される物理的混合物中に、該物理的混合物の全重量に対して、例えば、約1重量%から約90重量%までの、若しくは約10重量%から約80重量%までの、若しくは約20重量%から約80重量%までの、若しくは約25重量%から約65重量%までの、若しくは約25重量%から約50重量%までの、若しくは約30重量%から約40重量%までの量で、又はその他の量で含まれていてもよい。これらの量は、配合されて粒子の製造に使用される物理的混合物中の20-カンプトテシン若しくはその誘導体の含有量に該当し、及び/又は物理的混合物から製造される完成粒子中の20-カンプトテシン若しくはその誘導体の含有量に該当し得る。

10

【0046】

本出願の医薬組成物の1種以上の界面活性剤は、非イオン性界面活性剤、アニオン性界面活性剤、カチオン性界面活性剤、又はそれらの任意の組み合わせであってもよい。用語「界面活性剤」は、液体と、液体中に懸濁される任意の沈殿した粒子との間の表面張力を変更することができる任意の組成物に関連し得る。非イオン性界面活性剤は、例えば、ポロキサマー、ポリオキシエチレン脂肪アルコールエーテル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタンエステル、モノステアリン酸グリセロール、セチルアルコール、セトステアリルアルコール、ステアリルアルコール、ポロキサミン (poloxamine)、非結晶性セルロース、及び合成リン脂質とすることができる。例えば、ポロキサマーである界面活性剤は、例えば、ポリ(エチレンオキシド) - ポリ(プロピレンオキシド) - ポリ(エチレンオキシド)トリブロックコポリマーとすることができ、ここで、該ポリ(プロピレンオキシド)ブロックは、約1500ダルトンから約4500ダルトンまでの平均分子量を有し、かつ該コポリマーの約50% (重量/重量) から約90% (重量/重量) までのポリ(エチレンオキシド)含有率を有する。そそれの界面活性剤は、市販されているものであってもよい。ポロキサマー界面活性剤は、例えば、ポロキサマーP188 (PLURONIC F68)、又はポロキサマーP237 (Pluronic F87)、又はポロキサマーP338 (PLURONIC F108)、又はポロキサマーP407 (又はPLURONIC F127) 等のポロキサマー種とすることができる。PLURONICポロキサマーは、例えばBASF社から市販されている。

20

30

【0047】

界面活性剤は、医薬組成物の形成に使用される物理的混合物中に、該物理的混合物の全重量に対して、例えば、約1重量%から約20重量%までの、若しくは約1重量%から15重量%までの、若しくは約1重量%から約10重量%までの、若しくは約2重量%から約8重量%までの、若しくは約2.5重量%から約5重量%までの、若しくは約3重量%から約4重量%までの量で、又はその他の量で含まれていてもよい。これらの量は、配合されて粒子の製造に使用される物理的混合物中の界面活性剤の含有量に該当し、及び/又は物理的混合物から製造される完成粒子中の界面活性剤の含有量に該当し得る。

40

【0048】

医薬組成物の安定化剤は、セルロース、セルロース誘導体、又はそれらの任意の組み合わせであってもよい。「安定化剤」とは、医薬組成物中に存在すると、安定化剤を含まない同じ組成物と比べて、APIの分解の発生を減らすことができる材料を指し得る。安定化剤は、例えば、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、酢酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、フタル酸セルロース、酢酸フタル酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はそれらの任

50

意の組み合わせとすることができる。安定化剤は、市販されているものであってもよく、セルロース系統を使用することができ、かつヒドロキシプロピルメチルセルロースE3 (HP MC E3) を使用することができる。

【 0 0 4 9 】

安定化剤は、医薬組成物の形成に使用される物理的混合物中に、該物理的混合物の全重量に対して、例えば、約1重量%から約20重量%までの、若しくは約1重量%から15重量%までの、若しくは約1重量%から約10重量%までの、若しくは約2重量%から約8重量%までの、若しくは約2.5重量%から約5重量%までの、若しくは約3重量%から約4重量%までの量で、又はその他の量で含まれていてもよい。これらの量は、配合されて粒子の製造に使用される物理的混合物中の安定化剤の含有量に該当し、及び/又は物理的混合物から製造される完成粒子中の安定化剤の含有量に該当し得る。

10

【 0 0 5 0 】

医薬組成物の希釈剤は、糖、デンプン、糖アルコール、又はそれらの任意の組み合わせであってもよい。医薬組成物の「希釈剤」とは、例えば、充填剤、結合剤、崩壊剤（例えば、消化系において錠剤を粉々にすることを助ける）、若しくはフレーバー増強剤、又はその他の機能として使用され得る不活性成分を指し得る。希釈剤は、例えば、マンニトール、キシリトール、ラクチトール、ソルビトール、ラクトース、マルチトール、セロビトール、エリスリトール、イソマルト、ジャガイモデンプン、トウモロコシデンプン、グルコース、スクロース、デキストラン、又はそれらの任意の組み合わせとすることができる。市販されている糖を、希釈剤として使用してもよい。例えば、マンニトール及びラクトースを使用することができ、具体的には、マンニトールを、本出願の粒子の製造において希釈剤として使用することができる。

20

【 0 0 5 1 】

希釈剤は、医薬組成物の形成に使用される物理的混合物中に、該物理的混合物の全重量に対して、例えば、約5重量%から約95重量%までの、若しくは約10重量%から約90重量%までの、若しくは約20重量%から約85重量%までの、若しくは約30重量%から約80重量%までの、若しくは約40重量%から約80重量%までの、若しくは約50重量%から約70重量%までの、若しくは約55重量%から約65重量%までの量で、又はその他の量で含まれていてもよい。これらの量は、配合されて粒子の製造に使用される物理的混合物中の希釈剤の含有量に該当し、及び/又は物理的混合物から製造される完成粒子中の希釈剤の含有量に該当し得る。

30

【 0 0 5 2 】

本出願の医薬組成物は、有効医薬成分（例えば、20-カンプトテシン又は誘導体）と、界面活性剤と、安定化剤と、希釈剤とを、物理的混合物を形成して少なくともこれらの成分を含有する複数の離散粒子とすることができる任意のそれぞれの量で含有し得る。物理的混合物は、該混合物の全重量に対して、例えば、約1重量%から約90重量%までの20-カンプトテシン又は誘導体と、約1重量%から約20重量%までの界面活性剤と、約1重量%から約20重量%までの安定化剤と、約5重量%から約95重量%までの希釈剤とを含むことができる。物理的混合物は、該混合物の全重量に対して、約10重量%から約80重量%までの20-カンプトテシン又は誘導体と、約1重量%から約10重量%までの界面活性剤と、約1重量%から約10重量%までの安定化剤と、約10重量%から約90重量%までの希釈剤とを含むことができる。上記混合物は、該混合物の全重量に対して、約25重量%から約50重量%までの20-カンプトテシン又は誘導体と、約1重量%から約10重量%までの界面活性剤と、約1重量%から約10重量%までの安定化剤と、約40重量%から約80重量%までの希釈剤とを含むことができる。物理的混合物は、該混合物の全重量に対して、約10重量%から約80重量%までのカンプトテシン-20-0-プロピオン酸エステル水和物と、約1重量%から約10重量%までの界面活性剤と、約1重量%から約10重量%までの安定化剤と、約10重量%から約90重量%までの希釈剤とを含むことができる。上記混合物は、該混合物の全重量に対して、約25重量%から約50重量%までのカンプトテシン-20-0-プロピオン酸エステル水和物と、約1重量%から約10重量%までのポロキサマー界面活性剤と、約1重量%から約10重量%までのセルロース系の安定化剤と、約40重量%から約80重量%までの糖希釈剤とを含むことができる。有効医薬成分及び指示

40

50

された賦形剤のこれらの量は、配合されて粒子の製造のために使用される物理的混合物中のそれらの含有量に該当し、及び/又は完成粒子中のそれぞれの量に該当し得る。

【0053】

本出願の医薬組成物は、温血動物における癌の治療のために有用であり得る。本出願の医薬組成物は、経口投与され得る。該組成物は、既知の製剤化技術に従って調製されて、経口投与、局所投与、経皮投与、直腸投与、吸引による投与、非経口（静脈内、筋内、又は腹腔内）投与等に適した組成物が得られる。本発明の組成物の製造のための詳細な手引きは、Mack Publishing Co.社（ペンシルベニア州（18040）イーストン）発行のRemington's Pharmaceutical Sciencesの第18版又は第19版を参照することにより見出される。その関連箇所は、引用することにより本明細書の一部をなす。

10

【0054】

単回用量形又は多回用量形も考慮に入れられ、それぞれ或る特定の臨床の場において利点をもたらす。単回用量は、癌を治療する場において1つ以上の所望の効果をもたらすように計算された粒子中に存在する予め決められた量の有効化合物を含有することとなる。多回用量形は、複数の単回用量又は分割用量が所望の目的を達するのに必要とされる場合に特に有用である場合がある。これらの投与形のどちらも、特定の化合物の特有の特徴、達成されるべき特定の治療効果、及び癌の治療用の特定の化合物の製造技術分野に固有の任意の制約によって決まるか、又はそれらに直接的に依存する仕様を有し得る。単回用量は、被験体における癌の治療に十分な治療の有効量を含有することができ、例えば、投与される粒子中の全API含有量に対して、約1 mgから約1000 mgまでの有効医薬成分（API）（例えば、20-カンプトテシン又はその誘導体）を含有してもよく、又は約25 mgから約1000 mgまでのAPI、若しくは約50 mgから約1000 mgまでのAPI、若しくは約100 mgから約1000 mgまでのAPI、若しくは約250 mgから約1000 mgまでのAPI、若しくは約50 mgから約750 mgまでのAPI、若しくは約100 mgから約750 mgまでのAPI、若しくは約250 mgから約750 mgまでのAPI、若しくは約50 mgから約500 mgまでのAPI、若しくは約100 mgから約500 mgまでのAPI、若しくは約250 mgから約500 mgまでのAPI、又はその他の量であってもよい。

20

【0055】

医薬組成物は、経口投与のために、液体形、固体形、エアロゾル形、又はその他の経口摂取可能形で製剤化されていてもよい。

【0056】

経口での液体投与のために、医薬懸濁液は、医薬組成物をキャリアー流体中に含み得る。該キャリアー流体は、水性又は非水性であってもよい。水性キャリアーは、水（例えば、純水、脱イオン水、限外濾過水、蒸留水等）であり得る。上記医薬組成物は、水等の水性キャリアー中で、問題となる沈殿又は凝集（強凝集）を一切伴わない上記流体中の粒子の本質的に均一な分散を伴って懸濁又は分散され得る。医薬懸濁液は、上記キャリアー中に懸濁される粒子中のその全含有量に対する単回用量の20-カンプトテシン又は誘導体を含んでいてもよく、その単回用量は、約1 mgから約1000 mgまでのAPI、若しくは約50 mgから約1000 mgまでのAPI、若しくは約50 mgから約500 mgまでのAPI、若しくは約100 mgから約500 mgまでのAPI、又はその他の量であってもよい。

30

【0057】

水性懸濁液は、上記粒子を単独で含んでもよく、又は水性懸濁液の製造に適した賦形剤との混合物で含んでもよい。そのような賦形剤は、懸濁剤、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガム及びアラビアガムとすることができ、分散剤又は湿潤剤は、天然産生ホスファチド、例えばレシチン、又はアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物、例えばステアリン酸ポリオキシエチレン、又はエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール、又はエチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート、又はエチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトール無水物から誘導される部分エステルとの縮合生成物、例

40

50

えばポリエチレンソルビタンモノオレエートとすることができる。該水性懸濁液はまた、1種以上の保存剤、例えばp-ヒドロキシ安息香酸エチル又はp-ヒドロキシ安息香酸n-プロピル、1種以上の着色剤、1種以上のフレーバー剤、及び1種以上の甘味剤、例えばスクロース、サッカリン、又はアスパルテムを含有してもよい。

【0058】

油性懸濁液は、有効成分を植物油、例えば落花生油、オリーブ油、ゴマ油若しくはココナツ油、又は液状パラフィン等の鉱油中で懸濁させることによって製剤化され得る。該油性懸濁液は、増粘剤、例えば蜜蝋、固形パラフィン、又はセチルアルコールを含有していてもよい。上記したような甘味剤、及びフレーバー剤を添加して、美味な経口調剤を得ることもできる。これらの組成物は、ブチル化ヒドロキシアニソール又は -トコフェロール等の酸化防止剤の添加によって保存され得る。

10

【0059】

水性懸濁液の水の添加による調製のために適した分散性の粉末及び顆粒は、有効成分を、分散剤又は湿潤剤、懸濁剤及び1種以上の保存剤との混合物で含む粒子をもたらし得る。適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤は、既に上述のものによって例示される。更なる賦形剤、例えば甘味剤、フレーバー剤及び着色剤が存在してもよい。これらの組成物は、アスコルビン酸等の酸化防止剤の添加によって保存され得る。本明細書での方法において使用される粒子及び医薬組成物は、水中油型エマルジョンの形で存在していてもよい。

【0060】

上記医薬組成物は、摂取可能なカプセル剤又はカプレット剤として投与され得る。該医薬組成物は、緩い乾燥粉末形としてカプセル中に導入され得る。該医薬組成物は、比較的安定なシェル又はカプセル内に既知のカプセル材料、方法及び装置を使用してカプセル化されて、該組成物は経口摂取可能となり得る。ハードシェルカプセルを、例えば医薬組成物の乾燥した粉末化形のために使用することができる。ソフトシェルカプセルは、例えば、油中に溶解又は懸濁される形の医薬組成物のために使用することができる。これらの種類のカプセルの両方とも、例えば、ゲル化剤の水溶液から製造され得る。ゲル化剤は、例えばゼラチン（例えば、動物性タンパク質）、植物多糖類、並びにカラギーナン、並びにデンプン及びセルロースの変性形等のそれらの誘導体であり得る。ゲル化剤溶液に添加することができるその他の成分は、例えばカプセルの硬度を減少させるためのグリセリン及び/又はソルビトール等の可塑剤、着色剤、保存剤、崩壊剤、滑沢剤、及び表面処理剤等

20

30

【0061】

上記医薬組成物は、医薬組成物を含有する保護コーティングでコートされた錠剤を含むカプレット中に導入することができる。当然のことながら、錠剤を形成するために使用される方法の種類には、当業者に既知の方法が含まれ、かつ直接圧縮法若しくは湿式造粒法、又はその他の錠剤製造法が含まれ得る。錠剤製造法は、例えば、回転圧縮、圧縮ローラ技術、例えばチルソネータ若しくはドロップローラであってもよく、又は成形技術、注型技術、若しくは押出技術によるものであってもよい。保護コーティング材料及び該材料を錠剤コア上にコートして、錠剤を覆い又は被覆するための方法は知られており、それらは、錠剤上に保護コーティングを形成するために適用することができる。そのような外側コーティングは、例えば、比較的高い融点、例えば135より高い融点を有し得る主成分としてのセルロース誘導体、又はより低い融点を有する熱可塑性材料を含有するコーティング、例えば脂肪、例えばココアバター、水素化植物油、例えばパーム核油、綿実油、ヒマワリ油、及び大豆油、モノグリセリド、ジグリセリド、及びトリグリセリド、リン脂質、蠟、例えばカルナウバ蠟、鯨蠟、蜜蝋、カンデリラ蠟、シェラック蠟、微結晶性蠟、及びパラフィン蠟、水溶性ポリマー、例えばポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシド、スクロースエステル、又はそれらの任意の組み合わせを含有していてもよい。該保護コーティングには、その他の添加剤、例えばカプセル製剤について上述した種類の添加剤が含まれていてもよい。

40

【0062】

50

上記カプセル剤及びカプレット剤は、該カプセル剤中にカプセル化される粒子又は該錠剤中に含まれる粒子中のその全含有量に対する単位用量の20-カンプトテシン又はその誘導体を含んでいてもよく、その単位用量は、約0.01 mgから約2500 mgまでのAPI、若しくは約0.05 mgから約1500 mgまでのAPI、若しくは約1 mgから約1000 mgまでのAPI、若しくは約50 mgから約1000 mgまでのAPI、若しくは約50 mgから約500 mgまでのAPI、若しくは約100 mgから約500 mgまでのAPI、又はその他の量であってもよい。

【0063】

経口医薬組成物等の最終組成物及び調剤中で使用することができる粒子中のAPIのパーセンテージ又は割合は様々であってもよく、それは適宜、最終形、例えば水性懸濁液、錠剤、カプレット剤、又はその他の量、及び複数の最終形の重量の1重量%から99重量%の間の範囲であり得る。そのような治療的に有用な組成物中の量は、粒子の有効医薬成分の要素の適切な投与量が供給され得るような量である。本出願による医薬組成物は、例えば、経口投与単位形が、約1重量%から約99重量%までの、若しくは約1重量%から約90重量%までの、若しくは約5重量%から約85重量%までの、若しくは約5重量%から約75重量%までの、若しくは約5重量%から約50重量%までの、若しくは約10重量%から約80重量%までの、若しくは約10重量%から約65重量%までの、若しくは約10重量%から約50重量%までの、又はその他の量の本出願の粉末を含有するように製造することができる。上記粒子中のAPIの割合は、本明細書で上記した割合であり得る。

【0064】

経口投与単位の適切な組成物（製剤）は、その他の賦形剤及び添加剤、例えば結合剤、例えばトラガカントガム、アラビアガム、トウモロコシデンプン、ゼラチン；甘味剤、例えばラクトース若しくはスクロース；崩壊剤、例えばトウモロコシデンプン、アルギン酸等；滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム；又はペパーミント、ウィンターグリーン油等のようなフレーバー剤；人工甘味料若しくは天然甘味料；保存剤；発泡剤等の任意の組み合わせを更に含有してもよい。

【0065】

様々なその他の材料は、コーティングとして、又はその他に経口投与単位の物理的形態を改変するために存在していてもよい。経口投与単位は、シエラック、糖、又はその両方でコートされていてもよい。シロップ剤又はエリキシル剤は、上記化合物、甘味剤としてのスクロース、保存剤としてのメチルパラベン及びプロピルパラベン、色素、並びにフレーバーを含有し得る。利用されるどの材料も、医薬品に許容可能であり、かつ本質的に非毒性であるべきである。有用な賦形剤の種類の詳細は、「Remington: The Science and Practice of Pharmacy」の第19版（Mack Printing Company社（ペンシルベニア州イーストン））に見出すことができる。より十分な議論については、特にチャプター91~93を参照のこと。

【0066】

本出願の粒子及び該粒子を含有する医薬組成物は、様々な形態の癌、悪性腫瘍、及び/又は癌の前駆細胞若しくは悪性腫瘍の前駆細胞を治療する方法で使用することができる。該方法は、本発明の化合物又は該化合物を含有する組成物を投与することによる、患者における癌又は悪性腫瘍の治療を含み得る。該方法は、有効量の本発明の化合物又は該化合物を含有する組成物を投与して、本発明の化合物又は該化合物を含有する組成物を使用する治療に応答性である癌又は悪性腫瘍を治療することを含み得る。以下で更に記載されるように、様々な癌及び悪性腫瘍を治療することができる。本出願の粒子及び該粒子を含有する組成物は、癌、悪性腫瘍、新生物、又は癌前駆細胞に関するヒト又は動物の患者を治療するにあたり有効である。具体的な例としては、限定されるものではないが、白血病、黒色腫、肝臓腫瘍、乳房腫瘍、結腸直腸腫瘍、直腸腫瘍、卵巣腫瘍、前立腺腫瘍、胃腫瘍、膀胱腫瘍、線維形成性小細胞腫瘍（DSRCT）、膵臓腫瘍、肺腫瘍、腎臓腫瘍、結腸腫瘍、中枢神経系腫瘍、又はそれらの任意の組み合わせが挙げられる。本明細書で使用される場合に、用語「悪性腫瘍」は、低分化形、中分化形、及び高分化形で存在するヒト又は動物の癌腫、肉腫及び黒色腫の任意の形態を含むと解釈される。

## 【0067】

本出願の粒子及び該粒子を含有する組成物の別の特徴は、本明細書に従って投与される薬物の全毒性が比較的低い又は明確には無いことに関連している。全毒性は、様々な基準を使用して判断することができる。例えば、被験体における最初に記録された体重（すなわち治療前）の10%を上回る体重の減少は、1つの毒性の徴候とみなすことができる。さらに、被験体における総運動性及び活動性の喪失並びに下痢又は膀胱炎の徴候も、毒性の証拠と解釈することができる。本出願の20-カンプトテシン若しくは誘導体を含有する粒子及び該粒子を含有する組成物は、変動し得る用量範囲でマウスにおいて観察可能な毒性を伴わずに広い範囲の活性を実証することができる。治療指数は、ヌードマウスにおいて試験することによって測定することができ、例えば、膀胱、乳房、結腸、腎臓、肺、黒色腫、膵臓、前立腺、卵巣の癌腫瘍、及び/又は本明細書で述べられる癌のいずれかである腫瘍異種移植片を有する試験マウスから平均治療指数を測定することができる。さらに、この形の作用物質の治療指数は、腫瘍医によって今日臨床的に使用されるその他の抗癌剤と比較して極めて大きく改善され得る。本出願の粒子及び該粒子を含有する組成物中の投与される20-CPTの結晶性脂肪族エステル水和物の治療指数は、2000 mg/kgが最大の耐用量であるとみなされる場合に、例えば2から500まで（例えば、3から500まで、4から50まで、3から10まで、4から15まで、5から20まで、8から20まで、10から20まで、25から500まで、50から500まで、75から500まで、100から500まで、150から500まで、200から500まで、250から500まで、300から500まで、350から500まで、400から500まで、450から500まで）の範囲であり得る。しかしながら、臨床腫瘍学で近年使用されるほとんどの抗癌剤に関する治療指数は、ほぼ1であり、それは非常に狭いものである。さらに、近年使用される抗癌剤のいずれも、長期間にわたって連続的に有効用量で使用することができない。本出願の粒子及び該粒子を含有する組成物は、例えば毎日又は毎週又は毎月を基準として、2ヶ月間、3ヶ月間～12ヶ月間、4ヶ月間～15ヶ月間、5ヶ月間～15ヶ月間、6ヶ月間～24ヶ月間又はそれより長い期間にわたり連続的に使用することができる。

10

20

## 【0068】

本出願の医薬組成物は、それを必要とする被験体に治療的有效量で経口投与され得る。有効医薬作用物質の「治療的有效量」とは、癌の増殖を阻害するか、又は癌を遅らせるか、又は悪性細胞を死滅させ、悪性腫瘍の退縮及び軽減をもたらす、すなわちそのような腫瘍の体積若しくはサイズを減少させるか、又は腫瘍を完全に除去することとなる有効医薬化合物（API）（例えば、20-カンプトテシン又はその誘導体）の量を、本出願の粒子が含有することを意味し得る。治療的有效量は、当業者に知られる要因、例えば細胞増殖の種類、投与方式及びレジメン、被験体のサイズ、細胞増殖の重症度等に応じて変動し得る。当業者であれば、そのような要因を考慮して、有効量に関する決定を下すことが可能であるはずである。これは、本発明により達成することができる。「治療的に有効な抗腫瘍療法」とは、原発腫瘍又は転移性腫瘍のサイズ、例えば体積を維持又は減少させるのに有効である療法を指し得る。これは、本出願の粒子及び組成物により達成することができる。

30

## 【0069】

本出願の粒子中の有効医薬化合物（API）（例えば、20-カンプトテシン又はその誘導体）の治療的有效量は、約0.01 mg/体重kgから約2500 mg/体重kg（APIの重量で）までの、若しくは約0.1 mg/体重kgから約2250 mg/体重kgまでの、若しくは約1 mg/体重kgから約2000 mg/体重kgまでの、若しくは約5 mg/体重kgから約1750 mg/体重kgまでの、若しくは約10 mg/体重kgから約1500 mg/体重kgまでの、若しくは約25 mg/体重kgから約1000 mg/体重kgまでの、若しくは約100 mg/体重kgから約500 mg/体重kgまでの、又は約50 mg/体重kgの、若しくは約100 mg/体重kgの、若しくは約400 mg/体重kgの、若しくは約500 mg/体重kgの、若しくは約1000 mg/体重kgの、若しくは約2000 mg/体重kgの投与量レベルを含有する、単回用量として示される又は分割用量で示される1日用量であり得る。該用量は少なくとも1種のAPIを含有し、これは、APIの単独の化学構造型、又は互いに異なる化学構造を有する異なるAPIの組み合わせ（例えば、複数の異なるAPI、例えば2種、3種、4種、5種又はそれより多くの種類の異なるAPI）であってもよい。

40

50

## 【0070】

ヒトを含む哺乳動物では、有効量は、体表面積を基準にして投与することができる。投与量の相互関係は、様々なサイズ及び種の動物、並びにヒトについて変動し（体表面積 $M^2$ 当たりのmgに基づく）、E. J. Freireich et al., Cancer Chemother. Rep., 50(4):219 (1966)によって記載されている。体表面積は、個体の高さ及び重量からおおよそで決定することができる（例えば、Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N.Y. pp. 537-538 (1970)を参照のこと）。ヒトを含む哺乳動物の治療のための本発明のカンプトテシン化合物の有効量は、例えば、1日当たり約10 mg/体表面積 $m^2$ から約3500 mg/体表面積 $m^2$ までの、若しくは1日当たり約25 mg/体表面積 $m^2$ から約2500 mg/体表面積 $m^2$ までの、若しくは1日当たり約50 mg/体表面積 $m^2$ から約1500 mg/体表面積 $m^2$ までの、若しくは1日当たり約100 mg/体表面積 $m^2$ から約1000 mg/体表面積 $m^2$ までの、若しくは1日当たり約100 mg/体表面積 $m^2$ から約750 mg/体表面積 $m^2$ までの範囲、又はその他の量であってもよい。

10

## 【0071】

本出願の方法及び組成物は、治療される病状に対する具体的な効用について選択されるその他の良く知られた治療剤と組み合わせで使用することもできる。例えば、本発明の化合物は、既知の抗癌剤及び細胞毒性剤と組み合わせで有用となり得る。さらに、上記方法及び組成物は、細胞表面増殖因子受容体と細胞増殖を開始する核シグナルとを繋ぐシグナル伝達経路の一部のその他の阻害因子と組み合わせても有用となり得る。

## 【0072】

本出願のナノサイズ又はマイクロサイズの複合粒子は、20-カンプトテシン又は誘導体及びその他の指示された賦形剤を含有する物理的混合物から任意の適切な技術によって形成することができる。例えば、高重力制御沈殿（HGCP）を使用することで、本出願の複合粒子を製造することができる。

20

## 【0073】

高重力制御沈殿（HGCP）技術は、制御された沈殿によってマイクロサイズ又はナノサイズの粒子を製造するために特別に設計された技術である。その技術は、相間での物質移動を強めるために高重力を利用する。その方法を通じて、回転式充填床を使用して高重力によって発生した高剪断下で流体を混合することで、沈殿物溶液中にマイクロ混合が達成される。用語「沈殿物溶液」とは、溶媒（S）又は溶媒混合物中に溶解された1種以上の溶質を含む溶液であって、貧溶媒（AS）を添加した場合に沈殿物の形成が引き起こされる溶液を指し得る。用語「貧溶媒」とは、沈殿物溶液に十分な量で添加した場合に、溶媒媒体を除去又は減少させることなく沈殿物溶液からの溶質の沈殿を引き起こす溶媒又は溶媒混合物を指し得る。使用される貧溶媒は、貧溶媒と溶媒との間の相互作用により、沈殿物溶液からの溶質の沈殿が可能となるように沈殿物溶液の溶媒と本質的に混和性であり得る。

30

## 【0074】

本出願の粒子の製造方法においては、例えば、沈殿物溶液は、有効医薬成分を含有し得る。該有効医薬成分を、1種以上の溶媒、例えば1種以上の有機溶媒中に溶解することで、薬物溶液を得ることができる。本明細書で指示される賦形剤、例えば界面活性剤、安定化剤、及び希釈剤を、水又はその他の溶液中に溶解させることで、貧溶媒溶液としての賦形剤溶液を得ることができる。上記沈殿物溶液及び貧溶媒（賦形剤）溶液を、高重力制御沈殿のもと一緒に混合することで、ナノ懸濁液等の懸濁液を作製することができる。この方法により、全ての粒子を同じ成長時間で得ることができる。結果として、HGCPによって製造された粒子は、より小さいサイズ、より狭いサイズ分布、又はその両方を有し得る。ナノサイズ及び/又はマイクロサイズの混ざった粒子懸濁液をHGCPによって得ることができ、その懸濁液を乾燥させることでそこから溶媒を除去することができる。HGCPによって得られた懸濁液を、例えば噴霧乾燥によって直ちに乾燥させることで、本出願の複合粒子を形成することができる。溶媒の除去により、存在する賦形剤の固化を引き起こすことができ、それによりナノサイズ及び/又はマイクロサイズの複合粒子を形成することができる。各々のナノサイズ又はマイクロサイズの粒子は、界面活性剤、安定化剤、及び希釈剤等の賦形剤の固体マトリックス中に分散された薬物（API）粒子から構成され得る。

40

50

## 【 0 0 7 5 】

本出願の粒子のHGCPによる製造に適合され得る方法及び装置は、例えば米国特許出願公開第2011/0306539号（引用することによりその全体が本明細書の一部をなす）に開示される方法及び装置とすることができる。

## 【 0 0 7 6 】

HGCP法は、沈殿物溶液及び貧溶媒溶液の混合物をほぼ混合帯域全域にわたって衝突させることで、衝突力を起こす工程を含み得る。該混合帯域は、分子混合ユニットの密閉チャンバ内に位置し得る。該分子混合ユニットは、沈殿物溶液及び貧溶媒溶液のような流体をその密閉チャンバ中に導入するための少なくとも2個の流体流入口、及び、任意に、該密閉チャンバから懸濁された粒子を取り出し可能にする1個の流出口を更に含み得る。該分子混合ユニットは、その密閉チャンバ内に攪拌機を含んでもよい。反応工程の間に剪断力を起こすための攪拌工程は、国際出願PCT/SG2007/000333号（国際公開第2008/041951号として公開）（その開示内容は、引用することにより本明細書の一部をなす）に以前に開示された攪拌機及び剪断手段によって提供され得る。混合帯域中の混合流体に高剪断力を与えるための攪拌機の使用は、沈殿物溶液及び貧溶媒流体が、短時間の間に、例えば約1時間未満の、約1分間未満の、約10秒間未満の、約1秒間未満の、又は約10ミリ秒間未満の間に適切かつ均質に混合されて、均質混合物が形成され、薬物粒子の沈殿物の形成に導かれることを保証し得る。分子混合ユニットの作業温度及び圧力は、特に限定されるものではないが、ほとんどの実施形態においては、作業温度は、約0 ~ 約100 の範囲内とすることができ、作業圧力は、大気圧とすることができ、作業温度は、約20 ~ 約90 の範囲内、若しくは約40 未満とすることができ、又は沈殿物溶液中で使用される溶媒の沸点、貧溶媒の沸点、及び該方法で使用される薬物若しくは賦形剤の安定性に基づいて選択され得る。分子混合ユニット中の攪拌機は、密閉チャンバ内に配置された、回転子（又はロータ）が縦軸の周りを回転可能であり、かつ固定子が静止していることで、混合帯域内の沈殿物溶液及び貧溶媒溶液の混合物に高剪断力が与えられる回転子 - 固定子（又はロータ - ステータ）を含み得る。該攪拌機は、上記密閉チャンバ内に配置された充填床を含んでもよく、該充填床は縦軸の周りを回転可能であることで、使用時に混合帯域内の沈殿物溶液及び貧溶媒溶液の混合物に剪断力を与える。該充填床は、沈殿物溶液及び貧溶媒溶液を、高剪断環境下で薄層状に、線状に、及び非常に微細な液滴へと分割することを補助し得る。その充填物は、約100 m<sup>2</sup>/m<sup>3</sup> ~ 3000 m<sup>2</sup>/m<sup>3</sup> の範囲内の表面積を有し得る。該充填物は、規則充填物又は不規則充填物であるようなものであってもよい。充填物は、ステンレス鋼、プレーンメタル合金、チタン金属又はプラスチック等の比較的不活性な材料から作製され得るワイヤメッシュ型充填物の充填物であってもよい。該充填物は、略円筒形状であってもよく、かつ少なくとも1つのメッシュ層を含む。該充填物は、複数の重なり合ったメッシュ層から構成されていてもよい。

## 【 0 0 7 7 】

混合帯域内の沈殿物溶液及び貧溶媒溶液の混合物への剪断力の印加は、剪断手段によって行われてもよい。その剪断手段は、円筒形剪断手段が形成されるように丸めたメッシュの形で存在することができ、その円筒形区分は、複数の重なり合ったメッシュ層によって形成された側面を有する。そのメッシュは、約0.05 mm ~ 約3 mm又は約0.1 mm ~ 約0.5 mm のメッシュサイズを有し得る。該メッシュは、少なくとも90%の、又は95%より高いメッシュ空隙率を有し得る。上記充填床は、混合帯域内の軸に取り付けることができ、混合帯域内で回転する。充填床が回転すると、充填物は、注入された沈殿物溶液及び貧溶媒溶液に対して高剪断を与える。回転する充填床は、円筒形状とすることができ、沈殿物溶液及び貧溶媒溶液のための流入口を収容する中空部を画定する。

## 【 0 0 7 8 】

分子混合ユニットは、該混合ユニットが回分方式又は連続方式のいずれかで運転される場合に、混合帯域から粒子懸濁液を排出するための少なくとも1つの液体流出手段を含み得る。該懸濁液は、乾燥ユニットの流入口中に直接的に排出され得る。これは、ミクロ混合ユニット及び乾燥ユニットで構成される一体式ユニットを可能とさせる。これは、より

10

20

30

40

50



大きな容量に規模を拡大することを可能とさせ、したがって得られる薬物粒子の収率を高め得る。該懸濁液が分子混合ユニットから乾燥ユニット中に直接的に供給される場合に、沈殿した粒子が本質的に劣化段階にさらされ得ない連続法がもたらされる。したがって、沈殿物の薬物粒子の形成と該粒子の乾燥ユニットへの導入との間の時間間隔は、数秒規模又は数ミリ秒規模となり得る。形成された粒子の劣化時間が無いが、又は少なくとも最小限であるため、上記粒子のサイズの成長が妨げられ得ることから、薬物粒子の安定性を制御することができる。

【0079】

乾燥ユニットは、噴霧乾燥器とすることができる。適切な噴霧乾燥技術は、例えばK. Mastersによって、「Spray Drying Handbook」(John Wiley & Sons, New York, 1984)に記載されている。一般的に、噴霧乾燥の間に、加熱された空気又は窒素等の高温ガスからの熱を使用することで、HGCPによって得られた粒子が懸濁されている溶液が蒸発される。粒子は、混合物中で懸濁されたまま、噴霧器によって霧化されて、霧化液滴を形成することができる。その霧化液滴の液体は、熱を加えることにより素早く蒸発される。霧化液滴の小ささ、及び熱の印加により、液体媒体は素早く蒸発される。回転式噴霧器を使用することができる。回転霧化を使用する噴霧乾燥器の例には、Niro社製の噴霧乾燥器Mobile Minorが含まれる。

【0080】

懸濁液の素早い噴霧乾燥によって、賦形剤を含む固体形マトリックス内に分配され、かつ物理的に保持された有効医薬作用物質又は薬物化合物を含有する固体粒子を得ることができる。したがって、上記APIは、乾燥された粒子内に均一に又は不均一に分散され得る。

【0081】

噴霧乾燥された粒子の物理的特性は、数多くのパラメータ、例えば、乾燥チャンバ中の乾燥ガスの流動方向、使用される噴霧器型による霧化の度合い及び均一性、液体媒体中での薬物粒子の%固体濃度での量、液体媒体の温度、回収機構の効率、並びに使用される貧溶媒の選択に依存し得る。乾燥チャンバ中での乾燥ガスの流れは、霧化された溶液の流れと本質的に逆方向(すなわち、向流)であっても、又は乾燥チャンバ中の乾燥ガスの流れは、霧化された溶液の流れと同じ方向(すなわち、並流)であってもよい。幾つかの噴霧乾燥器は、乾燥チャンバ内で向流及び並流の両方を兼ね備えてもよい。その種類の乾燥チャンバ内の流動パターンは、乾燥チャンバ内での乱流の発生を補助し得るため、乾燥ガスと霧化液滴との間の相互作用率の増大をもたらし、乾燥ガスから霧化液滴への熱伝導の速度を高めることができる。懸濁液から液滴への霧化は、回転式噴霧器及びノズル式噴霧器等の霧化装置によって行われ得る。例示されるノズル式噴霧器としては、圧力ノズル及び2流体ノズルが挙げられる。使用される噴霧器の型は、霧化液滴のサイズ、霧化の度合い、及び噴霧器から乾燥チャンバ中に噴霧される液滴の噴霧特性、例えば噴霧角度又は噴霧方向を決め得る。噴霧乾燥器中への乾燥ガスの流入温度は、約50 から約220 までの範囲内であっても、又はその他の温度であってもよい。流出温度は、選択された流入温度に依存することがあり、例えば約20 ~ 約120 の範囲内であるが、又はその他の温度であってもよい。流出温度を制御することで、APIの活性の保持を保證することができる。液滴を乾燥粉末に変換する乾燥時間は、約10秒間未満、特に約5秒間未満、より具体的には約1秒間であり得る。

【0082】

本出願の複合粒子の製造方法の説明のように、例えば、APIとしての未加工のCZ48粉末(又はその他の20-カンプトテシン化合物若しくはその誘導体)を1種の溶媒又は複数種の溶媒中に溶解させることで、CZ48沈殿物溶液を得ることができる。このCZ48沈殿物溶液を、1種以上の界面活性剤、1種以上の安定化剤、及び1種以上の希釈剤を含有する貧溶媒とHGCPを使用して混合することで、ナノ化又はマイクロ化されたCZ48懸濁液を作製することができる。HGCPによって得られた懸濁液を、噴霧乾燥することができる。溶媒は、例えば、アセトン、エタノール、アセトニトリル、N-メチルピロリドン、メタノール、ピリジン

10

20

30

40

50

、テトラヒドロフラン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルスルホン、N-ジメチルホルムアミド、又はこれらの溶媒の組み合わせとすることができる。貧溶媒は、例えば、石油エーテル及び水、例えば脱イオン(DI)水とすることができる。脱イオン(DI)水が好ましい。したがって、水と混合可能な上記溶媒、例えばエタノール、アセトン、及びアセトニトリルも有用な場合がある。ピリジン、メタノール、及びテトラヒドロフランは、水と混合可能であるものの、アセトン、アセトニトリル、及びエタノールよりも望ましくない毒性プロファイルを有し得る。例えば、エタノール及びアセトニトリルの1:3~3:1(容量/容量)、例えば1:1の比率の組み合わせを、溶媒として使用することができる、かつ脱イオン(DI)水を、貧溶媒として使用することができる。溶媒対貧溶媒(容量/容量)の比率の範囲は、1:20から1:1までであり得る。アセトニトリル/エタノール(1:1、容量/容量)対水の1:10又は1:5の比率(容量/容量)が望ましい。賦形剤として使用される界面活性剤、安定化剤、及び希釈剤は、本明細書に指示された材料とすることができる。このHGCP法によってS/ASを用いて作製された噴霧乾燥されたCZ48粒子の粒度は、例えば100 nmから2500 nmまでの範囲であり得る。噴霧乾燥後に得られるCZ48複合粒子は、例えば、10%~80%のCZ48(API)、1%~10%の界面活性剤、1%~10%の安定化剤、及び10%~90%の希釈剤(全ては重量%)を含有していても、又はその他の割合で含有していてもよい。

10

## 【0083】

本発明は、任意の順序及び/又は任意の組み合わせでの以下の態様/実施形態/特徴を包含する。

1. 少なくとも1種の20-カンプトテシン又はその誘導体と、少なくとも1種の界面活性剤と、少なくとも1種の安定化剤と、少なくとも1種の希釈剤を含む物理的混合物である粒子とを含み、かつ該粒子が、約2500 nm以下の平均粒度を有する、医薬組成物。

20

2. 粒子は、約1600 nmから約2000 nmまでの平均粒度を有する、任意の上記又は下記の実施形態/特徴/態様に記載の医薬組成物。

3. 粒子の少なくとも90体積%は、約2500 nm以下の粒度を有する、任意の上記又は下記の実施形態/特徴/態様に記載の医薬組成物。

4. 粉末である、任意の上記又は下記の実施形態/特徴/態様に記載の医薬組成物。

5. 粒子は、離散複合粒子である、任意の上記又は下記の実施形態/特徴/態様に記載の医薬組成物。

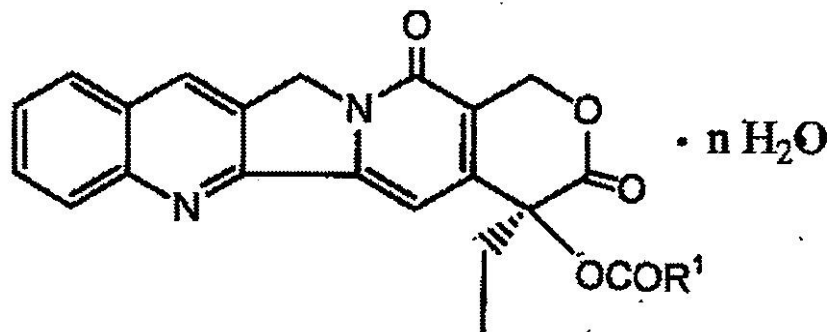
6. 粒子は、少なくとも約0.5のKrumbeinの球形度、及び少なくとも約0.4の真円度の少なくとも一方を有する、任意の上記又は下記の実施形態/特徴/態様に記載の医薬組成物。

30

7. 有効医薬成分、界面活性剤、安定化剤、及び希釈剤は、それぞれ固体形で存在する、任意の上記又は下記の実施形態/特徴/態様に記載の医薬組成物。

8. 20-カンプトテシン又はその誘導体は、式：

## 【化7】



40

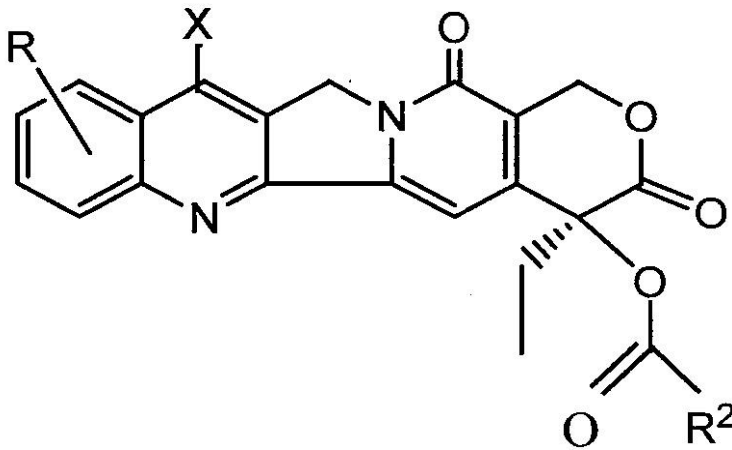
(式中、nは、1から10までの範囲の任意の数を表すものとしてことができ、かつR<sup>1</sup>は、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基を表す)を有する少なくとも1種のCPTの結晶性脂肪族エステルの水和物形

50

である、任意の上記又は下記の実施形態 / 特徴 / 態様に記載の医薬組成物。

9. 20-カンプトテシン又はその誘導体は、式：

【化8】



10

(式中、Rは、H、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>、-OH、ハロゲン、カルボキシル、C<sub>1</sub> - <sub>16</sub>アルキル基、C<sub>2</sub> - <sub>16</sub>アルケニル基、C<sub>3</sub> - <sub>8</sub>シクロアルキル基、C<sub>1</sub> - <sub>8</sub>アルコキシル基、アロキシル基、CN、SO<sub>3</sub>H、C<sub>1</sub> - <sub>8</sub>ハロゲン化アルキル基、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub><sup>7</sup> (式中、R<sup>7</sup>は、H又はC<sub>1</sub> - <sub>8</sub>アルキル基とすることができ、かつnは、1から約8までの整数とすることができる)、ヒドロキシル、S H、SR<sup>8</sup> (式中、R<sup>8</sup>は、C<sub>1</sub> - <sub>8</sub>アルキル基、又は非置換のフェニル基、若しくは置換されたフェニル基とすることができる)、カルボニル基COR<sup>9</sup> (式中、R<sup>9</sup>は、C<sub>1</sub> - <sub>8</sub>アルキル基、又は非置換のフェニル基、若しくは置換されたフェニル基とすることができる)、又はSiR<sub>3</sub><sup>10</sup> (式中、R<sup>10</sup>は、C<sub>1</sub> - <sub>4</sub>アルキル基とすることができる)を表し、かつR<sup>2</sup>は、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、又はエポキシ基とすることができる)を有する少なくとも1種のカンプトテシンエステルである、任意の上記又は下記の実施形態 / 特徴 / 態様に記載の医薬組成物。

20

10. 20-カンプトテシン又はその誘導体は、カンプトテシン-20-O-プロピオン酸エステル水和物である、任意の上記又は下記の実施形態 / 特徴 / 態様に記載の医薬組成物。

30

11. 上記界面活性剤は、ポロキサマーである、任意の上記又は下記の実施形態 / 特徴 / 態様に記載の医薬組成物。

12. 上記界面活性剤は、ポリ(エチレンオキシド) - ポリ(プロピレンオキシド) - ポリ(エチレンオキシド)トリブロックコポリマーであり、ここで、該ポリ(プロピレンオキシド)ブロックは、約1500ダルトンから約4500ダルトンまでの平均分子量を有し、かつ該コポリマーの約50% (重量 / 重量) から約90% (重量 / 重量) までのポリ(エチレンオキシド)含有率を有する、任意の上記又は下記の実施形態 / 特徴 / 態様に記載の医薬組成物。

13. 上記安定化剤は、セルロース及びセルロース誘導体の少なくとも1つである、任意の上記又は下記の実施形態 / 特徴 / 態様に記載の医薬組成物。

40

14. 上記安定化剤は、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、酢酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、フタル酸セルロース、酢酸フタル酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はそれらの任意の組み合わせである、任意の上記又は下記の実施形態 / 特徴 / 態様に記載の医薬組成物。

15. 上記希釈剤は、マンニトール、キシリトール、ラクチトール、ソルビトール、ラクトース、マルチトール、セロビトール、エリスリトール、イソマルト、ジャガイモデンプン、トウモロコシデンプン、グルコース、スクロース、デキストラン、又はそれらの任意の組み合わせである、任意の上記又は下記の実施形態 / 特徴 / 態様に記載の医薬組成物。

50

16. 上記希釈剤は、糖である、任意の上記又は下記の実施形態 / 特徴 / 態様に記載の医薬組成物。

17. 上記希釈剤は、マンニトールである、任意の上記又は下記の実施形態 / 特徴 / 態様に記載の医薬組成物。

18. 混合物は、該混合物の全重量に対して、約1重量%から約90重量%までの20-カンプトテシン又はその誘導体と、約1重量%から約20重量%までの界面活性剤と、約1重量%から約20重量%までの安定化剤と、約5重量%から約95重量%までの希釈剤とを含む、任意の上記又は下記の実施形態 / 特徴 / 態様に記載の医薬組成物。

19. 混合物は、該混合物の全重量に対して、約10重量%から約80重量%までのカンプトテシン-20-0-プロピオン酸エステル水和物と、約1重量%から約10重量%までの界面活性剤と、約1重量%から約10重量%までの安定化剤と、約10重量%から約90重量%までの希釈剤とを含む、任意の上記又は下記の実施形態 / 特徴 / 態様に記載の医薬組成物。

20. 混合物は、該混合物の全重量に対して、約25重量%から約50重量%までのカンプトテシン-20-0-プロピオン酸エステル水和物と、約1重量%から約10重量%までのポロキサマー界面活性剤と、約1重量%から約10重量%までのセルロース系の安定化剤と、約40重量%から約80重量%までの糖希釈剤とを含む、任意の上記又は下記の実施形態 / 特徴 / 態様に記載の医薬組成物。

21. 経口投与に適している、任意の上記又は下記の実施形態 / 特徴 / 態様に記載の医薬組成物。

22. キャリヤー流体中に懸濁されている、任意の上記又は下記の実施形態 / 特徴 / 態様に記載の医薬組成物を含む経口医薬懸濁液。

23. 水中に懸濁されている、任意の上記又は下記の実施形態 / 特徴 / 態様に記載の医薬組成物を含む経口医薬懸濁液。

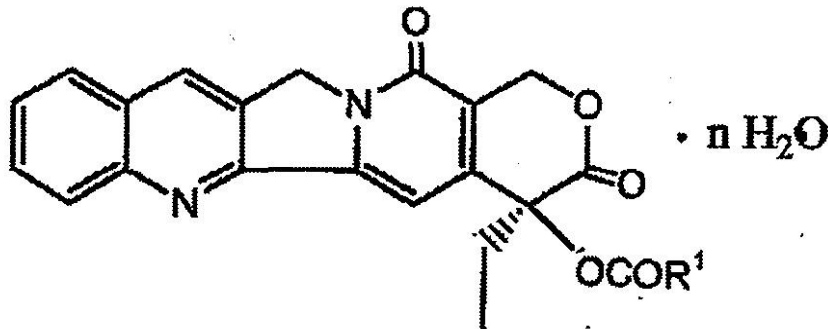
24. 任意の上記又は下記の実施形態 / 特徴 / 態様に記載の医薬組成物を収容するカプセル剤。

25. 任意の上記又は下記の実施形態 / 特徴 / 態様に記載の医薬組成物を緩い乾燥粉末形で収容するカプセル剤。

26. 任意の上記又は下記の実施形態 / 特徴 / 態様に記載の医薬組成物を含有する錠剤を含むカプレット剤であって、該錠剤は、保護コーティングでコートされている、カプレット剤。

27. 患者における癌又は悪性腫瘍の治療であって、治療的有効量の任意の上記又は下記の実施形態 / 特徴 / 態様に記載の医薬組成物を経口投与することを含む、治療。

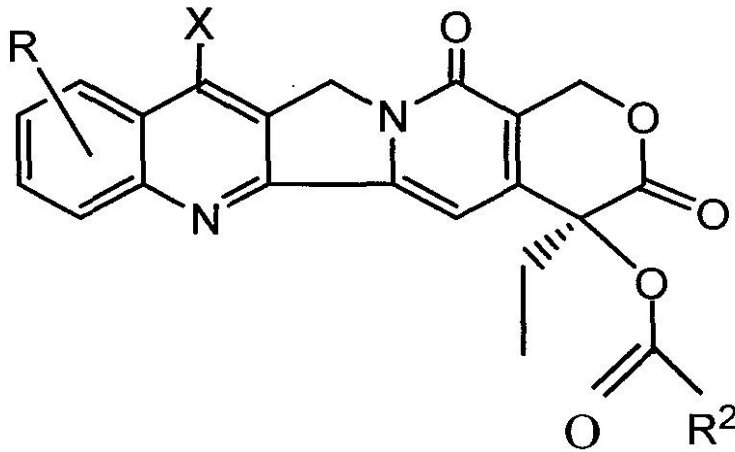
28. 20-カンプトテシン又はその誘導体は、式：  
【化9】



(式中、nは、1から10までの範囲の任意の数とすることができ、かつR<sup>1</sup>は、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基を表す)を有する少なくとも1種のCPTの結晶性脂肪族エステル水和物形である、任意の上記又は下記の実施形態 / 特徴 / 態様に記載の治療。

29. 20-カンプトテシン又はその誘導体は、式：

## 【化10】



10

(式中、Rは、H、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>、-OH、ハロゲン、カルボキシル、C<sub>1</sub>~<sub>16</sub>アルキル基、C<sub>2</sub>~<sub>16</sub>アルケニル基、C<sub>3</sub>~<sub>8</sub>シクロアルキル基、C<sub>1</sub>~<sub>8</sub>アルコキシル基、アロキシル基、CN、SO<sub>3</sub>H、C<sub>1</sub>~<sub>8</sub>ハロゲン化アルキル基、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub><sup>7</sup>(式中、R<sup>7</sup>は、H又はC<sub>1</sub>~<sub>8</sub>アルキル基とすることができ、かつnは、1から約8までの整数とすることができる)、ヒドロキシル、SH、SR<sup>8</sup>(式中、R<sup>8</sup>は、C<sub>1</sub>~<sub>8</sub>アルキル基、又は非置換のフェニル基、若しくは置換されたフェニル基とすることができる)、カルボニル基COR<sup>9</sup>(式中、R<sup>9</sup>は、C<sub>1</sub>~<sub>8</sub>アルキル基、又は非置換のフェニル基、若しくは置換されたフェニル基とすることができる)、又はSiR<sub>3</sub><sup>10</sup>(式中、R<sup>10</sup>は、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル基とすることができる)を表し、かつR<sup>2</sup>は、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、又はエポキシ基とすることができる)を有する少なくとも1種のカンプトテシンエステルである、任意の上記又は下記の実施形態/特徴/態様に記載の治療。

20

30. 20-カンプトテシン又はその誘導体は、カンプトテシン-20-O-プロピオン酸エステル水和物である、任意の上記又は下記の実施形態/特徴/態様に記載の治療。

31. 治療的有効量は、約0.01 mg/体重kgから約2500 mg/体重kgの少なくとも1種の20-カンプトテシン又はその誘導体の投与量レベルを含む1日用量である、任意の上記又は下記の実施形態/特徴/態様に記載の治療。

30

32. 1日用量は、単回用量又は分割用量において投与される、任意の上記又は下記の実施形態/特徴/態様に記載の治療。

33. 20-カンプトテシン又はその誘導体は、カンプトテシン-20-O-プロピオン酸エステル水和物である、任意の上記又は下記の実施形態/特徴/態様に記載の治療。

34. 患者における癌又は悪性腫瘍の治療であって、治療的有効量の任意の上記又は下記の実施形態/特徴/態様に記載の経口医薬懸濁液を経口投与することを含む、治療。

35. 患者における癌又は悪性腫瘍の治療であって、治療的有効量の任意の上記又は下記の実施形態/特徴/態様に記載のカプセル剤を経口投与することを含む、治療。

36. 患者における癌又は悪性腫瘍の治療であって、治療的有効量の任意の上記又は下記の実施形態/特徴/態様に記載のカプレット剤を経口投与することを含む、治療。

40

## 【0084】

本発明は、文及び/又は段落に記載のような上記及び/又は下記のこれらの様々な特徴又は実施形態の任意の組み合わせを包含し得る。本明細書に開示される特徴の任意の組み合わせは本発明の一部とみなされ、組み合わせ特徴に関しては限定されないことが意図される。

## 【0085】

本発明を、以下の実施例により更に明らかにするが、これは本発明の例示に過ぎないことが企図される。他に示されない限り、本明細書において使用される全ての量、百分率、比等は重量基準である。

50

## 【実施例】

## 【0086】

## 比較例1：

図1に示される化学構造を有する結晶性カンプトテシン-20-0-プロピオン酸エステル (propionate) 水和物 (CZ48) を特性評価した。未加工又は本来のCZ48は、該化合物の淡黄色の粉末形で存在していた。未加工のCZ48粉末の特性評価は、電界放出型走査型電子顕微鏡 (SEM)、X線回折計 (XRD)、示差走査熱量計 (DSC)、及び粒度分布 (PSD) パターンを含む様々な手段によって行った。それらの結果は、それぞれ図2A及び図2B、図3、図4、並びに図5に示されており、ここではそれらを更に述べる。

## 【0087】

図2A及び図2Bにおける未加工のCZ48粉末のSEM画像に示されるように、調査された未加工のCZ48粉末は、棒形状又は不規則な岩石形状の結晶型でできている。図3は、CZ48粉末の得られたXRDパターンを示す。図4は、未加工のCZ48粉末のDSCの結果を示す。未加工のCZ48粉末の粒度分布 (PSD) を、Malvern社製のレーザー回折分析器によって分析及び測定し、それらの結果を図5及び表1に示す。

## 【0088】

表1. 未加工のCZ48粉末のPSDの結果 (µm)

## 【表1】

d(0.1)	d(0.5)	d(0.9)	D[4,3]
2.612	6.220	14.556	7.612

## 【0089】

未加工又は本来のCZ48粉末を、ヌードマウスにおいて増殖されたヒト異種移植片に対して集中的に試験した。水又は任意のその他の水性の測定基準における不溶性のため、ヒト異種移植片を保有するヌードマウスを処置するために使用する場合には、未加工のCZ48粉末を綿実油中に懸濁させる。綿実油中の未加工のCZ48粉末の懸濁液は、これまでに試験された29例のヒト異種移植片のほぼ全ての型に対して有効で、1例の前立腺腫瘍だけが陰性の応答であり、97%の応答率 (29例のうち28例) に達することが判明した。この懸濁液は、マウスにおいてほぼ非毒性である。健康なヌードマウスにおいて上記懸濁液を用いた毒性研究により、動物は、この懸濁液の高用量 (2000 mg/kg) による280日間の処置の間に体重が一切減らなかったどころか、僅かに体重を獲得したことが示された。また、生物学的評価を通じて、この製剤形が、マウスにおいて低い生物学的利用能 (10%未満) を有することが判明した。薬物動態 (PK) 研究を、50 mg/kg、100 mg/kg、400 mg/kg、500 mg/kg、1000 mg/kg、及び2000 mg/kgの多回用量で実施したことにより、未加工のCZ48薬物のC<sub>max</sub>は、その用量が100 mg/kg以上である場合には100 ng/mlより大きいことが示された。この100 ng/mlのC<sub>max</sub>が、癌性マウスにおける陽性効果のための最低必要量であることが認められた。C<sub>max</sub>とは、投与後の薬物のピーク血漿濃度を指す。

## 【0090】

純水中の未加工のCZ48粉末の懸濁液を使用してマウスにおける指示された薬力学的作用のためにヒト臨床試験で試験を行うための新薬臨床試験開始 (IND) 届は、アメリカ食品医薬品局 (FDA) によって承認された。これまで、40人の様々な癌患者を、第1相安全性試験において水懸濁液で処置した。最大耐用量 (MTD) にはまだ達していない。用量は、1日当たり6グラムに達した。純水中の未加工のCZ48粉末の懸濁液の患者による吸収は、マウスにおける油懸濁液と比較してより少ない。第1相臨床試験でこれまで登録されていた全ての患者からの血液試料のPK測定は、C<sub>max</sub>が100 ng/mlの指標に達するただ一人の患者もいないことを示しており、これは、純水中のCZ48粉末の懸濁液の生物学的利用能は人体において極めて低いことを暗示している。このように、上記粉末の6グラムの1日用量を摂取する患者においてはMTDに達しなかった。

10

20

30

40

50

【 0 0 9 1 】

実施例1：

実験を行って、未加工のCZ48粉末と、界面活性剤、安定化剤、及び希釈剤を含む賦形剤との物理的混合物からできた粒子の生物学的利用能を調査した。高重力制御沈殿（HGCP）と組み合わせて、噴霧乾燥（SD）法を使用することで、CZ48複合粒子を得た。

【 0 0 9 2 】

CZ48複合粒子の製造

純粋な本来の（未加工の）CZ48粉末（1.68 g）を、100 mlのアセトニトリル/エタノール（1:1、容量/容量）中に溶解させて、薬物溶液を得た。界面活性剤のP338（0.195 g）、安定化剤のHPMC E3（0.195 g）、及び希釈剤のマニトール（2.93 g）を、1000 mlのDI水中に溶解させて、賦形剤溶液を得た。本来のCZ48粉末は、上述の特許文献3に開示される方法によって製造された。上記の薬物溶液と賦形剤溶液とを高重力下で混合し（高重力制御沈殿）、CZ48ナノ懸濁液を作製した。該CZ48ナノ懸濁液を、噴霧乾燥器によって直ちに噴霧乾燥した。50℃で6時間にわたり乾燥させた後に、3.8 gのCZ48複合粒子が、1799 nmの平均粒度で得られた。1:10又は1:5のエタノール/アセトニトリル対DI水のS/AS比率を使用することで、1799 nmの指示された平均サイズを有するCZ48複合粒子が得られた。この方法での回収率は、約76%であった。DSC測定により、マトリックス粒子は164℃で主ピークを有することが示された。HPLCによって測定された生成粉末の含有率は、33.6%のCZ48（API）、3.9%のP338（F108）、3.9%のHPMC E3、及び58.6%のマニトールであった。

10

【 0 0 9 3 】

それらの生成粒子は、図6、図7A及び図7B、図8、並びに図9によって示される以下の特性評価を有し、ここではそれらをより詳細に記載する。

20

【 0 0 9 4 】

図6は、水中に再分散されたCZ48複合粒子のPSDパターンを示す。該CZ48複合粒子の粒度分布（PSD）を、Malvern社製のレーザー回折分析器によって分析及び測定し、それらの結果を表2に示す。

【 0 0 9 5 】

表2 . CZ48複合粉末のPSDの結果（μm）

【表 2】

D10 μm	D16 μm	D50 μm	D84 μm	D90 μm	mean μm
1.3012	1.3923	1.7773	2.2041	2.3394	1.7999

30

平均 μm

【 0 0 9 6 】

PSD測定により、該CZ48複合粒子は、元の（未加工の）CZ48粒子の4分の1の大きさの1799 nmの平均粒度を有することが示された。

【 0 0 9 7 】

図7A及び図7Bは、CZ48複合粒子のSEM画像を示す。該SEM画像（図7A及び図7B）は、CZ48の粒子が、球形状であり、図2A及び図2Bに示されるような棒形状ないし岩石形状を有する未加工のCZ48粉末とは形態学的に異なることを示している。

40

【 0 0 9 8 】

図8は、CZ48複合粒子のXRDプロファイルを示す。図9は、CZ48複合粒子のDSCプロファイルを示す。

【 0 0 9 9 】

図10は、CZ48複合粒子と元の材料（未加工のAPI及びマニトール）との間のXRDパターンの比較を示す。図10から分かるように、CZ48複合粒子のXRDスペクトルの主ピークは、元のCZ48粉末と比べて僅かに左にシフトしている。図11は、CZ48複合粒子と未加工のCZ48粒子との間のDSCパターンの比較を示す。図11は、2つの粒子形間のDSCの差を示す。該DSC測定により、CZ48複合粒子の材料の融点が、元のCZ48粉末より約80℃低いことが示され

50

たが、その理由は、CZ48複合粒子が、賦形剤（F108、HPMC E3、及びマンニトール）を含有するからである。明らかに、CZ48複合粒子は、未加工のAPI（CZ48）粉末とは異なる特性を有する。CZ48複合粒子は、未加工のAPIのサイズに対して4分の1の大きさであり、該複合粒子は、人間又は動物によってより容易に吸収されるはずである。

【 0 1 0 0 】

実施例2：

マウス及びイヌにおけるCZ48複合粒子からのCZ48のPK吸収を研究した。

【 0 1 0 1 】

3匹の雌の健康なマウス群に、400 mg/kgのAPIに相当するCZ48複合粒子を投与した。投与前の時点、0.5時間、1時間、2時間、3時間、5時間、8時間、13時間、及び25時間の時点で、血液試料を採取した。HPLCによる分析後に、図12A及び図12Bに示されるように、単回用量の投与後にCZ48複合粒子及びその代謝物CPTに関する濃度 - 時間曲線を得た。図12A及び図12Bから計算された選択されたパラメータを、表3に列挙する。

10

【 0 1 0 2 】

表3．CZ48及びその代謝物CPTのPKパラメータ

【表3】

CZ48 Source: CZ48 Composite Particles	$C_{max}$ (ng/ml)	$T_{max}$ (h)	$AUC_{0-24}$ (ng·h·ml <sup>-1</sup> )
<small>CZ48源</small> CZ48複合粒子			
CZ48	499.4	0.5	3472.4
CPT	26.0	0.5	51.7

20

【 0 1 0 3 】

マウスにおけるCZ48複合粒子のPKパラメータは、比較のために未加工のCZ48粉末についても同様に測定し、両方のPKパラメータは、イヌにおいても同様に測定した。それらの結果を、表4に示す。 $C_{max}$ とは、投与後の薬物のピーク血漿濃度を指す。 $T_{max}$ は、 $C_{max}$ に到達するまでの時間を指す。AUCとは、濃度 - 時間曲線の積分値を指す。

【 0 1 0 4 】

表4．CZ48複合粒子及び未加工のCZ48粉末のPKパラメータ

【表4】

Species 種	Formulation CZ48 Composite Particles	Dose (mg/kg) (Based on API content)	$C_{max}$	$T_{max}$ (h)	$AUC_{0-24}$	AUC ratio (new : native)
Mouse マウス	Composite 複合粒子	400	499.4	0.5	3472.4	3.45:1
	Native 本来の粒子	400	89.4	1.0	1005.9	
Dog イヌ	Composite	400	12.0	6	129.1	3.35:1
	Native	400	3.4	4	38.7	

40

【 0 1 0 5 】

マウスモデル及びイヌモデルにおけるCZ48複合粒子のPK吸収は、それぞれ元のCZ48粉末よりも34%及び33%高いことが分かった。

【 0 1 0 6 】

実施例3：

癌性マウスにおけるCZ48複合粒子の生体内分布を研究した。

【 0 1 0 7 】

それぞれヒトDOY-肺腫瘍、HT29-結腸腫瘍、及びBRO-黒色腫を有するマウスの3つの群を、CZ48複合粒子で処置した。処置7日目に、3匹のDOYを有するマウスを屠殺し、それらの

50



腫瘍組織及びその他の主要な臓器組織、例えば、肝臓、肺、心臓、腎臓、脳及び脾臓を採取し、処理した。これらの組織中のCZ48及びその代謝物CPTの濃度をHPLCによって測定した。それらの結果は、図13に示されている。処置52日目に、HT29群及びBRO群からの6匹のマウス（1群につき3匹）を屠殺し、DOY群と同じ組織を採取し、処理した。HPLC分析後の組織中の薬物分布は、図14及び図15に示されている。

【 0 1 0 8 】

実施例4：

ヒト異種移植片に対するCZ48複合粒子の抗癌活性を、動物モデルにおいて研究した。

【 0 1 0 9 】

4つの群のヌードマウスに、4種の様々なヒト腫瘍異種移植片、つまりELI-乳房腫瘍、HT29-結腸腫瘍、SU86-膵臓腫瘍、及びBEN-乳房腫瘍を1つの群に1つの腫瘍型のようにして移植した。マウスに移植された腫瘍が指数関数的増殖を開始した時に、上記粒子による処置を開始し、全処置期間にわたり継続した。図16は、100 mg/kgのCZ48複合粒子での処置に対するヒトELI-乳房腫瘍の応答を示す。図17は、200 mg/kgのCZ48複合粒子での処置に対するヒトHT29-結腸腫瘍の応答を示す。図18は、125 mg/kgのマトリックス粒子に対するSU86-膵臓腫瘍の応答を示す。100 mg/kgのCZ48複合粒子材料での処置に対するヒトBEN-乳房腫瘍の応答は、図19に示されている。

【 0 1 1 0 】

表5は、これらの4つのin vivo実験の結果をまとめたものである。

【 0 1 1 1 】

表5．マウスにおけるCZ48複合粒子の抗癌活性及び毒性

【表 5】

Experiment 実験	異種移植片に対する活性 Activity against xenografts			Toxicity in mice マウスにおける毒性	
	Good 良好	Slight 僅か	None 無し	Survival/Total 生存/全体	
SC1934: ELI-Breast (100 mg/kg) ELI-乳房腫瘍	X			6/6	
SC1948: HT29-colon (200 mg/kg) HT29-結腸腫瘍	X			5/5	
SC1958: SU86-panc (125 mg/kg) SU86-膵臓腫瘍	X-			6/7	
SC1968: BEN-breast (100 mg/kg) BEN-乳房腫瘍	X			4/5	

【 0 1 1 2 】

CZ48複合粒子は、ヌードマウスにおけるヒト異種移植片に対して、本来の粉末よりも高い効力を示した。例えば、200 mg/kgのCZ48複合粒子は、HT29-結腸腫瘍に対して良好な活性を示したが、本来のAPI粉末は、同じ結果を達成するために1000 mg/kgを必要とした [ Cao et al. Cancer Research 2009 ]。このように、CZ48複合粒子は、本来のAPI粉末と比べてより良好な製剤である。これらの結果によって示されるように、上記CZ48複合粒子材料は、各々の実験での動物生存率から分かるように、マウスにおいて最小限の毒性で良好な抗癌活性を有することが判明した。

【 0 1 1 3 】

本発明は、文及び/又は段落に記載のような上記及び/又は下記のこれらの様々な特徴又は実施形態の任意の組み合わせを包含し得る。本明細書に開示される特徴の任意の組み合わせは本発明の一部とみなされ、組み合わせ特徴に関しては限定されないことが意図さ

10

20

30

40

50

れる。

【 0 1 1 4 】

出願人は、本開示において全ての引用された参考文献の全内容を具体的に援用する。さらに、量、濃度、又は他の値若しくはパラメータが、範囲、好ましい範囲、又は好ましい上限値及び好ましい下限値の列挙のいずれかとして与えられる場合、これは、範囲が別々に開示されているかどうかにかかわらず、任意の上限又は好ましい値と任意の下限又は好ましい値との任意の対により形成される全ての範囲を具体的に開示しているものと理解される。本明細書において数値範囲が列挙される場合、特に明記されない限り、その範囲はその終点、及びその範囲内の全ての整数及び端数を包含することが意図される。本発明の範囲は範囲を規定する場合に列挙された具体的な値に限定されることは意図されない。

10

【 0 1 1 5 】

本発明の他の実施形態は、本明細書の検討、及び本明細書に開示される本発明の実施により当業者にとって明らかとなるであろう。本明細書及び実施例は例示的なものにすぎず、本発明の真の範囲及び趣旨は添付の特許請求の範囲及びその均等物により示されることが意図される。

【 符号の説明 】

【 0 1 1 6 】

図面記

図1

Structure of CZ48 CZ48の構造

20

Camptothecin-20-0-propionate tri-hydrate カンプトテシン-20-0-プロピオン酸エステル三水合物

図3

Intensity/a.u. 強度 (任意単位)

2 theta 2

図4

Heat Flow 熱流

Temperature 温度

30

Exo Up 正方向での発熱

Universal V4.1D TA Instruments TA Instruments社のUniversal V4.1D

図5

Particle Size Distribution 粒度分布

Volume 体積

Particle Size 粒度

図6

Diameter 直径

40

Undersize 減寸

図8

XRD profile of NMT2403 NMT2403のXRDプロファイル

intensity/a.u. 強度 (任意単位)

2 theta 2

図9

Heat Flow 熱流

Temperature 温度

50

Expo Up (Exo Up) 正方向での発熱  
 Universal V4.1D TA Instruments TA Instruments社のUniversal V4.1D

図10

Raw API 未加工のAPI  
 pure mannitol 純粋なマンニトール  
 Intensity/a.u. 強度 (任意単位)  
 2 theta 2

図11

Heat Flow 熱流  
 Temperature 温度  
 Expo Up (Exo Up) 正方向での発熱  
 Raw API 未加工のAPI  
 Universal V4.1D TA Instruments TA Instruments社のUniversal V4.1D

10

図12A

Plasm concentration 血漿濃度  
 CZ48 PK profile of after oral a single dose of Nano-CZ48 water suspension (400mg/kg) in nude mice ヌードマウスにおけるナノCZ48水懸濁液 (400 mg/kg) の経口での単回投与後のCZ48のPKプロファイル  
 pre-dose 投与前  
 Time (h) 時間 (時間)

20

図12B

Plasm concentration 血漿濃度  
 CPT metabolism PK profile of CZ48 after oral a single dose of Nano-CZ48 water suspension (400mg/kg) in nude mice ヌードマウスにおけるナノCZ48水懸濁液 (400 mg/kg) の経口での単回投与後のCZ48のCPT代謝のPKプロファイル  
 pre-dose 投与前  
 Time (h) 時間 (時間)

30

図13

CZ48 and CPT CZ48及びCPT  
 ng/100mg tissue 100 mgの組織当たりのng数  
 Tumor 腫瘍  
 Liver 肝臓  
 Lung 肺  
 Heart 心臓  
 Kidney 腎臓  
 Brain 脳  
 Spleen 脾臓

40

図14

CZ48 and CPT CZ48及びCPT  
 ng/100mg tissue 100 mgの組織当たりのng数  
 tumor 腫瘍  
 Liver 肝臓  
 Lung 肺  
 Heart 心臓

50

Kidney 腎臓  
Brain 脳  
Spleen 脾臓

## 図15

CZ48 and CPT CZ48及びCPT

ng/100mg tissue 100 mgの組織当たりのng数

Tumor 腫瘍

Liver 肝臓

Lung 肺

Heart 心臓

Kidney 腎臓

Brain 脳

Spleen 脾臓

10

## 図16

Antitumor activity of CZ48 nanoparticles against ELI-breast carcinoma ELI-乳房  
癌腫に対するCZ48ナノ粒子の抗腫瘍活性

Tumor size 腫瘍サイズ

Day 日数

CONTROL 対照

20

## 図17

Antitumor activity of CZ48 nanoparticles against HT29-colon carcinoma HT29-結腸  
癌腫に対するCZ48ナノ粒子の抗腫瘍活性

Tumor size 腫瘍サイズ

Day 日数

CONTROL 対照

## 図18

Antitumor activity of CZ48 nanoparticles against SU86-pancreatic carcinoma SU86  
-膵臓癌腫に対するCZ48ナノ粒子の抗腫瘍活性

Tumor size 腫瘍サイズ

Day 日数

CONTROL 対照

30

## 図19

Antitumor activity of CZ48 nanoparticles against human BEN-breast carcinoma (carc  
inoma) ヒトBEN-乳房癌腫に対するCZ48ナノ粒子の抗腫瘍活性

Tumor size 腫瘍サイズ

Day 日数

CONTROL 対照

40

【 1 】

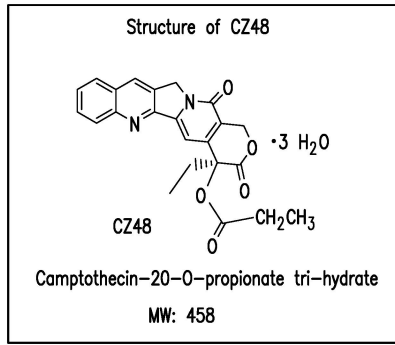


FIG. 1

【 2 】

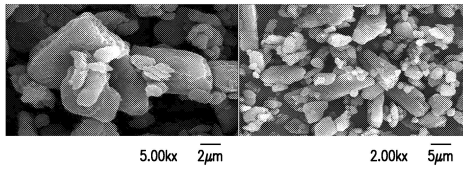


FIG. 2A

FIG. 2B

【 3 】

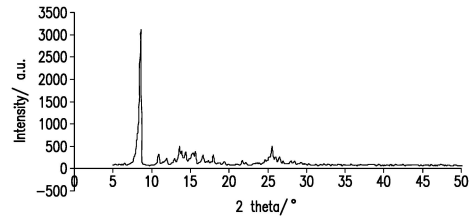


FIG. 3

【 4 】

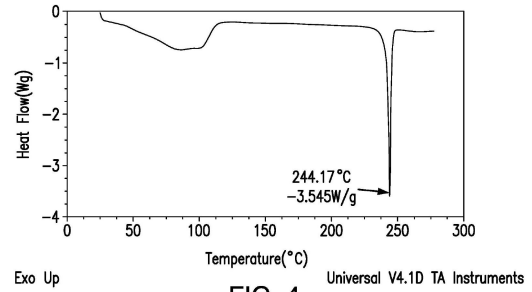


FIG. 4

【 5 】

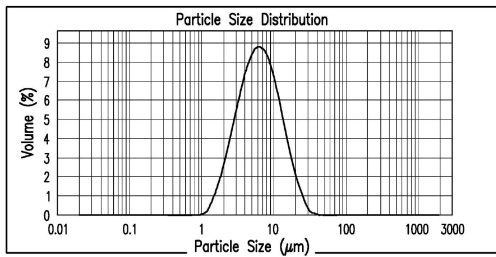


FIG. 5

【 7 】

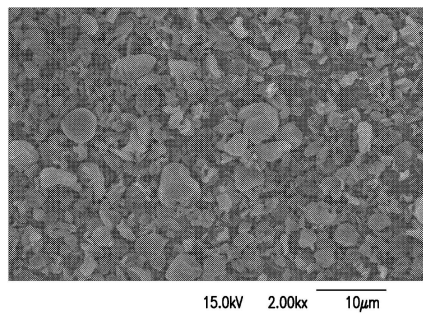


FIG. 7A

【 6 】

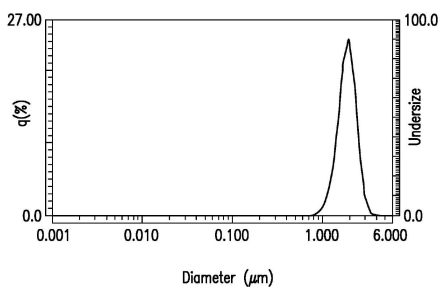


FIG. 6

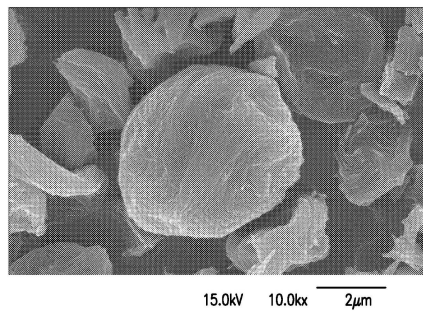


FIG. 7B

【 8 】

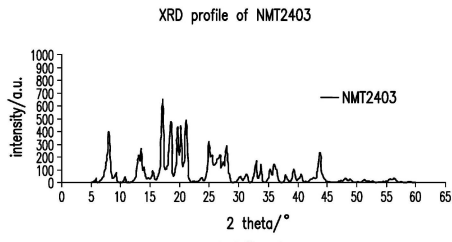


FIG. 8

【 9 】

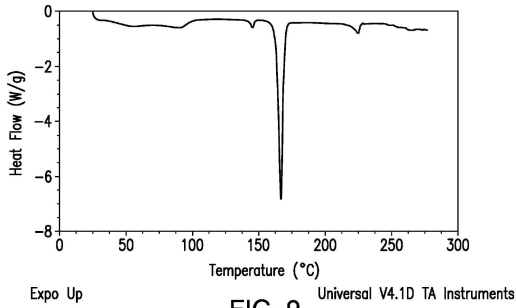


FIG. 9

【 1 0 】

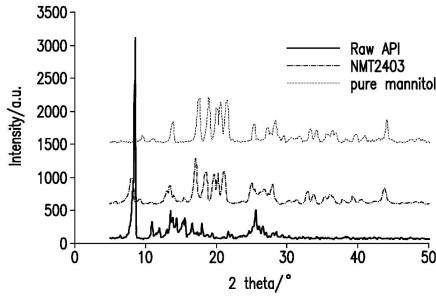


FIG. 10

【 1 1 】

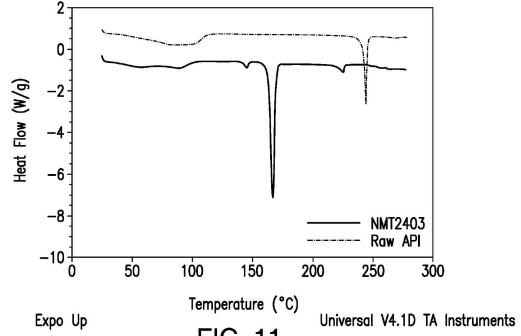


FIG. 11

【 1 2 】

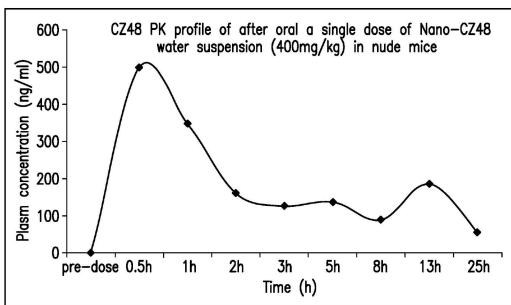


FIG. 12A

【 1 3 】

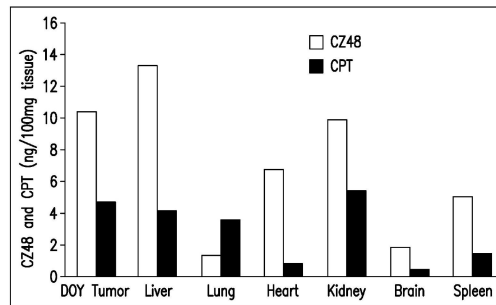


FIG. 13

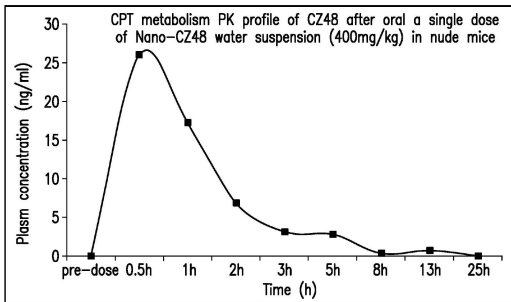


FIG. 12B

【 1 4 】

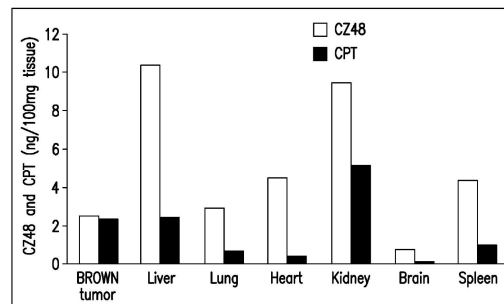


FIG. 14

【 15 】

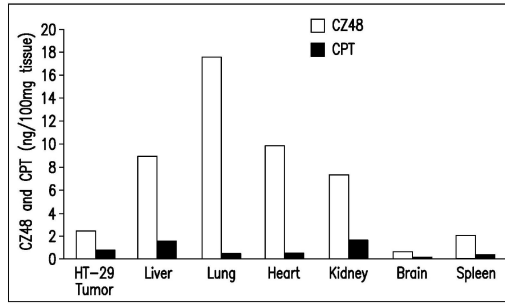


FIG. 15

【 16 】

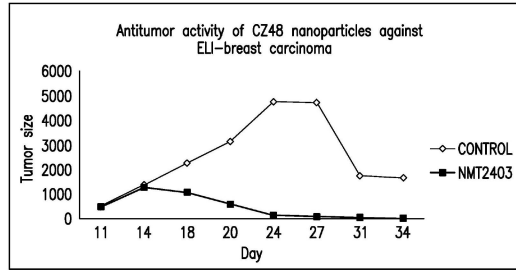


FIG. 16

【 17 】

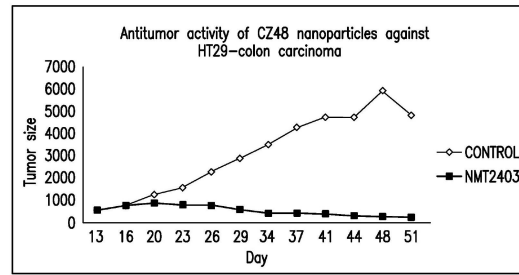


FIG. 17

【 18 】

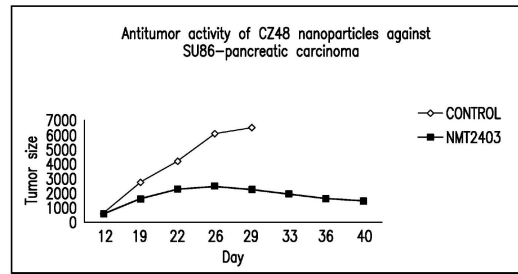


FIG. 18

【 19 】

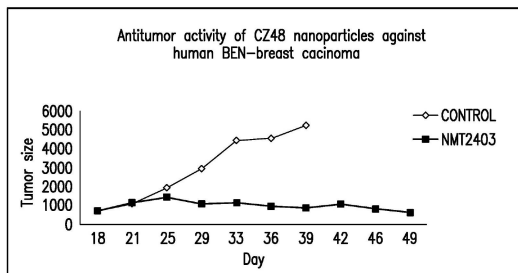


FIG. 19

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 47/36	(2006.01)	A 6 1 K 47/36
A 6 1 K 9/10	(2006.01)	A 6 1 K 9/10
A 6 1 K 9/48	(2006.01)	A 6 1 K 9/48
A 6 1 K 9/20	(2006.01)	A 6 1 K 9/20
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00

(72)発明者 チェン, ウェンハオ  
シンガポール, シンガポール 1 3 9 9 5 9, クイーンズタウン, # 0 3 - 0 3, ブロック 2 8  
アイヤー ラジャ クレセント, シーノオー ナノミネラルズ テクノロジー

(72)発明者 チャン, ジャオ  
シンガポール, シンガポール 1 3 9 9 5 9, クイーンズタウン, # 0 3 - 0 3, ブロック 2 8  
アイヤー ラジャ クレセント, シーノオー ナノミネラルズ テクノロジー

(72)発明者 カオ, ジソン  
アメリカ合衆国, テキサス州 7 7 5 4 6, フレンズウッド, 3 0 0 7 オータムハーベスト  
ドライブ

審査官 福山 則明

(56)参考文献 特表 2 0 1 1 - 5 0 0 8 4 1 ( J P , A )  
米国特許出願公開第 2 0 0 4 / 0 0 0 9 2 2 9 ( U S , A 1 )  
Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2014年, Vol. 20, No. 19  
, pp. 5-7

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)  
A 6 1 K 3 1 / 4 7 4 5  
A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2  
A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9