

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2014-51527
(P2014-51527A)

(43) 公開日 平成26年3月20日 (2014. 3. 20)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/48 (2006.01)	A 6 1 K 47/48	4 C 0 7 6
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 31/10 (2006.01)	A 6 1 P 31/10	4 J 0 0 2
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	

審査請求 有 請求項の数 1 O L 外国語出願 (全 102 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-257554 (P2013-257554)
 (22) 出願日 平成25年12月13日 (2013. 12. 13)
 (62) 分割の表示 特願2009-541386 (P2009-541386) の分割
 原出願日 平成19年12月14日 (2007. 12. 14)
 (31) 優先権主張番号 60/897, 096
 (32) 優先日 平成19年1月24日 (2007. 1. 24)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/002, 752
 (32) 優先日 平成19年11月9日 (2007. 11. 9)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 509331663
 セルリアン・ファーマ・インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国02139マサチューセッツ州ケンブリッジ、メモリアル・ドライブ840、フィフスフロア
 840 Memorial Drive, 5th floor, Cambridge, MA 02139
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 制御された薬物送達のためのテザー基を有するポリマー-薬物コンジュゲート

(57) 【要約】

【課題】 治療薬に共有結合で連結されたポリマー部分を含む新規組成物であって、この場合、該治療薬は、ポリマー部分にテザーによって連結されているものを提供すること、そして様々なテザー基および標的化リガンドからポリマーを選択することにより、治療剤の制御送達のための方法を提供すること、ならびに、治療組成物で被験体を治療する方法を提供すること。

【解決手段】 本発明は、治療薬に共有結合で連結されたポリマー部分を含む新規組成物に関し、この場合、該治療薬は、ポリマー部分にテザーによって連結されている。様々なテザー基および標的化リガンドからポリマーを選択することにより、治療剤の制御送達のための方法を提供す。本発明は、本明細書に記載される治療組成物で被験体を治療する方法にも関する。

【選択図】 図 1

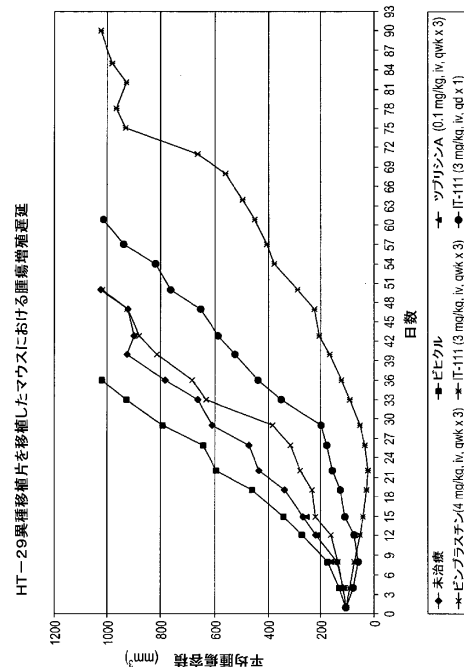


Figure 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

本願明細書または図面に記載の発明。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

この特許出願は、2006年12月13日に提出された米国仮出願第60/874,572号、2007年1月24日に提出された米国仮出願第60/897,096号および2007年11月9日に提出された米国仮出願第61/002,752号の利益を主張する。これらの出願の明細書は、それらの全体が参考として本明細書に援用される。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

一部の小分子治療薬の薬物送達は、それらの不良な薬理学的プロファイルのため、問題があった。これらの治療薬は、低い水溶性を有することが多く、それらの生物活性形態は、不活性形態との平衡状態で存在し、または該薬剤の高い全身濃度は、毒性副作用をもたらす。それらの送達に関する問題を回避するための幾つかのアプローチは、該薬剤を水溶性ポリマー、例えばヒドロキシプロピルメタクリレート（HPMA）、ポリエチレングリコールおよびポリ-L-グルタミン酸、に直接コンジュゲートさせることであった。場合によっては、このようなコンジュゲートは、生物活性形態の治療薬を可溶化もしくは安定化させる上で成果を挙げており、または該薬剤の高い全身濃度に随伴する併発症を回避する持続放出性調合物を獲得する上で成果を挙げている。

【0003】

薬物送達問題へのもう1つのアプローチは、治療薬とシクロデキストリンまたはそれらの誘導体とのホスト/ゲスト包接複合体の形成であった。シクロデキストリン（ α 、 β 、 γ ）およびそれらの酸化形態は、良好な水溶性、低い毒性および低い免疫反応などのユニークな物理化学的特性を有する。今日まで、シクロデキストリンを用いる薬物送達の研究の大部分は、シクロデキストリンが治療用分子とのホスト/ゲスト包接複合体を形成し、そのようにしてこれらのゲスト分子の物理的、化学的および/または生物学的特性を改変する、シクロデキストリンの超分子複合体形成能力に焦点が当てられてきた。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

不良な薬理学的プロファイルを有する小型治療薬の送達への新たなアプローチが、引き続き必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明は、ポリマーコンジュゲート（治療送達用の担体として治療薬に共有結合でカップリングされたポリマー材料と定義する）の新規組成物に関する。1つの態様において、本発明は、生物学的な条件下で開裂して治療薬を放出する連結機構（attachment）によって治療薬に共有結合で連結された水溶性、生体適合性ポリマーを含む、水溶性、生体適合性ポリマーコンジュゲートを提供する。

【0006】

本発明の1つの態様は、テザー（tether）によってポリマーに共有結合で連結された治療薬を含むポリマーコンジュゲートに関し、この場合のテザーは、自己環化性部分を含む。一部の実施形態において、該テザーは、選択性決定部分をさらに含む。

【0007】

本発明の1つの態様は、テザーによって治療薬に共有結合でカップリングされたポリマ

を有する。

【0015】

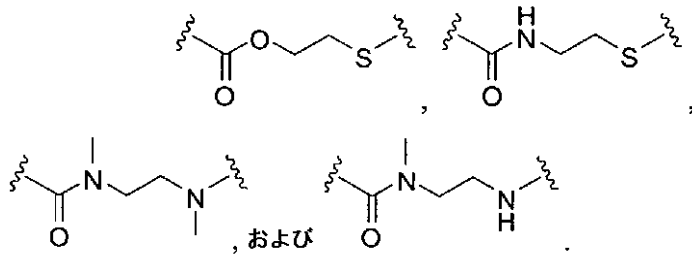
本明細書に開示するようなある実施形態において、Uは、NR¹であり、および/またはVは、NR⁴であり、ならびにR¹およびR⁴は、独立して、メチル、エチル、プロピルおよびイソプロピルから選択される。本明細書に開示するようなある実施形態において、R¹およびR⁴は、両方ともメチルである。本明細書に開示するようなある実施形態において、R²およびR³は、両方とも水素である。本明細書に開示するようなある実施形態において、R²およびR³は、一緒に、-(CH₂)_n-となり、ここでのnは3または4である。

【0016】

本明細書に開示するようなある実施形態において、自己環化性部分は、

【0017】

【化2】



10

20

から選択される。

【0018】

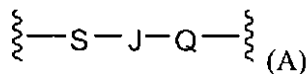
本明細書に開示するようなある実施形態において、Uは、自己環化性部分に結合している。

【0019】

本明細書に開示するようなある実施形態において、選択性決定部分は、式A：

【0020】

【化3】



30

(式中、

Sは、ジスルフィド結合の一部である硫黄原子であり；

Jは、場合によっては置換されているヒドロカルビルである；および

Qは、OまたはNR³であり、ここでR¹⁻³は、水素またはアルキルである)

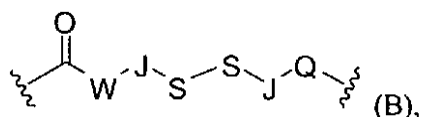
によって表される。

【0021】

本明細書に開示するようなある実施形態において、選択性決定部分は、式B：

【0022】

【化4】



40

(式中、

Wは、NR¹⁻⁴、S、Oから選択され；

Jは、独立して、およびそれぞれの存在について、ヒドロカルビルまたはポリエチレン

50

グリコールであり；

S は、硫黄であり；

Q は、O または NR^{13} であり、ここで R^{13} は、水素またはアルキルであり；ならびに

R^{14} は、水素およびアルキルから選択される)

によって表される。

【0023】

式 B に従って本明細書に開示するようなある実施形態において、J は、アリアル環、例えばベンゾ環を含む。本明細書に開示するようなそのようなある実施形態において、W および S は、アリアル環上に 1, 2 - の関係にある。本明細書に開示するようなある実施形態において、該アリアル環は、アルキル、アルケニル、アルコキシ、アラルキル、アリアル、ヘテロアリアル、ハロゲン、-CN、アジド、- NR^xR^x 、- CO_2OR^x 、- $\text{C}(\text{O})-\text{NR}^x\text{R}^x$ 、- $\text{C}(\text{O})-\text{R}^x$ 、- $\text{NR}^x-\text{C}(\text{O})-\text{R}^x$ 、- $\text{NR}^x\text{SO}_2\text{R}^x$ 、- SR^x 、- $\text{S}(\text{O})\text{R}^x$ 、- SO_2R^x 、- $\text{SO}_2\text{NR}^x\text{R}^x$ 、- $(\text{C}(\text{R}^x)_2)_n-\text{OR}^x$ 、- $(\text{C}(\text{R}^x)_2)_n-\text{NR}^x\text{R}^x$ 、および - $(\text{C}(\text{R}^x)_2)_n-\text{SO}_2\text{R}^x$ で場合によっては置換されており、ここで、 R^x は、それぞれの存在について独立して、H または低級アルキルであり、ならびに n は、それぞれの存在について独立して、0 ~ 2 の整数である。

10

【0024】

式 A または B に従って本明細書に開示するようなある実施形態において、J は、独立して、およびそれぞれの存在について、ポリエチレングリコール、ポリエチレン、ポリエステル、アルケニル、またはアルキルである。

20

【0025】

式 A または B に従って本明細書に開示するようなある実施形態において、J は、独立して、およびそれぞれの存在について、1 つ以上のメチレン基を含むヒドロカルビルン基を表し、ここで、1 つ以上のメチレン基は、基 Y により場合によっては置換されており (但し、いずれの Y 基も互いに隣接していないことを条件とする)、それぞれの Y は、それぞれの存在について独立して、置換もしくは非置換アリアル、ヘテロアリアル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、または -O-、 $\text{C}(=\text{X})$ (式中、X は、 NR^{30} 、O もしくは S である)、- $\text{OC}(\text{O})-$ 、- $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ 、- $\text{NR}^{30}-$ 、- $\text{NR}_1\text{CO}-$ 、- $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{30}-$ 、- $\text{S}(\text{O})_n-$ (式中、n は、0、1 もしくは 2 である)、- $\text{OC}(\text{O})-\text{NR}^{30}$ 、- $\text{NR}^{30}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{30}-$ 、- $\text{NR}^{30}-\text{C}(\text{NR}^{30})-\text{NR}^{30}-$ 、および - $\text{B}(\text{OR}^{30})-$ から選択され；ならびに R^{30} は、それぞれの存在について独立して、H または低級アルキルを表す。

30

【0026】

式 A または B に従って本明細書に開示するようなある実施形態において、J は、独立して、およびそれぞれの存在について、置換または非置換低級アルキレン (例えば、非置換エチレン) である。

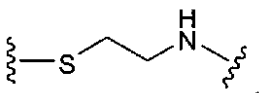
【0027】

式 A に従って本明細書に開示するようなある実施形態において、選択性決定部分は、

40

【0028】

【化 5】



である。

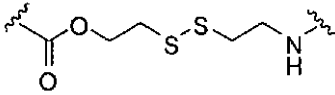
【0029】

式 B に従って本明細書に開示するようなある実施形態において、選択性決定部分は、

【0030】

50

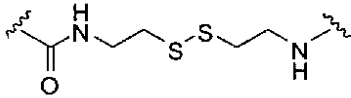
【化6】



および

【0031】

【化7】



10

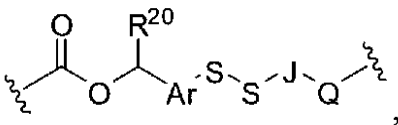
から選択される。

【0032】

本明細書に開示するようなある実施形態において、選択性決定部分は、構造：

【0033】

【化8】



20

(式中、

Arは、置換または非置換ベンゾ環であり；

Jは、場合によっては置換されているヒドロカルビル（例えば、上のいずれかの箇所定義したとおり）であり；および

Qは、OまたはNR¹⁻³であり、ここでR¹⁻³は、水素またはアルキルである）を有する。

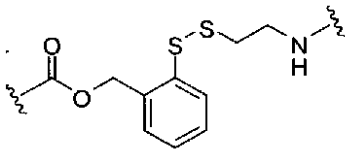
【0034】

本明細書に開示するようなある実施形態において、Arは、非置換である。本明細書に開示するようなある実施形態において、Arは、1,2-ベンゾ環である。そのようなある実施形態において、選択性決定部分は、

30

【0035】

【化9】



である。

【0036】

本明細書に開示するようなある実施形態において、ポリマーは、シクロデキストリン、クラウンエーテル、環状オリゴペプチド、クリプタンドもしくはクリプタート(cryptate)、カリクスアレン、キャピタンド(cavitand)、またはこれらの任意の組み合わせから選択される複数の環状部分を含む。

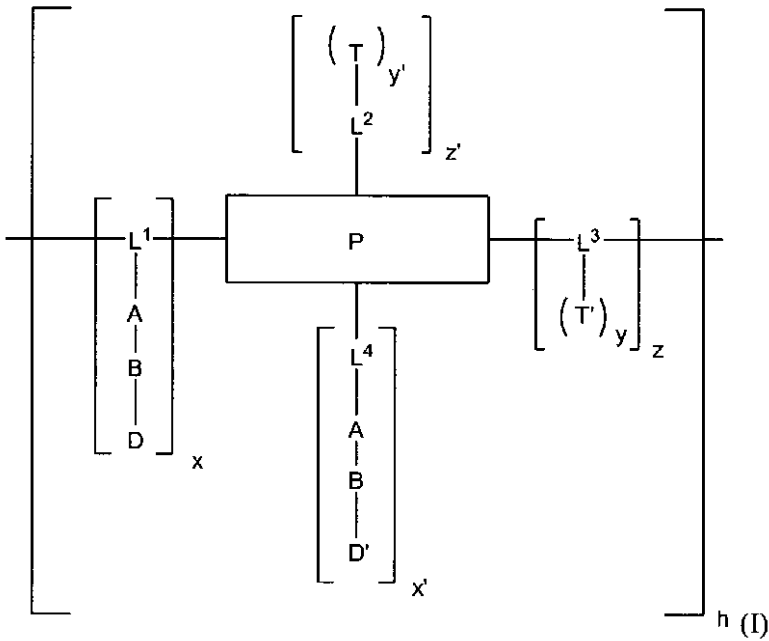
40

【0037】

ある実施形態において、ポリマーコンジュゲートは、式Iの構造を有する：

【0038】

【化10】



10

(式中、

20

Pは、モノマー部分であり；

Aは、それぞれの存在について独立して、選択性決定部分または直接結合であり；

Bは、それぞれの存在について独立して、自己環化性部分であり；

L¹、L²、L³およびL⁴は、それぞれの存在について独立して、リンカー基であり

；

DおよびD'は、独立して、治療薬またはそのプロドラッグであり；

TおよびT'は、独立して、標的化リガンドまたはその前駆体であり；

yおよびy'は、独立して、1～10の整数であり；

x、x'、zおよびz'は、独立して、0～10の整数であり；ならびに

hは、2～30、000の整数（例えば、2、3、4、5もしくは8～約25、50、100、500、1,000、5,000、10,000、15,000、20,000

30

もしくは25,000、または例えば、2、3もしくは4～5もしくは10）であり；

この場合、xまたはx'いずれかの少なくとも一方の存在は、0より大きい整数である）。

【0039】

ある実施形態において、Aは、選択性決定部分である。

【0040】

ある実施形態において、L¹、L²、L³およびL⁴は、独立して、アルキル鎖、ポリエチレングリコール（PEG）鎖、ポリコハク酸無水物、ポリ-L-グルタミン酸、ポリ（エチレンジミン）、オリゴ糖、およびアミノ酸鎖から選択される。

40

【0041】

ある実施形態において、L¹、L²、L³およびL⁴のいずれかは、独立して、1つ以上のエチレン基が基Yにより場合によっては置換されている（但し、いずれのY基も互いに隣接していないことを条件とする）アルキル鎖であり、それぞれのYは、それぞれの存在について独立して、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、ヘテロシクリル、または-O-、C(=X)（式中、Xは、NR¹、OもしくはSである）、-OC(O)-、-C(=O)O、-NR¹-、-NR¹CO-、-C(O)NR¹-、-S(O)_n-（式中、nは、0、1もしくは2である）、-OC(O)-NR¹、-NR¹-C(O)-NR¹-、-NR¹-C(NR¹)-NR¹-、および-B(OR¹)-から選択され；ならびにR¹は、それぞれの存在について独立して、Hまたは低級アルキルである。

50

【0042】

ある実施形態では、選択性決定部分とその選択性決定部分と自己環化部分の間の開裂における選択性を促進するように、Aが選択される。

【0043】

ある実施形態では、AとBの間の結合が開裂されると、Bは自己環化して治療薬を放出することができる。

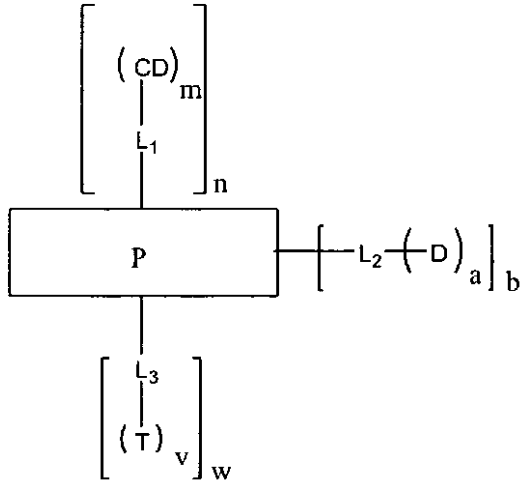
【0044】

1つの態様において、本発明は、式Cによって表される化合物を提供するものである：

【0045】

【化11】

10



20

(式中、

Pは、ポリマー鎖を表し；

CDは、環状部分を表し；

L₁、L₂およびL₃は、それぞれの存在について独立して、不在である場合もあり、またはリンカー基を表す場合もあるが、但し、L₂の複数の存在が、生物学的な条件下で開裂可能なリンカーを表すことを条件とし；

30

Dは、それぞれの存在について独立して、エトボシド、ツブリシン(tubulysin)、エポチロン(epothilone)、またはそれらの類似体もしくは誘導体から選択され；

Tは、それぞれの存在について独立して、標的化リガンドまたはその前駆体を表し；

a、mおよびvは、それぞれの存在について独立して、1～10の範囲の整数を表し；

nおよびwは、それぞれの存在について独立して、0～約30,000の範囲の整数を表し；ならびに

bは、1～約30,000の範囲の整数を表し；ならびに

Pはそのポリマー鎖にシクロデキストリン部分を含むか、またはnは少なくとも1である)。

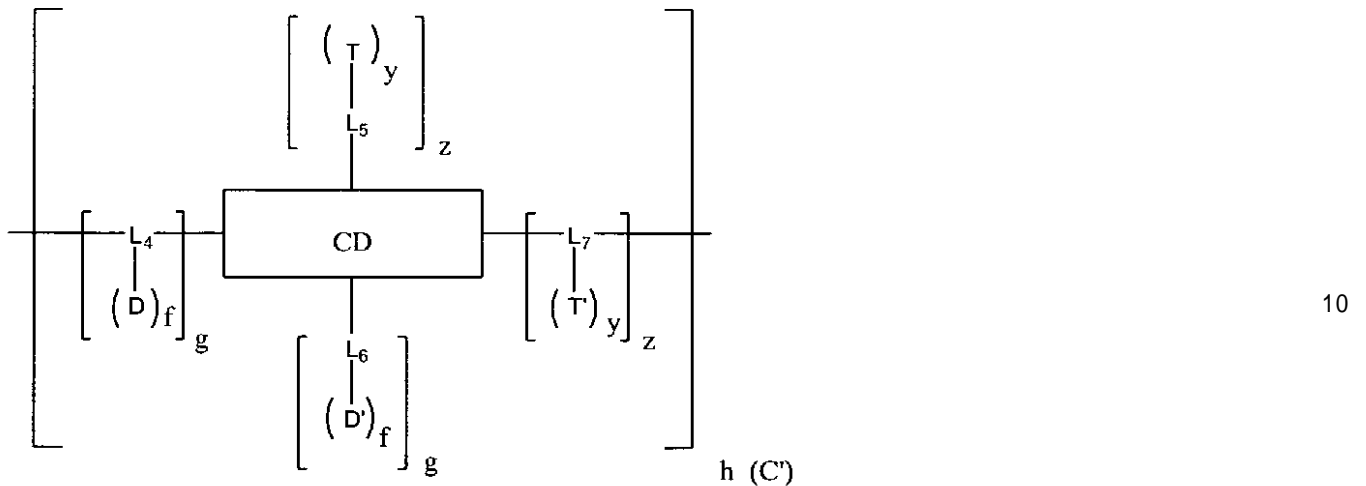
40

【0046】

ある実施形態において、該化合物は、式C'によって表される：

【0047】

【化 1 2】



(式中、

CDは、シクロデキストリン部分、またはその誘導体を表し；

L_4 、 L_5 、 L_6 および L_7 は、それぞれの存在について独立して、不在である場合もあり、またはリンカー基を表す場合もあり；

DおよびD'は、それぞれの存在について独立して、エトポシド、ツブリシン、エポチロン、またはそれらの類似体もしくは誘導体から選択され；

20

TおよびT'は、それぞれの存在について独立して、同じまたは異なる標的化リガンドまたはその前駆体を表し；

fおよびyは、それぞれの存在について独立して、1～10までの範囲の整数を表し；

gおよびzは、それぞれの存在について独立して、0～10までの範囲の整数を表し；

ならびに

hは、2～30,000の範囲の整数（例えば、2、3、4、5もしくは8～約25、50、100、500、1,000、5,000、10,000、15,000、20,000もしくは25,000、または例えば、2、3もしくは4～5もしくは10）である。

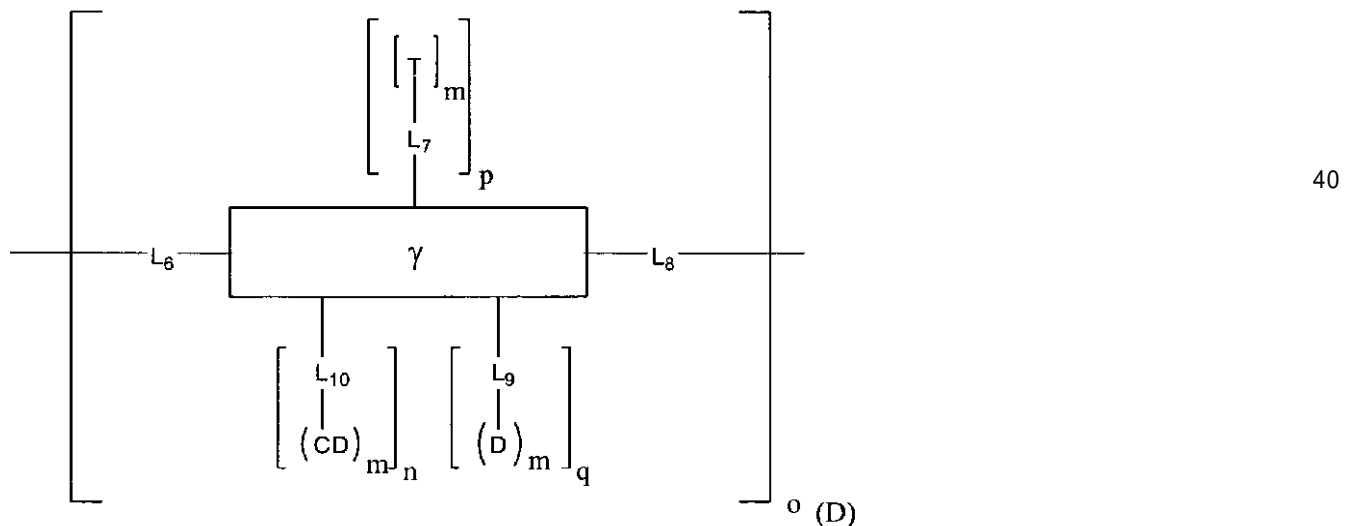
30

【0048】

ある実施形態において、該化合物は、式Dによって表される：

【0049】

【化 1 3】



(式中、

50

は、シクロデキストリン部分を含むポリマーのモノマーユニットを表し；

Tは、それぞれの存在について独立して、標的化リガンドまたはその前駆体を表し；

L₆、L₇、L₈、L₉およびL₁₀は、それぞれの存在について独立して、不在である場合もあり、またはリンカー基を表す場合もあり；

CDは、それぞれの存在について独立して、シクロデキストリン部分、またはその誘導体を表し；

Dは、それぞれの存在について独立して、エトポシド、ツブリシン、エポチロン、またはそれらの類似体もしくは誘導体から選択され；

mは、それぞれの存在について独立して、1～10の範囲の整数を表し；

oは、2～30, 000の整数（例えば、2、3、4、5もしくは8～約25、50、100、500、1,000、5,000、10,000、15,000、20,000もしくは25,000、または例えば、2、3もしくは4～5もしくは10）であり；ならびに

p、nおよびqは、それぞれの存在について独立して、0～10の範囲の整数を表し；

この場合、CDおよびDは、それぞれ、この化合物中に少なくとも1回は存在する）。

【0050】

本発明の1つの態様は、リンカーによって治療薬に共有結合でカップリングされたポリマーに関し、ここでのリンカーは、ホスフェート基を含む。

【0051】

本発明の1つの態様は、リンカーによって治療薬に共有結合でカップリングされたポリマー、例えば上に記載したいずれかのポリマーに関し、ここでの治療薬は、エトポシド、ツブリシン、エポチロン、またはそれらの類似体もしくは誘導体から選択される。

【0052】

上に記載したようなある実施形態において、利用するポリマーは、生体適合性ポリマーであり得る。

【0053】

上に記載したようなある実施形態において、ポリマーは、シクロデキストリン、クラウンエーテル、環状オリゴペプチド、クリプタンドもしくはクリプタート、カリクスアーレン、キャピタンド、またはこれらの任意の組み合わせから選択される複数の環状部分を含む。

【0054】

上に記載したようなある実施形態において、治療薬は、小分子である。ある実施形態において、該治療薬は、アミノ、ヒドロキシル、またはチオール基を含有する。ある実施形態において、該治療薬は、アミノ、ヒドロキシル、またはチオール基、好ましくはヒドロキシル基によって、自己環化性部分に連結されている。

【0055】

上に記載したようなある実施形態において、治療薬は、エトポシド、ツブリシン、エポチロン、またはそれらの類似体もしくは誘導体である。本明細書に開示するようなある実施形態において、標的化リガンドは、ホルモン、例えば、エンドサイトーシスを助長するホルモンである。ある実施形態において、該ホルモンは、黄体化ホルモン放出ホルモン（LHRH）である。

【0056】

ある実施形態において、リンカー基は、1つ以上のメチレン基が、基Yにより場合によっては置換されている（但し、いずれのY基も互いに隣接していないことを条件とする）ヒドロカルビレン基を表し、この場合、それぞれのYは、それぞれの存在について独立して、置換もしくは非置換アリアル、ヘテロアリアル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、または-O-、C(=X)（式中、Xは、NR₁、OもしくはSである）、-OC(O)-、-C(=O)O、-NR₁-、-NR₁CO-、-C(O)NR₁-、-S(O)_n-（式中、nは、0、1もしくは2である）、-OC(O)-NR₁、-NR₁-C(O)-NR₁-、-NR₁-C(NR₁)-NR₁-、および-B(OR₁)-から

10

20

30

40

50

選択され；ならびに R_1 は、それぞれの存在について独立して、H または低級アルキルを表す。

【0057】

ある実施形態において、リンカー基、例えば、治療薬とポリマーの間のリンカー基は、自己環化性部分を含む。ある実施形態において、リンカー基、例えば、治療薬とポリマーの間のリンカー基は、選択性決定部分を含む。

【0058】

本明細書に開示するようなある実施形態において、リンカー基、例えば、治療薬とポリマーの間のリンカー基は、自己環化性部分および選択性決定部分を含む。

【0059】

ある実施形態において、リンカー基は、アミノ酸もしくはペプチド、またはそれらの誘導体を表す。

【0060】

本明細書に開示するようなある実施形態において、治療薬または標的化リガンドは、生体加水分解性結合（例えば、エステル、アミド、カーボネート、カルバメートまたはホスフェート）によってリンカー基に共有結合している。

【0061】

ある実施形態において、化合物は、生体分解性または生体侵食性である。

【0062】

本明細書に開示するようなある実施形態において、化合物は、1,000 ~ 500,000 amu の間、または 5,000 ~ 200,000 amu の間、または 10,000 ~ 100,000 amu の間の数平均分子量 (M_n) を有する。

【0063】

1つの態様において、本発明は、医薬用賦形剤と本発明の化合物、またはその医薬的に許容されるエステル、塩もしくは水和物とを含む医薬製剤を提供するものである。ある実施形態において、治療薬またはそのプロドラッグは、本化合物の少なくとも5重量%を構成する。ある実施形態において、該治療薬またはそのプロドラッグは、本化合物の少なくとも20重量%を構成する。

【0064】

ある実施形態において、本化合物は、水溶性である。

【0065】

本明細書に開示するようなある実施形態において、Pは、線状ポリマー鎖である。本明細書に開示するようなある実施形態において、Pは、分岐ポリマー鎖である。

【0066】

本明細書に開示するようなある実施形態において、Pは、シクロデキストリン部分を含み、該Pのシクロデキストリン部分の少なくとも1つは、酸化されている。そのようなある実施形態において、該Pのシクロデキストリン部分の多数が、酸化されている。

【0067】

本明細書に開示するようなある実施形態において、Pは、そのポリマー鎖に、リンカー部分と交互になっているシクロデキストリン部分を含む。

【0068】

ある実施形態において、リンカー部分は、生物学的な条件下で開裂される治療薬またはそれらのプロドラッグに連結されている。

【0069】

1つの態様において、本発明は、治療薬を送達するための方法を提供するものであり、この方法は、本発明の1つ以上の化合物の治療有効量をその必要がある患者に投与することを含む。そのようなある実施形態において、該方法は、癌を治療するための方法である。

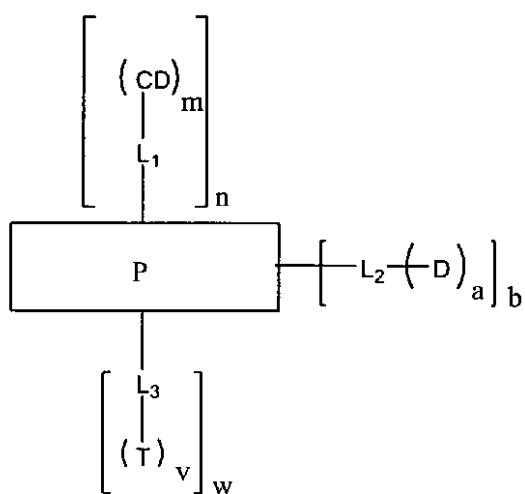
【0070】

1つの態様において、本発明は、式Cによって表される化合物に関する：

	10
	20
	30
	40
	50

【 0 0 7 1 】

【 化 1 4 】



10

(C)

(式 中 、

P は、ポリマー鎖を表し；

CD は、シクロデキストリン部分を表し；

L₂ は、それぞれの存在について独立して、不在である場合もあり、またはリンカー基を表す場合もあり（この場合、1つ以上の存在について、L₂ は、ホスフェート基を含むリンカー基である）；

20

L₁ および L₃ は、それぞれの存在について独立して、不在である場合もあり、またはリンカー基を表す場合もあり；

D は、それぞれの存在について独立して、治療薬またはそのプロドラッグを表し；

T は、それぞれの存在について独立して、標的化リガンドまたはその前駆体を表し；

a、m および v は、それぞれの存在について独立して、1～10の範囲の整数を表し；

n および w は、それぞれの存在について独立して、0～約30，000の範囲の整数を表し；および

b は、1～約30，000の範囲の整数を表し；ならびに

30

この場合、

P はそのポリマー鎖にシクロデキストリン部分を含むか、または n は少なくとも1であり、および

複数の治療薬またはそれらのプロドラッグが、例えば生物学的な条件下で、開裂可能な連結機構によってポリマー鎖に共有結合で連結されている）。

【 0 0 7 2 】

ある実施形態において、複数の存在について、L₂ は、ホスフェート基を含むリンカー基である。

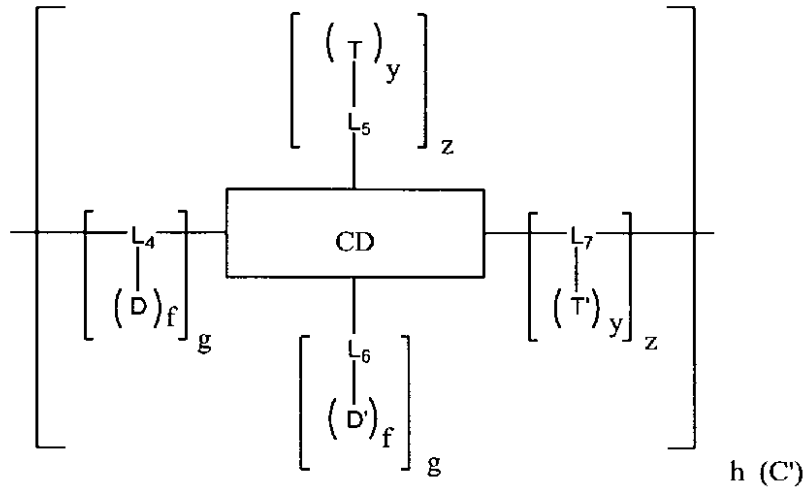
【 0 0 7 3 】

ある実施形態において、該化合物は、式 C' によって表される：

40

【 0 0 7 4 】

【化 1 5】



10

(式中、

CDは、シクロデキストリン部分、またはその誘導体を表し；

L_4 および L_6 は、それぞれの存在について独立して、不在である場合もあり、またはリンカー基を表す場合もあり（この場合、1つ以上の存在について、 L_4 または L_6 は、ホスフェート基を含むリンカー基である）；

20

L_5 および L_7 は、それぞれの存在について独立して、不在である場合もあり、またはリンカー基を表す場合もあり；

D および D' は、それぞれの存在について独立して、同じまたは異なる治療薬またはそのプロドラッグを表し；

T および T' は、それぞれの存在について独立して、同じまたは異なる標的化リガンドまたはその前駆体を表し；

f および y は、それぞれの存在について独立して、1～10までの範囲の整数を表し；

g および z は、それぞれの存在について独立して、0～10までの範囲の整数を表し；

ならびに

h は、2～30, 000の整数（例えば、2、3、4、5もしくは8～約25、50、100、500、1,000、5,000、10,000、15,000、20,000もしくは25,000、または例えば、2、3もしくは4～5もしくは10）である。

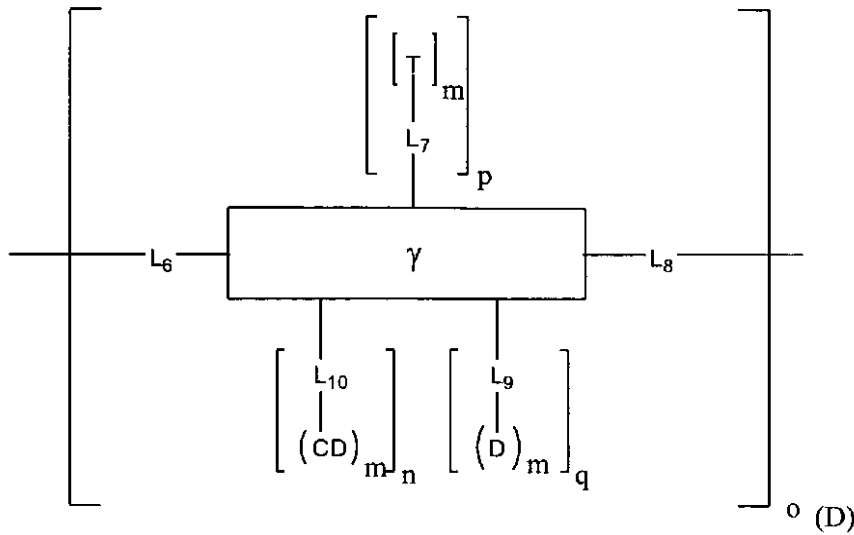
30

【0075】

ある実施形態において、該化合物は、式Dによって表される：

【0076】

【化 1 6】



10

(式中、

は、ポリマーのモノマーユニットを表し；

Tは、それぞれの存在について独立して、標的化リガンドまたはその前駆体を表し；

L₆、L₇、L₈およびL₁₀は、それぞれの存在について独立して、不在である場合
もあり、またはリンカー基を表す場合もあり；

20

L₉は、それぞれの存在について独立して、リンカー基を表し（この場合、1つ以上の
存在について、L₉は、ホスフェート基を含むリンカー基である）；

CDは、それぞれの存在について独立して、シクロデキストリン部分、またはその誘導
体を表し；

Dは、それぞれの存在について独立して、治療薬またはそのプロドラッグ形を表し；

mは、それぞれの存在について独立して、1～10の範囲の整数を表し；

oは、2～30、000の整数（例えば、2、3、4、5もしくは8～約25、50、
100、500、1,000、5,000、10,000、15,000、20,000
もしくは25,000、または例えば、2、3もしくは4～5もしくは10）であり；な
らびに

30

p、nおよびqは、それぞれの存在について独立して、0～10の範囲の整数を表し；

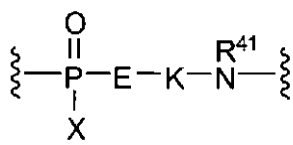
この場合、CDおよびDは、それぞれ、この化合物中に少なくとも1回は存在する）。

【0077】

ある実施形態において、治療薬またはそのプロドラッグをポリマーに接続する少なくと
も1つのリンカーは、式：

【0078】

【化 1 7】



40

(式中、

Pは、リンであり；

Oは、酸素であり；

Eは、酸素またはNR⁴⁰を表し；

Kは、ヒドロカルビルを表し；

Xは、OR⁴²またはNR⁴³R⁴⁴から選択され；ならびに

50

R^{40} 、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、および R^{44} は、独立して、水素または場合によっては置換されているアルキルを表す) によって表される基を含む。

【0079】

ある実施形態において、Eは、 NR^{40} であり、 R^{40} は水素である。

【0080】

ある実施形態において、Kは、低級アルキレン(例えば、エチレン)である。

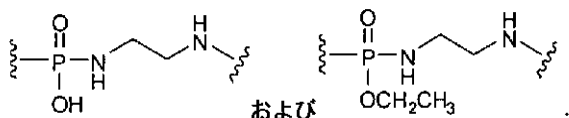
【0081】

ある実施形態において、少なくとも1つのリンカーは、

【0082】

10

【化18】



から選択される基を含む。

【0083】

ある実施形態において、Xは、 OR^{42} である。

【0084】

ある実施形態において、リンカー基は、アミノ酸もしくはペプチド、またはそれらの誘導体を含む。

20

【0085】

本明細書に開示するようなある実施形態において、リンカーは、治療薬に、その治療薬上のヒドロキシル基(例えば、フェノール性ヒドロキシル基)によって接続される。

【0086】

本明細書に開示するようなある実施形態において、治療薬は、治療活性を有する小分子、ペプチド、タンパク質またはポリマーである。本明細書に開示するようなある実施形態において、該治療薬は、小分子である。本明細書に開示するようなある実施形態において、該治療薬は、エトポシド、ツブリシン、エポチロン、またはそれらの類似体もしくは誘導体から選択される。

30

【0087】

本明細書に開示するようなある実施形態において、治療薬は、疎水性であり、 0.4 より大きい $\log P$ を有する。

【0088】

本明細書に開示するようなある実施形態において、治療薬は、低い水溶性を有する。

【0089】

本明細書に開示するようなある実施形態において、治療薬または標的化リガンドは、生体加水分解性結合(例えば、エステル、アミド、カーボネートまたはカルバメート)によってリンカー基に共有結合している。

【0090】

本明細書に開示するようなある実施形態において、治療薬は、抗癌剤、抗真菌剤、抗菌剤、抗カビ薬、または抗ウイルス薬から選択される。

40

【0091】

本明細書に開示するようなある実施形態において、治療薬は、受容体アゴニストである。ある実施形態において、該治療薬は、受容体アンタゴニストである。

【0092】

本明細書に開示するようなある実施形態において、化合物は、生体分解性または生体侵食性である。

【0093】

本明細書に開示するようなある実施形態において、化合物は、 $1,000 \sim 500,000$

50

00 amuの間、または5,000~200,000 amuの間、または10,000~100,000 amuの間の数平均分子量(M_n)を有する。

【0094】

本明細書に開示するような1つの態様において、本発明は、医薬用賦形剤と本発明の化合物、またはその医薬的に許容されるエステル、塩もしくは水和物とを含む医薬製剤を提供するものである。

【0095】

本明細書に開示するようなある実施形態において、治療薬は、食欲抑制剤、抗関節炎薬、抗喘息薬、抗痙攣薬、抗うつ薬、抗ヒスタミン薬、抗炎症薬、制吐剤、抗新生物薬、かゆみ止め、抗精神病薬、解熱剤、鎮痙薬、心血管疾患用製剤、血圧降下剤、利尿薬、血管拡張薬、中枢神経系興奮薬、咳および感冒用製剤、うっ血除去薬、診断薬、ホルモン、骨成長刺激薬および骨吸収阻害剤、免疫抑制薬、筋弛緩剤、精神刺激薬、鎮静剤、精神安定薬、抗炎症薬、抗てんかん薬、麻酔薬、催眠薬、鎮静薬、神経弛緩薬、抗うつ薬、抗不安薬、抗痙攣薬、神経遮断薬、抗コリン作用薬およびコリン様作用剤、抗ムスカリン様作用薬およびムスカリン様作用薬、抗アドレナリン作動薬、抗不整脈薬、および血圧降下剤から選択される。

10

【0096】

本明細書に開示するようなある実施形態において、治療薬またはそのプロドラッグは、本化合物の少なくとも5重量%を構成する。ある実施形態において、該治療薬またはそのプロドラッグは、本化合物の少なくとも20重量%を構成する。

20

【0097】

本明細書に開示するようなある実施形態において、本化合物は、水溶性である。

【0098】

ある実施形態において、複数のリンカー部分が、治療薬またはそれらのプロドラッグに連結されており、生物学的な条件下で開裂される。

【0099】

1つの態様において、本発明は、治療薬を送達するための方法を提供するものであり、この方法は、本発明の1つ以上の化合物の治療有効量をその必要がある患者に投与することを含む。そのようなある実施形態において、該方法は、癌を治療するための方法である。

30

【図面の簡単な説明】

【0100】

【図1】CDP-PEG-SS-ツブリシンで治療したマウスにおけるHT29結腸癌異種移植片についての腫瘍容積平均要約データを示す。

【図2】CDP-PEG-SS-ツブリシンで治療したマウスにおけるHT29結腸癌異種移植片についての体重平均要約データを示す。

【図3】5つの異なるCDP-Rho系の相対細胞内取り込み特性を全投薬量の百分率として示す。

【図4】投薬後の2つの系におけるCDP-Rhoの相対分布を示す。

【図5】フローサイトメトリーによりCDP-RhoおよびLHRH-CDP-Rhoの取り込みを示す。

40

【図6】共焦点顕微鏡によって観察したときのLHRH-CDP-Rhoとリソトラッカーグリーン(LysoTracker green)の実質的共同在を示す。

【発明を実施するための形態】

【0101】

I. 化合物

本発明は、生物学的な条件下で開裂して治療薬を放出する連結機構によって治療薬に共有結合で連結された水溶性、生体適合性ポリマーを含む、水溶性、生体適合性ポリマーコンジュゲートを提供する。ある実施形態において、ポリマーコンジュゲートは、テザー、例えばリンカー、によってポリマー、好ましくは生体適合性ポリマー、に共有結合で連結

50

された治療薬を含み、この場合のテザーは、互いに共有結合で連結されている選択性決定部分と自己環化性部分をそのテザー内に、例えばポリマーと治療薬の間に、含む。

【0102】

本発明のポリマーコンジュゲートは、治療薬の溶解度および/もしくは安定性の改善、薬物-薬物相互作用の低減、血漿タンパク質をはじめとする血液成分との相互作用の低減、免疫原性の低減または排除、薬剤の代謝からの保護、薬物放出動態の調節、循環時間の改善、(例えば、血清中の、もしくは選択された組織、例えば腫瘍、内での)薬物半減期の改善、毒性の減弱、有効度の改善、異なる種、人種および/もしくは種族の被験者にわたっての薬物代謝の正規化、ならびに/または特定の細胞もしくは組織へのターゲット送達への備えに有用であり得る。溶解度不良のおよび/または毒性の化合物は、本発明のポリマー化合物に組み込むことによる恩恵を特に受け得る。ある実施形態において、治療薬は、治療機能を有する小分子、高分子、抗体、ペプチド、タンパク質、酵素、核酸またはポリマーである。

10

【0103】

ポリマーは、ポリカチオン、ポリアニオン、または非イオン性ポリマーであり得る。ポリカチオン性またはポリアニオン性ポリマーは、それぞれ、正または負電荷を有する少なくとも1つの部位を有する。そのようなある実施形態において、リンカー部分および環状部分の少なくとも一方は、そのような荷電部位を含むので、その部分のすべての存在が荷電部位を含む。

【0104】

ある実施形態において、ポリマーは、多糖類および他の非タンパク質生体適合性ポリマーならびにそれらの組み合わせ[少なくとも1つの末端ヒドロキシル基を含有するもの(例えば、ポリビニルピロリドン、ポリ(オキシエチレン)グリコール(PEG)、ポリコハク酸無水物、ポリセバシン酸、PEG-ホスフェート、ポリグルタメート、ポリエチレンイミン、無水マレイン酸ジビニルエーテル(DIVMA)、セルロース、プルラン、イヌリン、ポリビニルアルコール(PVA)、N-(2-ヒドロキシプロピル)メタクリルアミド(HPMA)、デキストランおよびヒドロキシエチルデンプン(HES))で、且つ、治療薬、標的化リガンドおよび/またはシクロデキストリン部分をグラフトするための任意のペンダント基を有するもの]から選択される。ある実施形態において、該ポリマーは、生体分解性ポリマー、例えば、ポリ(乳酸)、ポリ(グリコール酸)、ポリ(アルキル2-シアノアクリレート)、ポリ無水物およびポリオルトエステル、または生体侵食性ポリマー、例えば、ポリラクチド-グリコリドコポリマーおよびその誘導体、非ペプチドポリアミノ酸、ポリイミノカーボネート、ポリアルファ-アミノ酸、ポリアルキル-シアノアクリレート、ポリホスファゼンもしくはアシルオキシメチルポリアスパルテートおよびポリグルタメートコポリマーならびのそれらの混合物であり得る。

20

30

【0105】

そのようなある実施形態において、ポリマーは、環状部分と、それらの環状構造を、例えば線状または分岐ポリマー、好ましくは線状ポリマーに接続するリンカー部分とを交互に含む。該環状部分は、任意の適する環状構造、例えば、シクロデキストリン、クラウンエーテル(例えば、18-クラウン-6、15-クラウン-5、12-クラウン-4、など)、環状オリゴペプチド(例えば、5~10のアミノ酸残基を含むもの)、クリプタンもしくはクリプタート(例えば、クロプタンド[2,2,2]、クリプタンド-2,1,1、およびそれらの錯体)、カリクスアーレン、またはキャピタンド、あるいはこれらの任意の組み合わせであり得る。好ましくは、該環状構造は、水溶性である(または水溶性になるように修飾されている)。例えば線状ポリマーの作製についての、ある実施形態において、該環状構造は、重合条件下でそれぞれの環状構造の正確に2つの部分がリンカー部分と反応するように選択されるので、結果として生ずるポリマーは、環状部分とリンカー部分、例えばそれぞれのタイプの部分について少なくとも4つ、の交互配列を含む(または、それらから本質的になる)。適する二官能基化環状部分としては、市販されている、および/または出版物に掲載されているプロトコルを用いて作製することができる

40

50

、多くのものが挙げられる。ある実施形態において、コンジュゲートは、少なくとも 0 . 1 g / m L、好ましくは少なくとも 0 . 2 5 g / m L の濃度まで水に溶ける。

【 0 1 0 6 】

従って、ある実施形態において、本発明は、治療薬の薬物送達用に設計された治療用シクロデキストリン含有ポリマー化合物の新規組成物に関する。ある実施形態において、これらのシクロデキストリン含有ポリマーは、薬物安定性および/もしくは溶解度を改善し、ならびに/または毒性を低減し、ならびに/またはインビボで使用したときの小分子治療薬の有効度を改善する。さらに、様々なリンカー基、および/または標的化リガンドから選択することにより、ポリマーからの薬物放出速度を、制御送達のために減ずることができる。

10

【 0 1 0 7 】

本発明は、1つ以上の治療薬が共有結合で連結されているポリマーコンジュゲート、例えば、シクロデキストリン含有ポリマーコンジュゲートを含む。ポリマーとしては、線状または分岐シクロデキストリン含有ポリマー、およびシクロデキストリンがグラフトされているポリマーが挙げられる。本明細書に記載するように修飾することができる例示的シクロデキストリン含有ポリマーは、米国特許第 6 , 5 0 9 , 3 2 3 号および同第 6 , 8 8 4 , 7 8 9 号、ならびに米国特許公開出願第 2 0 0 4 - 0 1 0 9 8 8 8 号および同第 2 0 0 4 - 0 0 8 7 0 2 4 号(これらは、それら全体が本明細書に参照として取り入れられている)において教示されている。これらのポリマーは、小分子治療送達用の担体として有用であり、ならびにインビボで使用するときの薬物の安定性および溶解度を改善することが

20

【 0 1 0 8 】

ある実施形態において、基礎ポリマーは、線状シクロデキストリン含有ポリマーであり、例えば、そのポリマー骨格がシクロデキストリン部分を含む。例えば、ポリマーは、正確に2つの位置のそれぞれに1つの反応性部位を有するように修飾された少なくとも1つのシクロデキストリン誘導体を生じさせ、該反応性部位と共有結合を形成することができる正確に2つの反応性部分を有するリンカーとそのシクロデキストリン誘導体とを、反応性部位と該反応性部分の反応を促進する条件下で反応させて、リンカーとシクロデキストリン誘導体の間に共有結合を形成し、それによってシクロデキストリン誘導体とリンカーの交互ユニットを含む線状ポリマーを生成することにより生成された、水溶性、線状シクロデキストリンポリマーであってもよい。あるいは、該ポリマーは、線状ポリマー骨格を有する、水溶性、線状シクロデキストリンポリマーであってもよく、このポリマーは、その線状ポリマー骨格内に複数の置換または非置換シクロデキストリン部分およびリンカー部分を含み、この場合、ポリマー鎖末端にあるシクロデキストリン部分以外のそれぞれのシクロデキストリン部分は、それらのリンカー部分のうち2つに連結されており、そのそれぞれのリンカー部分が2つのシクロデキストリン部分を共有結合で連結している。さらにもう1つの実施形態において、該ポリマーは、複数のリンカー部分によって共有結合で互いに連結された複数のシクロデキストリン部分を含む、水溶性、線状シクロデキストリンポリマーであり、この場合、ポリマー鎖末端にあるシクロデキストリン部分以外のそれぞれのシクロデキストリン部分が2つのリンカー部分に連結されて、線状シクロデキストリンポリマーを形成する。

30

40

【 0 1 0 9 】

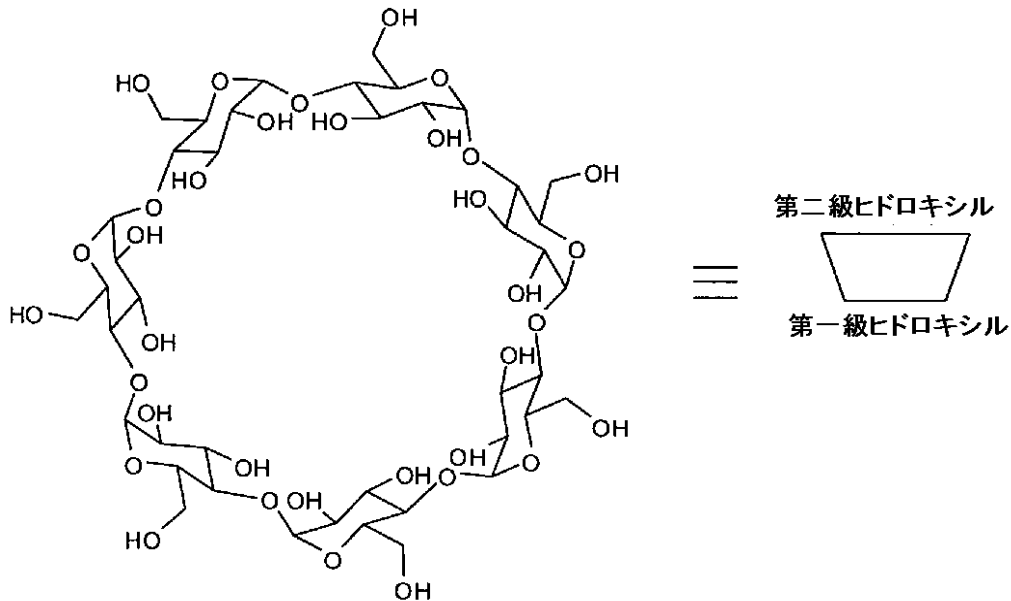
シクロデキストリンは、(1 , 4) 連結で天然に存在する D - (+) - グルコピラノースユニットを含有する環状多糖類である。最も一般的なシクロデキストリンは、アルファ () - シクロデキストリン、ベータ () - シクロデキストリンおよびガンマ () - シクロデキストリンであり、これらは、それぞれ、6、7または8つのグルコピラノースユニットを含有する。構造的に、シクロデキストリンの環の性状により、内部無極性または疎水性空隙を有する円環体またはドーナツのような形状が形成され、そのシクロデキストリン円環体の一方の面に第二のヒドロキシル基が位置し、他方に第一のヒドロキシル基が位置する。従って、一例として () - シクロデキストリンを用いると、シクロデ

50

キストリンは、図的には次のように表されることが多い。

【0110】

【化19】



10

20

第二のヒドロキシル基が位置する面は、第一のヒドロキシル基が位置する面より大きな直径を有する。本発明は、第一および/または第二のヒドロキシル基でのシクロデキストリン部分への共有結合性連結を考えている。シクロデキストリン内部空隙の疎水性により、様々な化合物、例えばアダマンタン、のホスト-ゲスト包接複合体が可能となる。(Comprehensive Supramolecular Chemistry, Volume 3, J. L. Atwoodら, eds., Pergamon Press (1996); T. Cserhati, Anal. Biochem., 1995, 225: 328-332; Husainら, Applied Spectroscopy, 1992, 46: 652-658; FR 2 665 169)。ポリマーを修飾するためのさらなる方法が、Suh, J. and Noh, Y., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 1327-1330に開示されている。

30

【0111】

ある実施形態において、本発明は、自己環化性部分を含むテザーによってポリマー（例えば、上で論じたポリマーのいずれか）に共有結合で連結された治療薬を含む。一部の実施形態において、該テザーは、選択性決定部分をさらに含む。従って、本発明の1つの態様は、共有結合で互いに連結されている選択性決定部分と自己環化性部分とを含むテザーによってポリマー、好ましくは生体適合性ポリマー、に共有結合で連結された治療薬を含む、ポリマーコンジュゲートに関する。

【0112】

一部の実施形態において、ポリマーは、生体適合性である。

40

【0113】

一部の実施形態において、選択性決定部分は、自己環化性部分とポリマーの間の自己環化性部分に結合している。

【0114】

ある実施形態において、選択性決定部分は、その選択性決定部分と自己環化性部分との間の結合の開裂における選択性を促進する部分である。そのような部分は、例えば、選択性決定部分と自己環化性部分の間の酵素的開裂を促進することができる。あるいは、そのような部分は、酸性条件または塩基性条件下で、選択性決定部分と自己環化性部分の間の開裂を促進することができる。

【0115】

50

ある実施形態において、本発明は、上述の任意の組み合わせを考えている。例えば、任意の自己環化性部分、任意の選択性決定部分、および/または任意の治療薬と併用での本発明の任意のポリマーが本発明の範囲内であることは、当業者には理解されるであろう。一例として、式Cの化合物についての様々な特定列挙実施形態のうちのいずれかを、選択性決定部分の様々な特定列挙実施形態のうちのいずれかと併用することができる。

【0116】

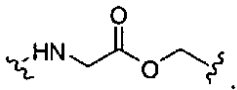
ある実施形態において、選択性決定部分は、その結合が酸性条件下で開裂されるように選択される。

【0117】

その結合が塩基性条件下で開裂されるように選択性決定部分が選択されるある実施形態において、その選択性決定部分は、アミノアルキルカルボニルオキシアルキル部分である。ある実施形態において、選択性決定部分は、構造：

【0118】

【化20】



を有する。

【0119】

その結合が酵素的に開裂されるように選択性決定部分が選択されるある実施形態では、特定の酵素または酵素の類が、その結合を開裂するように、それを選択することができる。好ましいそのようなある実施形態において、選択性決定部分は、その結合がカテプシン、好ましくはカテプシンB、によって開裂されるように、選択することができる。

【0120】

ある実施形態において、選択性決定部分は、ペプチド、好ましくはジペプチド、トリペプチドまたはテトラペプチドを含む。そのようなある実施形態において、該ペプチドは、ジペプチドであり、KFおよびFKから選択される。ある実施形態において、該ペプチドは、トリペプチドであり、GFA、GLA、AVA、GVA、GIA、GVL、GVFおよびAVFから選択される。ある実施形態において、該ペプチドは、GFYAおよびGFLGから選択されるテトラペプチドであり、好ましくはGFLGである。

【0121】

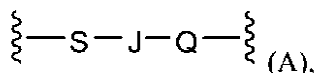
そのようなある実施形態において、GFLGなどのペプチドは、選択性決定部分と自己環化性部分との間の結合がカテプシン、好ましくはカテプシンB、によって開裂されるように、選択される。

【0122】

ある実施形態において、選択性決定部分は、式Aによって表される：

【0123】

【化21】



(式中、

Sは、ジスルフィド結合の一部である硫黄原子であり；

Jは、場合によっては置換されているヒドロカルビルである；および

Qは、OまたはNR¹⁻³であり、ここでR¹⁻³は、水素またはアルキルである)。

【0124】

ある実施形態において、Jは、ポリエチレングリコール、ポリエチレン、ポリエステル、アルケニルまたはアルキルであり得る。ある実施形態において、Jは、1つ以上のメチレン基を含むヒドロカルビル基を表すことができ、ここで、1つ以上のメチレン基は、

10

20

30

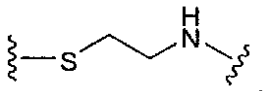
40

50

基 Y により場合によっては置換されており（但し、いずれの Y 基も互いに隣接していないことを条件とする）、それぞれの Y は、それぞれの存在について独立して、置換もしくは非置換アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、または - O -、C (= X)（式中、X は、NR^{3 0}、O もしくは S である）、- OC(O)-、- C(=O)O、- NR^{3 0}-、- NR₁CO-、- C(O)NR^{3 0}-、- S(O)_n-（式中、n は、0、1 もしくは 2 である）、- OC(O)-NR^{3 0}、- NR^{3 0}-C(O)-NR^{3 0}-、- NR^{3 0}-C(NR^{3 0})-NR^{3 0}-、および - B(OR^{3 0})- から選択され；ならびに R^{3 0} は、それぞれの存在について独立して、H または低級アルキルを表す。ある実施形態において、J は、置換または非置換低級アルキレン、例えばエチレンであり得る。例えば、選択性決定部分は、

10

【0125】
【化22】



であり得る。

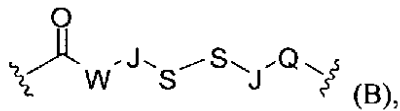
【0126】

ある実施形態において、選択性決定部分は、式 B によって表される：

【0127】

【化23】

20



（式中、

W は、直接結合であるか、低級アルキル、NR^{1 4}、S、O から選択され；

S は、硫黄であり；

J は、独立して、およびそれぞれの存在について、ヒドロカルビルまたはポリエチレングリコールであり；

Q は、O または NR^{1 3} であり、ここで R^{1 3} は、水素またはアルキルであり；ならびに

30

R^{1 4} は、水素およびアルキルから選択される）。

【0128】

そのようなある実施形態において、J は、置換または非置換低級アルキル、例えばメチレンであり得る。そのようなある実施形態において、J は、アリール環であり得る。ある実施形態において、該アリール環は、ベンゾ環である。ある実施形態において、W および S は、アリール環上に 1, 2 - の関係にある。ある実施形態において、該アリール環は、アルキル、アルケニル、アルコキシ、アラルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、- CN、アジド、- NR^xR^x、- CO₂OR^x、- C(O)-NR^xR^x、- C(O)-R^x、- NR^x-C(O)-R^x、- NR^xSO₂R^x、- SR^x、- S(O)R^x、- SO₂R^x、- SO₂NR^xR^x、- (C(R^x)₂)_n-OR^x、- (C(R^x)₂)_n-NR^xR^x、および - (C(R^x)₂)_n-SO₂R^x で場合によっては置換されていることがあり、ここで、R^x は、それぞれの存在について独立して、H または低級アルキルであり、ならびに n は、それぞれの存在について独立して、0 ~ 2 の整数である。

40

【0129】

ある実施形態において、アリール環は、アルキル、アルケニル、アルコキシ、アラルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、- CN、アジド、- NR^xR^x、- CO₂OR^x、- C(O)-NR^xR^x、- C(O)-R^x、- NR^x-C(O)-R^x、- NR^xSO₂R^x、- SR^x、- S(O)R^x、- SO₂R^x、- SO₂NR^xR^x、- (C

50

$(R^X)_2)_n - OR^X$ 、 $-(C(R^X)_2)_n - NR^X R^X$ 、および $-(C(R^X)_2)_n - SO_2 R^X$ で場合によっては置換されており、ここで、 R^X は、それぞれの存在について独立して、Hまたは低級アルキルであり、ならびにnは、それぞれの存在について独立して、0~2の整数である。

【0130】

ある実施形態において、Jは、独立して、およびそれぞれの存在について、ポリエチレングリコール、ポリエチレン、ポリエステル、アルケニル、またはアルキルである。

【0131】

ある実施形態では、独立して、およびそれぞれの存在について、1つ以上のメチレン基を含むヒドロカルビルン基を表し、ここで、1つ以上のメチレン基は、基Yにより場合によっては置換されており(但し、いずれのY基も互いに隣接していないことを条件とする)、それぞれのYは、それぞれの存在について独立して、置換もしくは非置換アリアル、ヘテロアリアル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、または $-O-$ 、 $C(=X)$ (式中、Xは、 NR^{30} 、OもしくはSである)、 $-OC(O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-NR^{30}-$ 、 $-NR_1CO-$ 、 $-C(O)NR^{30}-$ 、 $-S(O)_n-$ (式中、nは、0、1もしくは2である)、 $-OC(O)-NR^{30}$ 、 $-NR^{30}-C(O)-NR^{30}-$ 、 $-NR^{30}-C(NR^{30})-NR^{30}-$ 、および $-B(OR^{30})-$ から選択され; ならびに R^{30} は、それぞれの存在について独立して、Hまたは低級アルキルを表す。

10

【0132】

ある実施形態において、Jは、独立して、およびそれぞれの存在について、置換または非置換低級アルキレンである。ある実施形態において、Jは、独立して、およびそれぞれの存在について、置換または非置換エチレンである。

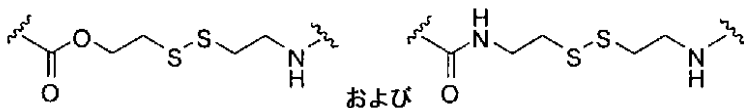
20

【0133】

ある実施形態において、選択性決定部分は、

【0134】

【化24】



30

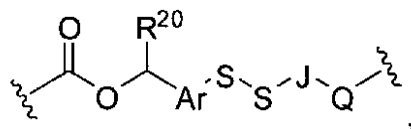
から選択される。

【0135】

選択性決定部分は、ある条件下で開裂可能な基、例えばジスルフィド基、を含むことができる。ある実施形態において、該選択性決定部分は、例えばジスルフィド基に結合しているアリアルおよび/またはアルキル基(単数または複数)を含む、ジスルフィド含有部分を含む。ある実施形態において、該選択性決定部分は、構造:

【0136】

【化25】



40

(式中、

Arは、置換または非置換ベンゾ環であり;

Jは、場合によっては置換されているヒドロカルビルであり; および

Qは、Oまたは NR^{13} であり、ここで R^{13} は、水素またはアルキルである)

を有する。

【0137】

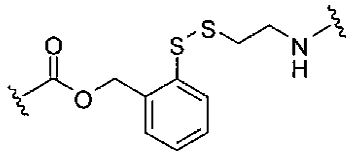
ある実施形態において、Arは、非置換である。ある実施形態において、Arは、1,

50

2 - ベンゾ環である。例えば、式 B の中の適する部分としては、

【0138】

【化26】



が挙げられる。

【0139】

ある実施形態において、自己環化性部分は、選択性決定部分とその自己環化性部分との間の結合が開裂すると環化が発生し、それによって治療薬が放出されるように、選択される。そのような開裂 - 環化 - 放出カスケードは、逐次的に別個の段階で発生する場合もあり、または実質的に同時に発生する場合もある。従って、ある実施形態において、開裂と自己環化の間に時間的および/または空間的な差があってもよい。自己環化カスケードの速度は、pHに依存することがあり、例えば、塩基性pHは、開裂後の自己環化の速度を増すことがある。自己環化は、インピボで導入後、24時間、18時間、14時間、10時間、6時間、3時間、2時間、1時間、30分、10分、5分または1分の半減期を有することがある。

10

【0140】

そのようなある実施形態において、自己環化性部分は、環化すると5または6員環、好ましくは5員環、が形成されるように、選択することができる。そのようなある実施形態において、5または6員環は、酸素、窒素または硫黄から選択される少なくとも1つのヘテロ原子、好ましくは少なくとも2つのヘテロ原子（この場合のヘテロ原子は、同じであってもよいし、または異なってもよい）を含む。そのようなある実施形態において、複素環は、少なくとも1つ、好ましくは2つの窒素原子を含有する。そのようなある実施形態において、自己環化性部分は、イミダゾリジンを形成する。

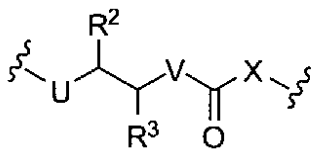
20

【0141】

ある実施形態において、自己環化性部分は、構造：

【0142】

【化27】



30

(式中、

Uは、NR¹およびSから選択され；

Xは、O、NR⁵、およびSから選択され、好ましくは、OまたはSであり；

Vは、O、SおよびNR⁴から選択され、好ましくは、OまたはNR⁴であり；

R²およびR³は、独立して、水素、アルキルおよびアルコキシから選択され；または

R²およびR³は、それらが連結されている炭素原子と一緒に、環を形成し；ならびに

R¹、R⁴およびR⁵は、独立して、水素およびアルキルから選択される)

40

を有する。

【0143】

ある実施形態において、Uは、NR¹であり、および/またはVは、NR⁴であり、ならびにR¹およびR⁴は、独立して、メチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルから選択される。ある実施形態において、R¹およびR⁴は、両方ともメチルである。ある実施形態において、R²およびR³は、両方とも水素である。ある実施形態において、R²およびR³は、独立して、アルキル、好ましくは低級アルキルである。ある実施形態に

50

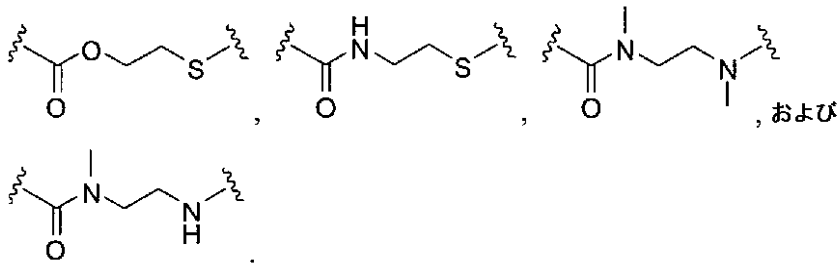
において、 R^2 と R^3 は、一緒に、 $-(CH_2)_n-$ (式中、 n は 3 または 4 である) となり、それによってシクロペンチルまたはシクロヘキシル環を形成する。ある実施形態において、 R^2 および R^3 の性質は、自己環化性部分の環化速度に影響を及ぼすことがある。そのようなある実施形態において、 R^2 および R^3 が、それらが連結している炭素原子と一緒に環を形成するときの環化速度のほうが、 R^2 および R^3 が水素、アルキルおよびアルコキシから独立して選択されるとき速度より大きいと予想される。ある実施形態において、 U は、自己環化性部分に結合している。

【0144】

ある実施形態において、自己環化性部分は、

【0145】

【化28】



から選択される。

【0146】

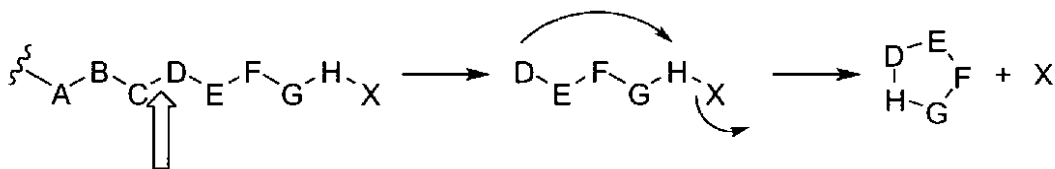
ある実施形態において、選択性決定部分は、カルボニル-ヘテロ原子結合、例えばアミド、カルバメート、カーボネート、エステル、チオエステルおよび尿素結合、によって、自己環化性部分に接続することができる。

【0147】

ある実施形態において、治療薬は、共有結合で互いに連結されている選択性決定部分と自己環化性部分とを含むテザーによって、ポリマーに共有結合で連結されている。ある実施形態において、自己環化性部分は、選択性決定部分とその自己環化性部分との間の結合の開裂後にその自己環化性部分の環化が発生し、それによって治療薬が放出されるように、選択される。説明図のように、 ABC は、選択性決定部分であり得、 $DEFGH$ は、自己環化性部分であり、ならびに ABC は、酵素 Y が C と D の間を開裂させるように、選択することができる。 C と D の間の結合の開裂がある点まで進行すると、 D は H のほうに環化し、それによって治療薬 X またはそのプロドラッグが放出されることとなる。

【0148】

【化29】



ある実施形態において、治療薬 X は、開裂発生後にその分子の残部から自然に解離する追加の介在成分 (別の自己環化性部分または脱離基リンカー、例えば、 CO_2 またはメトキシメチルを含むが、これらに限定されない) をさらに含むことがある。

【0149】

ある実施形態において、本発明は、リンカーによってポリマー (例えば、上で論じたポリマーのうちのいずれか) に共有結合で連結された治療薬を含む、ポリマーコンジュゲートを提供し、この場合の治療薬は、エトポシド、ツプリシン、エポチロン、またはそれらの類似体もしくは誘導體から選択される。リンカーは、生物学的な条件下で開裂可能であり得る。一部の実施形態において、ポリマーは、そのポリマーにぶらさがっている標的化

10

20

30

40

50

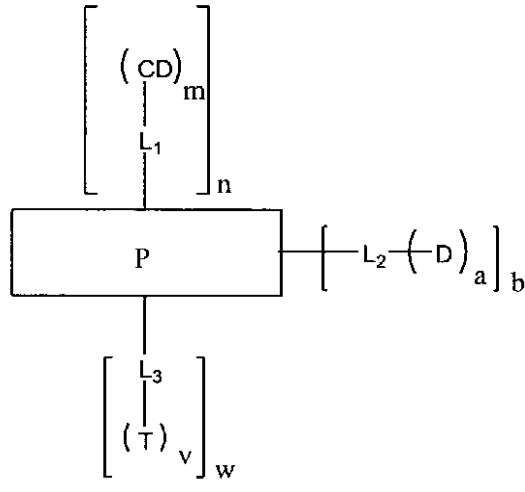
リガンドおよび/または1つ以上のシクロデキストリン部分を含むこともある。従って、本発明の1つの態様は、生物学的な条件下で開裂可能なテザーによってポリマーに共有結合で連結された治療薬を含む、ポリマーコンジュゲートに関する。

【0150】

本発明の1つの態様は、式Cの構造を有する化合物、場合によってはポリマー化合物、に関する：

【0151】

【化30】



10

20

(式中、

Pは、ポリマー鎖を表し；

CDは、環状部分を表し；

L₁、L₂およびL₃は、それぞれの存在について独立して、不在である場合もあり、またはリンカー基を表す場合もあるが、但し、L₂の複数の存在は、生物学的な条件下で開裂可能なリンカーを表すことを条件とし；

Dは、それぞれの存在について独立して、治療薬またはそのプロドラッグを表し；

Tは、それぞれの存在について独立して、標的化リガンドまたはその前駆体を表し；

30

a、mおよびvは、それぞれの存在について独立して、1～10の範囲の整数を表し；

nおよびwは、それぞれの存在について独立して、0～約30、000の範囲の整数を表し；ならびに

bは、1～約30、000の範囲の整数を表し；

この場合、Pはそのポリマー鎖に複数の環状部分を含むか、またはnは少なくとも1である)。

【0152】

一部の実施形態において、環状部分は、独立して、シクロデキストリン、クラウンエーテル、環状オリゴペプチド、クリプタンもしくはクリプタート、カリクスアーレン、キャピタン、またはこれらの任意の組み合わせから選択される。ある実施形態において、Pはそのポリマー鎖にシクロデキストリン部分を含むか、またはnは少なくとも1である。

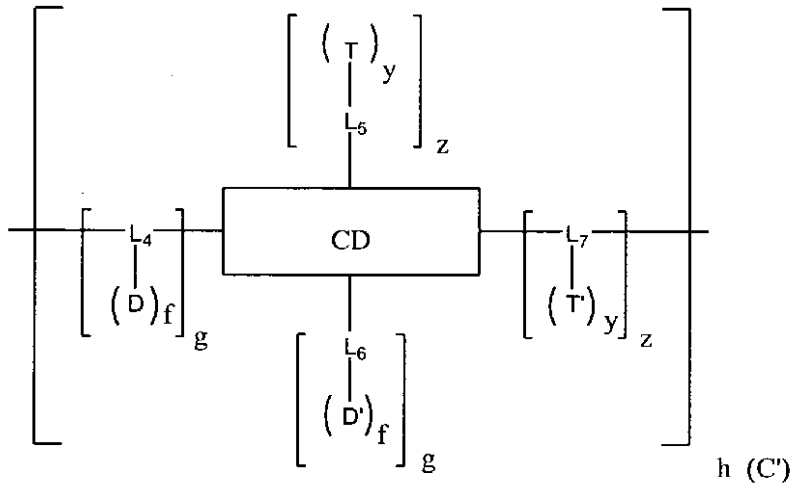
40

【0153】

1つの態様において、式Cは、式C'によって表すことができる：

【0154】

【化 3 1】



10

(式中、

CDは、シクロデキストリン部分、またはその誘導体を表し；

L₄、L₅、L₆およびL₇は、それぞれの存在について独立して、不在である場合もあり、またはリンカー基を表す場合もあり；

DおよびD'は、それぞれの存在について独立して、治療薬またはそのプロドラッグを表し；

20

TおよびT'は、それぞれの存在について独立して、同じまたは異なる標的化リガンドまたはその前駆体を表し；

fおよびyは、それぞれの存在について独立して、1～10までの範囲の整数を表し；

gおよびzは、それぞれの存在について独立して、0～10までの範囲の整数を表し；

ならびに

hは、2～30,000の整数(例えば、2、3、4、5もしくは8～約25、50、100、500、1,000、5,000、10,000、15,000、20,000もしくは25,000、または例えば、2、3もしくは4～5もしくは10)である)。

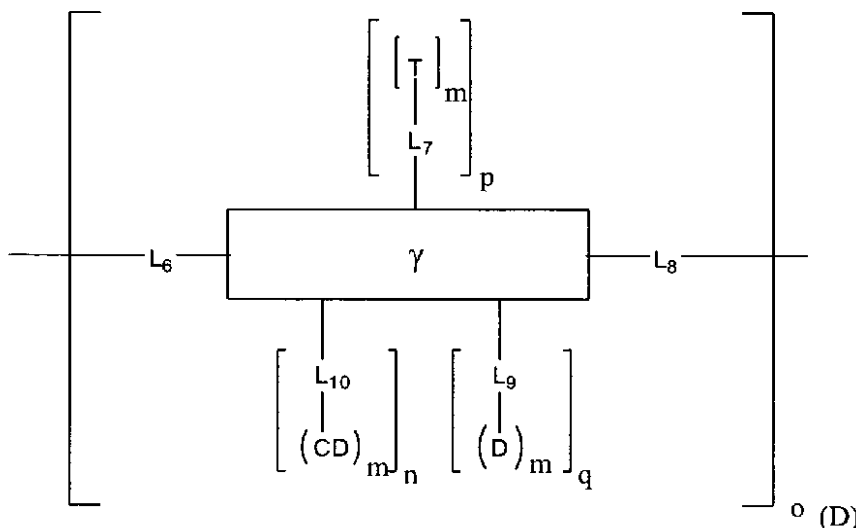
【0155】

30

1つの態様において、式Cは、式Dによって表すことができる；

【0156】

【化 3 2】



40

(式中、

γは、シクロデキストリン部分を含むポリマーのモノマーユニットを表し；

50

Tは、それぞれの存在について独立して、標的化リガンドまたはその前駆体を表し；
L₆、L₇、L₈、L₉およびL₁₀は、それぞれの存在について独立して、不在である場合もあり、またはリンカー基を表す場合もあり；

CDは、それぞれの存在について独立して、シクロデキストリン部分、またはその誘導体を表し；

Dは、それぞれの存在について独立して、治療薬またはそのプロドラッグを表し；

mは、それぞれの存在について独立して、1～10の範囲の整数を表し；

oは、2～30,000の整数（例えば、2、3、4、5もしくは8～約25、50、100、500、1,000、5,000、10,000、15,000、20,000もしくは25,000、または例えば、2、3もしくは4～5もしくは10）であり；な

10

らびに
p、nおよびqは、それぞれの存在について独立して、0～10の範囲の整数を表し；
この場合、CDおよびDは、それぞれ、この化合物中に少なくとも1回は存在する）。

【0157】

ある実施形態において、化合物は、1,000～500,000amuの間、5,000～200,000amuの間、または10,000～100,000amuの間の数平均(Mn)分子量を有する。

【0158】

1つの態様では、本発明の化合物、またはそれらの医薬的に許容されるエステル、塩もしくは水和物を、医薬用賦形剤をさらに含む医薬製剤に含めることができる。

20

【0159】

ある実施形態において、Bは、選択性決定部分(A)と自己環化性部分との間の結合が開裂されたら自己環化して治療薬またはそのプロドラッグを放出することができる、自己環化性部分である。そのようなある実施形態において、自己環化性部分は、環化してイミダゾリジンを形成することができる。

【0160】

一部の実施形態において、治療薬は、小分子、例えば、ホルモン（例えば、黄体化ホルモン放出ホルモン(LHRH)）、エトポシド、ツプリシン、エポチロン、またはそれらの類似体もしくは誘導体である。ある実施形態において、治療薬は、アミノ、ヒドロキシルまたはチオール基を含有する。ある実施形態において、治療薬は、アミノ、ヒドロキシルまたはチオール基によって自己環化性部分に連結されている。ある実施形態において、治療薬は、ヒドロキシル基によって自己環化性部分に連結されている。ある実施形態において、ホルモンは、エンドサイトーシスを助長する。

30

【0161】

ある実施形態において、治療薬は、治療機能を有する小分子、ペプチド、タンパク質、ヌクレオチド、ポリヌクレオチドまたはポリマーである。ある実施形態において、薬剤は、抗癌剤、抗真菌性、抗菌性、抗カビ性、または抗ウイルス性治療薬である。ある実施形態において、薬剤は、受容体アゴニストである。ある実施形態において、薬剤は、受容体アンタゴニストである。ある実施形態において、治療薬は、プロテアーゼ阻害剤である。さらに、本発明のポリマーは、1種類の治療薬を含有する場合もあり、または1種類より多くの治療薬を含有する場合もある。例えば、2つ以上の異なる癌の薬、または1つの癌の薬と1つの免疫抑制剤、または1つの抗生物質と1つの抗炎症薬をポリマーにグラフトすることができる。異なる薬について異なる選択性決定部分を選択することにより、それぞれの薬の放出を減少させて、最大投薬量および有効度を達成することができる。

40

【0162】

ある実施形態において、治療薬は、アミノ、ヒドロキシルまたはチオール基を含有し得る。そのようなある実施形態において、治療薬は、アミノ、ヒドロキシルまたはチオール基によって自己環化性部分に連結することができる。そのようなある実施形態において、治療薬は、ヒドロキシル含有薬剤であり、それらとしては、サリチル酸、アセトアミノフェン、モルヒネ、エトポシド、ツプリシン（好ましくは、ツプリシンA、ツプリシンB、

50

またはツブリンC)、エポチロン、カンプトテシン、ゲルダナマイシン、ラパマイシンもしくはバンコマイシン、またはこれらの類似体または誘導体が挙げられるが、それらに限定されない。

【0163】

一部の実施形態において、そのような治療薬は、1つ以上のヘテロ原子を含む官能基、例えばヒドロキシ、チオール、カルボキシ、アミノおよびアミド基、によって本発明のポリマーに共有結合で連結されている。そのような基は、本明細書に記載するようなリンカー基(例えば、生体開裂性リンカー基)によって、および/またはテザー(例えば、互いに共有結合で連結されている選択性決定部分と自己環化性部分を含むテザー)によって、本発明のポリマーに共有結合で連結することができる。

10

【0164】

ある実施形態において、治療薬は、食欲抑制剤、抗関節炎薬、抗喘息薬、抗痙攣薬、抗うつ薬、抗ヒスタミン薬、抗炎症薬、制吐剤、抗新生物薬、かゆみ止め、抗精神病薬、解熱剤、鎮痙薬、心血管疾患用製剤、血圧降下剤、利尿薬、血管拡張薬、中枢神経系興奮薬、咳および感冒用製剤、うっ血除去薬、診断薬、ホルモン、骨成長刺激薬および骨吸収阻害剤、免疫抑制薬、筋弛緩剤、精神刺激薬、鎮静剤、精神安定薬、抗炎症薬、抗てんかん薬、麻酔薬、催眠薬、鎮静薬、神経弛緩薬、抗うつ薬、抗不安薬、抗痙攣薬、神経遮断薬、抗コリン作用薬およびコリン様作用剤、抗ムスカリン様作用薬およびムスカリン様作用薬、抗アドレナリン作動薬、抗不整脈薬、および血圧降下剤から選択される。

20

【0165】

ある実施形態において、治療薬は、疎水性であり、0.4より大きいlog Pを有する。ある実施形態において、治療薬は、低い水溶性を有する。ある実施形態において、治療薬または標的化リガンドは、生体加水分解性結合(例えば、エステル、アミド、カーボネート、またはカルバメート)によってリンカー基に共有結合している。

【0166】

ある実施形態において、治療薬またはそのプロドラッグは、化合物の少なくとも5重量%、10重量%、15重量%または少なくとも20重量%を構成する。

【0167】

ある実施形態において、化合物は、シクロデキストリン部分を含み、この場合、Pのシクロデキストリン部分の少なくとも1つまたは多数が、酸化されている。ある実施形態では、Pのシクロデキストリン部分は、ポリマー鎖内でリンカー部分と交互になっている。

30

【0168】

ある実施形態において、本発明の化合物は、水溶性であり得る。

【0169】

ある実施形態において、治療薬に接続しているリンカー基は、自己環化性部分、もしくは選択性決定部分、または両方を含むことがある。ある実施形態において、選択性決定部分は、その選択性決定部分と自己環化性部分との間の結合の開裂における選択性を促進する部分である。そのような部分は、例えば、選択性決定部分と自己環化性部分の間の酵素的開裂を促進することができる。あるいは、そのような部分は、酸性条件または塩基性条件下で、選択性決定部分と自己環化性部分の間の開裂を促進することができる。

40

【0170】

その結合が酵素的に分解されるように選択性決定部分が選択されるある実施形態では、特定の酵素または酵素の類がその結合を開裂させるようにそれを選択することができる。好ましいそのようなある実施形態では、その結合がカテプシン、好ましくはカテプシンBによって開裂されるように、選択性決定部分を選択することができる。

【0171】

ある実施形態において、選択性決定部分は、ペプチド、好ましくは、ジペプチド、トリペプチドまたはテトラペプチドを含む。そのようなある実施形態において、該ペプチドは、ジペプチドであり、KFおよびFKから選択される。ある実施形態において、該ペプチドは、トリペプチドであり、GFA、GLA、AVA、GVA、GIA、GVL、GVF

50

および A V F から選択される。ある実施形態において、該ペプチドは、G F Y A および G F L G から選択されるテトラペプチドであり、好ましくは G F L G である。

【0172】

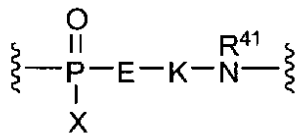
そのようなある実施形態において、G F L G などのペプチドは、選択性決定部分と自己環化性部分との間の結合がカテプシン、好ましくはカテプシン B、によって開裂されるように、選択される。

【0173】

ある実施形態において、治療薬に接続しているリンカー基は、ホスフェート基、例えばホスホルアミダイト基、を含むことがある。ある実施形態において、ホスフェート基を含むリンカー基は、式：

【0174】

【化33】



(式中、

P は、リンであり；

O は、酸素であり；

E は、酸素または NR^{40} を表し；

K は、ヒドロカルビルを表し；

X は、 OR^{42} または $\text{NR}^{43}\text{R}^{44}$ から選択され；ならびに

R^{40} 、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、および R^{44} は、独立して、水素または場合によっては置換されているアルキル（低級アルキル（例えば、メチル、エチル）を含む）を表す

によって表される。

【0175】

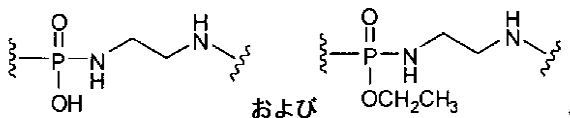
ある実施形態において、E は、 NR^{40} であり、 R^{40} は、水素である。ある実施形態において、K は、例えばエチレンなどの低級アルキレンである。ある実施形態において、X は、 OR^{42} である。

【0176】

ある実施形態において、リンカー基は、

【0177】

【化34】



から選択される。

【0178】

ある実施形態において、リンカー基は、治療薬に、その治療薬上のヒドロキシル基（例えば、フェノール性ヒドロキシル基）によって接続される。

【0179】

ある実施形態において、リンカー基は、アミノ酸もしくはペプチド、またはそれらの誘導体を含む。

【0180】

ある実施形態において、リンカー基のいずれもが、1つ以上のメチレン基が、基 Y により場合によっては置換されている（但し、いずれの Y 基も互いに隣接していないことを条件とする）ヒドロカルビル基を表し、この場合、それぞれの Y は、それぞれの存在につ

10

20

30

40

50

いて独立して、置換もしくは非置換アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、または $-O-$ 、 $C(=X)$ (式中、 X は、 NR_1 、 O もしくは S である)、 $-OC(O)-$ 、 $-C(=O)O$ 、 $-NR_1-$ 、 $-NR_1CO-$ 、 $-C(O)R_1-$ 、 $-S(O)_n-$ (式中、 n は、 0 、 1 もしくは 2 である)、 $-OC(O)-NR_1$ 、 $-NR_1-C(O)-NR_1-$ 、 $-NR_1-C(NR_1)-NR_1-$ 、および $-B(OR_1)-$ から選択され；ならびに R_1 は、それぞれの存在について独立して、 H または低級アルキルを表す。

【0181】

ある実施形態において、リンカー基のいずれもが、自己環化性部分もしくは自己環化性部分、または両方を含むことができる。ある実施形態において、選択性決定部分は、自己環化性部分とポリマーの間の自己環化性部分に結合していることがある。

10

【0182】

ある実施形態において、リンカー基のいずれもが、独立して、アルキル鎖、ポリエチレングリコール (PEG) 鎖、ポリコハク酸無水物、ポリ-L-グルタミン酸、ポリ(エチレンイミン)、オリゴ糖、アミノ酸鎖、または任意の他の適する連鎖であり得る。ある実施形態において、リンカー基は、それ自体、生理条件下で安定であることができ (例えば、アルキル鎖)、または生理条件下で、例えば、酵素によって開裂されることがあり (例えば、この連結は、ペプチダーゼの基質であるペプチド配列を含有する) または加水分解によって開裂されることがある (例えば、この連鎖は、加水分解性の基、例えばエステルもしくはチオエステルを含有する) 場合もある。リンカー基は、生物不活性である場合があり (例えば、PEG、ポリグリコール酸、もしくはポリ乳酸鎖)、または生物活性である場合もある (例えば、それらの部分から開裂されると受容体に結合し、酵素などを不活性化する、オリゴ-またはポリペプチド)。生物学的に適合性および/または生体侵食性である様々なオリゴマーリンカー基が当該技術分野において公知であり、この連鎖の選択は、移植したときに耐久性であるかどうか、移植後に徐々に変形もしくは収縮するかどうか、または徐々に分解し、身体に吸収されるかどうか、といった材料の最終的な特性に影響を及ぼし得る。リンカー基は、炭素-炭素結合、エステル、エーテル、アミド、アミン、カーボネート、カルバメート、スルホンアミドなどをはじめとする、任意の適する結合または官能基によって、部分に連結させることができる。

20

【0183】

ある実施形態において、リンカー基のいずれもが、独立して、アルキル基であり得、この場合、1つ以上のメチレン基は、基 Y により場合によっては置換されており (但し、いずれの Y 基も互いに隣接していないことを条件とする)、それぞれの Y は、それぞれの存在について独立して、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、ヘテロシクリル、または $-O-$ 、 $C(=X)$ (式中、 X は、 NR^1 、 O もしくは S である)、 $-OC(O)-$ 、 $-C(=O)O$ 、 $-NR^1-$ 、 $-NR^1CO-$ 、 $-C(O)NR^1-$ 、 $-S(O)_n-$ (式中、 n は、 0 、 1 もしくは 2 である)、 $-OC(O)-NR^1$ 、 $-NR^1-C(O)-NR^1-$ 、 $-NR^1-C(NR^1)-NR^1-$ 、および $-B(OR^1)-$ から選択され；ならびに R^1 は、それぞれの存在について独立して、 H または低級アルキルを表す。

30

【0184】

ある実施形態において、リンカー基のいずれもが、独立して、誘導体化または非誘導体化アミノ酸であり得る。ある実施形態において、1つ以上の末端カルボキシル基を有するリンカー基をポリマーにコンジュゲートさせる、例えば、共有結合でコンジュゲートさせることができる。ある実施形態において、(チオ)エステルまたはアミド結合によって治療薬、標的化リガンドまたはシクロデキストリン部分に共有結合で連結させることにより、これらの末端カルボキシル基のうちの1つ以上をキャップすることができる。さらに他の実施形態において、1つ以上の末端ヒドロキシル、チオールまたはアミノ基を有するリンカー基をポリマーに組み込むことができる。好ましい実施形態において、(チオ)エステル、アミド、カーボネート、カルバメート、チオカーボネートまたはチオカルバメート結合によって治療薬、標的化リガンドまたはシクロデキストリン部分に共有結合で連結さ

40

50

せることにより、これらの末端ヒドロキシル基のうちの1つ以上をキャップすることができる。ある実施形態において、これらの(チオ)エステル、アミド、(チオ)カーボネートまたは(チオ)カルバメート結合は、生体加水分解性であり得、すなわち、生物学的条件下で加水分解され得る。

【0185】

ある実施形態において、上で説明したようなポリマーは、約3より小さい、または約2より小さいことさえある、多分散性を有する。

【0186】

本発明は、本発明の1つ以上の化合物の治療有効量をその必要がある患者に投与することを含む、治療薬を送達するための方法を意図する。

10

【0187】

ツブリンならびにそれらの誘導体および/または類似体は、例えば、WO 2004/005269、WO 2004/005327、WO 2004/005326、WO 1998/13375、およびWO 2004/046170ならびにドイツ出願番号DE 100 08 089.8(これらの内容は、それら全体が本明細書に取り入れられている)において見つけることができる。

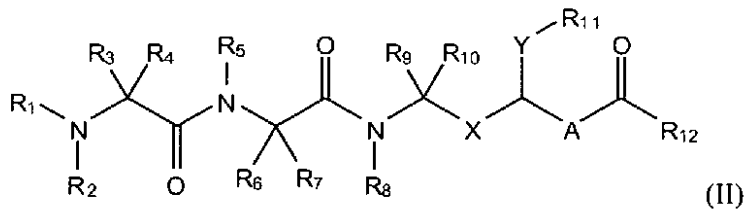
【0188】

例えば、ツブリン誘導体および/または類似体は、式II、またはその薬理的に許容される塩、溶媒和物、水和物もしくは薬理的に許容される調合物によって表すことができる。

20

【0189】

【化35】



(式中、

30

Aは、置換5または6員ヘテロアリアルであり；

Xは、O、SまたはNR₁₃またはCR₁₄R₁₅であり；

X_aは、O、SまたはNR_aであり；

Yは、O、SまたはNR₁₆であり；

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆およびR_aは、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり；

R₁₁は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、-C(=O)-アルキル、-C(=O)-アルケニル、-C(=O)-アルキニル、-C(=O)-ヘテロアルキル、-C(=O)-アリアル、-C(=O)-ヘテロアリアル、-C(=O)-シクロアルキル、-C(=O)-アルキルシクロアルキル、-C(=O)-ヘテロアルキルシクロアルキル、-C(=O)-ヘテロシクロアルキル、-C(=O)-アラルキル、または-C(=O)-ヘテロアラルキルであり；

40

R₁₂は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、-X_a-アルキル、-X_a-

50

アルケニル、 $-X_a$ -アルキニル、 $-X_a$ -ヘテロアルキル、 $-X_a$ -アリール、 $-X_a$ -ヘテロアリール、 $-X_a$ -シクロアルキル、 $-X_a$ -アルキルシクロアルキル、 $-X_a$ -ヘテロアルキルシクロアルキル、 $-X_a$ -ヘテロシクロアルキル、 $-X_a$ -アラルキル、または $-X_a$ -ヘテロアラルキルであり；あるいは

2つのRが一緒になって、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環構造を形成する)。

【0190】

一部の実施形態において、式IIのツプリシン誘導体は、1つ以上のヘテロ原子を含む官能基、例えばヒドロキシ、チオール、カルボキシ、アミノおよびアミド基、の存在によって、例えばこのような基が R_{11} または R_{12} に存在するとき、本発明のポリマーに共有結合で連結される。

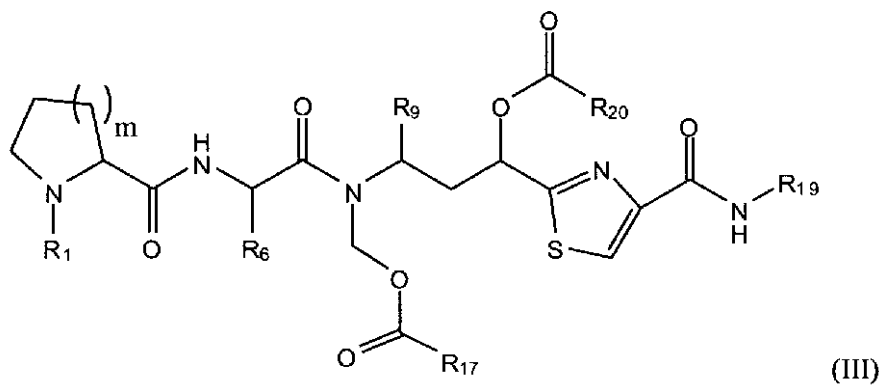
10

【0191】

ある実施形態において、式IIのツプリシン誘導体および/または類似体は、式IIIによって表すことができる：

【0192】

【化36】



20

(式中、

R_1 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキルを表し；

R_6 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルを表し；

R_9 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルを表し；

R_{17} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_1 \sim C_6$ アルケニルを表し；

R_{19} は、アラルキルまたはヘテロアラルキルを表し；

R_{20} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキルを表し；および

m は、1または2に等しい)。

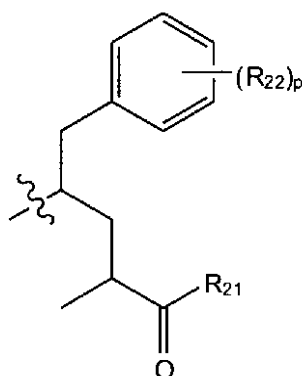
30

【0193】

ある実施形態において、 R_{19} は、次の構造を表す：

【0194】

【化37】



40

50

(式中、

R_{21} は、OH、 NH_2 、アルキルオキシ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノを表し；

R_{22} は、ハロゲン、OH、 NO_2 、 NH_2 、アルキルオキシ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノを表し；および

p は、0、1、2または3に等しい)。

【0195】

一部の実施形態において、式IIIのツプリシン誘導体は、1つ以上のヘテロ原子を含む官能基、例えば、ヒドロキシ、チオール、カルボキシ、アミノおよびアミド基、例えば R_{21} または R_{22} のヒドロキシまたはアミノ基、の存在によって、本発明のポリマーに共有結合で連結される。

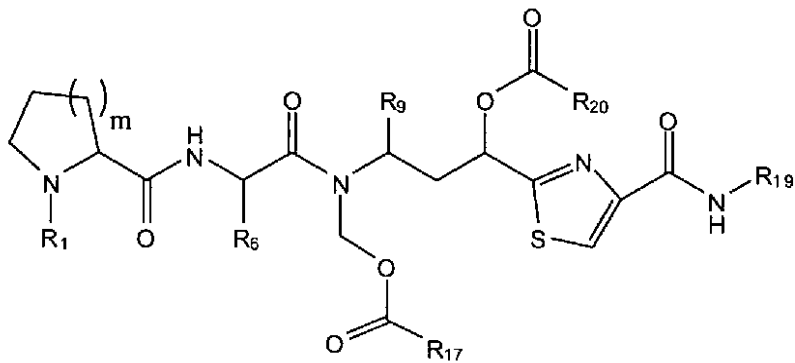
10

【0196】

ある実施形態において、式IIのツプリシン誘導体および/または類似体は、式IVによって表すことができる：

【0197】

【化38】



20

(IV)

(式中、

m は、0、1、2または3を表し；

R_1 は、メチルまたはエチルを表し；

R_6 は、イソプロピル、イソブチル、エチル、シクロプロピル、 CH_2 -シクロプロピル、または $CH(CH_3)CH_2CH_3$ を表し；

30

R_9 は、イソプロピル、トリフルオロメチル、クロロメチル、イソブチル、エチル、シクロプロピル、 CH_2 -シクロプロピル、 $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、シクロペンチル、またはシクロヘキシルを表し；

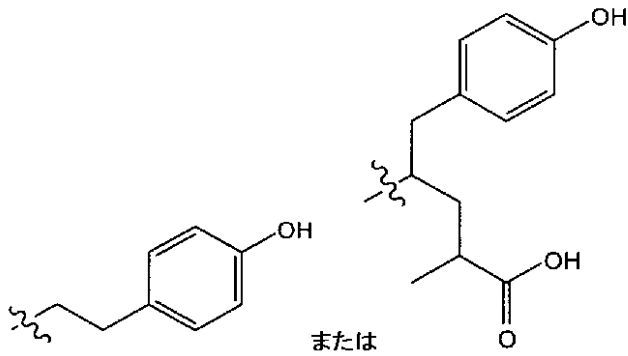
R_{17} は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 $CH=C(CH_3)$ 、シクロプロピル、シクロブチル、またはシクロヘキシルを表し；

R_{20} は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、またはフェニルを表し；および

R_{19} は、

【0198】

【化39】



10

を表す)。

【0199】

一部の実施形態において、式IVのツプリシン誘導体は、1つ以上のヘテロ原子を含む官能基、例えば、ヒドロキシ、チオール、カルボキシ、アミノおよびアミド基、例えばR₁₉のヒドロキシまたはカルボキシ基、の存在によって、本発明のポリマーに共有結合で連結される。

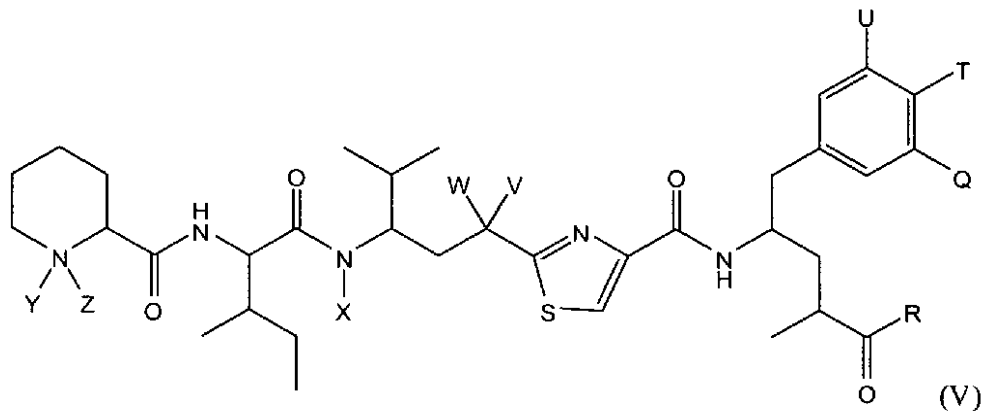
【0200】

さらなるツプリシン誘導体および/または類似体は、式Vによって表すことができる：

20

【0201】

【化40】



30

(式中、

Rは、H、アルキル、アリール、OR₁、NR₁R₂またはNH(CH₂)₂₋₄を表し；

R₁は、H、アルキルまたはアリールを表し；

40

R₂は、H、アルキルまたはアリールを表し；

Qは、H、ハロゲン、NO₂またはNHR₃を表し；

Uは、H、ハロゲン、NO₂またはNHR₃を表し；

R₃は、H、HCOまたはC₁₋₄アルキル-COを表し；

Tは、H、ハロゲン、またはOR₄を表し、例えば、Tは、HまたはOR₄を表すことができ；

R₄は、H、アルキル、アリール、COR₅、P(O)(OR₆)₂またはSO₃R₆を表し；

R₅は、アルキル、アルケニル、アリールまたはヘテロアリールを表し；

R₆は、H、アルキルまたは金属イオンを表し；

50

V は、H、OR₇、ハロゲンを表すか、Wと一緒に=Oを表し；
 R₇ は、H、アルキルまたはCOR₈を表し；
 R₈ は、アルキル、アルケニルまたはアリアルを表し；
 W は、Hまたはアルキルを表すか、Vと一緒に=Oを表し；
 X は、H、アルキル、アルケニル、CH₂NR₉またはCH₂OR₉を表し、例えば、
 X は、H、アルキル、アルケニルまたはCH₂OR₉を表すことができ；
 R₉ は、H、アルキル、アルケニル、アリアルまたはCOR₁₀を表し；
 R₁₀ は、アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル（例えば、n-ブチル、i-ブチル）、アルケニル（例えば、ビニル、ジメチルビニル）、アリアルまたはヘテロアリアルを表し；
 Y は、ZがCH₃もしくはCOR₁₁を表すときには遊離電子対を表し、またはZがCH₃を表すときにはOを表し；
 R₁₁ は、アルキル、CF₃またはアリアルを表し；および
 Z は、YがOもしくは遊離電子対を表すときにはCH₃を表し、またはYが遊離電子対を表すときにはCOR₁₁を表す）。

10

【0202】

一部の実施形態において、式Vのツブリシン誘導体は、1つ以上のヘテロ原子を含む官能基、例えば、ヒドロキシ、チオール、カルボキシ、アミノおよびアミド基、の存在によって、場合によってはTまたはRによって、本発明のポリマーに共有結合で連結される。

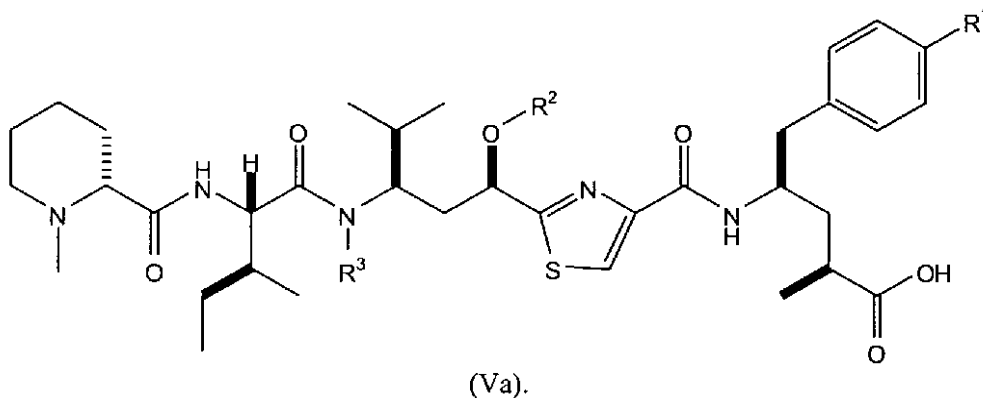
20

【0203】

式Vのさらなるツブリシン誘導体は、式Vaによって表すことができる：

【0204】

【化41-1】



30

【0205】

【化41-2】

ツブリシン	R ¹	R ²	R ³
A	OH	Ac	CH ₂ O-CO-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
B	OH	Ac	CH ₂ O-CO-CH ₂ CH ₂ CH ₃
C	OH	Ac	CH ₂ O-CO-CH ₂ CH ₃
D	H	Ac	CH ₂ O-CO-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
E	H	Ac	CH ₂ O-CO-CH ₂ CH ₂ CH ₃

40

【0206】

【化 4 1 - 3】

F	H	Ac	CH ₂ O-CO-CH ₂ CH ₃
G	OH	Ac	CH ₂ O-CO-CH=C(CH ₃) ₂
H	H	Ac	CH ₃
I	OH	Ac	CH ₃
...
U	H	Ac	H
V	H	H	H
W	OH	H	CH ₂ O-CO-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
X	OH	Ac	CH ₂ OH
Y	OH	Ac	H
Z	OH	H	H
	ハロゲン	Ac	H, CH ₂ , CH ₂ CH ₂ CH ₃
	CH ₃	Ac	CH ₃
	OCH ₃	Ac	CH ₃

10

一部の実施形態において、式 V a のツブリシン誘導体は、1つ以上のヘテロ原子を含む官能基、例えば、ヒドロキシ、チオール、カルボキシ、アミノおよびアミド基、例えば式 V a または R¹ のカルボキシル基、の存在によって、本発明のポリマーに共有結合で連結される。

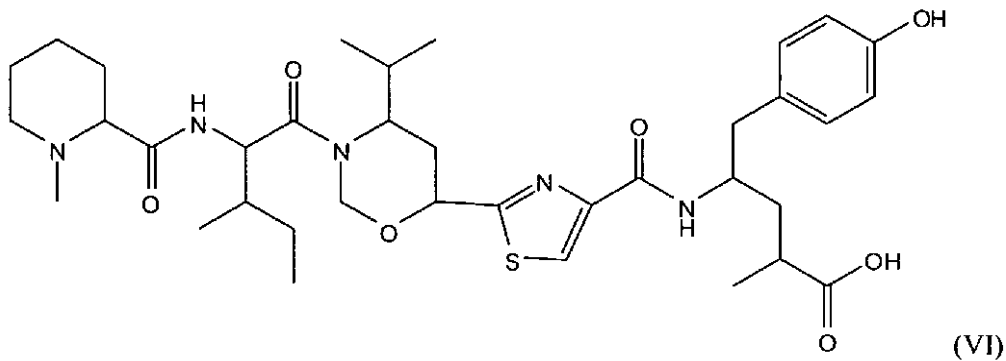
【0207】

20

さらなるツブリシン誘導体および/または類似体は、式 V I によって表すことができる：

【0208】

【化 4 2】



30

一部の実施形態において、式 V I のツブリシン誘導体は、1つ以上のヘテロ原子を含む官能基、例えば、ヒドロキシ、チオール、カルボキシ、アミノおよびアミド基、の存在によって、例えば、式 V I に描かれているフェノール基またはカルボキシル基によって、本発明のポリマーに共有結合で連結される。

【0209】

40

加えて、エポチロンならびにそれらの誘導体および/または類似体は、例えば、PCT 公開番号 WO 2005/030767、WO 2004/007492、WO 2004/007483、および WO 2002/32844、ならびにドイツ特許出願番号 DE 197 13 970.1、DE 100 51 136.8、DE 101 34 172.5、DE 102 32 094.2 (これらの内容は、それら全体が本明細書に取り入れられている) において見出すことができる。

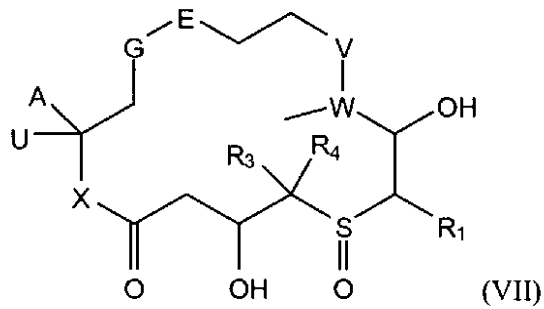
【0210】

例えば、エポチロン誘導体および/または類似体は、式 V I I、またはその薬理的に許容される塩、溶媒和物、水和物もしくは調合物、あるいはそれらの互変異性体、幾何異性体または立体異性体によって表すことができる：

50

【 0 2 1 1 】

【 化 4 3 】



10

(式中、

A は、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルケニル、またはヘテロアラルキル基であり；

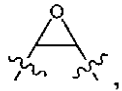
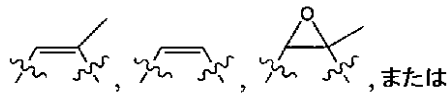
U は、水素、ハロゲン、アルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキル基であり；

G - E は、次の基：

【 0 2 1 2 】

【 化 4 4 】

20



から選択され、または場合によっては置換されているフェニル環の一部であり；

R₁ は、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₂ ~ C₄ - アルケニル、C₂ ~ C₄ - アルキニル、または C₃ ~ C₄ - シクロアルキル基であり；

30

V - W は、式 CH₂CH または CH = C の基であり；

X は、酸素であるか、式 NR₂ の基であり、この場合、R₂ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキル基であり；および

R₃ および R₄ は、互いに独立して、水素、C₁ ~ C₄ - アルキルを表すか、共に、3 もしくは 4 つの環原子を有するシクロアルキル基の一部である）。

【 0 2 1 3 】

一部の実施形態において、式 VII のエポチロン誘導体は、1 つ以上のヘテロ原子を含む官能基、例えば、ヒドロキシ、チオール、カルボキシ、アミノおよびアミド基、例えば、式 VII に描かれているいずれかのヒドロキシ基、の存在によって、本発明のポリマーに共有結合で連結される。

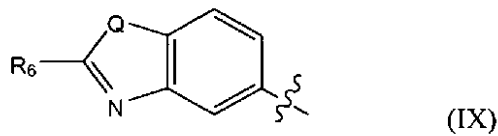
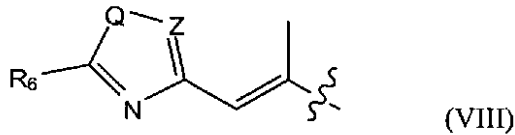
40

【 0 2 1 4 】

式 VII のある実施形態において、A は、式 VIII または IX の基である；

【 0 2 1 5 】

【化 4 5】



10

(式中、

Qは、硫黄、酸素またはNR₇（特に、酸素または硫黄）であり、この場合のR₇は、水素、C₁～C₄アルキルまたはC₁～C₄ヘテロアルキルであり；

Zは、窒素またはCH（特に、CH）であり；および

R₆は、OR₈、NHR₈、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルケニル、C₁～C₄アルキニルまたはC₁～C₆ヘテロアルキル（特に、メチル、CH₂OR₈またはCH₂NHR₈）であり、この場合のR₈は、水素、C₁～C₄アルキルまたはC₁～C₄ヘテロアルキル（特に、水素）である）。

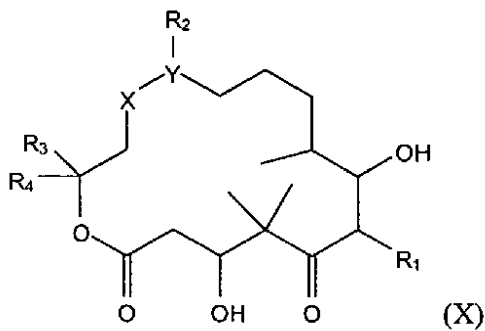
【0216】

さらなるエポチロン誘導体および/または類似体は、式X、またはその薬理的に許容される塩、溶媒和物、水和物もしくは薬理的に許容される調合物によって表すことができる；

20

【0217】

【化 4 6】



30

(式中、

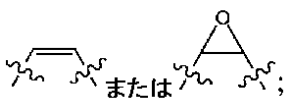
R₁は、C₁～6アルキル、C₂～6アルキニルまたはC₂～6アルケニルラジカルであり；

R₂は、水素原子またはC₁～6アルキルラジカルであり；

X-Yは、次の基；

【0218】

【化 4 7】



から選択され；

R₃は、ハロゲン原子、またはC₁～6アルキル、C₂～6アルケニルもしくはC₁～6ヘテロアルキルラジカルであり；

R₄は、ビシクロアリールラジカル、ビシクロヘテロアリールラジカル、または式-C(R₅)=CHR₆の基であり；

R₅は、水素原子またはメチル基であり；および

50

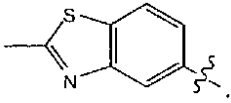
R₆ は、場合によっては置換されているアリールまたはヘテロアリール基である)。

【0219】

ある実施形態において、R₄ は、

【0220】

【化48】



を表す。

10

【0221】

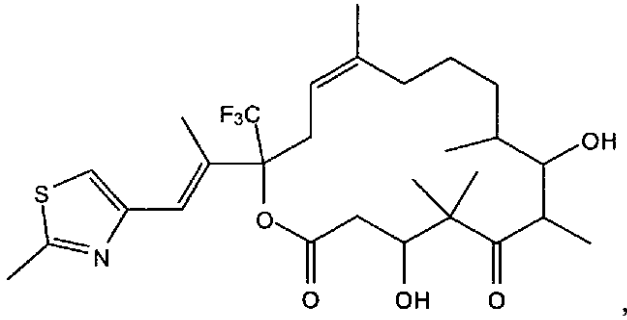
一部の実施形態において、式Xのエポチロン誘導体は、1つ以上のヘテロ原子を含む官能基、例えば、ヒドロキシ、チオール、カルボキシ、アミノおよびアミド基、例えば、式VIIに描かれているいずれかのヒドロキシ基、の存在によって、本発明のポリマーに共有結合で連結される。

【0222】

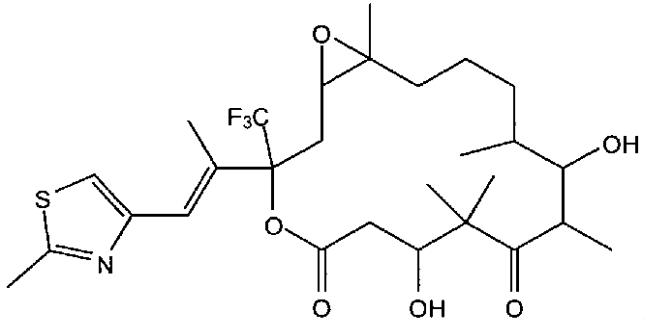
ある実施形態において、式Xの化合物は、次の構造によって表すことができる：

【0223】

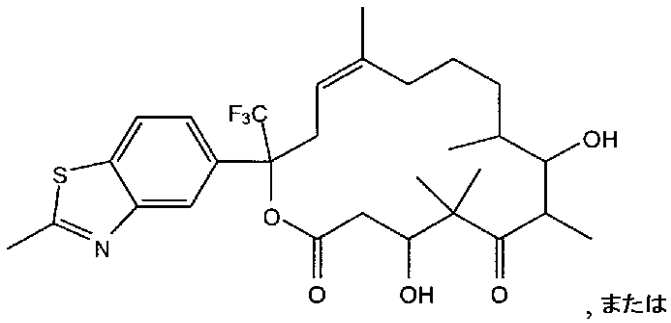
【化 4 9】



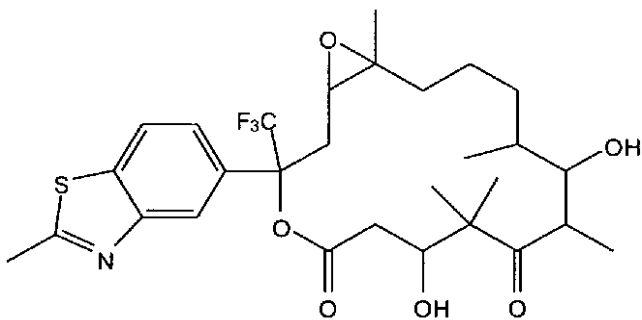
10



20



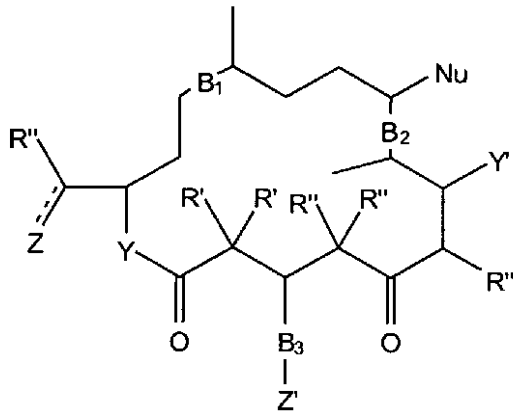
30



さらなるエポチロン誘導体および/または類似体は、式 X I :
【 0 2 2 4】

40

【化50】



(XI)

10

によって表すことができ、この式中、

B_1 、 B_2 、 B_3 は、単結合；E (trans) 形、Z (cis) 形でのもしくはE / Z 混合物としての二重結合；E (trans) 形、Z (cis) 形もしくはE / Z 混合でのエポキシド環；E (trans) 形、Z (cis) 形もしくはE / Z 混合でのシクロプロパン環；および/またはそれらの組み合わせから選択され；好ましくは、単結合および二重結合から選択され；特に好ましくは、Z二重結合またはエポキシドとしての B_1 、ならびに単結合としての B_2 および B_3 から選択され；

20

Rは、H；アルキル；アリール；アラルキル、例えば、 $-CH_2-$ アリール、 $-C_2H_4-$ アリールなど；アルケニル、例えばビニル；シクロアルキル、特に3～7員シクロアルキル； $n = 0 \sim 3$ である CH_nF_{3-n} ；オキサシクロアルキル、特に3～7員オキサシクロアルキル；および/またはこれらの組み合わせから選択され；特に、H、メチル、エチル、フェニル、ベンジルから選択され；H、メチル、エチルおよびこれらの組み合わせから選択するのが特に好ましく；

R' は、Rと同じ基から選択され；好ましくはHであり；

R'' は、Rと同じ基から選択され；好ましくはメチルであり；

Yは、S、NH、N-PG、NRおよびOから選択され；好ましくは、NH、N-PG、NRおよびOから選択され、特に好ましくはOであり；

30

Y' は、H、OH、OR、O-PG、 NH_2 、 NR_2 、 $N(PG)_2$ 、SRおよびSHから選択され；好ましくは、O-PGおよび/またはOHであり；

Nuは、R、O-PG、OR、 $N(PG)_2$ 、 NR_2 、S-PG、SR、SeR、CN、 N_3 、アリールおよびヘテロアリールから選択され；好ましくは、R、O-PG、OR、 $N(PG)_2$ および NR_2 から選択され、特に好ましくはHであり；

Zは、 $-OH$ 、 $-O-PG$ 、 $-OR$ 、 $=O$ 、 $=N-Nu$ 、 $=CH-$ ヘテロアリール、 $=CH-$ アリールおよび $=PR_3$ から選択され、この場合、前に述べたすべての二重結合基は、E (trans) 形で存在してもよいし、Z (cis) 形で存在してもよいし、またはE / Z 混合物として存在してもよく；好ましくは、 $=CH-$ ヘテロアリールであり、および特に好ましくは $=O$ 、(E) - (2-メチルチアゾール-4-イル) - $CH=$ および(E) - (2-メチルオキサゾール-4-イル) - $CH=$ から選択され；

40

Z' は、O、OH、OR、O-PG、 $N(H)_{1-2}$ 、 $N(R)_{1-2}$ 、 $N(PG)_{1-2}$ 、SR、S-PGおよびRから選択され；好ましくはO、O-PGおよび/またはORであり；

B_3 は、単結合、またはE (trans) 形、Z (cis) 形でのもしくはE / Z 混合物としての二重結合から選択され；好ましくは、O、SおよびNなどのヘテロ原子を有する単結合および二重結合から選択され；O-PGおよび/またはOHへの単結合が特に好ましく；

PGは、保護基であり、ならびに好ましくは、アリル、メチル、t-ブチル（好ましくは電子求引性の基を伴う）、ベンジル、シリル、アシルおよび活性化メチレン誘導体、例

50

例えばメトキシメチル、アルコキシアルキルまたは2-オキサシクロアルキル、から選択され；好ましくは、-アルコールおよびアミン官能基に対しては主として、-トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチル-t-ブチルシリル、アセチル、プロピオニル、ベンゾイル、テトラヒドロピラニル、および5~7員環を同時に形成しながら隣接するまたは二価の基を保護する保護基(PG₂)、例えばスクシニル、フタリル、メチレン、エチレン、プロピレン、2,2-ジメチルプロパ-1,3-ジイル、アセトニド；ならびに/または前に名を挙げたすべての保護基の組み合わせから選択され；アルキルは、好ましくはC₁~20、特に1~8個の炭素原子を有する炭化水素(分岐した異性体の炭化水素も)から選択され；アリールは、フェニル、ナフチル、ベンジルおよびそれらの誘導体、好ましくは5個以下のアルキル、アルコキシおよび/またはハロゲン置換基を有するもの、好ましくは3個以下の置換基を有するものから選択され、1個以下の置換基を有するものが特に好ましく；好ましくは、フェニルおよびベンジル誘導体ならびにこれらの組み合わせから選択される。

10

【0225】

ヘタリール/ヘテロアリールは、1つ以上のO、SおよびN原子を有する5または6員ヘテロ芳香族部分、ならびに4個以下のアルキル、アルコキシおよび/またはハロゲン置換基を有するそれらの誘導体から、好ましくは、2個以下の置換基を有するものから選択され、1個以下の置換基を有するものが特に好ましく；好ましくは、オキサゾール、チアゾールおよびピリミジン誘導体(アルキルチアゾール誘導体が特に好ましい)ならびにこれらの組み合わせから選択され；Z=O、(E)-(2-メチルチアゾール-4-イル)-CH=、(E)-(2-メチルオキサゾール-4-イル)-CH=；R'=H；R''=Me；Y'、Z'=O-PG、OHおよび/またはY=Oが、特に好ましい。

20

【0226】

一部の実施形態において、式XIのエポチロン誘導体は、1つ以上のヘテロ原子を含む官能基、例えば、ヒドロキシ、チオール、カルボキシ、アミノおよびアミド基、例えば、Y'またはZ'のもの、の存在によって、本発明のポリマーに共有結合で連結される。

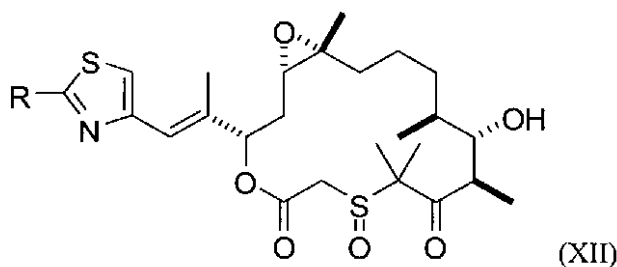
【0227】

ある実施形態において、エポチロンの誘導体および/または類似体は、式XIIによって表すことができる：

【0228】

【化51】

30



(式中、

Rは、OR¹、NHR¹、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびヘテロアルキル(例えば、CH₂OR¹またはCH₂NHR¹)から選択され；および

R¹は、水素、C₁~4アルキルおよびC₁~4ヘテロアルキルから選択され、好ましくは水素である)。

40

【0229】

ある実施形態において、Rは、メチル、CH₂OH、およびCH₂NH₂から選択される。

【0230】

一部の実施形態において、式XIIのエポチロン誘導体は、1つ以上のヘテロ原子を含む官能基、例えば、ヒドロキシ、チオール、カルボキシ、アミノおよびアミド基、例えば

50

、式 X I I に描かれているヒドロキシ基、の存在によって、本発明のポリマーに共有結合で連結される。

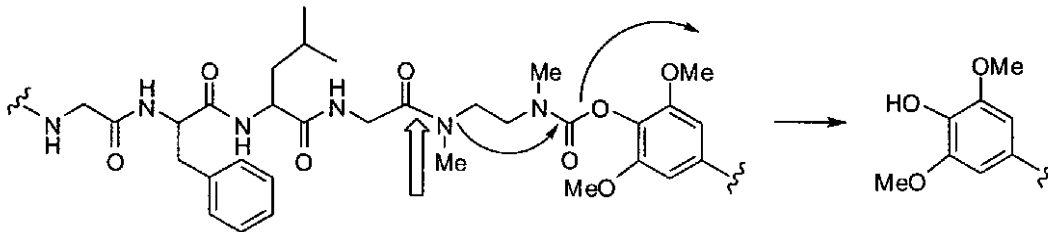
【 0 2 3 1 】

ある実施形態において、選択性決定部分は、G F L G または K F または F K であり得、自己環化性部分は、イミダゾリドン形成性部分であり得、および治療薬は、エトポシドを含む（しかし、これらに限定されない）、ヒドロキシル含有物質であり得る。例えば G F L G のためにエトポシドを放出するカスケードは、下に示すように図解することができる：

【 0 2 3 2 】

【 化 5 2 】

10



K F または F K を G F L G の代わりに選択性決定部分として用いるとき、同様のカスケードが考えられる。

20

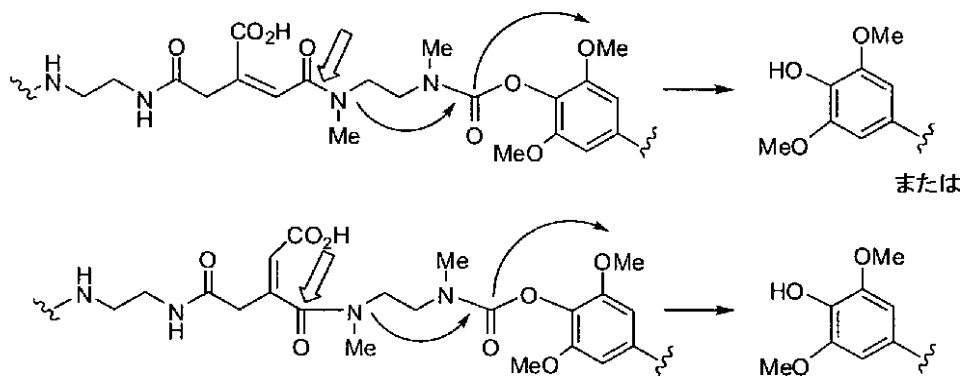
【 0 2 3 3 】

ある実施形態において、選択性決定部分は、*c i s* - アコニチルであり得、自己環化性部分は、イミダゾリドン形成性部分であり得、および治療薬は、エトポシドを含む（しかし、これらに限定されない）、ヒドロキシル含有物質であり得る。エトポシドを放出するこのカスケードは、下に示すように図解することができ、この場合、*c i s* - アコニチルのいずれのアイソフォームを用いてもよい。

【 0 2 3 4 】

【 化 5 3 】

30

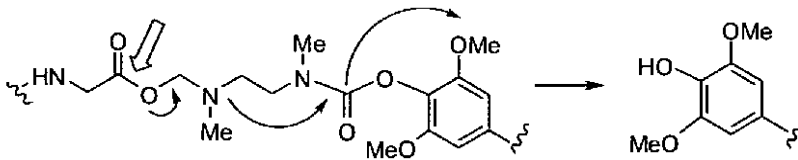


40

ある実施形態において、選択性決定部分は、塩基性条件下で開裂可能であり得、自己環化性部分は、イミダゾリドン形成性部分であり得、および治療薬は、エトポシドを含む（しかし、これらに限定されない）、ヒドロキシル含有物質であり得る。エトポシドを放出するこのカスケードは、下に示すように図解することができる。

【 0 2 3 5 】

【化54】



ある実施形態において、本発明は、複数の治療薬が、上で論じたような生物学的な条件下で開裂されて治療薬を放出する連結機構によってそのポリマーに共有結合で連結している、線状、水溶性、シクロデキストリン含有ポリマーを考慮しており、この場合、このポリマーの患者への投与は、少なくとも2、3、5、6、8、10、15、20、24、36、48、またはさらに72時間もの期間にわたる治療薬の放出をもたらす結果となる。

10

【0236】

本発明の1つの実施形態は、上で論じたようなシクロデキストリン含有ポリマーに特定の疎水性小分子治療薬を共有結合でコンジュゲートさせることによって、それらの改善された送達を提供する。そのようなコンジュゲーションは、治療薬の水溶性、従って、バイオアベイラビリティを改善する。従って、本発明の1つの実施形態において、治療薬は、0.4より大きい、0.6より大きい、0.8より大きい、1より大きい、2より大きい、3より大きい、4より大きい、またはさらに5よりも大きいlog Pを有する疎水性化合物である。

【0237】

本発明のポリマーコンジュゲートは、好ましくは、10,000~500,000amu; 30,000~200,000amu; またはさらに70,000~150,000amuもの範囲の分子量を有する。

20

【0238】

ある実施形態において、シクロデキストリン部分は、シクロデキストリン修飾ポリマーの少なくとも約2重量%、少なくとも5重量%または少なくとも10重量%で、29重量%以下、30重量%以下、50重量%以下、または80重量%以下までも構成する。ある実施形態において、治療薬または標的化リガンドは、シクロデキストリン修飾ポリマーの少なくとも約1重量%、5重量%、10重量%もしくは15重量%、20重量%、25重量%、30重量%またはさらに35重量%を構成する。数平均分子量(M_n)も幅広く変動し得るが、一般には約1,000~約500,000ダルトン、好ましくは約5000~約200,000ダルトン、およびさらにいっそう好ましくは約10,000~約100,000ダルトン、の範囲に入る。最も好ましくは、 M_n は、約12,000ダルトンと65,000ダルトンの間で変動する。ある他の実施形態において、 M_n は、約3000ダルトンと150,000ダルトンの間で変動する。本発明のポリマーの所与のサンプルの中には、広範な分子量が存在し得る。例えば、該サンプル中の分子は、2倍、5倍、10倍、20倍、50倍、100倍もしくはそれ以上異なる分子量を有することがあり、またはその数平均分子量と2倍、5倍、10倍、20倍、50倍、100倍もしくはそれ以上異なる分子量を有することもある。例示的シクロデキストリン部分は、7~9個の糖類部分、例えばシクロデキストリンおよび酸化シクロデキストリン、から本質的に成る環状構造を含む。シクロデキストリン部分は、環状構造とポリマー骨格の間に共有結合性連結を形成するリンカー部分の場合によっては含み、これは、好ましくは、その鎖、例えばアルキル鎖(ジカルボン酸誘導体(例えば、グルタミン酸誘導体、コハク酸誘導体など)を含む)およびヘテロアルキル鎖(例えば、オリゴエチレングリコール鎖)、の中に1~20個の原子を有する。

30

40

【0239】

ある実施形態において、本発明は、治療薬とポリマーの間に様々なテザーを導入することにより、その治療薬の放出速度を低下させることを考えている。従って、ある実施形態において、本発明のポリマー治療薬は、治療薬の制御送達用の組成物である。放射線核種で治療薬および/もしくは標的化リガンドを標識することにより、またはNMR活性核種

50

、例えばテクネチウム、ガドリニウムもしくはジスプロシウム、の錯体を形成することにより、本発明のポリマーが診断/治療の二重の効用を実現することができることも、当業者には理解されるであろう。

【0240】

他の実施形態において、ポリマー化合物は、活性形と不活性形との平衡状態で存在する治療薬の生物活性形を安定させる。例えば、本発明のポリマーへの治療薬のコンジュゲーションは、その薬剤の2つの互変異生体形間の平衡を生物活性互変異性体形にシフトさせることができる。他の実施形態において、該ポリマー化合物は、治療薬のラクトン形と酸形との平衡を弱めることができる。

【0241】

分子量を決定するための1つの方法は、ゲル透過クロマトグラフィー(「GPC」)、例えば、混合床カラム、 CH_2Cl_2 溶媒、光散乱検出器、およびオフラインdn/dcによる方法である。他の方法は当該技術分野において公知である。

【0242】

他の実施形態において、本発明のポリマーコンジュゲートは、軟質または流動性材料であり得る。使用するポリマーが、それ自体、流動性であるとき、本発明のポリマー組成物は、粘稠なときでさえ、極微量または残量の生体適合性溶媒がまだ存在することがあるとはいえず、流動性であるために生体適合性溶媒を必要としない。

【0243】

ある実施形態では、生体分解性ポリマーまたは治療薬を少量の非毒性溶媒に溶解して、軟質または流動性組成物中の生物活性薬剤のアモルファスでモノリシクな分布または緻密な分散をより効率的に生じさせることができるが、ある好ましい実施形態では、流動性組成物を形成するために溶媒を一切必要としない。混合を助長するために、または本発明のポリマーコンジュゲートの流動性を維持するために溶媒を使用する、ある実施形態において、溶媒は、好ましくは非毒性および別様に生体適合性であり、ならびに好ましくは、比較的少量で使用される。

【0244】

適する生体適合性溶媒の例としては、N-メチル-2-ピロリドン、2-ピロリドン、エタノール、プロピレングリコール、アセトン、酢酸メチル、酢酸エチル、メチルエチルケトン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、カプロラクタム、オレイン酸、または1-ドデシルアザシクロヘプタノンが挙げられるが、これらに限定されない。好ましい溶媒としては、N-メチルピロリドン、2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、およびアセトンが挙げられる。それらの溶媒和能およびそれらの生体適合性のためである。

【0245】

ある実施形態において、本発明のポリマーコンジュゲートは、二次加工および加工を容易にするための1つ以上の一般的な有機溶媒に可溶性である。一般的な有機溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、2-ブタノン、酢酸ブチル、酪酸エチル、アセトン、酢酸エチル、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、およびジメチルスルホキシドが挙げられるが、これらに限定されない。

【0246】

II. 標的化リガンド

ある実施形態において、ポリマーコンジュゲートは、標的化リガンドを含む。例えば、ある実施形態では、受容体、細胞および/もしくは組織標的化リガンド、またはそれらの前駆体が、ポリマーコンジュゲートにカップリングしている。

【0247】

本明細書において用いる場合、用語「標的化リガンド」は、本発明の組成物での、インビボまたはインビトロでの受容体、細胞および/または組織の標的化を促進することができる、任意の材料または物質を指す。標的化リガンドは、合成のものである場合もあり、半合成のものである場合もあり、または天然のものである場合もある。標的化リガンドと

10

20

30

40

50

しての役割を果たすことができる材料または物質としては、タンパク質（抗体、抗体フラグメント、ホルモン、ホルモン類似体、糖タンパク質およびレクチンを含む）、ペプチド、ポリペプチド、アミノ酸、糖、糖類（単糖類および多糖類を含む）、炭水化物、小分子、ビタミン、ステロイド、ステロイド類似体、ホルモン、補因子、生物活性薬剤、および遺伝物質（ヌクレオシド、ヌクレオチド、ヌクレオチド酸構築物およびポリヌクレオチドを含む）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0248】

上で述べたように、ある事例では、標的化リガンドは、ホルモン、例えば、受容体媒介エンドサイトーシスなどのエンドサイトーシスを助長するホルモン、であり得る。そのようなエンドサイトーシスは、様々な構造形態（例えば、マイクロスフェア、マイクロ粒子およびナノ粒子）での本ポリマーコンジュゲートに関係して発生する。エンドサイトーシスは、本ポリマーコンジュゲートの細胞内取り込みを助長することができる。ある実施形態において、該標的化リガンドは、黄体化ホルモン放出ホルモン（LHRH）であり得る。例えば、標的化リガンド、例えばホルモン（例えば、LHRH）は、本発明のポリマーコンジュゲートにおいて、本明細書に記載するような治療薬およびそれらの類似体または誘導体、例えば、エポチロンおよびツブリンならびにそれらの類似体または誘導体、と併用することができる。一部の実施形態において、LHRHなどのホルモンの標的化リガンドとしての使用は、異常増殖を示す細胞における、例えば、癌および/または腫瘍細胞における、本ポリマーコンジュゲートの細胞内取り込みを増加させる。例えば、LHRHなどのホルモンの標的化リガンドとしての使用は、乳癌細胞、肺癌細胞、大腸癌細胞および卵巣癌細胞における本ポリマーコンジュゲートの細胞内取り込みを増加させるために用いることができる。

10

20

【0249】

本明細書において用いる場合、標的化リガンドの「前駆体」という用語は、標的化リガンドに転化され得る任意の材料または物質を指す。そのような転化は、例えば、標的化リガンドへの前駆体の係留を含むことがある。例示的標的化前駆体部分としては、マレイミド基、ジスルフィド基（例えば、オルト-ピリジルジスルフィド）、ビニルスルホン基、アジド基、および - ヨードアセチル基が挙げられる。標的化リガンドまたはその前駆体のポリマーへの連結は、キレート化、共有結合性連結、またはホスト-ゲスト複合体の形成をはじめとする様々な方法で遂行することができる。ある実施形態において、標的化リガンドまたはその前駆体とポリマーの間に任意のリンカー基が存在することがあり、この場合、リンカー基は、キレート化、共有結合性連結、またはホスト-ゲスト複合体の形成によってそのポリマーに連結されている。例えば、リンカー基の一方の末端を、標的化リガンドに連結させることができ、そして他方を、シクロデキストリン部分とホストゲスト複合体を形成するアダマンタン基または他のそのような疎水性の基に、連結させることができる。このようにして、標的化リガンドを、グラフトされたシクロデキストリン部分に、ポリマー鎖内のシクロデキストリン部分に、またはポリマー鎖それ自体に、連結させることができる。ポリマー鎖あたりの標的化リガンドの数は、治療薬の同一性、疾病の性質、ポリマー鎖のタイプをはじめとする（しかし、これらに限定されない）様々な因子によって変わることがある。可能なリンカー基の構造は、本出願の他の箇所にて定義するリンカー基と同じである。

30

40

【0250】

III. 定義

用語「活性」は、本明細書において用いる場合、生物学的、治療的または薬理的活性を意味する。

【0251】

「アジュバント」は、本明細書において用いる場合、それ自体では治療価値を殆どまたは全く有さないが、治療薬の有効性を増大させる化合物である。例示的アジュバントとしては、放射線増感剤、トランスフェクション増進剤（例えば、クロロキンおよびその類似体）、走化性物質および化学誘引物質、細胞接着および/または細胞移動度を調節するべ

50

プチド、細胞透過剤、多剤耐性および/または排出ポンプの阻害剤などが挙げられる。

【0252】

用語「アゴニスト」は、本明細書において用いる場合、対象となるタンパク質の生物活性を模倣するまたはアップレギュレートする（例えば、強化するもしくは補足する）薬剤、あるいはポリペプチド間のまたはポリペプチドと別の分子（例えば、ステロイド、ホルモン、核酸、小分子など）の間の相互作用を助長するまたは促進する（例えば、強化するもしくは補足する）薬剤を指すものとする。アゴニストは、野生型タンパク質である場合もあり、または野生型タンパク質の少なくとも1つの生物活性を有するその誘導体である場合もある。アゴニストは、遺伝子の発現をアップレギュレートするまたはタンパク質の少なくとも1つの生物活性を増大させる小分子である場合もある。アゴニストは、対象となるポリペプチドと別の分子、例えばターゲットペプチドまたは核酸、との相互作用を増大させる、タンパク質または小分子である場合もある。

10

【0253】

「アンタゴニスト」は、本明細書において用いる場合、対象となるタンパク質の生物活性をダウンレギュレートする（例えば、抑制するまたは阻害する）薬剤、あるいはポリペプチドまたは別の分子（例えば、ステロイド、ホルモン、核酸など）の間の相互作用を阻害する/抑制するまたは減少させる（例えば、不安定化するもしくは低減する）薬剤を指すものとする。アンタゴニストは、対象となる遺伝子の発現をダウンレギュレートする、または存在する野生型タンパク質の量を減少させる化合物である場合もある。アンタゴニストは、対象となるポリペプチドと別の分子、例えばターゲットペプチドまたは核酸、との相互作用を低減するまたは阻害する、タンパク質または小分子である場合もある。

20

【0254】

ポリマーに関して用いるときの用語「生体適合性ポリマー」および「生体適合性」は、当該技術分野において認知されている。例えば、生体適合性ポリマーとしては、宿主（例えば、動物または人間）に対してそれら自体が毒性でなく、且つ、（そのポリマーが分解したとしても）宿主において毒性濃度のモノマーもしくはオリゴマーサブユニットまたは他の副産物を生産する速度では分解しない、ポリマーが挙げられる。本発明のある実施形態において、生体内分解は、一般に、生物におけるポリマーの、例えば実際上非毒性であることが公知であり得るそのモノマーサブユニットへの、分解を含む。しかし、そのような分解の結果として生ずる中間オリゴマー産物は、異なる毒性を有することがあり、または生体内分解は、そのポリマーのモノマーサブユニット以外の分子を生成する酸化または他の生化学反応を含むことがある。その結果として、ある実施形態では、患者への移植または注入などのインビボ使用を目的とする生体分解性ポリマーの毒性学は、1つ以上の毒性分析後に決定することができる。本発明のいずれの組成物も、生体適合性と考えるために100%の純度を有する必要はない。従って、本発明の組成物は99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%、80%、75%またはさらにそれ未満の生物適合性ポリマー（例えば、本明細書に記載するポリマーならびに他の材料および賦形剤を含む）を含むことがあり、そして、尚、生体適合性であり得る。

30

【0255】

ポリマーまたは他の材料が生体適合性であるかどうかを判定するために、毒性分析を行うことが必要である場合がある。そのようなアッセイは、当該技術分野において周知である。そのようなアッセイの一例は、GT3TKB腫瘍細胞などの生肝癌細胞を用いて次の方法で行うことができる：完全な分解が観察されるまで、サンプルを1M NaOH中、37で分解する。その後、その溶液を1M HClで中和する。様々な濃度のサンプル分解産物の約200μLを96ウェル組織培養プレートに入れ、ヒト胃癌細胞（GT3TKB）を104/ウェルの密度で播種する。それらのサンプル分解産物をGT3TKB細胞と共に48時間、インキュベートする。アッセイの結果を、組織培養ウェルにおける分解産物の濃度に対する相対成長%としてプロットすることができる。加えて、本発明のポリマーおよび調合物も、周知のインビボ試験（例えば、それらが皮下移植部位に有意なレベルの刺激または炎症を生じさせないことを確認するための、ラットでの皮下移植）によ

40

50

って評価することができる。

【0256】

用語「生体分解性」は、当該技術分野において認知されており、これは、使用中に分解することを意図したポリマー、組成物および調合物（例えば、本明細書に記載するもの）を含む。生体分解性ポリマーは、一般に、使用中に分解され得る点で非生体分解性ポリマーと異なる。ある実施形態において、そのような使用は、インビボ使用、例えばインビボ療法を含み、および他のある実施形態において、そのような使用は、インビトロ使用を含む。一般に、生体内分解に起因する分解は、生体分解性ポリマーのその成分サブユニットへの分解、またはポリマーのより小さな非ポリマーサブユニットへの、例えば生化学プロセスによる、消化を含む。ある実施形態では、一般に、2つの異なるタイプの生体内分解を認識することができる。例えば、1つのタイプの生体内分解は、ポリマー骨格内の結合（共有結合であろうと、そうでなかろうと）の開裂も含むことがある。そのような生体内分解では、典型的に、モノマーおよびオリゴマーが結果として生じ、さらにいっそう典型的には、そのような生体内分解は、ポリマーの1つ以上のサブユニットを接続する結合の開裂によって発生する。対照的に、もう1つのタイプの生体内分解は、内部耐側鎖の結合（共有結合であろうと、そうでなかろうと）またはポリマー骨格に側鎖を接続する結合の開裂を含み得る。例えば、ポリマー骨格に側鎖として連結された治療薬または他の化学部分を生体内分解によって放出することができる。ある実施形態では、一方もしくは他方または両方の一般的なタイプの生体内分解が、ポリマーの使用中に発生し得る。

10

【0257】

本明細書において用いる場合、用語「生体内分解」は、両方の一般的なタイプの生体内分解を包含する。生体分解性ポリマーの生体内分解速度は、任意の分解の要因である連結、分子量、結晶化度、生体安定性、そのようなポリマーの架橋度、インプラントの物理的特性（例えば、形状およびサイズ）、ならびに投与方式および位置をはじめとする、様々な因子に一部依存することが多い。例えば、分子量が大きいほど、結晶化度は高く、および/または生体安定性は大きく、いずれの生体分解性ポリマーの生体内分解も通常は遅い。用語「生体分解性」は、「生体侵食性」とも呼ばれる材料およびプロセスも包含すると解釈する。

20

【0258】

生体分解性ポリマーが治療薬またはそれに関連した他の材料も有するある実施形態において、そのようなポリマーの生体内分解速度は、そのような材料の放出速度によって特徴づけることができる。そのような状況では、生体内分解速度は、そのポリマーの化学的同一性および物理的特性のみならず、それらに組み込まれている材料（単数または複数）の同一性にも依存し得る。本発明の組成物の分解は、例えば酸化および/または加水分解による、分子内結合の開裂のみならず、分子内結合の崩壊、例えば、異種包接ホストとの競合的複合体形成によるホスト/ゲスト複合体の解離、も包含する。

30

【0259】

ある実施形態において、本発明のポリマー調合物は、所望の用途において許容される期間内に生体内分解する。インビボ療法などのある実施形態では、25 と37 の間の温度を有する6と8の間のpHの生理溶液に暴露すると、そのような分解が、通常、約5年、1年、6ヶ月、3ヶ月、1ヶ月、15日、5日、3日、またはさらに1日未満の期間内に発生する。他の実施形態において、ポリマーは、所望の用途に依存して、約1時間と数週間の間期間内に分解する。

40

【0260】

本明細書において用いる場合、用語「生体侵食性」は、所望の長期間にわたってターゲット組織に治療薬の持続有効量を送達するポリマーを指す。従って、1つの態様において、宿主組織などの生体環境において、本発明のポリマーは、その宿主の炎症反応のもと、該炎症反応に比例して、加水分解酵素および酸化性化学種にさらされる。これは、共有結合で連結された結合の破壊により治療薬の放出を生じさせる。従って、ある実施形態において、本発明の材料は、本明細書において前に説明したように、分解されていく中でその

50

材料自体の創傷治癒修復プロセスを利用する。

【0261】

生体分解性ポリマー ポリ乳酸、ポリグリコール酸、およびポリ乳酸-グリコール酸コポリマー (PLGA) は、ナノ粒子調合のために詳細にわたって研究されてきた。これらのポリマーは、身体に移植すると単純加水分解を受けるポリエステルである。このような加水分解の産物は、最終的にはクエン酸サイクルによって身体から除去される、生物学的に適合性で代謝性の部分 (例えば、乳酸およびグリコール酸) である。ポリマー生体内分解産物は、非常に遅い速度で形成され、それ故、正常な細胞機能に影響を及ぼさない。これらのポリマーを用いる幾つかのインプラントの研究により、薬物送達用途 (マトリックス、マイクロスフェア、骨インプラント材料、縫合糸の形態で使用) において、および長期効果の避妊用途においても、安全であることが証明された。これらのポリマーは、人工臓器用の移植材用としても使用され、最近では、組織工学の研究において基底膜としても使用されている。Nature Med. 824-826 (1996)。このように、これらのポリマーは、様々な用途において長い使用に耐え、人間での使用に安全であることが証明された。最も重要なこととして、これらのポリマーは、人間での使用についてFDA認可を受けている。

10

【0262】

インビボでの薬理活性薬剤の送達にポリマーを使用するとき、ポリマー自体が非毒性でなければならず、およびポリマーが体液によって侵食されるにつれて非毒性分解産物へと分解しなければならない。しかし、多くの合成生体分解性ポリマーは、インビボで侵食されるとオリゴマーおよびモノマーを生じさせ、これらは、周囲の組織と有害に相互作用する。D. F. Williams, J. Mater. Sci. 1233 (1982)。無損傷ポリマー担体およびその分解産物の毒性を最小にするために、天然代謝物に基づいてポリマーが設計された。おそらく、そのようなポリマーの最も広範に研究された例は、乳酸またはグリコール酸から誘導されたポリエステル、およびアミノ酸から誘導されたポリアミドである。

20

【0263】

複数の生体侵食性または生体分解性ポリマーが公知であり、医薬の制御放出に使用されている。そのようなポリマーは、例えば、米国特許第4,291,013号、同第4,347,234号、同第4,525,495号、同第4,570,629号、同第4,572,832号、同第4,587,268号、同第4,638,04号、同第4,675,381号、同第4,745,160号、および同第5,219,980号 (これらは、それら全体が本明細書に取り入れられている) に記載されている。

30

【0264】

生体加水分解性結合 (例えば、エステル、アミド、カーボネート、カルバメートまたはイミド) は、生理条件下で開裂する結合を指す (例えば、エステルは、開裂されてヒドロキシルおよびカルボン酸を形成する)。生理条件としては、消化管 (例えば、胃、腸など) の酸性および塩基性環境、腫瘍の酸性環境、酵素的開裂、代謝および他の生物学的プロセスが挙げられ、好ましくは、哺乳動物などの脊椎動物における生理条件を指す。

【0265】

コモノマー前駆体とシクロデキストリンモノマー前駆体が共重合すると、一方のシクロデキストリンの第一のヒドロキシル側をもう一方のシクロデキストリンモノマーの第一のヒドロキシル側と接合させることにより、一方のシクロデキストリンモノマーの第二のヒドロキシル側をもう一方のシクロデキストリンモノマーの第二のヒドロキシル側と接合させることにより、または一方のシクロデキストリンモノマーの第一のヒドロキシル側をもう一方のシクロデキストリンモノマーの第二のヒドロキシル側と接合させることにより、2つのシクロデキストリンモノマーを互いに連結させることができる。従って、そのような連結の組み合わせが最終コポリマーの中に存在し得る。コモノマーA前駆体と最終コポリマーのコモノマーAの両方が、中性の基、カチオン性の基 (例えば、第四アンモニウム基) またはアニオン性の基 (例えば、スルフェート、ホスフェート、ポリネートまたはカ

40

50

ルボキシレート)であり得る。コポリマーのコモノマー A の電荷は、pH 条件を調整することによって調整することができる。適するコモノマー A 前駆体の例としては、スクシンイミド(例えば、ジチオビス(スクシンイミジルプロピオネート)DSP、およびジスクシンイミジルスベレート(DSS))、グルタメートおよびアスパルテートが挙げられるが、これらに限定されない。

【0266】

本発明のシクロデキストリン含有ポリマーは、線状である場合もあり、分岐している場合もあり、またはグラフト化されている場合もある。本明細書において用いる場合、用語「線状シクロデキストリン含有ポリマー」は、ポリマー鎖内に挿入されている(、もしくは)シクロデキストリン分子またはその誘導体を含むポリマーを指す。本明細書において用いる場合、用語「グラフト化シクロデキストリン含有ポリマー」は、そのポリマー鎖からぶらさがっている(、もしくは)シクロデキストリン分子またはその誘導体を含むポリマーを指す。用語「グラフトポリマー」は、本明細書において用いる場合、ポリマー骨格に沿ってペンダント基として連結された追加の部分をもつポリマー分子を指す。用語「グラフト重合」は、1つまたは幾つかの他のモノマーから成る側鎖がポリマー鎖にグラフトされる重合を意味する。例えば、溶解度、融点、吸水性、湿潤性、機械的特性、吸着挙動などのような、得られるグラフトポリマーの特性は、グラフトされるモノマーのタイプおよび量の関数としての最初のポリマーのものからは、程度の差はあれ、明確にそれる。用語「グラフト比」は、本明細書において用いる場合、ポリマーの重量に基づく、グラフトされたモノマーの量の重量パーセントを意味する。本明細書において用いる場合、分岐シクロデキストリン含有ポリマーは、複数の分岐点を有するポリマー骨格を指し、この場合、それぞれの分岐点は、そのポリマー骨格のさらにもう1つの鎖の開始点であり、およびポリマー骨格のそれぞれのセクションは、そのポリマー鎖に挿入またはグラフトされた複数の(、もしくは)シクロデキストリン分子またはその誘導体をもつことがある。

10

20

【0267】

「制御放出」または「持続放出」というフレーズは、ある期間にわたっての本化合物または組成物の1つ以上についての制御されたまたは整調可能な送達を可能ならしめるシステムの使用を指す。例えば、ある事例において、本化合物または組成物は、ある期間にわたって、例えば、少なくとも約4、8、12、24、48もしくは72時間の期間にわたって、少なくとも約1、2、3、4もしくは5日の期間にわたって、少なくとも約1、2もしくは3週間の期間にわたって、または少なくとも約1、2、3、4、5もしくは6ヶ月にわたって、その(それらの)化合物の有効量(例えば、ほぼ継続的な量、漸増量、または漸減量)を送達する制御放出システムと、併用することができる。そのような制御放出システムをステントおよびカテーテルなどの医療器具と併用して、本化合物および/または組成物の制御放出をもたらす医療器具を提供することができる。例として、一部の適する制御放出システムには、ヒドロゲル、ポリマー、メッシュ、および当該技術分野において実証された他のものが挙げられる。

30

【0268】

用語「シクロデキストリン部分」は、(、もしくは)シクロデキストリン分子またはその誘導体を含み、これらは、酸化形態であってもよいし、または還元形態であってもよい。シクロデキストリン部分は、任意のリンカーを含むことがある。任意の治療薬および/または標的化リガンドを任意のリンカーによってこれらの部分にさらに連結させることができる。この連結は、共有結合性(場合によっては、生体加水分解性結合、例えば、エステル、アミド、カルバメートおよびカーボネートによる)である場合もあり、またはシクロデキストリン誘導体と治療薬および/もしくは標的化リガンドの間のまたはそれぞれの任意のリンカー間のホスト-ゲスト複合体である場合もある。シクロデキストリン部分は、直接(すなわち、炭水化物連鎖によって)またはリンカー基によって環状コアに連結された1つ以上の炭水化物部分、好ましくは、単純炭化水素部分、例えばガラクトースをさらに含む場合がある。

40

50

【0269】

本明細書において用いる場合、用語「 EC_{50} 」は、その最大応答または効果の50%を生じさせる薬物の濃度を意味する。

【0270】

用語「 ED_{50} 」は、その最大応答または効果の50%を生じさせる薬物の用量を意味する。

【0271】

本発明の治療方法に関して、本発明の化合物の「有効量」は、所望の投薬レジメンの一部として適用されたとき、特定の疾患の治療または予防の臨床許容基準に従って恩恵をもたらす製剤中の治療薬の量を指す。

【0272】

本明細書において用いる場合、用語「低い水溶性」は、生理pH(6.5~7.4)で5mg/mL未満である不良な水溶性を有する、水不溶性化合物を指す。好ましくは、これらの水溶性は、1mg/mL未満、さらに好ましくは0.1mg/mL未満である。薬物が分散体として水中で安定であることが望ましく、でなければ、凍結乾燥または噴霧乾燥固体形が望ましいこともある。

【0273】

本発明の方法によって治療される「患者」または「被験者」は、ヒトまたは非ヒト被験者を意味する。

【0274】

本発明の「重合」は、ラジカル、アニオンおよびカチオン機構、ならびに二官能性分子の反応(ナイロンの形成に類似したもの、例えば、互いに反応する2つ以上の異なる反応性部分をそれぞれが有する分子の反応(しかし、好ましくは、立体的拘束、配座的拘束または他の拘束により分子内反応から不利である)、または2つ以上の異なる化合物の反応(それぞれの化合物が、異なる化合物の反応性部分としか反応しない2つ反応性部分を有する(すなわち、分子間))、ならびにオレフィンメタセシスなどの金属によって触媒される重合、および当業者に公知の他の重合反応を包含する。

【0275】

用語「予防の」および「治療の」は、当該技術分野において認知されており、ならびに本発明の化合物の1つ以上を宿主に投与することを含む。望ましくない状態(例えば、宿主動物の疾病または他の望ましくない状態)の臨床症状発現前にそれを投与する場合には、その治療は予防的であり(すなわち、その宿主がその望ましくない状態を発現することを防止する)、これに対して、望ましくない状態の症状発現後にそれを投与する場合には、その治療は、治療的である(すなわち、既存の望ましくない状態またはその副作用を減少、改善または安定化することを目的とする)。

【0276】

用語「予防」は、当該技術分野において認知されており；ならびに局所的再発(例えば、疼痛)などの状態、癌などの疾病、心不全などの複合症候群または他の任意の健康状態に関して用いるとき、当該技術分野においてよく理解されており；ならびにその組成物を受けていない被験者に比べて、被験者の健康状態に関する症状の頻度を減少させるまたは該症状の発症を遅らせる組成物の投与を含む。従って、癌の予防としては、例えば、予防的処置を受けた患者の集団における検出可能な癌性腫瘍の数を未治療対照集団に比べて減少させること、および/または未治療集団に対して治療集団における検出可能な癌性腫瘍の出現を、例えば、統計的におよび/または臨床的に有意な量、遅らせることが挙げられる。感染の予防としては、例えば、未治療対照集団に対して治療集団における感染の診断数を減少させること、および/または未治療対照集団に対して治療集団の感染の症状の発症を遅らせることが挙げられる。疼痛の予防としては、例えば、未治療対照集団に対して治療集団における被験者が経験する痛覚の頻度を減少させることあるいは該痛覚を遅らせることが挙げられる。

【0277】

用語「小分子」は、約2500amu未満、好ましくは約2000amu未満、さらにいっそう好ましくは約1500amu未満、さらにいっそう好ましくは約1000amu未満、または最も好ましくは約750amu未満の分子量を有する化合物を指す。

【0278】

用語「置換されている」は、骨格の1つ以上の炭素上の水素が置換基で置換されている部分を指す。「置換」または「で置換されている」が、そのような置換が置換される原子および置換基の許される価に従うものであるという、ならびにその置換が安定な化合物、例えば、転位、環化、脱離などによる変換を自然発生的には受けない化合物、を生じさせる結果となるという暗黙の条件を含むことは、理解されるであろう。本明細書において用いる場合、用語「置換されている」は、有機化合物のすべての許容される置換基を含むと考えられる。広い態様において、許容される置換基としては、有機化合物の非環状および環状、分岐および非分岐、炭素環式および複素環式、芳香族および非芳香族置換基を含む。許容される置換基は、1つ以上である場合もあり、ならびに適切な有機化合物について同じである場合もあり、または異なる場合もある。本発明のために、窒素などのヘテロ原子は、水素置換基を有する場合もあり、および/またはそれらのヘテロ原子の原子価を満たす本明細書に記載の有機化合物の任意の許容される置換基を有する場合もある。置換基としては、本明細書に記載する任意の置換基、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル（例えば、カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル、またはアシル）、チオカルボニル（例えば、チオエステル、チオアセテート、またはチオホルメート）、アルコキシル、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラキル、または芳香族もしくはヘテロ芳香族部分を挙げることができる。炭化水素鎖上の置換されている部分それら自体が、適宜、置換されていることがあることは、当業者には理解されるであろう。非置換と特に述べていなければ、1つ以上のC-H結合を有する部分のすべての存在は、非置換である場合もあり、または本明細書において定義するのとおり置換されている場合もある。例として、「アルキル」または「アリアル」への言及がそれらの非置換のまたは置換されている変形を含むことは理解されるであろう。

10

20

【0279】

本明細書において用いる場合、用語「治療薬」は、生物（ヒトまたは非ヒト）に投与したとき、局所および/または全身作用により、所望の薬理的、免疫原性および/または生理的効果を誘導する物質の任意の合成または天然生物活性化合物または組成物を包含する。従って、この用語は、薬物、ワクチンおよび生物製剤（タンパク質、ペプチド、ホルモン、核酸および遺伝子構築物などのような分子を含む）と従来みなされている化合物または化学物質を包含する。さらに詳細には、用語「治療薬」は、アジュバント；抗感染薬、例えば抗生物質および抗ウイルス薬；鎮痛薬および鎮痛合剤、食欲抑制剤、抗炎症薬、抗てんかん薬、局所および全身麻酔薬、催眠薬、鎮静剤、抗精神病薬、神経弛緩薬、抗うつ薬、抗不安薬、アンタゴニスト、神経遮断薬、抗コリン作用薬およびコリン様作用剤、抗ムスカリン様作用薬およびムスカリン様作用薬、抗アドレナリン作動薬、抗不整脈薬、血圧降下剤、ホルモン、栄養薬、抗関節炎薬、抗喘息薬、抗痙攣薬、抗ヒスタミン薬、制吐剤、抗新生物薬、かゆみ止め、解熱剤；鎮痙薬、心血管疾患用製剤（カルシウムチャネル遮断薬、遮断薬、アゴニストおよび抗不整脈薬を含む）、血圧降下剤、利尿薬、血管拡張薬；中枢神経系興奮薬；咳および感冒用製剤；うっ血除去薬；診断薬；ホルモン；骨成長刺激薬および骨吸収阻害剤；免疫抑制薬；筋弛緩剤；精神刺激薬；鎮静剤；精神安定薬；タンパク質、ペプチドおよびそれらのフラグメント（天然のものであろうと、化学合成されたものであろうと、または組換え生産されたものであろうと）；ならびに核酸分子（二本鎖分子と一本鎖分子の両方を含む、リボヌクレオチド（RNA）またはデオキシリボヌクレオチド（DNA）いずれかのヌクレオチド2つ以上のポリマー形、遺伝子構築物、発現ベクター、アンチセンス分子など）、小分子（例えば、ドキシソルピシン）ならびに他の生物活性高分子、例えばタンパク質および酵素など、をはじめとする（しかし、こ

30

40

50

れらに限定されない)、主な治療分野のすべてにおいて使用するための化合物または組成物を包含する。薬剤は、獣医学的用途を含む医療用途において、ならびに植物などの農業、および他の分野において使用される生物活性薬剤であり得る。治療薬という用語は、医薬品; ビタミン; ミネラル補給剤; 疾病もしくは疾患の治療、予防、診断、治癒もしくは緩和のために使用される物質; または身体の構造もしくは機能に影響を及ぼす物質; または所定の生理環境に置かれた後に生物活性にまたはより活性になるプロドラッグも包含する。

【0280】

治療方法に関して、化合物の「治療有効量」は、所望の投薬レジメンの一部として(哺乳動物、好ましくはヒトに)投与したとき、治療すべき疾患もしくは状態に関するまたは化粧用途に関する臨床許容基準に従って、例えばいずれかの治療にも適用できる妥当な損益比で、症状を緩和する、状態を改善するまたは疾病状態の発症を遅らせる、製剤中の化合物の量を指す。

10

【0281】

「生理条件」は、生物内部の、すなわちインビボでの、条件を表す。生理条件としては、体腔および器官の酸性および塩基性環境、酵素的開裂、代謝、および他の生物学的プロセスが挙げられ、好ましくは、哺乳動物などの脊椎動物における生理条件を指す。

【0282】

用語「生理的 pH」は、本明細書において用いる場合、37.4 の標準生理的温度で約7.4である pH を指す。用語「非生理的 pH」は、本明細書において用いる場合、「生理的 pH」より小さいまたは大きい pH、好ましくは約4と7.3の間、または7.5より大きい、および約12より小さい pH を指す。用語「中性 pH」は、本明細書において用いる場合、約7の pH を指す。好ましい実施形態において、生理的 pH は、pH 7.4を指し、非生理的 pH は、約6と7の間の pH を指す。用語「酸性 pH」は、pH 7より低い pH、好ましくは約 pH 6より低い、またはさらに約 pH 4より低い pH を指す。

20

【0283】

用語「プロドラッグ」は、生理条件下で、本発明の治療活性薬剤に変換される化合物を包含すると解釈する。プロドラッグの一般的な製造方法は、生理条件下で加水分解されて所望の分子を顕示する選択部分を含める方法である。他の実施形態において、プロドラッグは、宿主動物の酵素活性によって変換される。

30

【0284】

本明細書において用いる場合、「増殖する」および「増殖」は、有糸分裂を受けている細胞を指す。

【0285】

用語「アシル」は、当該技術分野において認知されており、一般式ヒドロカルビルC(O)-、好ましくはアルキルC(O)-によって表される基を指す。

【0286】

用語「アシルオキシ」は、当該技術分野において認知されており、一般式ヒドロカルビルC(O)O-、好ましくはアルキルC(O)O-によって表される基を指す。

【0287】

用語「アルコシアルキル」は、アルコキシ基で置換されているアルキル基を指し、一般式アルキル-O-アルキルによって表すことができる。

40

【0288】

用語「アルケニル」および「アルキニル」は、下で説明するアルキルに長さおよび可能な置換の点で類似しているが、それぞれ、少なくとも1つの二重または三重結合を含有する、不飽和脂肪族基を指す。

【0289】

用語「アルコキシ」は、酸素原子が連結されているアルキル基を指す。代表的なアルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、t-ブトキシなどが挙げられる。

【0290】

50

用語「アルキル」は、直鎖アルキル基、分岐鎖アルキル基、シクロアルキル（脂環式の）基、アルキル置換シクロアルキル基、およびシクロアルキル置換アルキル基をはじめとする、飽和脂肪族基を指す。好ましい実施形態において、直鎖または分岐鎖アルキルは、その骨格に炭素原子を30個以下（例えば、直鎖については C_{1-30} 、分岐鎖については C_{3-30} ）、および好ましくは20個以下有する。

【0291】

さらに、本明細書、実施例および特許請求の範囲全体にわたって用いている用語「アルキル」は、非置換アルキル基と置換アルキル基の両方を包含すると解釈し、後者は、その炭化水素骨格の1つ以上の炭素上の水素原子が置換基で置換されているアルキル部分（ハロアルキル、例えば、トリフルオロメチルおよび2,2,2-トリフルオロエチルなどを含む。）を指す。

【0292】

用語「 C_x-y 」は、アシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアルコキシなどの化学部分に関連して用いられている場合、その鎖内に $x-y$ 個の炭素を含有する基を包含するものとする。 C_0 アルキルは、その基が末端位置にある場合には水素原子、内部の場合は結合を示す。例えば、 C_{1-6} アルキル基は、その鎖内に1~6個の炭素原子を含有する。

【0293】

用語「アルキルアミノ」は、本明細書において用いる場合、少なくとも1つのアルキル基で置換されているアミノ基を指す。

【0294】

用語「アルキルシクロアルキル」は、上の定義によるアルキル、アルケニルまたはアルキニル基ばかりでなくシクロアルキルを含有する基、例えば、アルキルシクロアルキル、アルキルシクロアルケニル、アルケニルシクロアルキルおよびアルキニルシクロアルキルなどを指す。好適には、アルキルシクロアルキル基は、3~10、好適には3、4、5、6または7個の炭素原子と、1または2~6個の炭素原子を有する1または2個のアルキル、アルケニルまたはアルキニル基とを含む1つ以上の環を含む、シクロアルキル基から成る。

【0295】

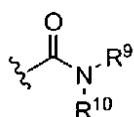
用語「アルキルチオ」は、本明細書において用いる場合、アルキル基で置換されているチオール基を指し、一般式アルキル-S-によって表すことができる。

【0296】

用語「アミド(amide)」または「アミド(amido)」は、本明細書において用いる場合、基：

【0297】

【化55】



(式中、 R^9 および R^{10} は、それぞれ独立して、水素またはヒドロカルビル基を表し、または R^9 および R^{10} は、それらが連結しているN原子と一緒に、4~8個の原子をその環構造内に有する複素環を完成する)を指す。

【0298】

用語「アミン」および「アミノ」は、当該技術分野において認知されており、非置換アミンと置換アミンの両方およびそれらの塩、例えば、

【0299】

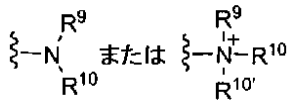
10

20

30

40

【化56】



(式中、 R^9 、 R^{10} および $R^{10'}$ は、それぞれ独立して、水素またはヒドロカルビル基を表し、または R^9 および R^{10} は、それらが連結しているN原子と一緒に、4～8個の原子をその環構造内に有する複素環を完成する)

によって表すことができる部分を指す。

【0300】

用語「アミノアルキル」は、本明細書において用いる場合、アミノ基で置換されているアルキル基を指す。

【0301】

用語「アミジン」は、基 - C(NH) - NHR を示し、この式中の R は、H またはアルキルまたはアラルキルである。好ましいアミジンは、基 - C(NH) - NH₂ である。

【0302】

用語「アラルキル」は、本明細書において用いる場合、アリール基で置換されているアルキル基を指す。

【0303】

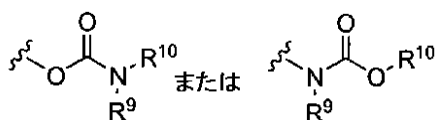
用語「アリール」は、本明細書において用いる場合、環のそれぞれの原子が炭素である、置換または非置換単環芳香族基を包含する。好ましくは、該環は、5～7員環、さらに好ましくは6員環である。用語「アリール」は、2個以上の炭素が2つの隣接する環に共有されている2つ以上の環を有し、それらの環の少なくとも1つが芳香族環であり、例えば、他の環が、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリールおよび/またはヘテロシクリルである、多環式環構造も包含する。アリール基としては、ベンゼン、ナフタレン、フェナントレン、フェノール、アニリンなどが挙げられる。

【0304】

用語「カルバメート」は、当該技術分野において認知されており、基：

【0305】

【化57】



(式中、 R^9 および R^{10} は、独立して、水素またはヒドロカルビル基を表す) を指す。

【0306】

用語「カーボネート」は、当該技術分野において認知されており、基 - OCO₂ - を指す。

【0307】

用語「カルボキシ」は、本明細書において用いる場合、式 CO₂H によって表される基を指す。

【0308】

用語「炭素環」、「カルボシクリル」および「炭素環式」は、本明細書において用いる場合、環のそれぞれの原子が炭素である、非芳香族飽和または不飽和環を指す。好ましくは、炭素環は、3～10個の原子、さらに好ましくは5～7個の原子を含有する。

【0309】

用語「カルボニル」は、当該技術分野において認知されており、ならびに一般式：

10

20

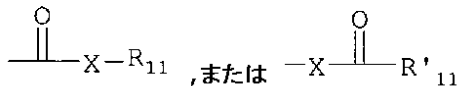
30

40

50

【0310】

【化58】



によって表すことができるような部分を包含し、この式中、Xは、結合であり、または酸素もしくは硫黄を表し、R₁₁は、水素、アルキル、アルケニル、-(CH₂)_m-R₈または医薬的に許容される塩を表し、R'₁₁は、水素、アルキル、アルケニルまたは-(CH₂)_m-R₈を表し、この場合、mおよびR₈は、上で定義したとおりである。Xが酸素であり、且つ、R₁₁またはR'₁₁が水素でない場合、この式は、「エステル」を表す。Xが酸素であり、且つ、R₁₁が上で定義したとおりである場合、本明細書ではこの部分をカルボキシル基と呼び、特に、R₁₁が水素である場合、この式は、「カルボン酸」を表す。Xが酸素であり、且つ、R'₁₁が水素である場合、この式は、「ホルメート」を表す。一般に、上の式の酸素原子が硫黄によって置換されている場合、その式は、「チオカルボニル」基を表す。Xが硫黄であり、且つR₁₁またはR'₁₁が水素でない場合、その式は、「チオエステル」を表す。Xが硫黄であり、且つ、R₁₁が水素である場合、その式は、「チオカルボン酸」を表す。Xが硫黄であり、且つ、R'₁₁が水素である場合、その式は、「チオホルメート」を表す。一方、Xが結合であり、R₁₁が水素でない場合、上の式は、「ケトン」基を表す。Xが結合であり、且つ、R₁₁が水素である場合、上の式は、「アルデヒド」基を表す。

【0311】

用語「シクロアルキル」は、3～14個の環炭素原子、好適には3～10個、好適には3、4、5、6または7個の環炭素原子を含有する、1つまたは幾つかの環、好適には1つまたは2つの環を含む、飽和または部分不飽和（例えば、シクロアルケニル）環基を指す。さらに、用語シクロアルキルは、1つ以上の水素原子が、F、Cl、Br、I、OH、=O、SH、=S、NH₂、=NH、もしくはNO₂によって置換されている基、または環状ケトン、例えば、シクロヘキサノン、2-シクロヘキサノンもしくはシクロペンタノンを指す。シクロアルキル基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、スピロ[4,5]-デカニル、ノルボルニル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロヘキサジエニル、デカリニル、キューバニル、ビスシクロ[4.3.0]ノニル、テトラリン、シクロペンチルシクロヘキシル、フルオル-シクロヘキシルまたはシクロヘクス-2-エニル基である。

【0312】

用語「エステル」は、本明細書において用いる場合、基-C(O)OR⁹を指し、この場合のR⁹は、ヒドロカルビル基を表す。

【0313】

用語「エーテル」は、本明細書において用いる場合、酸素によって別のヒドロカルビル基に連結されているヒドロカルビル基を指す。従って、ヒドロカルビル基のエーテル置換基は、ヒドロカルビル-O-であり得る。エーテルは、対称である場合もあり、または非対称である場合もある。エーテルの例としては、複素環-O-複素環およびアリール-O-複素環が挙げられるが、これらに限定されない。エーテルは、一般式アルキル-O-アルキルによって表すことができる「アルコキシアルキル」基を包含する。

【0314】

用語「ハロ」および「ハロゲン」は、本明細書において用いる場合、ハロゲンを意味し、クロロ、フルオロ、プロモおよびヨードを包含する。

【0315】

用語「ヘタラルキル」および「ヘテロアラルキル」は、本明細書において用いる場合、ヘテロアリールで置換されているアルキル基を指す。

【0316】

10

20

30

40

50

用語「ヘタルケニル」および「ヘテロアラルケニル」は、本明細書において用いる場合、ヘテロアリアル基で置換されているアルケニル基を指す。

【0317】

用語「ヘテロアルキル」は、幾つか、好適には1、2または3個の炭素原子が、O、N、P、B、Se、SiまたはS原子、好適にはO、S、Nによって置換されている、アルキル、アルケニルまたはアルキニル基を指す。用語ヘテロアルキルは、カルボン酸またはその誘導体基、例えば、アシル(アルキル-CO)、アシルアルキル、アルコキシカルボニル、アシルオキシ、アシルオキシアルキル、カルボキシアルキルアミドまたはアルコキシカルボニルオキシも包含する。

【0318】

用語「ヘテロシクリル」、「複素環」および「複素環式」は、少なくとも1つのヘテロ原子、好ましくは1~4個のヘテロ原子、さらに好ましくは1または2個のヘテロ原子を含む置換または非置換非芳香族環構造、好ましくは3~10員環、さらに好ましくは3~7員環を指す。用語「ヘテロシクリル」および「複素環式」は、2個以上の炭素が2つの隣接する環に共有されている2つ以上の環を有し、それらの環の少なくとも1つが、複素環式であり、例えば、他の環が、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリールおよび/またはヘテロシクリルであり得る、多環式環構造も包含する。ヘテロシクリル基としては、例えば、ペペリジン、ペペラジン、ピロリジン、モルホリン、ラクトン、ラクタムなどが挙げられる。

10

【0319】

用語「ヘテロアルキルシクロアルキル」は、1つまたは幾つか、好適には1、2または3個の炭素原子が、O、N、Si、Se、PまたはS、好適にはO、S、Nによって置換されている、上の定義による、アルキルシクロアルキル基を指す。ある例では、ヘテロアルキルシクロアルキル基は、3~10個、好適には、3、4、5、6または7個の環原子と、1または2~6個の炭素原子を有する1または2個のアルキル、アルケニル、アルキニルまたはヘテロアルキル基とを有する、1つまたは2つの環構造を含む。そのような基の例は、アルキルヘテロシクロアルキル、アルキルヘテロシクロアルケニル、アルケニル-ヘテロシクロアルキル、アルキニルヘテロシクロアルキル、ヘテロアルキル-シクロアルキル、ヘテロアルキルヘテロシクロアルキルおよびヘテロアルキルヘテロシクロアルケニルであり、この場合の環基は、飽和されているか、部分(例えば、二倍または三倍)不飽和である。

20

【0320】

用語「ヘテロアリール」および「ヘタリアル」は、少なくとも1個のヘテロ原子、好ましくは1~4個のヘテロ原子、さらに好ましくは1または2個のヘテロ原子を含む置換または非置換芳香族環構造、好ましくは5~7員環、さらに好ましくは5~6員環を包含する。用語「ヘテロアリール」は、2個以上の炭素が2つの隣接する環に共有されている2つ以上の環を有し、それらの環の少なくとも1つがヘテロ芳香族であり、例えば、他の環が、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリールおよび/またはヘテロシクリルであり得る、多環式環構造も包含する。ヘテロアリール基としては、例えば、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジンおよびピリミジンなどが挙げられる。

30

40

【0321】

用語「ヘテロ原子」は、本明細書において用いる場合、炭素または水素以外の任意の元素の原子を意味する。好ましいヘテロ原子は、窒素、酸素および硫黄である。

【0322】

用語「ヘテロシクロアルキル」は、1個以上、好適には1、2または3個の環炭素原子が、O、N、Si、Se、PまたはS、好適にはO、S、Nによって置換されている、シクロアルキルの上の定義を指す。好適には、ヘテロシクロアルキル基は、3~10個、好適には3、4、5、6または7個の環原子を含む1つまたは2つの環から成る。さらに、

50

用語ヘテロシクロアルキルは、1個以上の水素原子がF、Cl、Br、I、OH、=O、SH、=S、NH₂、NO₂によって置換されている基を指す。ヘテロシクロアルキルの例は、ペペリジル、モルホリニル、ウロトロピニル、ピロリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフリル、オキサシクロプロピル、アザシクロプロピル、または2-ピラゾリニル基、ならびにラクタム、ラクトン、環状イミドおよび環状無水物である。

【0323】

用語「ヘテロシクリル」、「複素環」および「複素環式」は、少なくとも1個のヘテロ原子、好ましくは1~4個のヘテロ原子、さらに好ましくは1または2個のヘテロ原子を含む置換または非置換非芳香族環構造、好ましくは3~10員環、さらに好ましくは3~7員環を指す。用語「ヘテロシクリル」および「複素環式」は、2個以上の炭素が2つの隣接する環に共有されている2つ以上の環を有し、それらの環の少なくとも1つが複素環式であり、例えば、他の環が、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリールおよび/またはヘテロシクリルであり得る、多環式環構造も包含する。ヘテロシクリル基としては、例えば、イミダゾリジノン、ペペリジン、ペペラジン、ピロリジン、モルホリン、ラクトン、ラクタムなどが挙げられる。

10

【0324】

用語「ヒドロカルビル」は、本明細書において用いる場合、=Oまたは=S置換基の場合によっては有する炭素原子によって結合されており、一般には少なくとも1つの炭素-水素結合および主として炭素骨格を有するが、その炭素骨格にヘテロ原子が割り込んでいる官能基の場合によっては含むことがある基を指す。ヘテロ原子が割り込んでいるそのような官能基の例としては、アミノ、アミド、カーボネート、カルバメート、エーテル(例えば、ポリエチレングリコール)、エステル、チオエステル、チオ尿素および尿素基が挙げられる。例証を目的として、ヒドロカルビル基の追加の例としては、メチル、エトキシエチル、2-ピリジル、トリフルオロメチルおよびアセチルが挙げられるが、例えば、(炭素ではなく酸素によって連結されている)エトキシは含まない。さらなるヒドロカルビル基としては、アリール、ヘテロアリール、炭素環、複素環、アルキル、アルケニル、アルキニル、およびこれらの組み合わせが挙げられるが、それらに限定されない。ヒドロカルビルは、対応する二価の化学種(すなわち、ヒドロカルビレン)、例えばアルキレン、アリーレンなども包含する。

20

30

【0325】

用語「ヒドロアルキル」は、本明細書において用いる場合、ヒドロキシ基で置換されているアルキル基をさす。

【0326】

用語「低級」は、アシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアルコキシなどの化学部分に関連して用いる場合、その置換基の中に10個以下、好ましくは6個以下の非水素原子がある基を包含することを意味する。例えば、「低級アルキル」は、10個以下、好ましくは6個以下の炭素原子を含有するアルキル基を指す。ある実施形態において、本明細書において定義するアシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアルコキシ置換基は、それらが単独で出現しようと、または他の置換基との組み合わせで、例えば、ヒドロキシアルキルおよびアラルキルという記述の中に出現しようと(この場合、例えば、アルキル置換基の炭素原子をカウントするとき、そのアリール基の中の原子はカウントしない)、それぞれ、低級アシル、低級アシルオキシ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニルまたは低級アルコキシである。

40

【0327】

用語「ポリシクリル」、「多環」および「多環式」は、2個以上の原子が2つの隣接する環に共有されている、2つ以上の環(例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、および/またはヘテロシクリル)を指し、例えば、それらの環は「縮合環」である。多環の環のそれぞれが置換されている場合もあり、または非置換である場合もある。ある実施形態において、多環のそれぞれの環は、3

50

～ 10 個、好ましくは 5 ～ 7 個の原子を環内に含有する。

【0328】

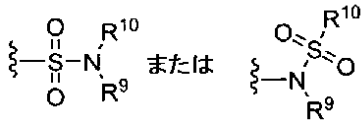
用語「スルフェート」は、当該技術分野において認知されており、基 - OSO₃H、またはその医薬的に許容される塩を指す。

【0329】

用語「スルホンアミド」は、当該技術分野において認知されており、一般式：

【0330】

【化59】



10

(式中、R⁹およびR¹⁰は、独立して、水素またはヒドロカルビルを表す) によって表される基を指す。

【0331】

用語「スルホキシド」は、当該技術分野において認知されており、基 - S(O) - を指す。

【0332】

用語「スルホネート」は、当該技術分野において認知されており、基 SO₃H またはその医薬的に許容される塩を指す。

20

【0333】

用語「スルホン」は、当該技術分野において認知されており、基 - S(O)₂ - を指す。

【0334】

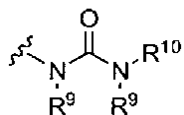
用語「チオエステル」は、本明細書において用いる場合、基 - C(O)SR⁹ または - SC(O)R⁹ を指し、この場合の R⁹ は、ヒドロカルビルを表す。

【0335】

用語「尿素」は、当該技術分野において認知されており、一般式：

【0336】

【化60】



(式中、R⁹およびR¹⁰は、独立して、水素またはヒドロカルビルを表す) によって表すことができる。

【0337】

類似の置換をアルケニルおよびアルキニル基に対して行って、例えば、アミノアルケニル、アミノアルキニル、アミドアルケニル、アミドアルキニル、イミノアルケニル、イミノアルキニル、チオアルケニル、チオアルキニル、カルボニル置換アルケニルまたはアルキニルを生じさせることができる。

40

【0338】

本明細書において用いる場合、それぞれの表現、例えばアルキル、m、nなど、の定義は、それが任意の構造の中に1回より多く出現するとき、その同じ構造内の他の箇所でのその定義とは無関係であると解釈する。

【0339】

IV. 医薬組成物、調合物および用量

一部、本発明の生体適合性ポリマー組成物は、生体適合性で場合によっては生体分解性のポリマー、例えば、上記の式のうちの1つに示した繰り返しモノマーユニットを有する

50

ものを含み、場合によっては、上述のまたは当該技術分野において公知の任意の他の生体適合性で場合によっては生体分解性のポリマーを含む。ある実施形態において、該組成物は非発熱性であり、例えば、臨床許容量より多い量によっても患者の体温の上昇を引き起こさない。

【0340】

本発明の組成物は、ヒトまたは動物体内で局所的にまたは全身的に作用する、生物、生理または薬理活性物質である、「薬物」、「治療薬」、「医薬品」または「生物活性物質」を含有し得る。例えば、本発明の組成物は、上で論じた他の化合物のいずれかを含むことができる。

【0341】

隣接組織または体液へのポリマーマトリックスからの放出が可能な様々な形態の医薬品または生物活性材料を使用することができる。それらは、疎水性分子、天然分子、極性分子、または水素結合することができる分子複合体であり得る。それらは、ヒトまたは動物体内に注射されると、例えばエステルまたはアミドの開裂によって生物活性となるプロドラッグを含む、エーテル、エステル、アミドなどの形態であり得る。本発明の組成物中の治療薬は、その組成物の目的によって広範に変わり得る。

【0342】

当該技術分野において公知の可塑剤および安定剤を本発明のポリマーに組み込むことができる。ある実施形態において、可塑剤および安定剤などの添加剤は、それらの生体適合性に関して選択される。ある実施形態において、該添加剤は、肺サーファクタント、例えば、1, 2 - ジパルミトイルホスファチジルコリン (DPPC) および L - - ホスファチジルコリン (PC) である。

【0343】

本発明の組成物は、1つ以上のアジュバント物質、例えば、フィラーまたは増粘剤などをさらに含有することがある。他の実施形態では、アジュバントとしての役割を果たす材料をポリマーマトリックスと会合させることができる。そのような追加の材料は、結果として生ずるポリマーマトリックスの特性に影響を及ぼし得る。

【0344】

例えば、ウシ血清アルブミン (BSA) またはマウス血清アルブミン (MSA) などのフィラーをポリマーマトリックスと会合させることができる。ある実施形態において、該フィラーの量は、ポリマーマトリックスの約 0.1 ~ 約 50 重量%以上の範囲、または約 2.5、5、10、25 もしくは 40 重量%であり得る。そのようなフィラーの組み込みは、ポリマー材料の生体内分解および/または任意の封入物質の持続放出速度に影響を及ぼし得る。当業者に公知の他のフィラー、例えば、炭水化物、糖、デンプン、糖類、セルロースおよび多糖類 (マンニトースおよびスクロースを含む) を本発明のある実施形態において使用することができる。

【0345】

他の実施形態において、球形化増進剤は、形状が一般に球形である本発明のポリマーマトリックスの生産を助長する。ゼイン、微結晶性セルロース、またはカルボキシメチルセルロースナトリウムと共に加工した微結晶性セルロースなどの物質は、本発明の組成物に可塑性を付与することができ、ならびにインプラントの強度および完全性を付与することができる。特定の実施形態において、球形化中、硬質であり可塑性でない押出物は、ダンベル形インプラントの形成、および/または高い細粒含有率をもたらす、ならびに可塑性であり硬質でない押出物は、凝集し、過度に大きいインプラントを形成する傾向がある。そのような実施形態では、剛性と可塑性のバランスがとれていることが望ましい。調合物中の球形化増進剤のパーセントは、一般に、10 ~ 90% (w/w) の範囲である。

【0346】

ある実施形態において、本発明の組成物は、賦形剤を含む。個々の賦形剤は、その融点、選択された溶媒 (例えば、ポリマーおよび/または治療薬を溶解する溶媒) への溶解度、およびマイクロ粒子またはナノ粒子の結果として生ずる特性に基づいて選択することが

10

20

30

40

50

できる。

【0347】

賦形剤は、本発明の組成物の数パーセント、約5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%またはそれより高い百分率を構成し得る。

【0348】

緩衝剤、酸および塩基を本発明の組成物に組み込んで、それらのpHを調整することができる。ポリマーマトリックスから放出される薬剤の拡散距離を増すための薬剤を含めてもよい。

【0349】

崩壊剤は、流体の存在下で本発明の組成物の崩壊を促進する物質である。崩壊剤は、インプラントにおいて使用されることが最も多く、この場合、崩壊剤の機能は、本発明の調合において使用される任意の結合材料の効果の阻止または中和である。一般に、崩壊のメカニズムは、不溶性材料による吸湿および膨潤を含む。

10

【0350】

崩壊剤の例としては、クロスカルメロースナトリウムおよびクロスポビドンが挙げられ、ある実施形態では、これらをポリマーマトリックスにその総マトリックス重量の約1~20%の範囲で組み込むことができる。他の場合、インプラントの崩壊を助長するために、糖(マンニトールおよびラクトース)などの可溶性フィラーが添加されることもある。

【0351】

特定の治療プロトコルに役立つように、または特定の治療プロトコルに望ましい治療薬放出速度を制御するために、他の材料を使用してもよい。例えば、その持続放出が特定の用途にとって遅すぎる場合、増孔剤を添加して、そのマトリックスに追加の細孔を生じさせることができる。任意の生体適合性水溶性材料を増孔剤として使用することができる。それらは、形成されたポリマー系から溶解、拡散または分散することができ、その結果、その系内に細孔および微孔性チャネルが生成される。その組成物の中の増孔剤の量(および適切な場合にはそのような増孔剤の分散粒子のサイズ)は、そのポリマー系内の細孔のサイズおよび数に影響を及ぼすであろう。

20

【0352】

増孔剤としては、水および体液に実質的に混和性であり、且つ、形成されるおよび形成されたマトリックスから水性媒質もしくは体液に放散するであろう、任意の医薬的に許容される有機もしくは無機物質;または水溶性物質へと急速に分解する水不混和性物質が挙げられる。

30

【0353】

適する増孔剤としては、例えば、糖(例えば、スクロースおよびデキストロース)、塩(例えば、塩化ナトリウムおよび炭酸ナトリウム)およびポリマー(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、およびPVP)が挙げられる。細孔のサイズおよび程度は、ポリマー系に組み込む増孔剤の分子量および百分率を変化させることによって、広範にわたって変えることができる。

【0354】

任意の本発明のポリマーマトリックスの電荷、親油性または親水性は、そのマトリックスの表面に適切な化合物を何らかの様式で連結させることによって、修飾することができる。例えば、界面活性剤を使用して、あまり可溶性でないまたは疎水性の組成物の湿潤性を強化することができる。適する界面活性剤の例としては、デキストラン、ポリソルベート、およびラウリル硫酸ナトリウムが挙げられる。一般に、界面活性剤は、低濃度で、一般には約5%未満で使用される。

40

【0355】

結合剤は、マトリックスに結合し、マトリックスの完全性を維持するためにポリマー調合物に組み込むことができる接着性材料である。結合剤は、ドライパウダーとして添加してもよいし、または溶液として添加してもよい。糖ならびに天然および合成ポリマーは、結合剤として作用することができる。

50

【0356】

具体的には、結合剤として添加する材料は、一般に、そのマトリックス調合物の約0.5%~15% w/wの範囲で含める。球形化剤としても使用されるある材料、例えば、微結晶性セルロースは、追加の結合特性も有する。

【0357】

様々なコーティングを適用して、マトリックスの特性を修飾することができる。

【0358】

コーティングの3つの例示的タイプは、シールコーティング、グロスコーティングおよび腸溶コーティングである。様々な溶解または侵食特性を有する他のタイプのコーティングを用いて、本発明のマトリックスの挙動をさらに修飾ことができ、そのようなコーティングは、通常の当業者には容易にわかる。

10

【0359】

シールコートは、水系腸溶コーティングの塗布中のマトリックスによる過剰な吸湿を防止することができる。グロスコートは、一般に、完成マトリックスの取り扱いを改善する。ヒドロキシプロピルセルロースなどの水溶性材料を使用して、インプラントをシールコートおよびグロスコートすることができる。一般に、シールコートおよびグロスコートは、シールコートについては約0.5%と約5%の間、多くの場合、約1%、およびグロスコートについては約3%の重量増加が達成されるまで、マトリックスに塗布される。

【0360】

腸溶コーティングは、胃の低いpH(3.0未満の)には不溶であるが、小腸の高いpH(4.0より大きい)には可溶であるポリマーから成る。EUDRAGITTM(マサチューセッツ州、モールデンのRohmTech, Inc.)およびAQUATERICTM(ペンシルバニア州、フィラデルフィアのFMC Corp.)などのポリマーを使用することができ、それらを溶液もしくは懸濁液として、または噴霧乾燥法により、インプラント上に薄膜として積層させる。腸溶コートは、一般に、重量が約1%~約30%、好ましくは約10~約15%増加するまで噴霧され、ならびにコーティング中にインプラントの厚を減少させるコーティングアジュバント(例えば、可塑剤、界面活性剤、分離剤)およびコーティング透過性調整剤を含有することもある。

20

【0361】

本組成物は、1つ以上の任意の添加剤、例えば、繊維強化材、着色剤、香料、ゴム改質剤、変性剤などをさらに含有することがある。実際には、これらの任意の添加剤それぞれが、結果として生ずるポリマーと相溶性でなければならず、その所定の用途に適合しなければならない。適する繊維強化材の例としては、PGAマイクロフィブリル、コラーゲンマイクロフィブリル、セルロース系マイクロフィブリル、およびオレフィン系マイクロフィブリルが挙げられる。本組成物に利用されるこれらの任意の添加剤それぞれの量は、所望の効果を達成するために必要な量である。

30

【0362】

本明細書に記載するような治療用ポリマーコンジュゲートは、当該技術分野において周知であるように、治療する疾患ならびに患者の年齢、状態および体重に依存して様々な医薬調合物で投与することができる。例えば、化合物を経口投与する場合、それらを錠剤、カプセル、顆粒、粉末もしくはシロップとして調合することができ、または非経口投与のために、それらを注射剤(静脈内、筋肉内もしくは皮下注射剤)、点滴製剤もしくは坐剤として調合することができる。眼粘膜経路による適用のために、それらを点眼剤または眼軟膏として調合することができる。これらの調合物は、従来手段によって調製することができ、所望される場合には、活性成分を任意の従来添加剤、例えば、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、矯正薬、可溶化剤、懸濁助剤、乳化剤またはコーティング剤と混合することができる。用量は、症状、その患者の年齢および体重、治療または予防すべき疾患の性質および重症度、投与経路ならびに薬物の形態に依存して変わるであろうが、一般に、治療薬の0.01~2000mgの日用量が成人患者に推奨され、これは、1回量で投与してもよいし、分割量で投与してもよい。

40

50

【0363】

所与の患者において治療の有効度の点で最も有効な結果を生じさせるであろう治療用ポリマーコンジュゲートの正確な投与回数および/または量は、個々の化合物の活性、薬物動態およびバイオアベイラビリティ、その患者の生理状態（年齢、性別、疾病のタイプおよび病期、全身の健康状態、所与の用量に対する応答、ならびに薬物療法のタイプ）、投与経路などに依存するであろう。しかし、上のガイドラインを、治療を微調整するための、例えば最適な投与時間および/または量を決定するための、基礎として用いることができ、これらは、被験体のモニタリングならびに用量および/またはタイミングの調整から成る常例的実験しか必要としないだろう。

【0364】

「医薬的に許容される」という語句は、正しい医薬的判断の範囲内で、人間および動物の組織と接触させる使用に適し、過度の毒性、刺激、アレルギー反応または他の問題もしくは併発症を伴わず、妥当な損益比に見合っている、治療用ポリマーコンジュゲート、材料、組成物および/または剤形を指すために本明細書では用いる。

【0365】

「医薬的に許容される担体」という語句は、本明細書において用いる場合、医薬的に許容される材料、組成物またはビヒクル、例えば液体もしくは固体フィラー、希釈剤、賦形剤、溶媒もしくは封入材料を意味する。それぞれの担体は、その調合物の他の成分と相溶性であり、患者に有害でないという意味で「許容され」なければならない。医薬的に許容される担体としての役割を果たすことができる材料の一部の例としては、(1)糖、例えば、ラクトース、グルコースおよびスクロース；(2)デンプン、例えば、コーンスターチおよび馬鈴薯デンプン；(3)セルロースおよびその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロース、エチルセルロースおよび酢酸セルロース；(4)粉末トラガカントゴム；(5)麦芽；(6)ゼラチン；(7)タルク；(8)賦形剤、例えば、カカオ脂および坐剤ワックス；(9)油、例えば、落花生油、綿実油、紅花油、ごま油、オリーブ油、トウモロコシ油および大豆油；(10)グリコール、例えば、プロピレングリコール；(11)ポリオール、例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコール；(12)エステル、例えば、オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル；(13)寒天；(14)緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム；(15)アルギン酸；(16)パイロジェン除去水；(17)等張食塩液；(18)リンガー溶液；(19)エチルアルコール；(20)リン酸緩衝液；ならびに(21)医薬調合物に利用される他の非毒性相溶性物質が挙げられる。

【0366】

用語「医薬的に許容される塩」は、治療用ポリマーコンジュゲートの比較的非毒性の無機および有機酸付加塩を指す。これらの塩は、治療用ポリマーコンジュゲートの最終単離および精製中にインサイチュで調製することができ、または遊離塩基形態の精製ポリマーを適する有機もしくは無機酸と別途反応させ、そのようにして形成された塩を単離することによって調製することができる。代表的な塩としては、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシル酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチル酸塩、メシレート、グルコヘプト酸塩、ラクトピオン酸塩、およびラウリル硫酸塩などが挙げられる。(例えば、Berger (1997) 「Pharmaceutical Salts」, J. Pharm. Sci. 66: 1-19 参照)。

【0367】

他の場合、本発明の方法において有用な治療用ポリマーコンジュゲートは、1つ以上の酸性官能基を含有することがあり、従って、医薬的に許容される塩基とで医薬的に許容される塩を形成することができる。この場合の用語「医薬的に許容される塩」は、ポリマー（単数または複数）の比較的非毒性の無機および有機塩基付加塩を指す。これらの塩は、同様に、その（それらの）ポリマーの最終単離および精製中にインサイチュで調製するこ

10

20

30

40

50

とができ、または遊離酸形態の精製ポリマー（単数または複数）を、適する塩基、例えば、医薬的に許容される金属カチオンの水酸化物、炭酸塩もしくは重炭酸塩と、アンモニウムと、または医薬的に許容される有機第一、第二もしくは第三アミンと別途反応させることによって、調製することができる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類塩としては、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムおよびアルミニウム塩などが挙げられる。塩基付加塩の形成に有用な代表的な有機アミンとしては、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンなどが挙げられる（例えば、上記 *B e r g e r*ら、参照）。

【0368】

湿潤剤、乳化剤および滑沢剤、例えばラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウム、ならびに着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味料、着香剤および香料、保存薬および抗酸化物質も、本組成物中に存在することがある。

10

【0369】

医薬的に許容される抗酸化物質の例としては、（１）水溶性抗酸化物質、例えば、アスコルビン酸、塩酸システイン、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなど；（２）油溶性抗酸化物質、例えば、アスコルビン酸パルミテート、ブチルヒドロキシアニソール（*B H A*）、ブチルヒドロキシトルエン（*B H T*）、レシチン、没食子酸プロピル、アルファ-トコフェロールなど；および（３）金属キレート剤、例えば、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸（*E D T A*）、ソルビトール、酒石酸、リン酸などが挙げられる。

20

【0370】

本発明の方法において有用な調合物としては、経口投与、鼻投与、局所投与（眼投与、耳投与、口腔内投与および舌下投与を含む）、直腸内投与、膣投与、エロゾル投与および/または非経口投与に適するものが挙げられる。これらの調合物は、単位剤形で適便に提供することができ、薬学分野では周知の任意の方法によって調製することができる。単一剤形を製造するために担体材料と併せることができる活性成分の量は、治療する宿主、個々の投与方式に依存して変わるであろう。単一剤形を製造するために担体材料と併せることができる活性成分の量は、一般に、治療効果を作り出す化合物の量であろう。一般に、100パーセントのうち、この量は、活性成分約1パーセント～約99パーセント、好ましくは約5パーセント～約70パーセント、最も好ましくは約10パーセント～約30

30

【0371】

これらの調合物または組成物を調製する方法は、治療用ポリマーコンジュゲート（単数または複数）と担体および場合によっては1つ以上の補助成分とを会合させる段階を含む。一般に、該調合物は、治療用ポリマーコンジュゲートを液体担体もしくは微粉固体担体または両方と均一且つ均質に会合させること、その後、必要な場合にはその生成物を成形することによって調製する。

【0372】

経口投与に適する製剤は、カプセル、カシェ剤、ピル、錠剤、ガム、ロゼンジ（着香基剤、通常はスクロースおよびアラビアゴムもしくはトラガカントゴムを使用）、粉末、顆粒の形態である場合もあり、または水性または非水性液中の溶液もしくは懸濁液として存在する場合もあり、または水中油型もしくは油中水型液体エマルジョンとして存在する場合もあり、またはエリキシルもしくはシロップとして存在する場合もあり、または香剤として（不活性基剤、例えばゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアラビアゴムを使用）、および/またはマウスウォッシュなどとして存在する場合もあり、これらのそれぞれが、所定量の治療用ポリマーコンジュゲート（単数または複数）を活性成分として含有する。ポーラス、舐剤またはペーストとして化合物を投与することもできる。

40

【0373】

錠剤は、1つ以上の補助成分を場合によっては用いて、圧縮または成型することにより製造することができる。圧縮錠剤は、結合剤（例えば、ゼラチンもしくはヒドロキシプロ

50

ピルメチルセルロース)、滑沢剤、不活性希釈剤、保存薬、崩壊剤(例えば、デンプングリコール酸ナトリウムもしくは架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム)、界面活性剤または分散剤を使用して、調製することができる。成型錠剤は、不活性液体希釈剤で湿潤させた粉末ペプチドまたはペプチド擬似物の混合物を、適する機械で成型することによって、製造することができる。

【0374】

場合によっては、錠剤および他の固体剤形(例えば、糖衣丸、カプセル、ピルおよび顆粒)に刻み目を入れることができ、またはコーティングおよび外皮(例えば、腸溶コーティング、および医薬調合分野において周知の他のコーティング)を有して調製することができる。例えば、所望の放出プロフィールを生じさせるために様々な比率でのヒドロキシプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、リポソームおよび/またはマイクロスフェアを使用することにより、中の活性成分の遅いまたは制御放出をもたらすようにそれらを調合することもできる。例えば、細菌保留フィルターによる濾過により、または滅菌水に、もしくは使用直前に何らかの他の滅菌注射用媒質に溶解することができる滅菌固体組成物の形態の滅菌剤を組み込むことにより、それらを滅菌することができる。これらの組成物は、場合によっては不透明剤を含有することもあり、ならびに活性成分(単数もしくは複数)を胃腸管のある部分においてのみ、または胃腸管のある部分において優先的に、場合によっては遅効様式で放出する組成物のものであってもよい。使用することができる包埋組成物の例としては、高分子物質およびワックスが挙げられる。活性成分は、適切な場合には上記賦形剤の1つ以上を伴う、マクロカプセル化形態である場合もある。

10

20

【0375】

経口投与用の液体剤形としては、医薬的に許容されるエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシルが挙げられる。活性成分に加えて、該液体剤形は、例えば水または他の溶媒などの当該技術分野において一般に使用されている不活性希釈剤、可溶化剤および乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油(特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびごま油)、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール、およびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにこれらの混合物を含有することがある。

30

【0376】

不活性希釈剤に加えて、経口組成物は、アジュバント、例えば、湿潤剤、乳化および懸濁化剤、甘味料、着香剤、着色剤、香料および保存薬も含むことがある。

【0377】

懸濁液は、活性治療用ポリマーコンジュゲートに加えて、例えばエトキシ化イソステアリルアルコール、ポリエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶性セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天およびトラガカントゴム、ならびにこれらの混合物のような懸濁化剤を含有することがある。

40

【0378】

直腸内または腔投与用の調合物は、坐剤として提供することができ、これは、1つ以上の適する無刺激賦形剤または担体(例えばカカオ脂、ポリエチレングリコール、坐剤用ワックスまたはサリチラートを含み、且つ、室温で固体であるが、体温では液体であり、従って、直腸または腔腔内で溶融し、活性薬剤を放出することとなるもの)と1つ以上の治療用ポリマーコンジュゲートを混合することによって、調製することができる。

【0379】

腔投与に適する調合物としては、適切であることが当該技術分野において知られているような担体を含有する、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォームまたはスプレー調合物も挙げられる。

【0380】

50

治療用ポリマーコンジュゲート（単数または複数）の局所または経皮投与用の剤形としては、粉末、スプレー、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、溶液、パッチおよび吸入剤が挙げられる。活性成分を、滅菌条件下で、医薬的に許容される担体と、必要とされ得る任意の保存薬、緩衝剤または噴射剤と混合物してもよい。

【0381】

軟膏、ペースト、クリームおよびゲルは、リガンド（単数または複数）に加えて、賦形剤、例えば、動物性および植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカントゴム、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、タルクおよび酸化亜鉛、またはこれらの混合物を含有することがある。

【0382】

粉末およびスプレーは、治療用ポリマーコンジュゲート（単数または複数）に加えて、賦形剤、例えば、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物を含有することがある。スプレーは、通例の噴射剤、例えば、クロロフルオロ炭化水素および揮発性非置換炭化水素、例えばブタンおよびプロパンをさらに含有することがある。

【0383】

あるいは、該治療用ポリマーコンジュゲート（単数または複数）をエアロゾルによって投与することができる。これは、本化合物を含有する水性エアロゾル、リポソーム製剤または固体粒子を調製することによって遂行される。非水性（例えば、フルオロカーボン噴射剤）懸濁液を使用してもよい。音波ネブライザーは、化合物を分解する結果となり得る

【0384】

通常、水性エアロゾルは、従来の医薬的に許容される担体および安定剤と共に薬剤の水溶液または懸濁液を調合することによって製造される。該担体および安定剤は、個々の化合物の要件によって変わるが、一般には、非イオン性界面活性剤（Tween、Pluronic、またはポリエチレングリコール）、無害性タンパク質、例えば血清アルブミン、ソルビタンエステル、オレイン酸、レシチン、アミノ酸、例えばグリシン、緩衝剤、塩、糖または糖アルコールが挙げられる。エアロゾルは、一般に、等張溶液から調製される。

【0385】

経皮パッチは、身体への治療用ポリマーコンジュゲート（単数または複数）の制御送達をもたらす付加的利点を有する。そのような剤形は、適当な媒質に薬剤を溶解または分散させることによって製造することができる。皮膚を通したリガンドのフラックスを増加させるために、吸収増進剤を使用することもできる。そのようなフラックスの速度は、律速膜を供給すること、またはポリマーマトリックスもしくはゲルにペプチド擬似物を分散させることによって制御することができる。

【0386】

眼科用調合物、眼軟膏、粉末、溶液なども本発明の範囲内であると考えられる。

【0387】

非経口投与に適する本発明の医薬組成物は、抗酸化物質、緩衝剤、静菌剤、調合物を目的の受容者の血液と等張にする溶質、または懸濁化もしくは増粘剤を含有することがある、1つ以上の医薬的に許容される滅菌等張水性もしくは非水性溶液、分散液、懸濁液もしくはエマルジョン、または使用直前に滅菌注射用溶液もしくは分散液に再構成することができる滅菌粉末との組み合わせで、1つ以上の治療用ポリマーコンジュゲート（単数または複数）を含む。

【0388】

本発明の医薬組成物に利用することができる、適する水性および非水性担体の例としては、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、およびそれらの適する混合物、植物油、例えばオリーブ油、ならびに注射用の有機エステル、例えばオレイン酸エチルが挙げられる。例えば、レシチ

10

20

30

40

50

ンなどのコーティング材料の使用により、分散の場合に必要な粒径の維持により、および界面活性剤の使用により、適当な流動性を維持することができる。

【0389】

これらの組成物は、アジュバント、例えば、保存薬、湿潤剤、乳化剤および分散剤も含有することがある。微生物の作用の予防は、様々な抗菌および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸などを含めることによって確保することができる。等張剤、例えば、糖、塩化ナトリウムなどを組成物に含めることが望ましい場合もある。加えて、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンなどの吸収を遅らせる薬剤を含めることによって、注射用医薬剤形の長期吸収を生じさせることができる。

【0390】

場合によっては、薬物の効果を延長するために、皮下または筋肉内注射からの薬物の吸収を遅らせることが望ましい。これは、不良な水溶性を有する結晶質または非晶質材料の懸濁液の使用によって達成することができる。このとき、薬物の吸収速度はその溶解速度に依存し、そしてまたその溶解速度は、結晶サイズおよび結晶形に依存する。あるいは、油性ビヒクルに薬物を溶解または懸濁させることによって、非経口投与する剤形の遅延吸収を達成する。

【0391】

注射用デポー形は、ポリラクチド-ポリグリコライドなどの生体分解性ポリマー中の治療用ポリマーコンジュゲート（単数または複数）のマイクロカプセル化マトリックスを形成することによって製造される。薬物のポリマーに対する比率、および利用する特定のポリマーの性質に依存して、薬物放出速度を制御することができる。他の生体分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）が挙げられる。体組織と適合性であるリポソームまたはマイクロエマルジョン内に薬物を捕捉することによっても、デポー注射用調合物を調製することができる。

【0392】

本発明の治療用ポリマーコンジュゲート（単数または複数）をヒトおよび動物に医薬として投与するとき、それら自体を与えることができ、または例えば、0.1~99.5%（さらに好ましくは、0.5~90%）の活性成分を医薬的に許容される担体と併せて含有する医薬組成物として、それらを与えることができる。

【0393】

製剤は、経口的に、非経口的に、局所的にまたは直腸内に投与することができる。それらは、勿論、それぞれの投与経路に適する形態で投与する。例えば、錠剤またはカプセル形で；注射、吸入、眼ローション、軟膏、坐剤、注入によって；ローションまたは軟膏により局所的に；および坐剤により直腸内にそれらを投与する。経口投与が好ましい。

【0394】

「非経口投与」および「非経口的に投与される」の語句は、本明細書において用いる場合、腸管および局所投与以外の、通常は注射による、投与様式を意味し、これは、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、随行内および胸骨内注射および注入を含むが、これらに限定されない。

【0395】

「全身投与」、「全身に投与される」、「末梢投与」および「末梢に投与される」という語句は、本明細書において用いる場合、治療用ポリマーコンジュゲート、薬物または他の材料を、中枢神経系に直接ではなく、それが患者の系に入り、従って、代謝または他の同様のプロセスを受けるように投与すること、例えば皮下投与、を意味する。

【0396】

本治療用ポリマーコンジュゲート（単数または複数）は、経口投与、鼻投与（例えば、スプレーによる投与）、直腸内投与、経膈投与、非経口投与、大槽内投与および局所投与（口腔内投与および舌下投与を含む、例えば、粉末、軟膏または滴剤による投与）をはじめとする任意の適する投与経路によって、治療のためにヒトおよび他の動物に投与するこ

10

20

30

40

50

とができる。

【0397】

選択される投与経路にかかわらず、本発明の、適する水和形態で使用することができる治療用ポリマーコンジュゲート（単数または複数）および/または医薬組成物は、当業者には公知の従来の方法によって、医薬的に許容される剤形に調合される。

【0398】

本発明の医薬組成物中の活性成分の実際の用量レベルは、個々の患者、組成物および投与様式について、望まれる治療応答を実現するために有効であり、その患者にとって毒性でない活性成分の量が得られるように変えることができる。

【0399】

V. 本発明の組成物の物理的構造

本発明のポリマーは、様々な形状に形成することができる。例えば、ある実施形態において、本発明のポリマーマトリックスは、マイクロ粒子またはナノ粒子の形態で提供することができる。一般に、マイクロスフェアは、薬物が組み込まれている生体分解性ポリマーマトリックスを含む。マイクロスフェアは、当業者に公知の多種多様な技術によって形成することができる。マイクロスフェア形成技術の例としては、(a) 乳化およびその後の有機溶媒蒸発による相分離（複合乳化法、例えば、水中油型エマルジョン、油中水型エマルジョンおよび水中水型エマルジョンを含む）；(b) コアセルベーション - 相分離；(c) 融解分散；(d) 界面沈着；(e) インサイチュ重合；(f) 噴霧乾燥および噴霧凝結；(g) 気中懸濁被覆；および(h) パンおよびスプレーコーティングが挙げられるが、これらに限定されない。これらの方法、ならびにマイクロスフェアの特性および特徴は、例えば、米国特許第4,438,253号、同第4,652,441号、同第5,100,669号、同第5,330,768号、同第4,526,938号、同第5,889,110号、同第6,034,175号；および欧州特許0258780号（これらの全開示は、それら全体が本明細書に参照として取り入れられている）に開示されている。

【0400】

本発明のマイクロスフェアを作製するために、送達ビヒクルの所望の適用に依存して、幾つかの方法を利用することができる。適する方法としては、噴霧乾燥、凍結乾燥、空気乾燥、真空乾燥、流動床乾燥、粉碎、共沈および臨界流体抽出が挙げられるが、これらに限定されない。噴霧乾燥、凍結乾燥、空気乾燥、真空乾燥、流動床乾燥および臨界流体抽出の場合、成分（安定化ポリオール、生物活性材料、緩衝剤など）を、先ず、水性条件で溶解または懸濁させる。粉碎の場合、成分を乾燥形態で混合し、当該技術分野において公知の任意の方法によって粉碎する。共沈の場合、成分を有機条件で混合し、下で説明するように加工する。噴霧乾燥は、安定化ポリオールに生物活性材料を負荷するために用いることができる。成分を水性条件下で混合し、乾燥室内で精密ノズルを用いて乾燥させて極めて均一な液滴を生じさせる。適する噴霧乾燥機としては、製造業者の説示に従って使用されるBuchli、NIRO、APVおよびLab-plant噴霧乾燥機が挙げられるが、これらに限定されない。

【0401】

マイクロ粒子およびナノ粒子の形状は、走査型電子顕微鏡によって決定することができる。球形ナノ粒子は、ある実施形態において、血流による循環のために使用することができる。所望される場合には、公知の技術を用いてそれらの粒子を特定の用途のためにさらに有用な他の形状に加工することができる。

【0402】

治療薬の細胞内送達に加えて、マイクロ粒子またはナノ粒子などの本発明組成物の粒子は、エンドサイトーシスを受け、それによって細胞に出入りすることができる。そのようなエンドサイトーシスプロセスの頻度は、任意の粒子のサイズに依存する可能性が高いであろう。

【0403】

ある実施形態では、形状を規定する点でならびにポリマーマトリックスへの剛性および

10

20

30

40

50

構造的強度をもたらす点で有用な中実品を使用することができる。例えば、ポリマーを移植用のメッシュまたは他の織物上に形成することができる。体組織内の開孔面積の保持に、またはある体腔もしくは体内腔から別の体腔もしくは体内腔への体液の排出に順応した、ステントとしてまたはシャントとして、ポリマーを加工することもできる。さらに、術後部位からの体液の除去に適する、および一部の実施形態では、当該技術分野においてよく知られているような Jackson - Pratt ドレーンなどのような閉断面型排出システムとの併用に順応できる、ドレーンまたはチューブとして、ポリマーを加工することができる。

【0404】

ポリマーの機械的特性は、移植用の成型または押型物品の製造の加工性にとって重要であり得る。例えば、ガラス転移温度は、多種多様であるが、従来の加工技術、例えば圧縮成型、押し出または射出成形に適応させるために分解温度より十分に低くなければならない。

10

【0405】

VI. 生体内分解性および放出特性

ある実施形態において、本発明のポリマーおよびブレンドは、体液と接触すると、徐々に分解される。生体分解性ポリマーのインビボでの寿命は、数ある中でも、その分子量、結晶化度、生体安定性および架橋度に依存する。一般に、分子量が大きいほど、結晶化度は高く、生体安定性は大きく、生体内分解は遅いであろう。

20

【0406】

治療薬または他の材料を用いて本発明の組成物を調合する場合、等張食塩溶液からの放出と比較して持続または延長された期間にわたってそうした薬剤または他の材料の放出が一般に生ずる結果となる。そのような放出プロフィールは、本ポリマーと会合した薬剤または任意の他の材料の有効量（例えば、約 0.0001 mg/kg/時 ~ 約 10 mg/kg/時）の長期送達（約 1 ~ 約 2,000 時間、あるいは約 2 ~ 約 800 時間にわたる）を生じさせる結果となり得る。

30

【0407】

様々な因子が、本発明のポリマーの所望の加水分解速度、結果として生ずる固体マトリックスの所望の柔度および可撓性、生物活性材料の放出速度および程度に影響を及ぼし得る。そのような因子の一部としては、様々なサブユニットの選択/同一性、モノマーサブユニットのエナンチオマーまたはジアステレオマー純度、ポリマー内で見出されるサブユニットの均一性、およびポリマーの長さが挙げられる。例えば、本発明は、様々な連結を有するヘテロポリマー、および/または、例えばそのマトリックスの生体内分解速度を制御するために、ポリマーに他のモノマー要素を含めることを意図する。

40

【0408】

さらに例証するために、任意のそのようなポリマーの目的の用途のために十分な生体内分解性を尚維持しながらそのポリマーの骨格または側鎖の疎水性を調節することによって、広範な分解速度を得ることができる。そのような結果は、ポリマーの様々な官能基を変えることによって達成することができる。例えば、疎水性骨格と親水性連結の組み合わせは、開裂を促進するが透水性は影響されないため、不均一な分解を生じる。

40

【0409】

本発明のポリマーマトリックスに負荷される任意の治療薬または他の材料の放出速度を決定するために用いることができる、当分野で一般に認知されている1つのプロトコルは、当該技術分野において公知のアッセイである 37 で 0.1 M の PBS 溶液 (pH 7.4) 中での任意のそのようなマトリックスの分解を含む。本発明のために、用語「PBS プロトコル」は、本明細書ではそのようなプロトコルを指すために用いる。

【0410】

ある事例では、本発明の種々のポリマー系の放出速度を、そのようなプロトコルに付すことによって、比較することができる。ある事例では、種々の系の直接的で比較的正確な比較を行うことができるように、同じ様式でポリマー系を加工することが必要であり得る

50

。例えば、本発明は、本発明のポリマー、マトリクスを調合する幾つかの異なる手段を教示する。そのような比較は、任意の1つのポリマー系が、別のポリマー系より約2倍以下～約1000倍以上速い速度で、組み込まれている材料を放出することを示すことがある。

【0411】

あるいは、比較は、約3、5、7、10、25、50、100、500または750倍の速度差を示すことがある。本発明および放出プロトコルではさらに大きい速度差も考えられる。

【0412】

ある実施形態において、ある方法で調合したとき、本発明のポリマー系についての放出速度は、一相性として現れることもあり、または二相性として現れることもある。

10

【0413】

マイクロスフェアとして供給されることが多い、ポリマーマトリクスに組み込まれた任意の材料の放出は、ある事例では、任意の組み込まれている材料の約5～約50%以上、あるいは約10、約15、約20、約25、約30または約40%を放出することができる初期放出速度増加、その後のより小さい放出速度によって特徴づけることができる。

【0414】

任意の組み込まれている材料の放出速度は、ポリマーマトリクスの1mgあたりのそのような放出材料の量によっても特徴づけることができる。例えば、ある実施形態において、該放出速度は、1日につき、ポリマー系の1mgあたり、任意の組み込まれている材料約1ng以下～約500ng/日/mg以上まで変動し得る。あるいは、該放出速度は、約0.05、0.5、5、10、25、50、75、100、125、150、175、200、250、300、350、400、450または500ng/日/mgであり得る。さらに他の実施形態において、任意の組み込まれている材料の放出速度は、約10,000ng/日/mg以上であり得る。ある事例では、組み込まれている、およびそのような放出速度プロトコルによって特性づけられる材料としては、治療薬、フィラーおよび他の物質を挙げることができる。

20

【0415】

もう一つの態様において、本発明の任意のポリマーマトリクスからの任意の材料の放出速度は、そのマトリクス中のそのような材料の半減期として提示することができる。

30

【0416】

放出速度をインビトロで決定するためのプロトコルを含む実施形態に加えて、インビボプロトコル(ある事例では、それによってポリマー系についての放出速度をインビボで決定する)も本発明では意図される。本系のポリマーからの任意の材料の放出を決定するために有用な他のアッセイは、当該技術分野において公知である。

【0417】

VII. インプラントおよび送達システム

その最も単純な形態での、治療薬のための生体分解性送達システムは、ポリマーマトリクス中のそのような治療薬の分散物から成る。他の実施形態において、本発明の組成物を含む物品を、移植、注射に用い、または別様に全体としてもしくは部分的に体内に配置する。そのような物品が、血管化組織(vascularized tissue)に移植または注入されたとき、最小限の組織刺激しかもたらさないことは、特に重要である。

40

【0418】

生体分解性送達システムおよびそれらの物品は、当該技術分野において公知の様々な方法で作製することができる。従来押出または射出成形技術を用いて、本発明のポリマーを溶融加工してもよいし、または適切な溶媒に溶解し、その後、装置を形成し、その後、蒸発もしくは抽出によってその溶媒を除去することにより、これらの製品を作製してもよい。

【0419】

システムまたはインプラント物品は、一旦、適所に置かれると、任意の封入治療薬を持

50

続放出できるように生体液、例えば血液、臓器分泌物、粘膜、脳脊髄液などとの少なくとも部分的な接触を維持するであろう。

【0420】

V I I I . 方法および使用

ある状況において、本発明のポリマーコンジュゲートは、1つ以上の疾病、例えば、異常細胞増殖を示すもの、例えば癌（例えば、乳癌、肺癌、大腸癌および卵巣癌）の治療において使用することができる。癌の治療に利用するとき、本発明のポリマーコンジュゲートは、1つ以上の治療薬を場合によっては含み、それらとしては、サリチル酸、アセトアミノフェン、モルヒネ、エトポシド、ツブリシン（好ましくは、ツブリシンA、ツブリシンB、もしくはツブリシンC）、エポチロン、カンプトテシン、もしくはバンコマイシン、またはそれらの類似体、特に、ツブリシン、エポチロンまたはそれらの類似体もしくは誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0421】

参考文献

本発明の教示に従って修飾することができる追加のシクロデキストリン含有ポリマー、ならびにそのようなポリマーを調製する方法は、米国特許第6,509,323号、同第7,018,609号、同第7,091,192号、および同第7,166,302号、ならびに米国特許出願番号09/453,707に開示されており、これらのすべては、それら全体が本明細書に参照として取り入れられている。

20

【0422】

本明細書に引用する参考文献、特許および出版物のすべては、それら全体が本明細書に参照として取り入れられている。

【実施例】

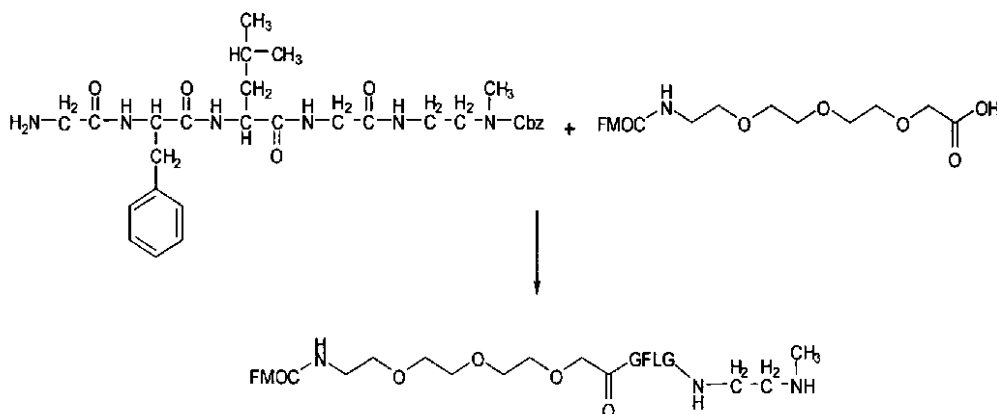
【0423】

実施例1：CDP-PEG-GFLG-MEDA-ETOPの合成

Fmoc-PEG-GFLG-MEDAの合成

【0424】

【化61】



30

40

Fmoc-PEG-酢酸 (5.7 g、13 mmol)、HBTU (4.9 g、13 mmol)、HOBT (2.0 g、13 mmol) および DIPEA (3.4 g、26 mmol) を DMF (25 mL) に溶解した。GFLG-MEDA-Z (5.1 g、8.8 mmol) を DMF (13 mL) および DIPEA (3.7 g、29 mmol) に溶解し、先に調製した溶液に添加した。その反応混合物を1.5時間、室温で攪拌した。DMFを減圧下で除去し、得られた残留物を200 mLのCH₂Cl₂に溶解し、その溶液を0.1 NのHCl (200 mL) で2回洗浄し、続いて水 (200 mL) で洗浄した。その後、MgSO₄で乾燥させ、CH₂Cl₂を減圧下で除去して、粗生成物を得た。その後、フラッシュカラムクロマトグラフィーによってそれを精製して、白色の固体生成物、Fmoc-PEG-GFLG-MEDA-Z (6.2 g、72%) を得た。

50

【0425】

FMO C - P E G - G F L G - M E D A - Z (3 . 0 g 、 3 . 0 m m o l) を、 0 . 2 M の 2 - ブ ロ モ - 1 , 3 , 2 - ベ ン ゾ ジ オ キ サ ボ ロ ール (2 . 4 g 、 1 . 2 m m o l) の CH_2Cl_2 (6 0 m L) に 溶 解 し た。 そ の 反 応 混 合 物 を 一 晩、 室 温 で 攪 拌 し た。 M e O H (1 0 m L) の 添 加 に よ っ て 反 応 を 停 止 さ せ た。 溶 媒 を 真 空 下 で 除 去 し た。 得 ら れ た 残 留 物 を 少 量 の メ タ ノ ール に 溶 解 し、 冷 ジ エ チ ル エ ー テ ル 中 で 沈 殿 さ せ て、 生 成 物 を 得 た (2 . 6 g 、 > 9 9 %)。 E S I / M S (m / z) 期 待 値 8 6 0 . 0 1 ; 実 測 値 8 8 2 . 7 6 [M + N a]。

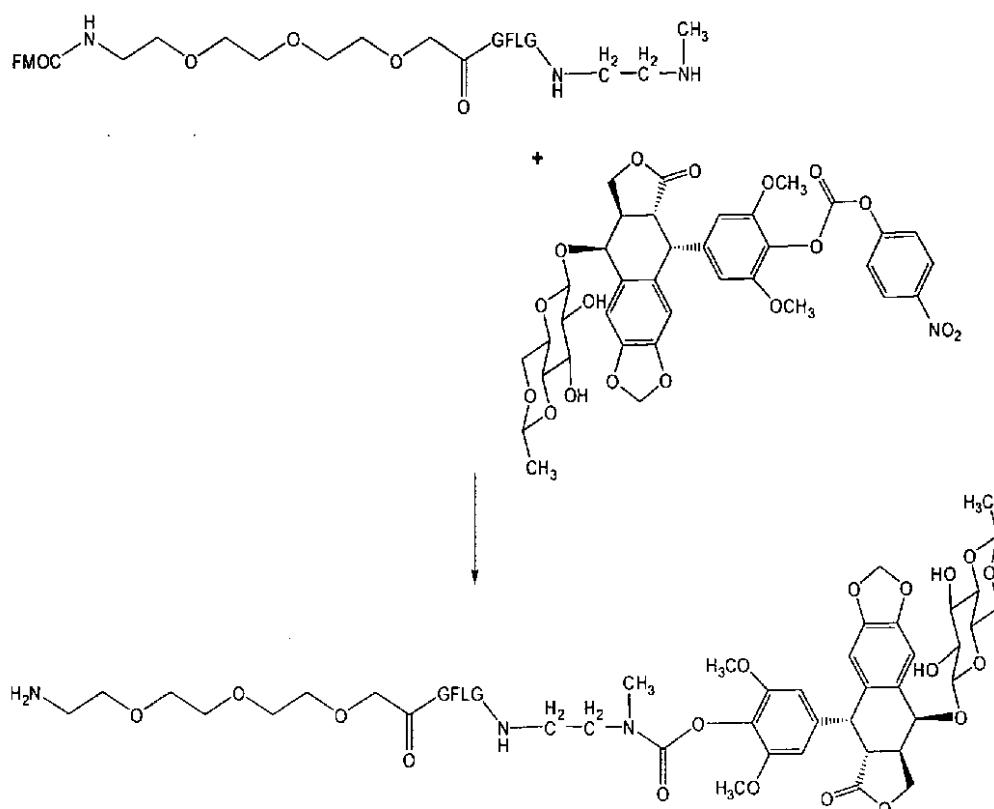
【0426】

P E G - G F L G - M E D A - E T O P の 合 成

10

【0427】

【化62】



20

30

F M O C - P E G - G F L G - M E D A (2 . 6 g 、 2 . 8 m m o l)、 E t o p - N P (2 . 7 g 、 3 . 6 m m o l)、 D I P E A (0 . 7 0 g 、 5 . 5 m m o l) お よ び D M A P (3 4 m g 、 0 . 2 8 m m o l) を D M F (6 0 m L) に 溶 解 し、 1 . 5 時 間、 6 0 で 攪 拌 し た。 D M F を 真 空 下 で 溶 解 し た。 得 ら れ た 残 留 物 を CH_2Cl_2 (1 5 0 m L) に 溶 解 し た。 そ の 後、 0 . 1 N の H C l (1 5 0 m L) で 2 回 洗 浄 し、 続 い て 水 (1 5 0 m L) で 洗 浄 し た。 そ れ を M g S O ₄ で 乾 燥 さ せ、 真 空 下 で 減 少 さ せ て、 粗 生 成 物 を 得 た。 そ の 粗 生 成 物 を フ ラ ッ シ ュ カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー に よ っ て 精 製 し て、 生 成 物、 F M O C - P E G - G F L G - M E D A - E T O P を 得 た (3 . 2 g 、 8 0 %)。 E S I / M S (m / z) 期 待 値 1 4 7 4 . 6 ; 実 測 値 1 4 9 7 . 1 6 [M + N a]。

40

【0428】

F M O C - P E G - G F L G - M E D A - E T O P (1 0 0 m g 、 0 . 0 6 8 m m o l) を D M F 中 2 0 % の ピ ペ リ ジ ン (1 . 2 m L) に 溶 解 し た。 そ の 反 応 混 合 物 を 3 分 間、 室 温 で 攪 拌 し た。 そ の 生 成 物 を ジ エ チ ル エ ー テ ル (5 0 m L) 中 で 沈 殿 さ せ、 洗 浄 し て、 生 成 物 を 得 た (6 0 m g 、 7 0 %)。 E S I / M S (m / z) 期 待 値 1 2 5 2 . 3 2 ; 実 測 値 1 2 7 4 . 8 7 [M + N a]。

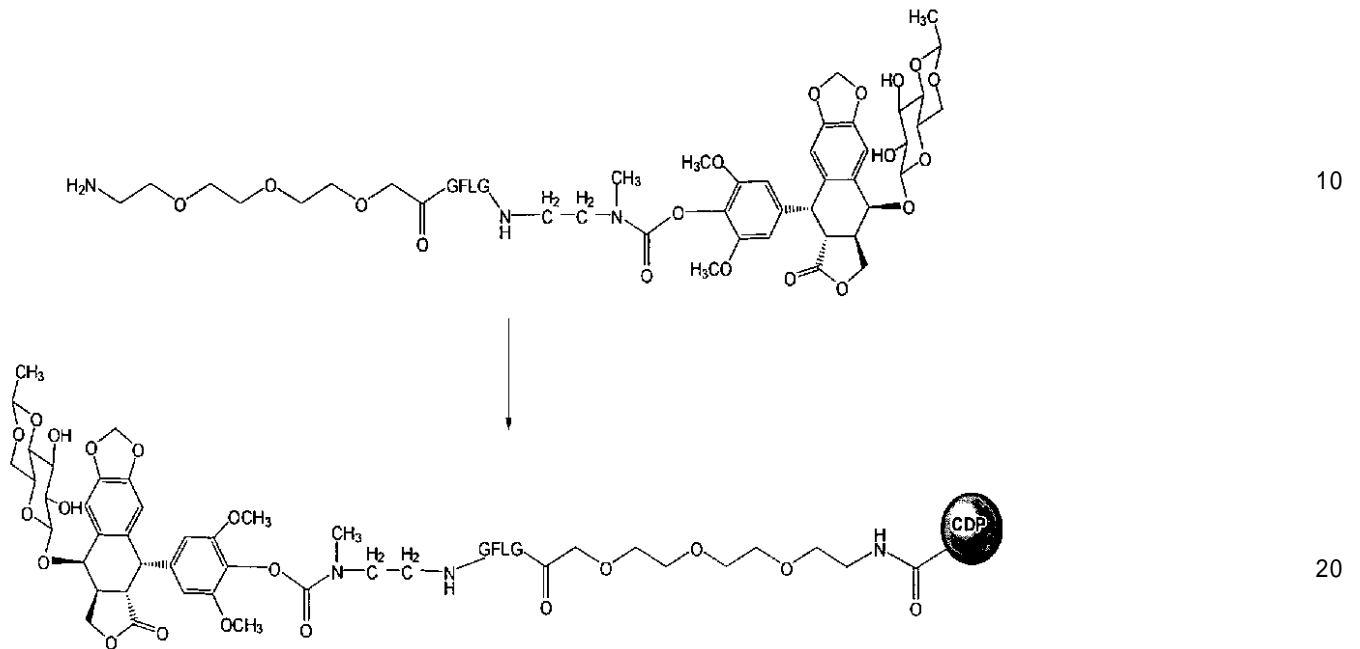
50

【 0 4 2 9 】

C D P - P E G - G F L G - M E D A - E T O P の 合 成

【 0 4 3 0 】

【 化 6 3 】



10

20

30

シクロデキストリン系ポリマー（CDP）（1.8 g、0.36 mmol）を乾燥 DMF（35 mL）に溶解した。その混合物を、完全に溶解するまで攪拌した。DIPEA（0.94 g、7.3 mmol）、EDC（0.70 g、3.6 mmol）および NHS（420 mg、3.6 mmol）を上溶液に添加した。PEG-GFLG-MEDA-ETOP（1.4 g、1.1 mmol）を DMF（10 mL）に溶解し、そのポリマー溶液に添加した。その溶液を 4 時間攪拌し、その後、そのポリマーを酢酸エチル（150 mL）中で沈殿させた。その沈殿物を DMF（15 mL）に溶解し、アセトン（75 mL）中で沈殿させた。その沈殿生成物を pH 4 の水（80 mL）に溶解した。25 K MWCO 膜（Spectra/Por 7）を使用して、その溶液を透析した。それを 0.2 μm フィルター（Nalgene）によって濾過し、凍結乾燥させて、白色の固体を得た（1.1 g、61%）。283 nm での UV-Vis Spectroscopy により、エトポシドの負荷量は 10% w/w であると測定された。

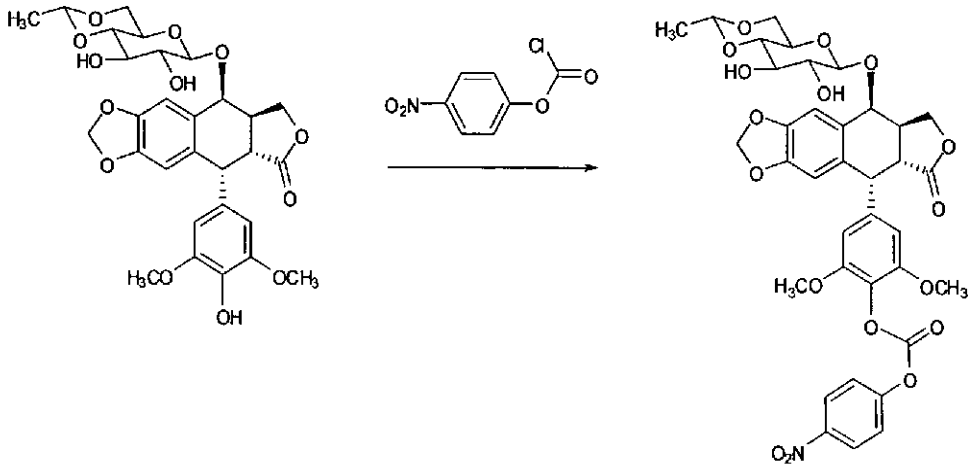
【 0 4 3 1 】

実施例 2：CDP-カルバメート-S-S-エトポシドの合成

エトポシドの 4-ニトロフェニル炭酸エステルの合成

【 0 4 3 2 】

【化64】



10

乾燥した100 mLの丸底フラスコの中で、エトポシド(1.0 g、1.7 mmol)およびTEA(2.5 g、25 mmol)を無水THF(35 mL)にアルゴン下で溶解した。その溶液に、無水THF(15 mL)中のクロロギ酸4-ニトロフェニル(0.39 g、1.95 mmol)を30分かけて1滴ずつ添加した。その反応混合物をさらに2時間、室温で攪拌した。その混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、黄色の固体を得た。その固体をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、淡黄色の固体(0.75 g、59%)を得た。

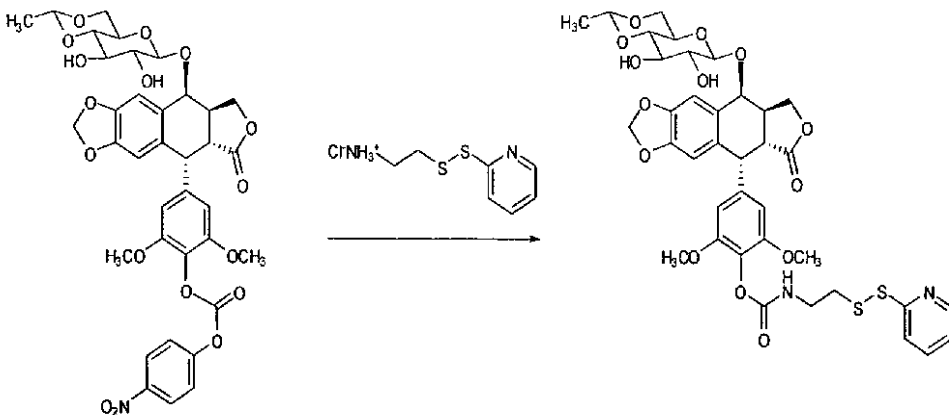
20

【0433】

エトポシドの4-ピリジルチオールシステアミンカルバメートの合成

【0434】

【化65】



30

乾燥した25 mLの丸底フラスコの中で、エトポシドの4-ニトロフェニル炭酸エステル(100 mg、0.13 mmol)、塩酸4-ピリジルチオールシステアミン(35 mg、0.16 mmol)、DIPEA(34 mg、0.27 mmol)をDMF(5 mL)に溶解した。その反応混合物を室温で15時間攪拌した。DMFを減圧下で溶解して、淡黄色の固体を得た。CH₂Cl₂(25 mL)を添加し、それを0.1 NのHCl(10 mL)で二回洗浄した。その後、それをMgSO₄で乾燥させ、濃縮して、淡黄色の固体を得た。その固体をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、黄色の固体を得た(51 mg、48%)。

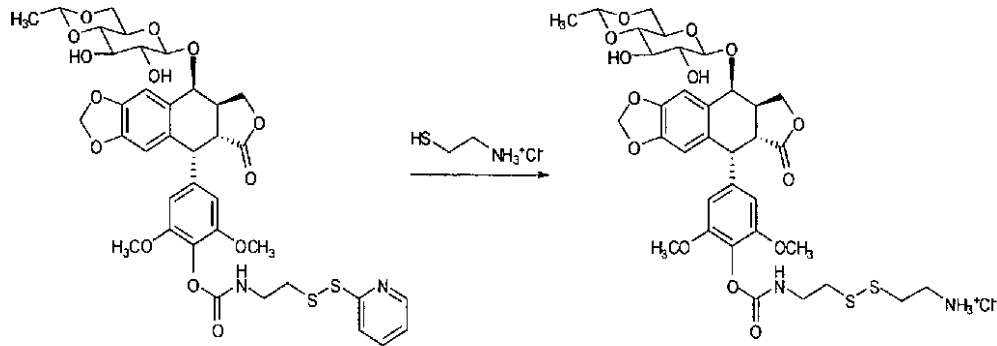
40

【0435】

エトポシドのシスタミンカルバメートの合成

【0436】

【化66】



10

10 mL の丸底フラスコの中で、エトポシドの4-ピリジルチオールシステアミンカルバメート (50 mg、0.0625 mmol) および塩酸システアミン (6.4 mg、0.057 mmol) を MeOH (2 mL) に溶解した。その混合物を1時間、室温で攪拌した。その溶液を真空下で濃縮し、ジエチルエーテル (5 mL) を添加して、白色の固体を沈殿させた。その固体を濾過し、MeOH (0.5 mL) に再び溶解し、CH₂Cl₂ (15 mL) 中で沈殿させた。その固体を濾過し、真空下で乾燥させて、白色の固体を得た。その後、それを分取HPLCによって精製して、白色の固体を得た (19 mg、38%)。ESI/MS (m/z) 期待値 767.84; 実測値 767.29 [M]⁺。

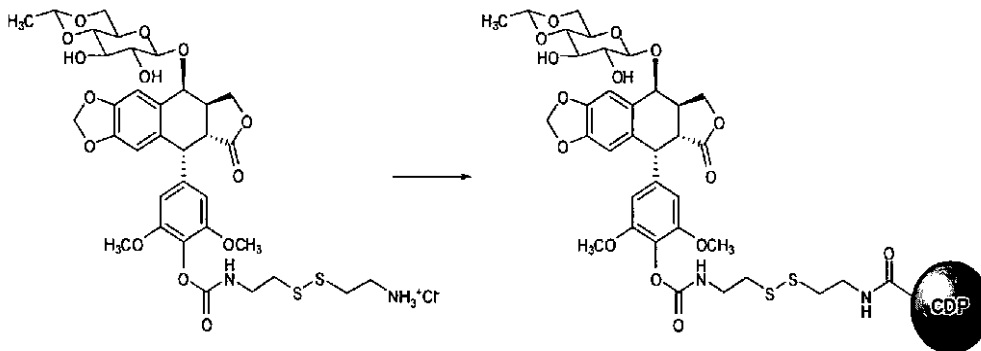
20

【0437】

CDP-カルバメート-S-S-エトポシドの合成

【0438】

【化67】



30

CDP (96 mg、0.020 mmol) を乾燥 N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) に溶解した。その混合物を20分間攪拌した。エトポシドのシステアミンカルバメート (35 mg、0.044 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (5.6 mg、0.044 mmol)、塩酸 N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド (11 mg、0.059 mmol)、および N-ヒドロキシスクシンイミド (5.0 mg、0.044 mmol) をそのポリマー溶液に添加し、4時間攪拌した。そのポリマーを酢酸エチル (50 mL) で沈殿させた。その沈殿物を脱イオン水 (10 mL) に溶解した。25 K MWCO 膜 (Spectra/Pro 7) を使用して、その溶液を透析した。それを 0.2 μm フィルター (Nalgene) によって濾過し、凍結乾燥させて、白色の固体を得た (57 mg、59%)。283 nm での紫外-可視分光分析 (UV-Vis Spectroscopy) により、エトポシドの負荷量は 12.5% w/w であると測定された。

40

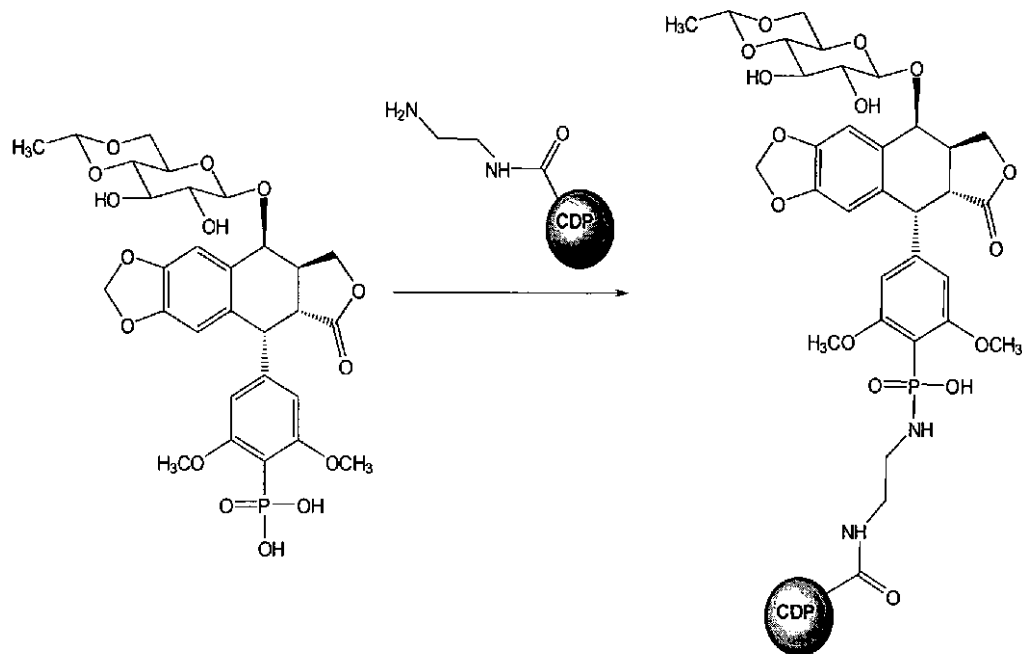
【0439】

実施例3: CDP-EDA-リン酸エステル-エトポシドの合成

【0440】

50

【化 6 8】



10

100 mL の丸底フラスコの中で、エトポホスフェート (720 mg、1.1 mmol)、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド (96 mg、0.72 mmol)、N-ヒドロキシスクシンイミド (83 mg、0.72 mmol) および N, N'-ジイソプロピルエチルアミン (140 mg、2.3 mmol) を無水 DMF (10 mL) に溶解した。その溶液を 45 分間、室温で攪拌した。EDA 官能基化 CDP (1.5 g、0.60 mmol) および N, N'-ジイソプロピルエチルアミン (160 mg、2.3 mmol) を別の 100 mL 丸底フラスコで無水 DMF (10 mL) に溶解した。この反応混合物を室温にて、前の混合物に添加し、4 時間、室温で攪拌した。その混合物を 10 mL に濃縮し、酢酸エチル (500 mL) 中で沈殿させた。そのポリマーを脱イオン水 (150 mL) に溶解し、25 K MWCO 膜 (Spectra/Pro 7) を使用して、26 時間、それを透析した。その後、それを 0.2 μm フィルター (Nalgene) によって濾過し、凍結乾燥させて、白色の固体を得た (1.1 g、73%)。283 nm での紫外 - 可視分光分析により、エトポシドの負荷量は 8.3% w/w であると測定された。

20

30

【0441】

実施例 4 : CDP - PEG - SS - ツブリシン

CDP - PEG - SS - Py の合成

公表されている手順 (Bioconjugate Chem. 2003, 14, 1007) に従って合成した CDP - PEG (2 g、0.43 mmol)、ピリジンジチオエチルアミン塩酸塩 (384 mg、1.73 mmol)、EDC (333 mg、1.73 mmol) および NHS (198 mg、1.73 mmol) の混合物を、200 mL の丸底フラスコの中で真空下で一晩乾燥させた。その後、無水 DMF (40 mL) を添加し、続いて DIEA (0.3 mL、1.73 mmol) を添加した。その反応混合物をアルゴン下、室温で 4 時間攪拌した。その後、ジエチルエーテル (300 mL) をその混合物に添加して、ポリマーを沈殿させた。その粗生成物を H₂O (400 mL) に溶解し、25 K MWCO 膜 (Spectra/Pro 7) を使用して、その溶液を水に対して透析した。その透析水を 24 時間を通して 2 回交換し、その後、そのポリマー含有溶液を 0.2 μm の濾過膜によって濾過し、凍結乾燥させて、1.64 g の CDP - PEG - SS - Py を白色固体として得た (収率 82%)。

40

【0442】

CDP - PEG - SH の合成

CDP - PEG - SS - Py (155 mg、0.032 mmol) の PBS (6.8

50

mL) 溶液に、DTTの水(1 mL) 溶液を添加し、それによって20 mg/mLのポリマー濃度を生じさせた。その反応混合物を室温で3時間攪拌し、その後、脱気EDTA(1 mM、2 L) 水溶液中で25 K MWCO膜によって透析した。その透析水は、24時間を通して2回交換した。0.2 μmの濾過膜での濾過後、その溶液を凍結乾燥させて、白色固体(109 g) を定量的収率で生じさせた。

【0443】

ツブリンSS-Pyの合成

無水DMF(1.5 mL) 中のピリジンジチオエチルアミン塩酸塩(15.8 mg、0.071 mmole)の溶液に、DIEA(25 μL、0.142 mmole)を添加し、続いて、無水DMF(0.5 mL) 中のツブリンA(40 mg、0.047 mmole)の溶液を添加した。反応混合物をアルゴン下、室温で2時間攪拌した。その後、その混合物を真空下で蒸発させた。その粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH、15/1)によって精製して、白色の固体を定量的収率で得た(54 mg)。

10

【0444】

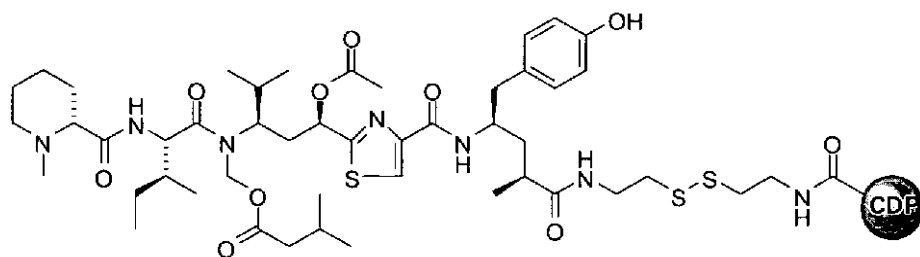
CDP-PEG-SS-ツブリン(「CDP-S-S-Tub」)の合成

CDP-PEG-SS-Py(43 mg、0.0094 mmole)を脱気MeOH(1.8 mL)に溶解し、Tub-S-S-pyr(9.5 mg、0.0094 mmole)のメタノール溶液(0.35 mL)をそれに添加して、2.15 mLの総反応量にした。得られた黄色混合物をアルゴン下、室温で4時間攪拌した。その後、N-エチルマレイミド(118 mg、0.94 mmole)を添加して反応を停止させ、その結果、透明で無色の溶液を得た。25 K MWCO膜を使用してこの溶液を透析し、その透析水を24時間を通して1回交換した。その後、その溶液を0.2 μmの濾過膜によって濾過し、凍結乾燥させて、ターゲットポリマー(27 mg、収率45%)を白色の固体として得た。

20

【0445】

【化69】

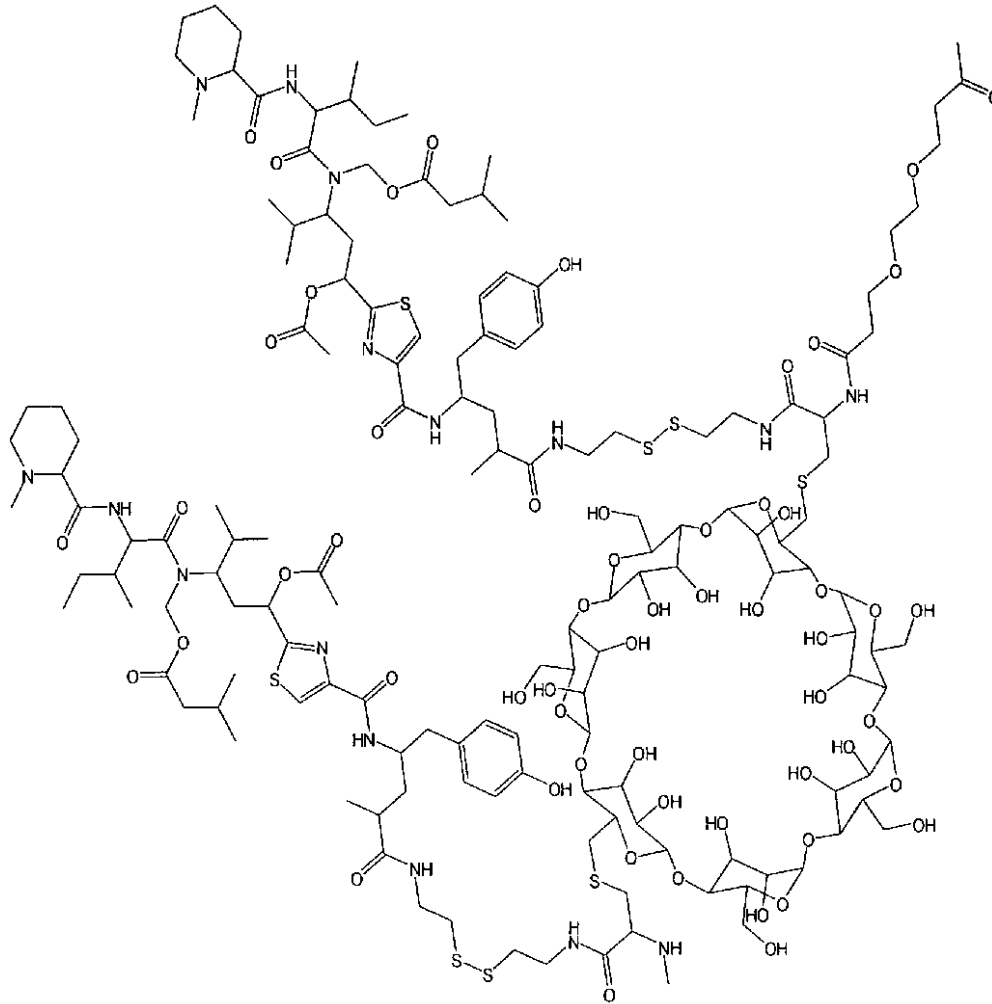


CDP-PEG-SS-ツブリン(一般構造)

30

【0446】

【化 7 0】

**CDP-PEG-SS-ツブリン(詳細な構造)****実施例 5 : エトポシド誘導体のインビトロ試験**

薬物 - ポリマーコンジュゲートおよびリンカー - 薬物前駆体の細胞毒性を、ヒト卵巣癌細胞系 A 2780 において判定した。10%ウシ胎仔血清 (FBS) を含有する RPM I 1640 培地中で細胞を成長させた。1 ウェルあたり 10,000 個の細胞を 96 ウェルプレートに播種し、37 で 24 時間インキュベートし、この時点で、三重反復試験ウェルに薬物を様々な濃度で添加した。薬物の存在下、37 で 72 時間のインキュベーションの後、細胞を PBS で洗浄し、1 時間、MTS 溶液と共にインキュベートし、製造業者の説示 (Cell Titer 96 one solution cell proliferation assay、Wisconsin州、マディソンの Promega) に従って分析した。4 パラメータフィットを用いて、細胞の 50% を死滅させる薬物の濃度 (IC₅₀) を決定した (表 1 参照)。

【0447】

【表 1】

表1:エトポシド誘導体のIC₅₀値

化合物	リンカー	薬物負荷量	IC ₅₀ (nM)
エトポシド	---	---	0.2
CDP-GFLG-DMEDA-Etop	DMEDA-GFLG	8.1%	349.0
CDP-GFLG-MEDA-Etop	MEDA-GFLG	9.2%	81.3
CDP-PEG-GFLG-MEDA-Etop	MEDA-GFLG-PEG	10.9%	22.6
CDP-カーボネート-SS-Etop	ジスルフィド結合	17.0%	12.3
CDP-カルバメート-SS-Etop	ジスルフィド結合	12.5%	15.1
CDP-EDA-EtopPhos	ホスフェート	10.7%	0.7
CDP-EDA-EtopPhosphoester	リン酸エステル	13.7%	25.7

10

実施例 6 : CDP - PEG - SS - ツブリシンのインビボ試験

CDP - PEG - SS - ツブリシン (CDP - S - S - Tub) の抗増殖活性を、複数のヒト癌細胞系統 (NCI - H1299 肺癌、HT - 29 大腸癌、および A2780 卵巣癌) においてインビトロで評価し、ツブリシン A (Tub A) および硫黄誘導体化ツブリシン A (Tub - SH) と比較した (表 2)。データは、このコンジュゲートが高い抗増殖活性を維持することを示している。

【0448】

【表 2】

20

表2:CDP-PEG-SS-ツブリシンのIC₅₀値

細胞系統	IC ₅₀ (nM)		
	CDP-S-S-Tub	Tub A	Tub-SH
NCI-H1299 (肺)細胞	23.7	2.8	N/A
HT-29 (結腸)細胞	4.9	1.3	4.4
A2780 (卵巣)細胞	13	2.4	N/A

実施例 7 : CDP - S - S - Tub の最大耐用量 (MTD) 試験

HRLN雌nu/nuマウスを準備し、投薬溶液を調製した。試験終了まで週2回、体重を測定した。エンドポイントは、死亡した群における平均体重減少が動物の20%を超えたまたは>10%の時点であり、投薬を直ちに停止した。瀕死の動物は、PRCSOPに従って安楽死させた。すべての動物を最終投薬の14日後に安楽死させた。

30

【0449】

CDP - PEG - SS - ツブリシン (CDP - S - S - Tub) の最大耐用量をヌードマウスにおいて判定し、(ツブリシン当量で) 6 mg / kg であることが判明し、これに対してツブリシン A のものは、0.05 mg / kg であった (表 3)。

【0450】

【表 3】

表3: CDP-S-S-Tub^aのMTD試験

群	n	治療薬	mg/kg	平均 BW Nadir ^b	# of TR ^c	TRの平均日
1	4	CDP-S-S-Tub	10	(-) 23.4% 第5日	4	7
2	5	CDP-S-S-Tub	8	(-) 22.1% 第11日	1	11
3	5	CDP-S-S-Tub	6	(-) 10.8% 第4日	0	N/A
4	4	CDP-S-S-Tub	3	(-) 8.7% 第11日	0	N/A
5	4	CDP-S-S-Tub	1	(-) 0.4% 第2日	0	N/A
6	4	ツブリンA	3	(-) 9.7% 第2日	4	3
7	4	ツブリンA	1	(-) 15.7% 第3日	4	4
8	4	ツブリンA	0.3	(-) 18.9% 第8日	4	9
9	5	ツブリンA	0.05	(-) 0.3% 第5日	0	N/A

^a すべてのマウスを、iv注射を用いてqwk×3のスケジュールで治療した。

^b Nadir: 最低点

^c TR: 治療関連死

実施例 8 : C D P - S - S - T u b の有効度試験

一般手順

皮下ヒト腫瘍異種移植片。HT 29 大腸癌細胞系統をヌードマウスにおいて維持した。その後、1 mm³ の HT 29 腫瘍フラグメントを、HRLN 雌 nu / nu マウスの右側腹部に s . c . 移植した。

【0451】

試験終了まで週 2 回、キャリパーを用いて腫瘍を二次元で測定した。次の式に基づいて腫瘍容積を計算した：腫瘍容積 = (長さ × 幅²) / 2。1 mm³ が、重量で 1 mg の腫瘍に等しいと仮定して、腫瘍容積から腫瘍重量を得た。腫瘍が 80 ~ 120 mg の平均サイズに達したら、ペアマッチを行って、マウスをそれぞれ 10 匹の群に分類し、その後、治療を開始した (第 1 日)。

【0452】

すべての治療は、i . v . により施与した。実験のエンドポイントは、1 g の腫瘍容積または 90 日であった。腫瘍がエンドポイントに達したとき、マウスを安楽死させ、その結果としてエンドポイント腫瘍増殖遅延を計算した。エンドポイント腫瘍サイズは、対照動物における指数増殖期中の腫瘍倍加の数を最大にるように選択した。HT 29 についてはそれを 1000 mm³ に設定した。

【0453】

治療有効度の決定。治療有効度は、特定の腫瘍が所定のエンドポイントサイズ (HT 29 については 1000 mm³) に達するのにかかる時間によって決定した。それぞれのマウスについてのエンドポイントまでの時間 (TTE) は、方程式 $TTE = [\log (\text{エンドポイント}) - b] / m$ から計算し、この式中、b は、切片であり、m は、対数変換した腫瘍増殖データセットの線形回帰によって得た直線の傾きであり、該データセットは、その試験のエンドポイント容積を超えた第一の観察、およびそのエンドポイント容積の達成直前の 3 つの連続的観察から成るものであった。腫瘍容積がエンドポイントサイズに達しなかったマウスには、その試験の最終日に等しい TTE 値を割り当てた。その死が治療関連死と分類されたマウスには、死亡日に等しい TTE 値を割り当てた。その死が非治療関

10

20

30

40

50

連死と分類されたマウスは、TTE計算から除外した。腫瘍増殖遅延(TGD)は、治療群についてのメジアンTTEと対照群についてのメジアンTTEのあいだの差($TGD = T - C$)と定義する。それを日数で、および対照群に対するメジアンTTEの百分率： $\%TGD = [(T - C) / C] \times 100$ (式中、Tは、治療群についてのメジアンTTEに等しく、Cは、対照群についてのメジアンTTEに等しい)として表す。

【0454】

治療は、動物における腫瘍を部分的に退縮または完全に退縮させることができる。部分的退縮応答は、腫瘍容積が試験過程での3回の連続的測定についてその第1日の容積の50%以下となり、これら3回の測定のうちの1回以上について 13.5 mm^3 以上となることと定義する。完全退縮応答は、腫瘍容積がその試験過程での3つの連続する測定値について 13.5 mm^3 未満であることと定義する。腫瘍のない生存物は、その試験の終了時に完全退縮応答を有する動物である。

10

【0455】

忍容性の決定。第1日～第5日までは毎日、その後、試験完了まで週2回、動物を計量した。それらのマウスを任意の有害薬物関連副作用の顕性徴候について検査した。最大耐用量についての許容される毒性は、毒性から死ぬ群における動物の20%未満または10%以下の群平均体重減少と定義した。

【0456】

有効度試験

皮下移植したHT-29結腸直腸癌異種移植片を有するヌードマウスにおいて、有効度を評価した。HRLN雌nu/nuマウスの側腹部皮下に 1 mm^3 のHT-29腫瘍フラグメントを配置した。その後、その腫瘍が80～120mgの平均サイズに達したらペアマッチを行い、その後、治療を開始した。投薬溶液を毎日調製し、試験終了まで体重を週2回測定した。試験終了まで、週2回、キャリパー測定を行った。動物を個々にモニターし、実験のエンドポイントは、どちらが最初に来ようと、1gの腫瘍容積または90日であった。応答は、より長く追跡した。エンドポイントに達成したとき、動物を安楽死させた。

20

【0457】

CDP-PEG-SS-ツブリシン(CDP-S-S-Tub)は、100%水中の溶液として投与した。ツブリシンAは、10% DMSO:1% Tween 80:89%食塩水中の溶液として投与した。ビヒクルは、10% DMSO:1% Tween 80:89%食塩水であった。ピンラスチンは、100%食塩水中の溶液として投与した。投薬容量は、体重について調整した、 $10 \text{ mL} / \text{kg}$ ($0.200 \text{ mL} / 20 \text{ g}$ マウス)であった。

30

【0458】

CDP-PEG-SS-ツブリシン(CDP-S-S-Tub)での治療は、十分に忍容され、死亡率および有意な抗腫瘍効果を有さなかった。これは、ピンラスチンおよびツブリシンAより、よく認容された。CDP-PEG-SS-ツブリシンでの治療の結果、ピンラスチンに比べて退縮数が多くなり、腫瘍増殖遅延が有意に増加した。ツブリシンAでの治療は、マウスに対して毒性であることが判明し、50%の死亡率、および第26日に26.8%の最大体重減少を生じさせた(表4および図1～2)。

40

【0459】

【表 4】

表4: CDP-S-S-Tubの抗腫瘍活性

群 n	1 ^b 10	2 10	3 10	4 10	5 10
治療レジメン ^a					
薬剤	ビヒクル ^c	ツブリシン A	ビンブラスチン	CDP-S-S- TUB 3 ^d	CDP-S-S- TUB 3 ^d
mg/kg	—	0.1	4	3 ^d	3 ^d
スケジュール	qwkw3	qwkw3	qwkw3	qwkw3	qdx1
治療結果					
MTV(n), 第90日 ^e	—	—	—	700.0 (3)	—
BW Nadir (%)	—	-26.80	-3.60	-2.20	-2.90
メジアン TTE	33.65	34.46	45.05	73.55	56.92
TC	—	0.81	11.4	39.9	23.27
% TGD	—	2.42	33.89	118.57	69.15
統計的有意性 ^f					
vs G1	—	ne	**	***	***
vs G4	***	ne	***	—	***
vs G5	***	ne	ns	***	—
退縮					
PR	0	0	0	6	0
CR	0	0	0	3	0
TFS	0	0	0	1	0
死亡					
TR	0	5	0	0	0

エンドポイント：どちらが最初に来ようと、TV = 1000 mm³ または 90日

^a すべてのマウスは、i.v.注射を用いて治療した。

【0460】

^b 対照群

^c ビヒクル：10% DMSO：1% Tween 80：89%食塩水

^d 活性Tub用量当量

^e MTV(n)：TGD分析日における動物の数についてのメジアン腫瘍用量 (mm³) (エンドポイントで腫瘍を有する動物を除外する)

^f ne = 評価不能；ns = 有意でない；** = 0.001 < P < 0.01；*** = P < 0.001

ポリマー-ツブリシンコンジュゲートCDP-PEG-SS-ツブリシンを合成し、高い水溶性であることが判明した。このコンジュゲートは、複数のヒト癌細胞系統において強い抗増殖活性を示した。CDP-PEG-SS-ツブリシンのMTDは、3mg/kg ~ 10mg/kgの間であると判定されたが、遊離薬物ツブリシンAは、0.1mg/kgでさえ重度に毒性であった。3mg/kgのCDP-PEG-SS-ツブリシンの有効度試験は、それが十分に認容され、および90日の試験中に実質的な腫瘍活性を生じさせることを示した。対照的に、遊離薬物ツブリシンAは、過度の毒性を示し、50%の死亡率を生じさせた。ビンブラスチン(ツブリシンAと同じ結合部位に結合することによりツブリン重合を阻害するピンカルカロイド)は、CDP-PEG-SS-ツブリシンと比較して抗腫瘍剤としての有効性が有意に低かった。これらの結果は、シクロデキストリン系ポリマーへのコンジュゲーションが、ツブリシンAなどの抗腫瘍薬の溶解度、忍容性および前臨床的抗腫瘍活性を改善できることを明示している。

【0461】

実施例9：CDP-PEG-SS-ツブリシンの特性付けおよび放出試験

負荷量は、HPLCにより12%であると判定された。親ポリマーの粒径は、9~10

nmであると測定されたが、CDP-PEG-SS-ツブリシンは、127nmの粒径を有するナノ粒子に自己組織化した。水へのツブリシンAの溶解度は、中性pHで0.1mg/mLであると判定されたが、CDP-PEG-SS-ツブリシンは、100倍高いことが判明した。

【0462】

PBSとヒト血漿の両方の中でCDP-PEG-SS-ツブリシンをインキュベートすることによって放出試験を行った。24時間の時点でのこのポリマーコンジュゲートからのツブリシンの放出動態は、pH5.5のPBSへの4.5%放出、pH7.4のPBSへの48%の放出、およびpH7.5のヒト血漿への75%の放出を示した。48時間の時点で、放出動態は、pH5.5のPBSへは9.2%の放出、pH7.4のPBSへは68%の放出、およびpH7.5のヒト血漿へは82%の放出であると判定された。

10

【0463】

実施例10：LHRHペプチドでの標的化によるシクロデキストリン系ポリマーナノ粒子の取り込み増進

癌細胞におけるシクロデキストリン系ポリマー(CDP)の細胞内取り込みを増加させるために、黄体ホルモン放出ホルモン(LHRH)を標的化リガンドとして使用し、幾つかのヒト癌細胞系統においてそれらのナノ粒子の受容体媒介エンドサイトーシスを調査した。

【0464】

LHRH-PEG-マレイミドおよびローダミン(Rho)-マレイミドをCDPにコンジュゲートさせて、LHRHで標的化されたナノ粒子ポリマー(7.1% w/w LHRH、11.3% w/w Rho)を形成した。表5は、調製したCDPナノ粒子の特性を一覧表にしたものである。

20

【0465】

【表5】

表5: CDPナノ粒子の特性

化合物	親ポリマーのMw (kDa)	Mw/Mn*	LHRH 負荷量 (wt %)	Rho 負荷量 (wt %)	粒径 (nm) [†]
LHRHa-CDP-Rho	64	2.1	7.1	11.3	41(145.3)
CDP-Rho	64	2.1	-	10.7	34(34)
sLHRHa-CDP-Rho	64	2.1	5.2	8.8	30(228.6)

30

* 光散乱技術によって決定したポリマー分散性

† ZetaPals計器(ニューヨーク州、ホルツヴィルのBrookhaven Instrument)を使用して動的な光散乱により水中で決定した平均粒径(カッコ内の数は、RPMI培養基中のものを表す)。

LHRHで標的化されたCDP-Rho(LHRH-CDP-Rho)、標的化されていないポリマー(CDP-Rho、10.7% w/w Rho)、過剰なLHRHと混合したCDP-Rho、およびスクランブルLHRHコンジュゲート型ポリマー(sLHRH-CDP-Rho)(5.2% w/w LHRH、8.8% w/w Rho)によって形成されたナノ粒子の細胞内取り込み試験を、MCF-7(乳癌)、OVCA3(卵巣癌)およびSKOV-3(乳癌)において37または4で行い、マイクロプレートリーダーまたはFACSによって分析した。LHRH-CDP-Rhoのエンドサイトーシスを調査するために、細胞をコンジュゲートと共に4でインキュベートし、37の新たな培地で追跡した。LHRH-CDP-Rhoの細胞内局在を、レーザー走査型共焦点顕微鏡によって視覚化した。表6は、様々な細胞系統における細胞内取り込みレベルを一覧表にしたものである。

40

【0466】

【表 6】

表6. 細胞内取り込みレベル

細胞系統	全投薬に対する百分率(%)	
	CDP-Rho	LHRHa-CDP-Rho
MCF-7	0.02 ± 0.005	0.85 ± 0.11
OVCAR	0.01 ± 0.001	0.59 ± 0.18
SKOV-3	0.01 ± 0.004	0.40 ± 0.09

CDP-Rho系の競合細胞内取り込みを評価するために、MCF-7細胞を、LHRHaで標的化された、sLHRHaで標的化されたまたは標的化されていないCDP-Rhoコンジュゲート(30 μM(ローダミン当量)の濃度)と共に3時間、37 または4 でインキュベートした。平行ウエルの中で細胞をCDP-RhoとLHRHaの混合物と共にインキュベートした。その後、分光蛍光計を使用して細胞を蛍光についてアッセイした(図3)。図3中のそれぞれの柱は、3回の測定値の平均とエラーバー(標準偏差を表す)を表す。

10

【0467】

投薬後のCDP-Rho系の分布を判定した。標的化された(LHRHa-CDP-Rho)または標的化されていないCDP-Rhoコンジュゲート(30 μMの濃度)で3時間、4 でMCF-7細胞をパルスし、その後、37で2時間、新たな培地で追跡した。追跡された培地を解離および/または再循環ポリマーとしてアッセイした。細胞表面に結合したポリマーコンジュゲートの量をトリプシン処理によって決定した。最後に、溶解した細胞を細胞内取り込み物としてアッセイした。データを最初に結合したコンジュゲートに対する百分率として表現した(図4)。図4中のそれぞれの柱は、3回の測定値の平均を表す。

20

【0468】

フローサイトメトリーによって、LHRH-CDP-Rhoに対するCDP-Rhoの細胞内取り込みの比較も判定した(図5)。MCF-7細胞を30 μM(ローダミン当量)の濃度のポリマーコンジュゲートと共に3時間、37 でインキュベートした。その後、細胞を回収し、洗浄し、フローサイトメトリーによって分析した。

30

【0469】

パルス・チェイス試験も行った(図6)。MCF-7細胞を1 μMのリソトラッカーグリーンDND-26および2.3 MのLHRHa-CDP-Rho(ローダミン当量)と共に1時間、37 でコインキュベートした。図6において、パネル(a)は、LHRHa-CDP-Rhoの局在を示し;パネル(b)は、リソトラッカーグリーンDND-26の局在を示し;パネル(c)は、MCF細胞の落射蛍光画像を示し;およびパネル(d)は、(a)および(b)の重ね合わせ(これにより、LHRHa-CDP-RhoおよびリソトラッカーグリーンDND-26の共同在を検出することができる)を示す。

【0470】

結果

様々な癌細胞系統において、LHRHで標的化されたポリマーナノ粒子の細胞内取り込みは、標的化されていないポリマーナノ粒子のものより40~60倍高かった(図3~4)。CDP-RhoとLHRHの混合物は、CDP-Rhoの細胞内取り込みを増加させず;LHRH-CDP-Rhoと比較して、スクランブルLHRHをポリマーにコンジュゲートさせたとき、それらのポリマーナノ粒子の細胞内取り込みは大きく減少され;ならびにLHRHで標的化されたポリマーの細胞内取り込み増加は、4 で阻害された(図3)。

40

【0471】

細胞内取り込み率および細胞表面結合率は、CDP-Rhoの場合よりLHRH-CDP-Rhoの場合のほうがはるかに大きかったが、解離および/または再循環は減少され

50

た（図４）。

【０４７２】

LHRHで標的化されたCDPナノ粒子で処理した細胞が、標的化されていないナノ粒子より高い取り込みを示すことを、サイトメトリーによってさらに証明した（図５）。

【０４７３】

パルス・チェイス試験は、LHRH-CDP-Rhoの内在化が温度依存性であることを明示した。共焦点顕微鏡法により、LHRH-CDP-Rhoとリソトラッカーグリーンの実質的な共同在が観察された（図６）。

【０４７４】

結論

検査したCDPナノ粒子の細胞内取り込みは、LHRHとのコンジュゲーションによって大きく増進された。この特定の実施形態では、取り込みの増加が、ポリマーナノ粒子へのLHRHの共有結合での連結、およびLHRHとLHRH-受容体との特異的結合で観察された。また、内在化プロセスは、温度依存性であり、ならびにLHRHで標的化されたポリマーナノ粒子は、エンドサイトーシス経路に局在していた。これらの結果は、LHRH受容体などの対応するホルモン受容体を発現する細胞において、LHRHなどのホルモンを使用して、細胞中のCDPポリマーマイクロ粒子またはナノ粒子の細胞内濃度を上昇させることができることを示している。

【０４７５】

等価物

当業者は、本明細書に記載する化合物およびそれらの使用方法の非常に複数の等価物を認めるであろうし、または常例的実験のみを用いてそれらを突き止めることができるであろう。そのような等価物は、本発明の範囲内であると見なし、後続の特許請求の範囲に包含される。

本発明はまた、以下の項目を提供する。

（項目１）

自己環化性部分を含むテザーによってポリマーに共有結合で連結された治療薬を含む、ポリマーコンジュゲート。

（項目２）

前記テザーが、選択性決定部分をさらに含む、項目１に記載のポリマーコンジュゲート

（項目３）

前記ポリマーが、生体適合性ポリマーである、項目１～２のいずれか一項に記載のポリマーコンジュゲート。

（項目４）

前記選択性決定部分が、前記自己環化性部分と前記ポリマーの間の該自己環化性部分に結合している、項目２～３のいずれか一項に記載のポリマーコンジュゲート。

（項目５）

前記選択性決定部分が、該選択性決定部分と前記自己環化性部分との間の結合の開裂における選択性を促進する、項目２～４のいずれか一項に記載のポリマーコンジュゲート。

（項目６）

前記選択性決定部分と前記自己環化性部分との間の結合が、アミド、カルバメート、カーボネート、エステル、チオエステル、尿素、およびジスルフィド結合から選択される、項目２～５のいずれか一項に記載のポリマーコンジュゲート。

（項目７）

前記選択性決定部分と前記自己環化性部分との間の結合が、アミド、カルバメート、カーボネート、およびジスルフィド結合から選択される、項目２～６のいずれか一項に記載のポリマーコンジュゲート。

（項目８）

前記選択性決定部分が、該選択性決定部分と前記自己環化性部分との間の結合の酵素的

10

20

30

40

50

開裂を促進する、項目 2 ~ 7 のいずれか一項に記載のポリマーコンジュゲート。

(項目 9)

前記選択性決定部分が、カテプシンによる開裂を促進する、項目 2 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリマーコンジュゲート。

(項目 10)

前記選択性決定部分が、カテプシン B による開裂を促進する、項目 2 ~ 9 のいずれか一項に記載のポリマーコンジュゲート。

(項目 11)

前記選択性決定部分が、酸性条件下で該選択性決定部分と前記自己環化性部分との間の結合の開裂を促進する、項目 2 ~ 10 のいずれか一項に記載のポリマーコンジュゲート。

10

(項目 12)

前記選択性決定部分が、塩基性条件下で該選択性決定部分と前記自己環化性部分との間の結合の開裂を促進する、項目 2 ~ 10 のいずれか一項に記載のポリマーコンジュゲート。

(項目 13)

前記選択性決定部分が、ペプチドである、項目 2 ~ 12 のいずれか一項に記載のポリマーコンジュゲート。

(項目 14)

前記ペプチドが、ジペプチド、トリペプチドまたはテトラペプチドである、項目 13 に記載のポリマーコンジュゲート。

20

(項目 15)

前記ペプチドが、G F Y A、G F L G、G F A、G L A、A V A、G V A、G I A、G V L、G V F、A V F、K F および F K から選択される、項目 14 に記載のポリマーコンジュゲート。

(項目 16)

前記ペプチドが、G F Y A および G F L G から選択される、項目 15 に記載のポリマーコンジュゲート。

(項目 17)

前記ペプチドが、G F L G である、項目 16 に記載のポリマーコンジュゲート。

(項目 18)

前記選択性決定部分が、アミノアルキルカルボニルオキシアルキル部分である、項目 2 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリマーコンジュゲート。

30

(項目 19)

前記選択性決定部分と前記自己環化性部分との間の結合の開裂後に該自己環化性部分の環化が発生し、それによって前記治療薬を放出するように、該自己環化性部分が選択される、項目 2 ~ 18 のいずれか一項に記載のポリマーコンジュゲート。

(項目 20)

前記自己環化性部分の環化によって、5 または 6 員環が形成される、項目 19 に記載のポリマーコンジュゲート。

(項目 21)

前記 5 または 6 員環が、窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む複素環である、項目 20 に記載のポリマーコンジュゲート。

40

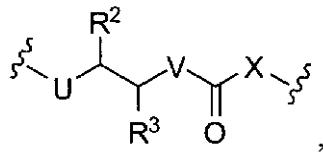
(項目 22)

前記複素環が、イミダゾリドンである、項目 21 に記載のポリマーコンジュゲート。

(項目 23)

前記自己環化性部分が、構造：

【化 7 1】



(式中、

Uは、NR¹およびSから選択され；

Xは、O、NR⁵、およびSから選択され；

Vは、O、SおよびNR⁴から選択され；

R²およびR³は、独立して、水素、アルキルおよびアルコキシから選択され；または

R²およびR³は、それらが連結されている炭素原子と一緒に、環を形成し；ならびに

R¹、R⁴およびR⁵は、独立して、水素およびアルキルから選択される)

を有する、項目1～22に記載のポリマーコンジュゲート。

(項目24)

Uが、NR¹であり、および/またはVが、NR⁴であり、ならびにR¹およびR⁴が、独立して、メチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルから選択される、項目23に記載のポリマーコンジュゲート。

(項目25)

R¹とR⁴の両方がメチルである、項目23～24のいずれか一項に記載のポリマーコンジュゲート。

(項目26)

R²とR³の両方が水素である、項目23～25のいずれか一項に記載のポリマーコンジュゲート。

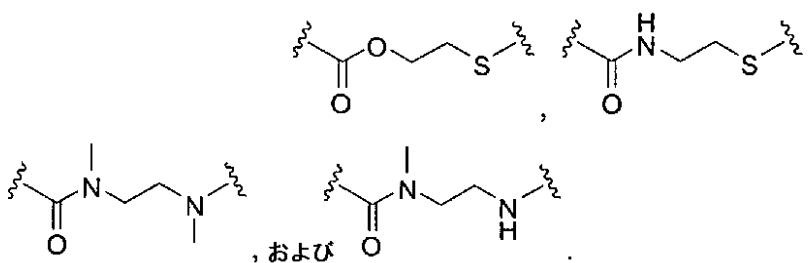
(項目27)

R²およびR³が、一緒に、-(CH₂)_n-となり、ここでのnが3または4である、項目23～25のいずれか一項に記載のポリマーコンジュゲート。

(項目28)

前記自己環化性部分が、

【化 7 2】



から選択される、項目1～23のいずれか一項に記載のポリマーコンジュゲート。

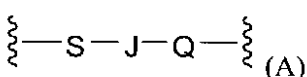
(項目29)

Uが、前記自己環化性部分に結合される、項目23～28のいずれか一項に記載のポリマーコンジュゲート。

(項目30)

前記選択性決定部分が、式A：

【化 7 3】



(式中、

10

20

30

40

50

S は、ジスルフィド結合の一部である硫黄原子であり；

J は、場合によっては置換されているヒドロカルビルである；および

Q は、O または NR^{13} であり、ここで R^{13} は、水素またはアルキルである）

によって表される、項目 2 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリマーコンジュゲート。

(項目 31)

J が、ポリエチレングリコール、ポリエチレン、ポリエステル、アルケニル、またはアルキルである、項目 30 に記載のポリマーコンジュゲート。

(項目 32)

J が、1 つ以上のメチレン基を含むヒドロカルビレン基を表し、ここで、1 つ以上のメチレン基が、基 Y により場合によっては置換されており（但し、いずれの Y 基も互いに隣接していないことを条件とする）、それぞれの Y が、それぞれの存在について独立して、置換もしくは非置換アリアル、ヘテロアリアル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、または $-\text{O}-$ 、 $\text{C}(=\text{X})$ （式中、X は、 NR^{30} 、O もしくは S である）、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ 、 $-\text{NR}^{30}-$ 、 $-\text{NR}_1\text{CO}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{30}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n-$ （式中、n は、0、1 もしくは 2 である）、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{NR}^{30}$ 、 $-\text{NR}^{30}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{30}$ 、 $-\text{NR}^{30}-\text{C}(\text{NR}^{30})-\text{NR}^{30}$ 、および $-\text{B}(\text{OR}^{30})-$ から選択され；ならびに R^{30} が、それぞれの存在について独立して、H または低級アルキルを表す、項目 30 に記載のポリマーコンジュゲート。

10

(項目 33)

J が、置換または非置換低級アルキレンである、項目 31 に記載のポリマーコンジュゲート。

20

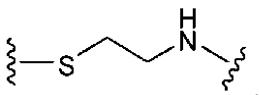
(項目 34)

J が、置換または非置換エチレンである、項目 33 に記載のポリマーコンジュゲート。

(項目 35)

前記選択性決定部分が、

【化 74】



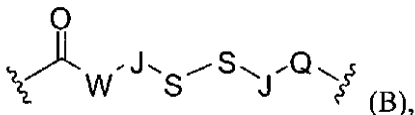
30

である、項目 34 に記載のポリマーコンジュゲート。

(項目 36)

前記選択性決定部分が、式 B：

【化 75】



(式中、

W は、 NR^{14} 、S、O から選択され；

40

J は、独立して、およびそれぞれの存在について、ヒドロカルビルまたはポリエチレングリコールであり；

S は、硫黄であり；

Q は、O または NR^{13} であり、ここで R^{13} は、水素またはアルキルであり；ならびに

R^{14} は、水素およびアルキルから選択される）

によって表される、項目 2 ~ 8 のいずれか一項に記載のポリマーコンジュゲート。

(項目 37)

J が、アリアル環を含む、項目 36 に記載のポリマーコンジュゲート。

(項目 38)

50

前記アリール環が、ベンゾ環である、項目 37 に記載のポリマーコンジュゲート。

(項目 39)

W および S が、前記アリール環上に 1, 2 - の関係にある、項目 38 に記載のポリマーコンジュゲート。

(項目 40)

前記アリール環が、アルキル、アルケニル、アルコキシ、アラルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CN$ 、アジド、 $-NR^X R^X$ 、 $-CO_2OR^X$ 、 $-C(O)-NR^X R^X$ 、 $-C(O)-R^X$ 、 $-NR^X-C(O)-R^X$ 、 $-NR^XSO_2R^X$ 、 $-SR^X$ 、 $-S(O)R^X$ 、 $-SO_2R^X$ 、 $-SO_2NR^X R^X$ 、 $-(C(R^X)_2)_n-O R^X$ 、 $-(C(R^X)_2)_n-NR^X R^X$ 、および $-(C(R^X)_2)_n-SO_2R^X$ で 10
場合によっては置換されており、ここで、 R^X が、それぞれの存在について独立して、H または低級アルキルであり、ならびに n が、それぞれの存在について独立して、0 ~ 2 の整数である、項目 36 ~ 39 のいずれか一項に記載のポリマーコンジュゲート。

(項目 41)

J が、独立して、およびそれぞれの存在について、ポリエチレングリコール、ポリエチレン、ポリエステル、アルケニル、またはアルキルである、項目 36 ~ 40 のいずれか一項に記載のポリマーコンジュゲート。

(項目 42)

J が、独立して、およびそれぞれの存在について、1 つ以上のメチレン基を含むヒドロカルビレン基を表し、ここで、1 つ以上のメチレン基が、基 Y により場合によっては置換 20
されており(但し、いずれの Y 基も互いに隣接していないことを条件とする)、それぞれの Y が、それぞれの存在について独立して、置換もしくは非置換アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、または $-O-$ 、 $C(=X)$ (式中、X は、 NR^{30} 、O もしくは S である)、 $-OC(O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-NR^{30}-$ 、 $-NR_1CO-$ 、 $-C(O)NR^{30}-$ 、 $-S(O)_n-$ (式中、 n は、0、1 もしくは 2 である)、 $-OC(O)-NR^{30}$ 、 $-NR^{30}-C(O)-NR^{30}-$ 、 $-NR^{30}-C(NR^{30})-NR^{30}-$ 、および $-B(OR^{30})-$ から選択され; ならびに R^{30} が、それぞれの存在について独立して、H または低級アルキルを表す、項目 36 ~ 40 の 30
いずれか一項に記載のポリマーコンジュゲート。

(項目 43)

J が、独立して、およびそれぞれの存在について、置換または非置換低級アルキレンである、項目 36 ~ 42 にいずれかに記載のポリマーコンジュゲート。

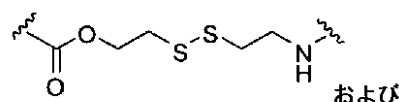
(項目 44)

J が、独立して、およびそれぞれの存在について、置換または非置換エチレンである、項目 43 に記載のポリマーコンジュゲート。

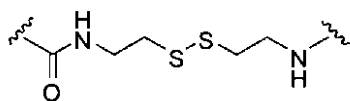
(項目 45)

前記選択性決定部分が、

【化 76】



40



から選択される、項目 36 に記載のポリマーコンジュゲート。

(項目 46)

前記選択性決定部分が、構造：

【化 77】



(式中、

Ar は、置換または非置換ベンゾ環であり；

J は、場合によっては置換されているヒドロカルビルであり；および

Q は、O または NR^{1-3} であり、ここで R^{1-3} は、水素またはアルキルである)

10

を有する、項目 36 に記載のポリマーコンジュゲート。

(項目 47)

Ar が、非置換である、項目 46 に記載のポリマーコンジュゲート。

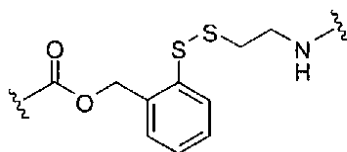
(項目 48)

Ar が、1, 2 - ベンゾ環である、項目 47 に記載のポリマーコンジュゲート。

(項目 49)

前記選択性決定部分が、

【化 78】



20

である、項目 48 に記載のポリマーコンジュゲート。

(項目 50)

前記ポリマーが、シクロデキストリン、クラウンエーテル、環状オリゴペプチド、クリプタンドもしくはクリプタート、カリクスアーレン、キャピタンド、またはこれらの任意の組み合わせから選択される複数の環状部分を含む、項目 1 ~ 49 のいずれか一項に記載のポリマーコンジュゲート。

(項目 51)

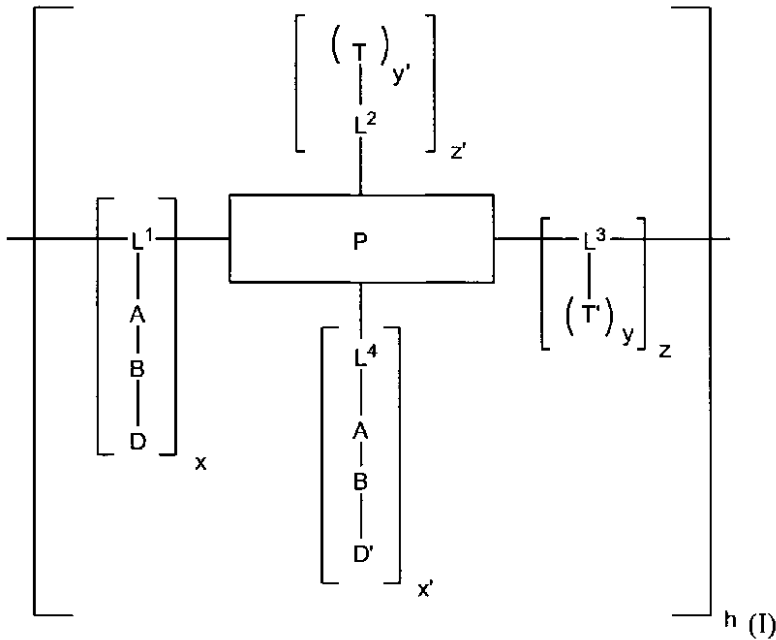
30

前記ポリマーが、シクロデキストリンを含む、項目 50 に記載のポリマーコンジュゲート。

(項目 52)

式 I の構造：

【化 7 9】



10

(式中、

20

Pは、モノマー部分であり；

Aは、それぞれの存在について独立して、選択性決定部分または直接結合であり；

Bは、それぞれの存在について独立して、自己環化性部分であり；

L¹、L²、L³およびL⁴は、それぞれの存在について独立して、リンカー基であり

；

DおよびD'は、独立して、治療薬またはそのプロドラッグであり；

TおよびT'は、独立して、標的化リガンドまたはその前駆体であり；

yおよびy'は、独立して、1～10の整数であり；

x、x'、zおよびz'は、独立して、0～10の整数であり；ならびに

hは、2～30、000の整数であり；

30

この場合、xまたはx'いずれかの少なくとも一方の存在は、0より大きい整数である

)

を有する、項目1に記載のポリマーコンジュゲート。

(項目53)

Aが、選択性決定部分である、項目52に記載のポリマーコンジュゲート。

(項目54)

L¹、L²、L³およびL⁴が、独立して、アルキル鎖、ポリエチレングリコール(PEG)鎖、ポリコハク酸無水物、ポリ-L-グルタミン酸、ポリ(エチレンイミン)、オリゴ糖、およびアミノ酸鎖から選択される、項目52～53のいずれか一項に記載のポリマーコンジュゲート。

40

(項目55)

L¹、L²、L³およびL⁴のいずれかが、独立してアルキル鎖であり、ここで1つ以上のメチレン基が基Yにより場合によっては置換されており(但し、いずれのY基も互いに隣接していないことを条件とする)、それぞれのYが、それぞれの存在について独立して、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、ヘテロシクリル、または-O-、C(=X)(式中、Xは、NR¹、OもしくはSである)、-OC(O)-、-C(=O)O、-NR¹-、-NR¹CO-、-C(O)NR¹-、-S(O)_n- (式中、nは、0、1もしくは2である)、-OC(O)-NR¹、-NR¹-C(O)-NR¹-、-NR¹-C(NR¹)-NR¹-、および-B(OR¹)-から選択され；ならびにR¹は、それぞれの存在について独立して、Hまたは低級アルキルである、項目52～54のい

50

ずれか一項に記載のポリマーコンジュゲート。

(項目56)

前記選択性決定部分が、該選択性決定部分と前記自己環化部分との間の結合の開裂における選択性を促進するように、Aが選択される、項目52～55のいずれか一項に記載のポリマーコンジュゲート。

(項目57)

AとBの間の結合が開裂されると、Bが自己環化して前記治療薬を放出することができる、項目52～56のいずれか一項に記載のポリマーコンジュゲート。

(項目58)

前記ポリマーが、シクロデキストリン、クラウンエーテル、環状オリゴペプチド、クリプタンドもしくはクリプタート、カリクスアーレン、キャピタンド、またはこれらの任意の組み合わせから選択される複数の環状部分を含む、項目52～57のいずれか一項に記載のポリマーコンジュゲート。

10

(項目59)

前記ポリマーが、シクロデキストリンを含む、項目52～58のいずれか一項に記載のポリマーコンジュゲート。

(項目60)

前記治療薬が、小分子である、項目52～59のいずれか一項に記載のポリマーコンジュゲート。

(項目61)

前記治療薬が、アミノ、ヒドロキシル、またはチオール基を含有する、項目52～60のいずれか一項に記載のポリマーコンジュゲート。

20

(項目62)

前記治療薬が、前記アミノ、ヒドロキシル、またはチオール基によって自己環化性の基に連結されている、項目61に記載のポリマーコンジュゲート。

(項目63)

前記治療薬が、ヒドロキシル基によって前記自己環化性の基に連結されている、項目62に記載のポリマーコンジュゲート。

(項目64)

前記治療薬が、エトポシドである、項目52～63のいずれか一項に記載のポリマーコンジュゲート。

30

(項目65)

前記治療薬が、ツブリシン、またはその類似体もしくは誘導体である、項目52～63のいずれか一項に記載のポリマーコンジュゲート。

(項目66)

前記治療薬が、エポチロン、またはその類似体もしくは誘導体である、項目52～63のいずれか一項に記載のポリマーコンジュゲート。

(項目67)

Tがホルモンである、項目52～66のいずれか一項に記載のポリマーコンジュゲート。

40

(項目68)

前記ホルモンが、エンドサイトーシスを助長する、項目67に記載のポリマーコンジュゲート。

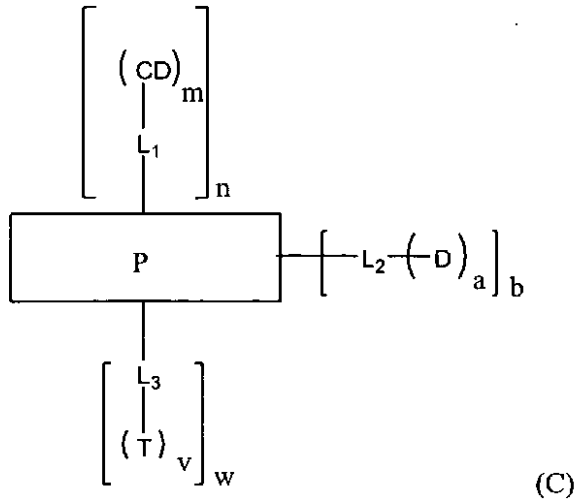
(項目69)

前記ホルモンが、黄体化ホルモン放出ホルモン(LHRH)である、項目67に記載のポリマーコンジュゲート。

(項目70)

式C:

【化 8 0】



10

(式中、

P は、ポリマー鎖を表し；

CD は、環状部分を表し；

L_1 、 L_2 および L_3 は、それぞれの存在について独立して、非存在である場合もあり、またはリンカー基を表す場合もあるが、但し、 L_2 の複数の存在が、生物学的な条件下で開裂可能なリンカーを表すことを条件とし；

20

D は、それぞれの存在について独立して、エトポシド、ツブリン、エポチロン、またはそれらの類似体もしくは誘導体から選択され；

T は、それぞれの存在について独立して、標的化リガンドまたはその前駆体を表し；

a、m および v は、それぞれの存在について独立して、1 ~ 10 の範囲の整数を表し；

n および w は、それぞれの存在について独立して、0 ~ 約 30, 000 の範囲の整数を表し；ならびに

b は、1 ~ 約 30, 000 の範囲の整数を表し；

この場合、P は該ポリマー鎖にシクロデキストリン部分を含むか、または n は少なくとも 1 である)

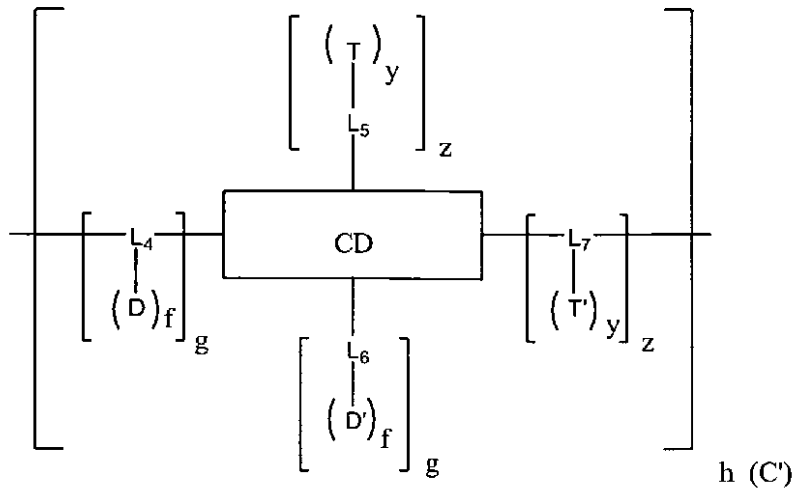
30

によって表される、化合物。

(項目 7 1)

式 C' :

【化 8 1】



40

(式中、

50

C Dは、シクロデキストリン部分、またはその誘導体を表し；

L₄、L₅、L₆およびL₇は、それぞれの存在について独立して、非存在である場合もあり、またはリンカー基を表す場合もあり；

DおよびD'は、それぞれの存在について独立して、エトポシド、ツブリシン、エポチロン、またはそれらの類似体もしくは誘導体から選択され；

TおよびT'は、それぞれの存在について独立して、同じまたは異なる標的化リガンドまたはその前駆体を表し；

fおよびyは、それぞれの存在について独立して、1～10までの範囲の整数を表し；

gおよびzは、それぞれの存在について独立して、0～10までの範囲の整数を表し；

ならびに

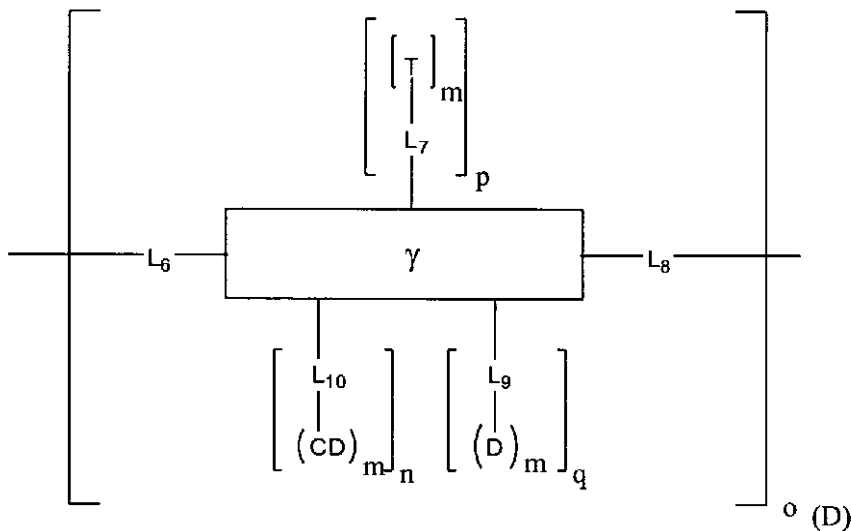
hは、2～30，000の整数である）

によって表される、項目70に記載の化合物。

(項目72)

式D：

【化82】



(式中、

は、シクロデキストリン部分を含むポリマーのモノマーユニットを表し；

Tは、それぞれの存在について独立して、標的化リガンドまたはその前駆体を表し；

L₆、L₇、L₈、L₉およびL₁₀は、それぞれの存在について独立して、非存在である場合もあり、またはリンカー基を表す場合もあり；

C Dは、それぞれの存在について独立して、シクロデキストリン部分、またはその誘導体を表し；

Dは、それぞれの存在について独立して、エトポシド、ツブリシン、エポチロン、またはそれらの類似体もしくは誘導体から選択され；

mは、それぞれの存在について独立して、1～10の範囲の整数を表し；

oは、2～30，000の整数であり；ならびに

p、nおよびqは、それぞれの存在について独立して、0～10の範囲の整数を表し；

この場合、Dは、それぞれ、前記化合物中に少なくとも1回は存在する）

によって表される、項目70に記載の化合物。

(項目73)

式C：

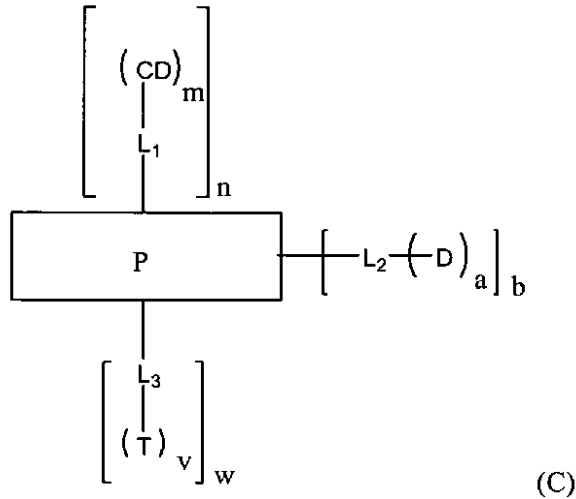
10

20

30

40

【化 8 3】



10

(式中、

Pは、ポリマー鎖を表し；

CDは、シクロデキストリン部分を表し；

L_2 は、それぞれの存在について独立して、非存在である場合もあり、またはリンカー基を表す場合もあり（この場合、1つ以上の存在について、 L_2 は、ホスフェート基を含むリンカー基である）；

L_1 および L_3 は、それぞれの存在について独立して、非存在である場合もあり、またはリンカー基を表す場合もあり；

Dは、それぞれの存在について独立して、治療薬またはそのプロドラッグを表し；

Tは、それぞれの存在について独立して、標的化リガンドまたはその前駆体を表し；

a、mおよびvは、それぞれの存在について独立して、1～10の範囲の整数を表し；

nおよびwは、それぞれの存在について独立して、0～約30,000の範囲の整数を表し；ならびに

bは、1～約30,000の範囲の整数を表し；

30

この場合、Pは該ポリマー鎖にシクロデキストリン部分を含むか、またはnは少なくとも1であり、および

複数の治療薬またはそれらのプロドラッグが、開裂可能な連結機構によって該ポリマー鎖に共有結合で連結されている）

によって表される化合物。

(項目74)

前記連結機構が、生物学的な条件下で開裂可能である、項目73に記載の化合物。

(項目75)

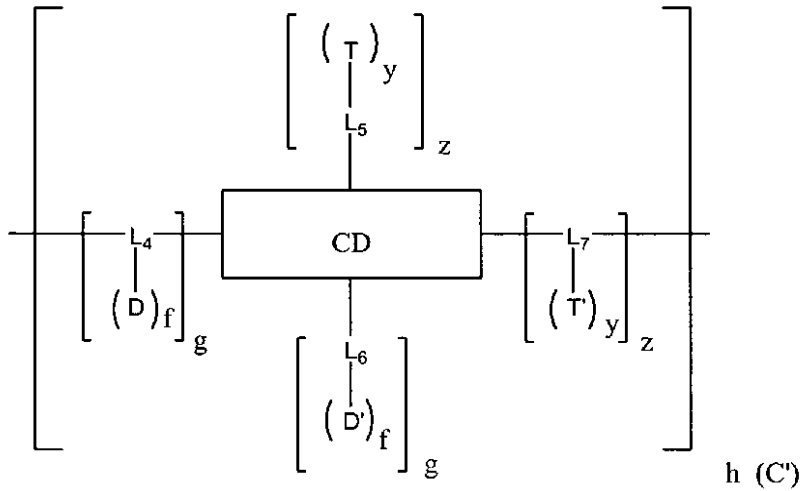
複数の存在について、 L_2 が、ホスフェート基を含むリンカー基である、項目73～74のいずれか一項に記載の化合物。

40

(項目76)

式C'：

【化 8 4】



10

20

30

40

50

(式中、

CDは、シクロデキストリン部分、またはその誘導体を表し；

L₄およびL₆は、それぞれの存在について独立して、非存在である場合もあり、またはリンカー基を表す場合もあり（この場合、1つ以上の存在について、L₄またはL₆は、ホスフェート基を含むリンカー基である）；

L₅およびL₇は、それぞれの存在について独立して、非存在である場合もあり、またはリンカー基を表す場合もあり；

DおよびD'は、それぞれの存在について独立して、同じまたは異なる治療薬またはそのプロドラッグを表し；

TおよびT'は、それぞれの存在について独立して、同じまたは異なる標的化リガンドまたはその前駆体を表し；

fおよびyは、それぞれの存在について独立して、1～10までの範囲の整数を表し；

gおよびzは、それぞれの存在について独立して、0～10までの範囲の整数を表し；

ならびに

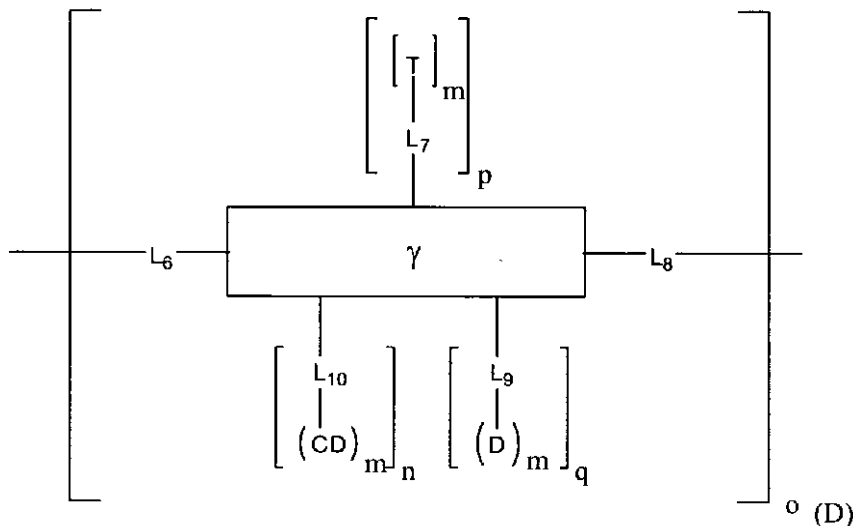
hは、2～30, 000の整数である）

によって表される、項目73～75のいずれか一項に記載の化合物。

(項目77)

式D：

【化 8 5】



(式中、

は、ポリマーのモノマーユニットを表し；

Tは、それぞれの存在について独立して、標的化リガンドまたはその前駆体を表し；

L₆、L₇、L₈およびL₁₀は、それぞれの存在について独立して、非存在である場合もあり、またはリンカー基を表す場合もあり；

L₉は、それぞれの存在について独立して、非存在である場合もあり、またはリンカー基を表す場合もあり（この場合、1つ以上の存在について、L₉は、ホスフェート基を含むリンカー基である）；

CDは、それぞれの存在について独立して、シクロデキストリン部分、またはその誘導体を表し；

Dは、それぞれの存在について独立して、治療薬またはそのプロドラッグ形を表し；

mは、それぞれの存在について独立して、1～10の範囲の整数を表し；

oは、2～30，000の整数であり；ならびに

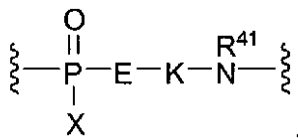
p、nおよびqは、それぞれの存在について独立して、0～10の範囲の整数を表し；

この場合、CDおよびDは、それぞれ、前記化合物中に少なくとも1回は存在する）によって表される、項目73～75のいずれか一項に記載の化合物。

（項目78）

前記治療薬またはそのプロドラッグを前記ポリマーに接続する少なくとも1つのリンカーが、式：

【化86】



（式中、

Pは、リンであり；

Oは、酸素であり；

Eは、酸素またはNR⁴⁰を表し；

Kは、ヒドロカルビルを表し；

Xは、OR⁴²またはNR⁴³R⁴⁴から選択され；ならびに

R⁴⁰、R⁴¹、R⁴²、R⁴³、およびR⁴⁴は、独立して、水素または場合によっては置換されているアルキルを表す）

によって表される基を含む、項目70～77のいずれか一項に記載の化合物。

（項目79）

Eが、NR⁴⁰であり、R⁴⁰が、水素である、項目78に記載の化合物。

（項目80）

Kが、低級アルキレンである、項目78～79のいずれか一項に記載の化合物。

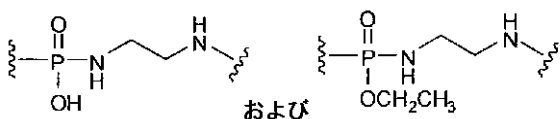
（項目81）

Kが、エチレンである、項目78～80のいずれか一項に記載の化合物。

（項目82）

少なくとも1つのリンカーが、

【化87】



から選択される基を含む、項目78～81のいずれか一項に記載の化合物。

（項目83）

Xが、OR⁴²である、項目82に記載の化合物。

（項目84）

10

20

30

40

50

上記リンカーが、上記治療薬に、該治療薬上のヒドロキシル基によって接続される、項目70～83のいずれか一項に記載の化合物。

(項目85)

上記ヒドロキシル基が、フェノール性ヒドロキシル基である、項目84に記載の化合物

【 図 1 】

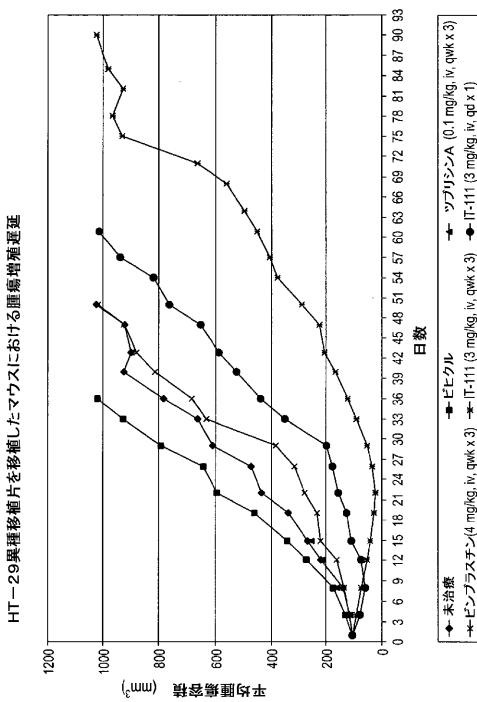


Figure 1

【 図 2 】

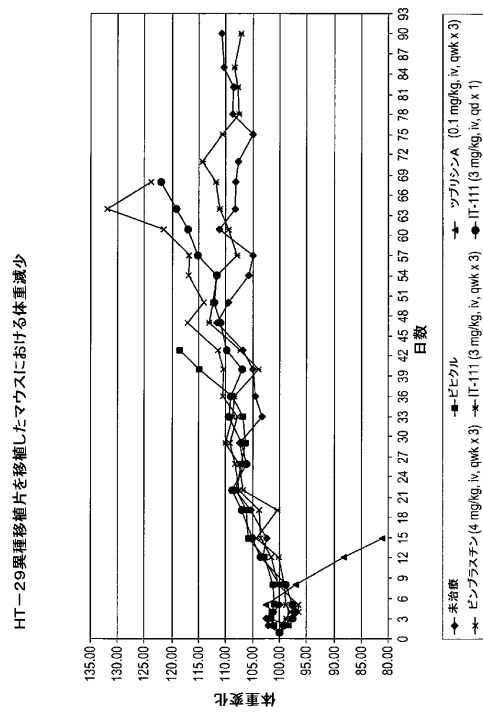


Figure 2

【 図 3 】

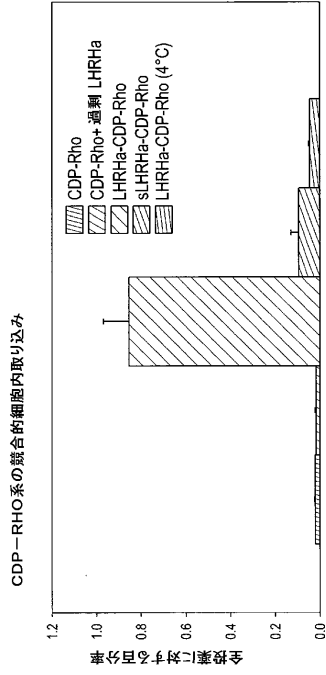


Figure 3

【 図 4 】

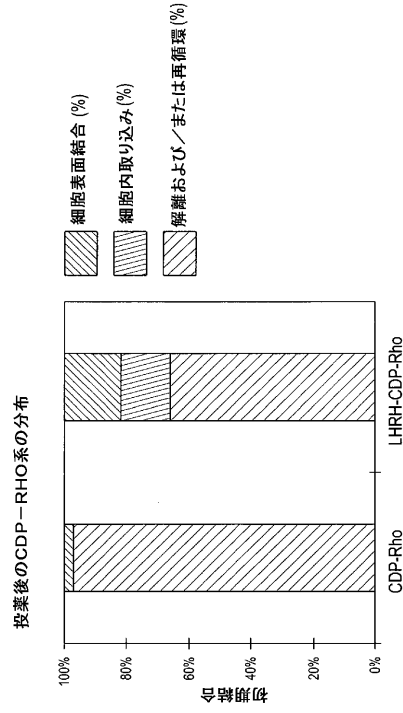


Figure 4

【 図 5 】

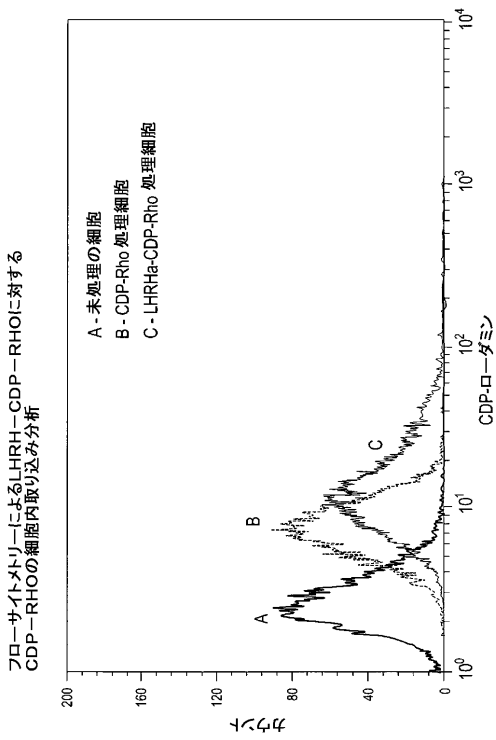
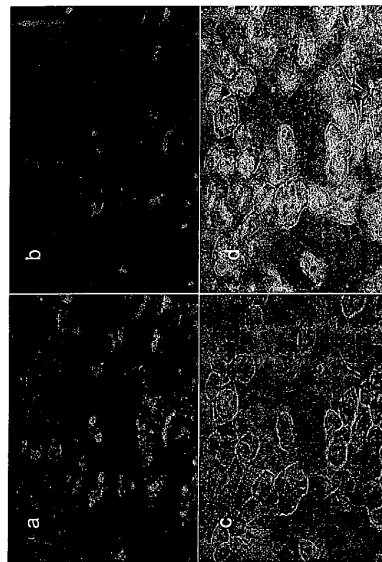


Figure 5

【 図 6 】

Figure 6. LHRH-CDP-Rhoとリトラックカーグリンの共局在



フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 3
A 6 1 P 1/08 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 17/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/08	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 7/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 9/08 (2006.01)	A 6 1 P 7/10	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/08	
A 6 1 P 11/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	1 0 1
A 6 1 P 5/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/14	
A 6 1 P 19/08 (2006.01)	A 6 1 P 5/00	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 21/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 21/02	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 9/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 K 47/42 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 P 9/06	
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/42	
A 6 1 K 47/40 (2006.01)	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 31/7048 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 31/427 (2006.01)	A 6 1 K 47/40	
C 0 8 L 5/16 (2006.01)	A 6 1 K 31/7048	
	A 6 1 K 31/427	
	C 0 8 L 5/16	

- (72)発明者 マーク イー . デイビス
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 1 0 5 , パサディナ , ラグーナ ロード 5 7 5
- (72)発明者 ジュンヨン ホワン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 3 2 5 , ノースリッジ , メリディー ストリート 1
7 7 4 0 , ユニット 1 4
- (72)発明者 キー ティアンイー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 0 0 6 , アルカディア , ボニータ ストリート 3 8
, ユニット ビー
- (72)発明者 ジン - ジュー リム
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 2 , サン ディエゴ , レボン ドライブ 3 4 2
5 , アpartment 9 1 5
- (72)発明者 トーマス シュループ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 2 1 4 , ラ クレセンタ , ヘモサ アベニュー 3 0
3 0

Fターム(参考) 4C076 CC01 CC04 CC07 CC09 CC11 CC15 CC16 CC17 CC18 CC27
CC29 CC30 CC32 CC35 EE03 EE23 EE24 EE39 EE41 EE59
FF68
4C084 AA17 AA27 MA05 NA10 ZA012 ZA022 ZA042 ZA052 ZA062 ZA072
ZA122 ZA182 ZA362 ZA382 ZA392 ZA422 ZA622 ZA702 ZA712 ZA832
ZA892 ZA942 ZA962 ZB082 ZB112 ZB262 ZB332 ZB352 ZC032 ZC422
4C086 AA01 AA02 BC82 CA01 EA11 GA07 GA10 MA02 MA05 NA10
ZA01 ZA02 ZA04 ZA05 ZA06 ZA07 ZA12 ZA18 ZA36 ZA38
ZA39 ZA42 ZA62 ZA70 ZA71 ZA83 ZA89 ZA94 ZA96 ZB08
ZB11 ZB26 ZB33 ZB35 ZC03 ZC42
4J002 AB051 GB04

【外国語明細書】

2014051527000001.pdf